

**S C O A L A P O S T L I C E A L A
D I M I T R I E C A N T E M I R
T G - M U R E S**

I O A N R A D

**FARMACOLOGIE GENERALA
S U P O R T D E C U R S
(t e o r i e s i l a b o r a t o r
t e h n o l o g i c - A M F I)**

2 0 0 8

CAPITOLUL I

INTRODUCERE ÎN FARMACOLOGIE

1.1. Generalități

1.1.1. Definiție

Farmacologia este știința care studiază diferite aspecte legate de medicament, ca: originea, compoziția, proprietățile fizico-chimice, traseul S.M.(substanțe medicamentoase) de la ingerare până la eliminare, efectele farmacodinamice, indicații terapeutice, reacții adverse, contraindicații, cât și alte aspecte legate de farmacografie și manipularea medicamentului.

Etimologic: cuvântul *farmacologie* derivă de la cuvintele din limba greacă:

- *pharmacon* = medicament, leac, remediu etc.
- *logos* = știință, învățătură

1.1.2. Istoric

Interesul pentru tratarea diferitelor afecțiuni a fost cunoscut din cele mai vechi timpuri. Timp de milenii, actul terapeutic se baza pe empirism. Ideea obținerii principiului activ dintr-un produs vegetal, substanță responsabilă de efectul farmacodinamic a apărut în perioada experimentală și a fost emisă pentru prima dată de Paracelsius (sec. XV-XVI d. Hristos). După această perioadă a urmat perioada științifică, în care s-a dezvoltat în mod deosebit: chimia, industria chimică, sintetizându-se noi substanțe chimice, astfel încâtă problemele legate de medicament s-au pus într-o nouă conjunctură. Preocuparea inițială a fost obținerea unor produse tipizate bine dozate, cu fișe tehnice de preparare și control bine puse la punct. O deosebită dezvoltare în domeniul medical și farmaceutic a avut loc începând cu secolul XIX. În decada a VI-a a secolului XX au apărut multe medicamente noi. O parte din aceste medicamente, nefiind studiate corespunzător, au dat reacții adverse nebanuite. Ca urmare acestui fapt, se dezvoltă noi ramuri ale

farmacologiei, și anume: farmacocinetica, farmacodinamia, farmacotoxicologia, farmacoeconomie, fiziologia etc., cât și o nouă disciplină de graniță între tehnologia farmaceutică și farmacologie, disciplină numită *Biofarmacia* (1961). Odată cu dezvoltarea intensă a științelor biologice (mai ales în ultimii 15 ani) a avut loc o dezvoltare deosebită a farmacologiei, atât din punct de vedere al ramurilor cu caracter fundamental, cât și a celor cu aspect aplicativ. Astfel, mai ales în ultimii ani, s-au pus la punct o serie de aspecte legate de farmacologia generală, disciplină care împărțită în mai multe ramuri, fiecare din ele studiind aspecte importante atât cu caracter fundamental cât și aplicativ.

1.1.3. Ramurile farmacologiei

Ramurile farmacologiei sunt împărțite în două categorii:

1.1.3.1. Ramuri cu caracter fundamental

Din acest grup fac parte următoarele ramuri:

a. Farmacocinetica

Această ramură studiază traseul medicamentului în organism de la ingerare până la eliminare. În cadrul acestui traseu sunt evaluate aspecte calitative și cantitative legate de medicament, aspecte dependente de doză, calea de administrare, și anume: absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentului din organism.

b. Farmacodinamia

Studiază mecanismele de acțiune și efectele substanțelor medicamentoase la diferite niveluri: molecular, celular, organ, țesut sau la scara întregului organism.

c. Farmacotoxicologia

Este ramura farmacologiei care studiază reacțiile adverse ale medicamentelor cât și aspecte legate de farmacodependență, intoxicații acute, cronice etc.

1.1.3.2. Ramuri cu caracter aplicativ

a. Farmacoterapia [22]

Este știința care studiază utilizarea terapeutică a medicamentelor cu scop: profilactic, curativ (ameliorarea și vindecarea bolilor) și cu scop investigațional (pentru explorări funcționale).

Farmacoterapia sau terapia cu medicamente se împarte în funcție de concepția terapeutică în:

- *alopată*, care se bazează pe principiul lui Hipocrates *contraria contrariis curantur*;
- și *homeopată*, care utilizează principiul lui Hipocrates *similia similibus curantur*.

În afară de terapia cu medicamente, se mai utilizează și alte tipuri de terapie, ca de exemplu:

- *fizioterapie*, terapia care utilizează diferite modalități terapeutice, ca de exemplu: masajul, electroterapie, balneoterapie etc.;
- *dietoterapie*, terapia care se bazează pe un anumit regim alimentar esențial pentru sănătatea organismului;
- *crenoterapie*, terapia cu ape minerale;
- *igienoterapie*, modalitate care are la bază un mod de viață echilibrat, ordonat etc.

În funcție de efectul farmacodinamic urmărit sau filozofia aplicată în tratamentul unei suferințe, există următoarele *tipuri de farmacoterapie*:

- *etiotropă*, farmacoterapie care se adresează bolii;
- *simptomatică*, farmacoterapie care se adresează simptomelor bolii;
- *patogenă*, farmacoterapie care se adresează mecanismelor fiziopatologice ale boli;
- și *de substituție*, farmacoterapie prin care se substituie o substanță biogenă carențială.

Din punct de vedere farmacoterapic, medicamentele se clasifică în următoarele grupe:

- medicamente care acționează în anumite dereglări fiziopatologice (aproximativ 2/3 din totalul medicamentelor);
- medicamente care combat agenții patogeni (antibiotice, chimioterapice etc.);
- medicamente care înlocuiesc produse carențiale din organism;
- medicamente utilizate în explorări funcționale.

b. Farmacoepidemiologia

Această ramură a farmacologiei studiază contraindicațiile, precauțiile și posibilele interacțiuni medicamentoase.

c. Farmacografia

Studiază formele farmaceutice, dozele, modul de administrare, cât și modalitățile de prescriere și respectiv eliberare a medicamentelor din farmacie.

1.1.3.3. Alte ramuri ale farmacologiei

a. Farmacologia experimentală

Studiază diferite aspecte legate de substanțe medicamentoase mai vechi sau substanțe medicamentoase noi introduse în terapie. Studiile substanțelor amintite se efectuează pe animale de experiență sau pe organe izolate.

b. Farmacologia clinică

Studiază efectele diferitelor substanțe medicamentoase care au depășit faza experimentală de laborator. Studiile se realizează pe subiecți umani în condițiile consimțământului informat.

c. Farmacogenetica

Această ramură studiază modul în care substanța medicamentoasă administrată interferează cu genotipul uman.

d. Cronofarmacologia

Studiază modul în care momentul administrării din zi poate influența efectul farmacodinamic.

e. Farmacocibernetica

Studiază modul în care o substanță medicamentoasă interferează cu mecanismele cibernetice complexe care reglează activitatea organismului uman.

f. Gerontofarmacologia

Studiază anumite particularități specifice persoanelor în vârstă privitoare la administrarea medicamentelor.

g. Farmacologia informațională

Studiază aspecte complexe legate de capacitatea unei substanțe medicamentoase de a produce un efect farmacodinamic dependent de informația pe care o poartă, informație care are ca suport structura chimică a substanței respective.

h. Farmacologie fundamentală

Studiază mecanismele complexe care au loc la nivel molecular și celular în urma cărora rezultă efecte farmacodinamice manifestate la nivelul organelor, aparatelor, țesuturilor, sistemelor sau chiar la scara întregului organism.

1.2. Noțiuni generale despre medicament. Substanță medicamentoasă. Formă farmaceutică

1.2.1. Definiție

Substanța medicamentoasă este o structură chimică capabilă să producă un efect farmacodinamic.

Forma farmaceutică este modul de prezentare a unei substanțe medicamentoase asociată cu substanțe auxiliare potrivite cu scopul de a fi administrată pe o anumită cale în interes terapeutic.

Medicamentul este o substanță medicamentoasă, o formă farmaceutică sau un produs tipizat care se poate administra în interes terapeutic după o anumită posologie.

Din punct de vedere chimic, medicamentul nu se poate delimita net de alte substanțe cu semnificație biologică, ca de exemplu de:

- aminoacizi, glucide, săruri minerale și alte componente ale alimentelor care se folosesc uneori ca medicamente;
- substanțe biologice endogene cum sunt: hormonii, enzimele, diferiți mediatori chimici care se utilizează uneori ca medicamente.

Un alt aspect care trebuie luat în calcul în cazul medicamentelor este *doza* care poate să producă un efect farmacodinamic. La doze mari, medicamentele pot deveni toxice. Substanțele toxice sunt produse cu scopul de a provoca tulburări funcționale sau chiar moartea organismului după administrare. Ținând cont de acest aspect, administrarea medicamentelor necesită o atenție deosebită.

1.2.2. Efectul farmacologic al medicamentelor

Efectul farmacologic reprezintă ansamblul de modificări produse de o substanță medicamentoasă după pătrunderea acesteia în organism. Pentru a rezulta un efect farmacologic dorit, farmaconul trebuie să îndeplinească câteva condiții, și anume:

a. Să posede anumite *proprietăți* pentru a reacționa cu o structură fiziologică. Acest deziderat este dependent de structura chimică a substanței medicamentoase (nucleu+grupare funcțională).

b. Asigurarea unei concentrații terapeutice la locul de acțiune a farmaconului.

Pentru atingerea concentrației terapeutice sunt importante, pe lângă alegerea corectă a căii de administrare, și alte proprietăți ale substanței medicamentoase, ca de exemplu:

b.1. *Solubilitatea* (lipo- și hidrosolubilitatea). Această proprietate este dependentă atât de structura nucleului de bază, cât și de diferenții substituenți grefați pe acest nucleu. Prezența grupărilor nepolare favorizează lipofilia, iar prezența grupărilor polare favorizează hidrofilia. Majoritatea substanțelor medicamentoase sunt electroliți slabi, având în moleculă atât grupări hidrofile, cât și lipofile în procente variabile și dependent de compusul respectiv. În funcție de acest procent pentru fiecare substanță este caracteristic un coeficient de partiție lipide/apă.

b.2. *Coeficientul de partiție* este reprezentat de raportul concentrației substanței medicamentoase obținut în două lichide nemiscibile, un lichid nepolar (solvent organic) și un lichid polar (o soluție apoasă tampon cu pH=7,4), în urma agitării acestora cu lichidele menționate. Pentru a fi facilitat transferul prin membranele biologice, este foarte important ca substanța medicamentoasă să aibă un coeficient de repartiție în favoarea lipofiliei.

b.3. *Constanta de ionizare* (pK_a). Acest parametru este caracteristic fiecărei substanțe medicamentoase și influențează hotărâtor transferul acestora prin membranele biologice. Forma disociată (ionizată) este mai hidrosolubilă, iar forma nedisociată este mai liposolubilă. Moleculele disociate în ioni nu traversează membranele biologice prin difuziune simplă

b.4. *Legarea* de structuri biologice cu rol de căraș sau complexarea, sunt de asemenea, aspecte de importanță deosebită pentru transferul substanțelor prin membranele biologice.

b.5. *Masa moleculară*. Acest parametru este specific fiecărei substanțe medicamentoase și influențează caracteristicile farmacocinetice. Moleculele mici și solubile în apă pot penetra prin membranele biologice la nivelul porilor apoși dacă dimensiunea acestora nu depășește diametrul porilor (de aproximativ 8 μ m).

1.3. Etapele parcurse de medicament de la administrare până la eliminarea din organism

În cadrul acestui traseu pot fi evidențiate trei faze importante care, într-o oarecare măsură, se pot desfășura simultan, și anume:

a. Faza farmaceutică

Această fază se desfășoară la locul de administrare și cuprinde următoarele etape:

- *eliberarea substanței* medicamentoase din forma farmaceutică;
- și *dizolvarea substanței* în lichidele biologice existente la locul administrării, astfel ca substanța să poată fi absorbită sistemic.

În cadrul acestei faze, substanța medicamentoasă este disponibilizată din formă și pusă la dispoziția organismului pentru a fi absorbită pe o anumită cale de administrare.

b. Faza farmacocinetică (ADME)

Această fază cuprinde următoarele etape:

- *absorbția* (transferul substanței medicamentoase în mediul intern);
- *distribuția* (transferul substanței medicamentoase din compartimentul central în alte compartimente hidrice);
- *metabolizarea* (biotransformarea substanțelor medicamentoase);
- *eliminarea* substanțelor medicamentoase sau a metaboliților din organism.

Faza farmacocinetică prin fazele prezentate descriu traseul pe care substanța medicamentoasă îl parcurge în organism, de la absorbție până la eliminare.

c. *Faza farmacodinamică*

Această fază cuprinde următoarele etape: fixarea, interacțiunea farmaconului sau a produsului de metabolizare cu structura receptoare și producerea efectului farmacodinamic.

C A P I T O L U L II

NOȚIUNI DE BIOFARMACIE

2.1. Generalități

De importanță deosebită pentru tehnologia farmaceutică a fost dintotdeauna obținerea de forme farmaceutice capabile de a produce un efect terapeutic dorit și cu efecte adverse absente sau minime.

Desigur, unul dintre aspectele primordiale era obținerea de forme care să cedeze substanța medicamentoasă în cantități cât mai mari și cu viteză rapidă.

Deși aceste deziderate erau cerințe de importanță tehnologică și terapeutică, totuși aceste aspecte au fost înțelese deficitar până la începutul celei de a doua jumătăți a secolului XX, perioadă până la care obținerea unor preparate de calitate, corect dozate, răspunzând exigențelor impuse de Farmacopeei sau alte norme de fabricare era dezideratul suprem, iar urmărirea eficienței terapeutice era considerată o problemă de cercetare.

Dezvoltarea științelor farmaceutice, dezvoltarea cercetării și tehnologiei farmaceutice a dus la apariția unor noi ramuri în cadrul farmacologiei ca de exemplu: farmacocinetica, farmacotoxicologia, farmacoepidemiologia etc.

Observarea diferențelor între forme farmaceutice cu același conținut de substanță activă a condus la apariția unei științe noi în anul 1961, știință numită *Biofarmacia*. Această știință a fost fondată de J.G. Wagner.

Biofarmacia studiază:

- relațiile dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și ale formelor farmaceutice, pe de o parte, și efectul farmacodinamic rezultat, pe de altă parte;
- cât și factorii fiziologici și fiziopatologici, care pot influența efectul terapeutic.

Pentru a caracteriza diferitele forme farmaceutice, s-a introdus în literatura de specialitate o noțiune nouă, și anume *biodisponibilitatea*.

2.2. Biodisponibilitatea medicamentelor

2.2.1. Definiție

Organizații de prestigiu pe plan mondial definesc biodisponibilitatea în următoarele moduri:

- Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S) definește biodisponibilitatea ca fiind cantitatea de substanță activă care este absorbită de la locul de acțiune și ajunge în circulația sistemică.
- Organizația Food & Drug Administration (F.D.A) definește biodisponibilitatea ca fiind cantitatea de substanță medicamentoasă eliberată din forma farmaceutică care este absorbită, ajunge la locul de acțiune și exercită efectul farmacodinamic [9].
- Organizația *American Pharmaceutical Association (A.P.A)* definește biodisponibilitatea ca fiind cantitatea de substanță activă absorbită și nemodificată cu ocazia primului pasaj (intestinal, hepatic sau pulmonar), [9].

În concluzie, biodisponibilitatea poate fi definită ca fiind parametrul care indică cantitatea de substanță activă, cedată din formă, absorbită, distribuită și care ajunge la locul de acțiune, manifestând efect terapeutic, precum și viteza cu care se derulează acest proces.

2.2.2. Echivalența medicamentelor; tipuri de echivalență; bioechivalența medicamentelor

Pentru evaluarea medicamentelor utilizate în terapie, din punct de vedere al substanțelor medicamentoase conținute, formă farmaceutică și efect terapeutic, avem următoarele tipuri de echivalență:

A. Echivalența farmacologică

Este când există două forme farmaceutice care conțin substanțe diferite, dar care sunt capabile să producă același efect farmacodinamic.

B. Echivalența chimică

Este prezentă la două forme farmaceutice diferite, dar care conțin aceleași doze din aceleași substanțe medicamentoase.

C. Echivalența farmaceutică

Este când există două forme identice cu aceleași doze de substanță activă, dar care pot diferi din punct de vedere al auxiliarilor utilizați.

D. Echivalența biologică (bioechivalența)

Este când există două forme identice sau diferite care conțin aceeași substanță în cantități identice și care administrate pe aceeași cale realizează aceleași concentrații sanguine în același timp.

Obiectivul principal în prescrierea și administrarea medicamentelor a fost, pentru o lungă perioadă de timp, administrarea de forme farmaceutice echivalente din punct de vedere farmaceutic (forme identice care conțin doze egale din aceeași substanță activă, dar care pot avea auxiliari deosebiți).

În urma observațiilor clinice, s-a ajuns la concluzia că uneori administrarea unor forme echivalente farmaceutic pot conduce la insuccese de ordin terapeutic datorită supradozărilor sau datorită atingerii unor concentrații plasmatice în domeniul subterapeutic.

Cauzele incriminate în apariția unor astfel de probleme erau:

- fie legate de medicament (formulare, tehnologie de preparare, serii diferite etc.);
- fie legate de subiecții cărora le-a fost administrat medicamentul.

În urma acestor observații, s-a infirmat postulatul echivalenței medicamentelor și s-a introdus în farmacologie o noțiune nouă, și anume: *bioechivalența medicamentelor*.

Două medicamente sunt bioechivalente dacă au aceeași biodisponibilitate, biodisponibilitatea fiind dată de cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită (disponibilă biologic), capabilă de efect farmacodinamic la locul de acțiune și de viteza cu care se realizează acest proces.

2.2.3. Utilitatea cunoașterii biodisponibilității medicamentelor din punct de vedere farmacoterapic

Variații ale biodisponibilității medicamentelor pot fi rezultatul modificării unor parametri farmacocinetici, ca de exemplu: latența, durata și intensitatea efectului terapeutic, clearance-ul etc., cu consecințe asupra efectului terapeutic al substanțelor medicamentoase.

În funcție de modul în care sunt afectați parametrii farmacocinetici, pot rezulta următoarele situații, și anume:

- a. întârzierea efectului terapeutic prin scăderea vitezei de absorbție, evident mai ales la substanțe medicamentoase cu debut rapid, ca de exemplu: analgezice, hipnotice etc.
- b. diminuarea efectului terapeutic prin scăderea cantității de substanță absorbită și diminuarea concentrației sanguine la echilibru (C_{ss}), când administrarea se face în doze repetate la substanțe administrate în boli cronice, ca de exemplu: antihipertensive, antidiabetice, antiaritmice, antitiroidiene etc.
- c. apariția unor efecte adverse locale datorită scăderii vitezei de absorbție prin creșterea timpului de stagnare la locul administrării (tetraciclina, doxiciclina etc.)
- d. apariția unor efecte adverse sistemice prin supradozare (creșterea vitezei de absorbție), mai ales la medicamente cu indice terapeutic scăzut, ca de exemplu: digoxina, fenitoina etc.

Există substanțe medicamentoase la care diferența de biodisponibilitate între diferitele forme este mare, ca de exemplu: digoxina, cloramfenicolul, acidul acetilsalicilic, neostigmina etc.

Datorită problemelor legate de fluctuații ale biodisponibilității diferitelor forme farmaceutice, conținând aceeași substanță activă, se recomandă următoarele:

- înlocuirea de către farmacist a unui medicament cu alt medicament se poate realiza numai în cazul în care medicamentele respective sunt bioechivalente;
- nu este recomandată substituirea diferitelor medicamente, chiar dacă conțin aceeași substanță medicamentoasă în cazul în care: substanța medicamentoasă conținută are indice terapeutic mic, medicamentul este o formă retard, substanța medicamentoasă are aspecte particulare din punct de vedere farmacocinetic și în cazul în care medicamentele respective sunt utilizate în tratamentul unor boli cu indice de mortalitate ridicat, ca de exemplu: cardiotonice, antianginoase, antidiabetice etc.

2.2.4. Modalități de determinare și exprimare a biodisponibilității

Determinarea biodisponibilității are la bază următoarele criterii, și anume: criteriul farmacocinetic și criteriul farmacoterapic.

Prin criteriul farmacocinetic se determină concentrația substanței medicamentoase în diferite lichide biologice din organism, ca de exemplu: sânge, urina, salivă, LCR etc., determinările făcându-se la diferite intervale de timp. Rezultatele sunt înscrise pe un grafic cartezian în următorul mod:

- timpul pe abscisă;
- iar concentrația sanguină a substanței medicamentoase pe ordonată.

Prin reprezentare grafică, se poate obține o curbă asemănătoare curbei Gauss, dar ușor prelungită spre dreapta, așa cum este prezentată în figura nr. 2.1.

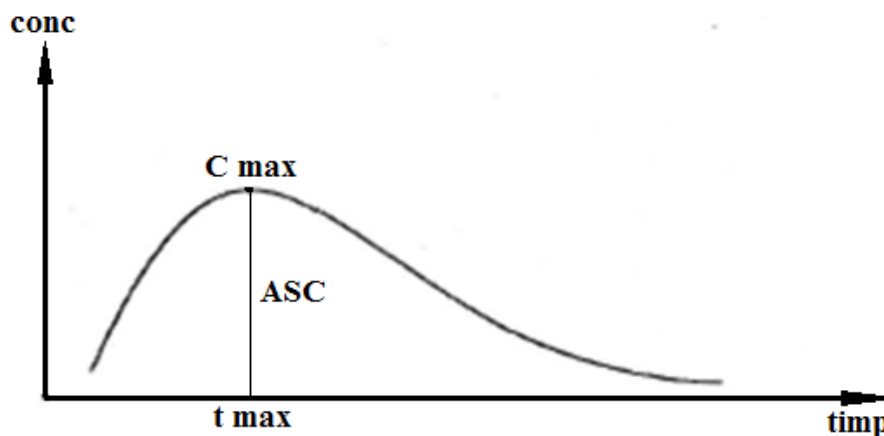


Figura nr.2.1. Curba variației concentrației plasmatice în funcție de timp după administrare extravasculară [9]

În mod similar, criteriul farmacoterapic evaluează modul în care variază efectul substanței medicamentoase (pe ordonată) în funcție de timp, care este reprezentat pe abscisă. Reprezentarea grafică este similară celei anterioare, iar prin determinarea logaritmului concentrației în funcție de timp se poate obține timpul de înjumătățire.

Din reprezentări grafice, se pot determina următorii parametri [9]:

- A.S.C. (aria de sub curbă)
- latența;
- efectul maxim;
- timpul efectului maxim;
- durata efectului;
- concentrația minimă eficientă;
- concentrația maximă eficientă;
- concentrația medie eficientă (C.ss).

Determinând ASC-ul, se află cantitatea totală de substanță medicamentoasă din organism. Această determinare (concentrația plasmatică sau efectul în funcție de timp) se poate realiza prin regula trapezelor, care presupune sumarea suprafețelor patrulaterelor rezultate pe ASC prin măsurători efectuate între două intervale de timp. Calcularea ASC se face cu ajutorul următoarei relații:

$$ASC = \sum \left[\frac{(C_0 + C_1) \times (t_1 - t_0)}{2} + \dots + \frac{(C_n + C_{n+1}) \times (t_{n+1} - t_n)}{2} \right]$$

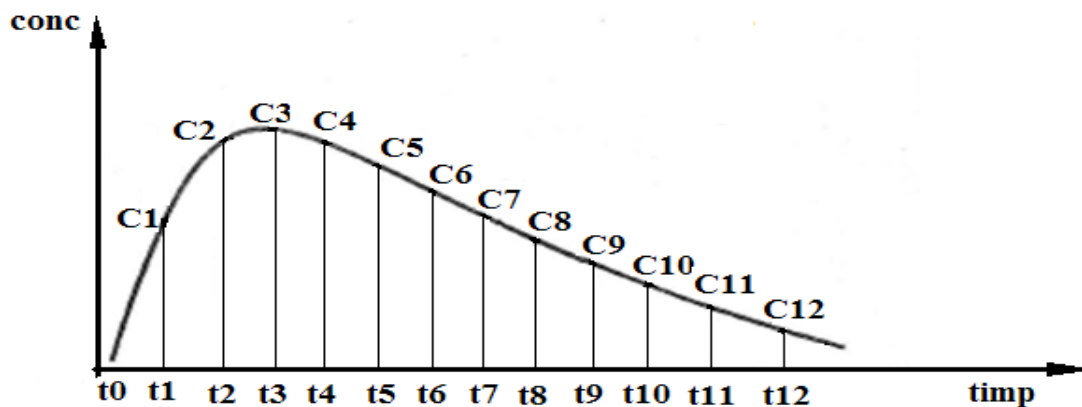


Figura nr. 2.2. Grafic care prezintă modul de determinare a ASC.[9]

În graficul din figura nr. 2.2. sunt prezentate trapezele rezultate prin determinarea concentrației la diferite intervale de timp și înregistrarea lor pe graficul cartezian. Biodisponibilitatea operează cu două variabile:

- cantitate de substanță medicamentoasă absorbită;
- și viteza de absorbție.

Biodisponibilitatea, în funcție de metoda prin care este determinată, este de trei tipuri și anume:

- biodisponibilitate absolută;
- biodisponibilitate relativă;
- biodisponibilitate optimă.

a. Biodisponibilitatea absolută

Este reprezentată de cantitatea de substanță medicamentoasă care este absorbită și distribuită de la locul administrării în teritoriul afectat.

Determinarea concentrației substanței medicamentoase în biofază este de cele mai multe ori foarte dificil de determinat sau chiar imposibil. Avem însă la îndemână determinarea concentrației substanței medicamentoase în plasmă (circulația arterială, venoasă), știind că această concentrație este în echilibru cu concentrația substanței medicamentoase la locul de acțiune. Pentru determinarea biodisponibilității absolute, a unei forme farmaceutice cu o altă administrare decât intravasculară, se ia ca și cale de referință calea intravasculară. Calea de referință absolută este calea intraarterială, cale în care este eliminat atât primul pasaj intestinal, hepatic și pulmonar. Această cale este dificil de abordat datorită unor neajunsuri. De aceea, în mod frecvent se utilizează, ca și cale de referință absolută, calea intravenoasă.

Biodisponibilitatea se determină pe un anumit număr de indivizi, care corespund din punct de vedere fiziologic pentru asemenea testări și care se angajează să respecte condițiile impuse de studiu, în urma semnării unui consimțământ informat.

Pentru determinarea biodisponibilității absolute se utilizează următoarele relații:

- $BD\ abs. = [cantitatea\ absorbită\ din\ preparatul\ testat / cantitatea\ absorbită\ din\ preparatul\ administrat\ intravenos] \times 100;$
- $F = ASC\ p.o. / ASC\ i.v. [9];$
- $F = ASC\ p.o. / ASC\ i.a. [9];$
- $F = \text{fracție de substanță absorbită peroral};$
- $ASC = \text{aria de sub curbă};$
- $p.o. = \text{peroral};$

- i.v. = intravenos;
- i.a. = intraarterial.

În situația în care nu se pot utiliza aceleași doze pentru ambele căi și pentru substanțe medicamentoase cu farmacocinetică liniară, formulele anterioare se pot corecta în următorul mod:

$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.}} \times \frac{D_{i.v.}}{D_{p.o.}}; [9]$$

în care D = doza

Valoarea lui F trebuie să fie cât mai aproape de 1.

Variații acceptabile ale lui F sunt între 0,75-1

Există medicamente cu biodisponibilitate absolută per os foarte mare ($F > 0,9$). În continuare sunt prezentate substanțe medicamentoase cu biodisponibilitate per os foarte mare și $F > 0,9$ ca de exemplu: amoxicilina, cefalexina, clonidina, indometacin, metronidazol, fenobarbital, sulfametoxazol, trimetoprim, teofilină, acid valproic etc.

Când la administrarea per os biodisponibilitatea absolută este mai mică decât 75% ($F < 0,75$), datorită unei absorbții incomplete sau datorită unor biotransformări, în cazul primului pasaj se impune să fie luate următoarele măsuri de ordin terapeutic:

- alegerea altei căi de administrare, ca de exemplu în cazul: nitroglicerinei, izoprenalinei, care se administrează sublingual;
- administrarea per os a unor doze mai mari, pentru atingerea concentrației sanguine a medicamentelor în domeniul terapeutic, ca de exemplu: oxacilina, neostigmina, nifedipina etc.

Pentru substanțe medicamentoase cu $F < 0,75$ se impune determinarea detaliată a biodisponibilității absolute.

Există substanțe medicamentoase care suferă un prim pasaj puternic la administrarea perorală, ca de exemplu: hormoni polipeptidici (insulină, ACTH), hormoni steroizi sexuali (testosteroni] etc.

b. Biodisponibilitatea relativă

Pentru determinarea biodisponibilității relative, se utilizează următoarele relații:

$$BD_{rel} = \frac{\text{cantitatea de substanța absorbită din preparatul testat}}{\text{cantitatea absorbită din preparatul standard}} \times 100$$

$$BD_{rel} = \frac{ASC_T}{ASC_R} \times 100, \text{ în care:}$$

ASC_T = aria de sub curbă a preparatului testat,

ASC_R = aria de sub curbă a preparatului de referință.

Biodisponibilitatea relativă se determină în următoarele situații:

- când substanța medicamentoasă nu poate fi administrată intravascular;
- când se evaluează biodisponibilitatea unei substanței medicamentoase administrate pe două căi diferite;
- când se studiază biodisponibilitatea unui produs generic comparativ cu produsul inovator (leader - primul produs introdus în terapie).

Pentru determinarea biodisponibilității relative este nevoie, în afară de determinarea ASC (care exprimă cantitatea de substanță medicamentoasă absorbită), și de viteza cu care substanța medicamentoasă este transferată în circulația sistemică.

Chiar dacă două suprafețe ASC sunt egale, ele pot diferi ca poziție în grafic, datorită modului de realizare a ASC în raport cu timpul.

c. Biodisponibilitatea optimă [9, 22]

Prin determinarea biodisponibilității optime se evaluează două forme farmaceutice, dintre care una este forma de referință cu biodisponibilitate maximă. Scopul determinării este găsirea formei cu biodisponibilitate optimă pentru o anumită cale de administrare. În continuare se va prezenta în ordine descrescătoare biodisponibilitatea relativă optimală a diferitelor forme farmaceutice administrate per os:

- soluție apoasă;
- emulsie U/A;
- soluție uleioasă;
- emulsie A/U;
- suspensie apoasă;
- suspensie uleioasă;
- pudră;
- granule;
- comprimate, capsule;

- forme cu eliberare prelungită;
- forme cu eliberare controlată.

Chiar dacă, în general, este valabilă ordinea prezentată anterior, totuși ea prezintă relativitate, deoarece este dependentă atât de substanța medicamentoasă respectivă, cât și de substanțele auxiliare utilizate.

2.2.5. Aspecte privind studiile de biodisponibilitate

Aceste studii sunt obligatorii în numeroase situații, ca de exemplu:

- formularea unor substanțe active noi;
- pentru modificarea formei farmaceutice;
- când se schimbă calea de administrare;
- pentru studiul influenței unor factori fiziologici (vârstă, sex etc.);
- pentru studiul influenței unor factori patologici (afecțiuni hepatice etc.);
- pentru studiul interacțiunilor dintre diferite substanțe active, prezente într-o formă farmaceutică;
- pentru studii farmacocinetice;
- pentru studii de cronofarmacologie etc.

Pentru efectuarea acestor studii se impun câteva reguli care sunt stipulate în protocolul de determinare a biodisponibilității, și anume:

- se stabilește scopul studiului;
- se stabilesc metodele de analiză a substanțelor medicamentoase
- se aleg subiecți umani sănătoși de vârste apropiate, același sex, aceeași greutate și care desfășoară activitate asemănătoare;
- se stabilesc condițiile experimentale (calea de administrare, frecvența prelevării probelor, tipul alimentației etc.).

2.3. Factori care influențează biodisponibilitatea

Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase este dependentă de diferiți factori, și anume:

- factori dependenți de medicament;
- factori dependenți de organism;
- factori dependenți de alte condiții.

2.3.1. Factori dependenți de medicament

Factorii dependenți de medicament, care influențează biodisponibilitatea medicamentelor, pot fi împărțiți în următoarele grupe:

- factori dependenți de substanța medicamentoasă;
- factori dependenți de forma farmaceutică.

2.3.1.1. Factori dependenți de substanța medicamentoasă

În continuare vom prezenta factorii dependenți de substanța medicamentoasă, care influențează biodisponibilitatea medicamentelor, și anume:

a. Gradul de dispersie a substanței medicamentoase

În general, viteza de dizolvare și absorbția crește proporțional cu creșterea gradului de dispersie.

b. Solubilitatea substanțelor

Dizolvarea substanțelor medicamentoase are loc când gradul de dispersie crește până la nivel molecular și substanța este solubilă în lichidul biologic existent la locul administrării.

Viteza de dizolvare este dependentă de anumiți factori, care sunt cuprinși în următoarea relație:

$$V = \frac{dc}{dt} = Kd \times S \times (Cs - C) \quad \text{- relația lui Noyes - Withney}$$

Kd = constanta de dizolvare a substanței medicamentoase;

S = suprafața de schimb substanță-solvent;

Cs = concentrația de saturație;

C = concentrația substanței medicamentoase la timpul t , în volumul total de solvent.

Cs depinde de solubilitatea substanței respective.

În vivo, C tinde spre zero în raport cu Cs , iar relația anterioară poate fi scrisă astfel.

$$V = \frac{dc}{dt} = Kd \times S \times Cs$$

Solubilitatea substanțelor depinde de următorii factori:

- caracteristicile fizice a substanței medicamentoase;
- structura chimică a substanței medicamentoase;
- pK_a (constantă de disociere a substanței) etc.

b₁. Starea fizică a substanței medicamentoase

Solubilitatea substanțelor este dependentă de următoarele caracteristici, și anume:

b.1.1. Starea amorfă, polimorfism sau starea cristalină a substanței

Formele amorfe ale aceleiași substanțe medicamentoase sunt mai hidrosolubile decât formele cristaline.

Formele polimorfe metastabile sunt mai hidrosolubile decât formele polimorfe stabile.

b.1.2. Forma hidratată sau anhidră

Forma anhidră a aceleiași substanțe medicamentoase este mai solubilă decât forma hidratată.

b₂. Structura chimică

Dizolvarea substanțelor în lichidul biologic de la locul administrării și biodisponibilitatea sunt influențate și de acest parametru.

Dizolvarea și biodisponibilitatea pot fi influențate prin următoarele modificări structurale, ca de exemplu:

b.2.1. Prin formare de săruri

Substanțelor medicamentoase slab acide și slab bazice li se poate mări hidrosolubilitatea prin transformare în săruri, ca de exemplu:

- alcaloizii sunt transformați în săruri prin combinare cu acizi în săruri, ca de exemplu: papaverină hidroclică, atropină sulfurică etc.;
- substanțele medicamentoase sub formă de acizi slabi se transformă în săruri prin reacții cu baze, ca de exemplu: fenobarbital sodic etc.

Prin formarea de săruri nu crește întotdeauna hidrosolubilitatea.

În continuare se va prezenta solubilitatea în ordine descrescătoare a diferitelor săruri ale penicilinei, comparativ cu penicilina: penicilină sodică > penicilină potasică > penicilină calcică > penicilină > procain penicilina > benzatin penicilina [9].

b.2.2. Prin formare de esteri

Esterificarea este utilizată din diverse motive, ca de exemplu:

- mascarea gustului neplăcut al unor substanțe medicamentoase (palmitat de cloramfenicol);
- pentru a împiedica degradarea substanței în tractul digestiv (propionat de eritromicină);

- pentru realizarea de structuri retard (esterii hormonilor steroizi);
- pentru creșterea hidrosolubilității (hidrocortizon hemisuccinat).

b.2.3. Prin modificarea valenței

Prin modificarea valenței se poate modifica absorbția, ca de exemplu: Fe^{2+} este mai absorbabil decât Fe^{3+}

c. Gradul de disociere

Gradul de disociere influențează hidrosolubilitatea substanței și depinde de diferența dintre pKa-ul substanței și de pH-ul de la locul de administrare. Modificarea pH-ului influențează hidrosolubilitatea substanțelor în următorul mod:

- pentru substanțe medicamentoase sub formă de acizi slabi, substanțele auxiliare bazice cresc hidrosolubilitatea;
- pentru substanțe medicamentoase sub formă de baze slabe, substanțele auxiliare acide cresc hidrosolubilitatea;

Prin modificarea gradului de disociere, respectiv al coeficientului de partiție, sunt modificate nu numai hidrosolubilitatea, ci și transferul substanțelor prin membranele biologice, ca de exemplu:

- creșterea concentrației formei ionizate scade concentrația formei neionizată, care este mai liposolubilă, scăzând astfel transferul prin difuziune simplă;
- scăderea concentrației formei ionizate crește concentrația formei neionizate;
- pH-urile extreme favorizează disocierea și dizolvarea, dar defavorizează transferul pasiv.

Este importantă găsirea unui pH optim pentru realizarea transferului prin membrane biologice.

d. Mărimea moleculei

Influențează, de asemenea, modalitățile de transfer prin membrane și implicit biodisponibilitatea diferitelor substanțe, deoarece prin porii apoși pot traversa odată cu apa substanțe solubile în apă dependent de raportul dintre mărimea moleculei și mărimea porilor membranei respective.

e. Doza

Prin creșterea dozei se ating concentrații plasmatice terapeutice chiar la substanțe medicamentoase care au biodisponibilitate perorală mică, ca de exemplu: neostigmina.

2.3.2. Factori dependenți de organism

Factorii dependenți de organism pot fi împărțiți în două grupe:

- factori *generali*, factori valabili pentru fiecare cale de administrare;
- și factori *specifci* pentru o anumită cale de administrare, stare fizio-patologică etc.

În continuare se vor prezenta principalii factori dependenți de organism care influențează biodisponibilitatea, fără a-i încadra strict în una din subgrupele menționate anterior.

2.3.2.1. Tipul de membrană biologică

Din punct de vedere al permeabilității avem următoarele tipuri de membrane biologice:

a. Membrane lipidice ușor permeabile pentru medicamente lipofile și neionizabile:

- pielea;
- mucoasa bucală;
- mucoasa gastrică;
- bariera sânge / lichid cefalorahidian;
- bariera sânge / S.N.C.;
- epiteliul tubular renal.

b. Membrane lipidice cu pori ușor permeabili pentru medicamente lipofile și neionizate și cu permeabilitate mică pentru medicamentele hidrofle și cu moleculă având greutate moleculară relativă mare:

- mucoasa intestinului subțire;
- mucoasa colonului și a rectului;
- mucoasa nazală;
- mucoasa oculară;
- mucoasa vezicii urinare;
- bariera sânge / lapte.

c. Membrane lipidice cu pori mari permeabili pentru medicamente lipofile și hidrofle cu greutate moleculară mare:

- alveolele pulmonare;
- capilarele din piele și mușchi;
- placentă;
- bariera lichid cefalorahidian / sânge;
- bariera S.N.C. / sânge;

- bariera sânge / ficat;
- bariera ficat / bilă.

d. *Membrane poroase ușor permeabile pentru substanțe medicamentoase cu masă moleculară relativă foarte mare, chiar până la 50.000 u.a.m. (unități atomice de masă):*

- glomerulii renali.

2.3.2.2. pH-ul lichidelor apoase aflate în contact cu membranele absorbante

Cantitatea de substanță absorbită prin difuziune simplă este dependentă de corelația între pKa și pH.

pH-ul diferitelor compartimente biologice, separate de membrane permeabile este prezentat în continuare.

a. *pH-ul lichidelor biologice din diferite segmente ale tractului digestiv:*

- pH-ul din cavitatea bucală = 6,7 – 7,2;
- pH-ul conținutului gastric = 1,0 – 3,0;
- pH-ul conținutului duodenal = 4,8 – 8,2;
- pH-ul conținutului jejunal = 7,5 – 8,0;
- pH-ul conținutului din colon = 7,0 – 7,5;
- pH-ul conținutului rectal = 5,5 – 7,5.

b. *pH-ul existent în alte regiuni ale organismului căptușite de mucoase:*

- pH-ul conținutului vaginal = 3,5 – 4,2;
- pH-ul conținutului uretral = 5,0 – 7,0;
- pH-ul secrețiilor conjunctivale = 7,3 – 8,0;
- pH-ul secrețiilor nazale = 6,0 – 7,5.

2.3.2.3. Variații ale pH-ului gastric cu implicații asupra biodisponibilității

- pH-ul conținutului gastric variază în funcție de vârstă, și anume: la nou-născut pH-ul este neutru, ajungând la un pH acid asemănător adulților doar în jurul vârstei de aproximativ trei ani;
- pH-ul gastric la femei gravide crește cu 40% față de normal;
- există stări patologice în care pH-ul nu are valori fiziologice, ca de exemplu: hipoclorhidria, aclorhidria, hiperclorhidria etc.;
- pH-ul diferă în funcție de bioritm, ca de exemplu: scade în timpul nopții (în timpul somnului), rezultând acidoză.

2.3.2.4. Numărul de membrane traversate

Biodisponibilitatea medicamentelor este dependentă atât de numărul, cât și de tipul de membrane traversate. Din acest punct de vedere, există două tipuri de căi, care presupun diferențe privind tipul și numărul de membrane traversate, și anume:

a. Căi naturale

La acest nivel, absorbția se realizează prin traversarea a două tipuri de membrane, și anume:

- epiteliul mucoasei respective;
- și endoteliul capilar din țesutul subepitelial.

b. Căi artificiale

La acest nivel, absorbția se realizează prin traversarea unui singur tip de membrană biologică, și anume endoteliul capilar. Datorită acestui fapt, biodisponibilitatea formelor farmaceutice administrate parenteral este superioară formelor administrate pe căi naturale, cu două excepții: administrarea sublinguală și alveolară.

2.3.2.5. Suprafața membranei

Există membrane biologice cu suprafață foarte mare, prin care absorbția se realizează în procent ridicat, ca de exemplu:

- mucoasa intestinului subțire, care are aproximativ 100 m²;
- mucoasa epiteliului alveolar, care are aproximativ 100 m².

2.3.2.6. Existența membranelor biologice subțiri

Acest tip de membrane favorizează absorbția, iar ca exemple amintim:

- mucoasa sublinguală;
- epiteliul alveolar.

2.3.2.7. Timpul de contact

Există locuri de administrare în care timpul de contact cu mucoasa prin care are loc absorbția este mare, ca de exemplu:

- calea perorală, la nivelul intestinului;
- calea intramusculară;
- calea subcutanată etc.

Există factori care tind să influențeze timpul de contact prin reducerea sau prelungirea acestui timp. În continuare se vor prezenta câțiva dintre factorii care intervin în modul amintit anterior în cinetica medicamentului, și anume:

a. *Factori care reduc timpul de contact*

- la nivelul căii sublinguale, secrețiile salivare;
- la nivelul mucoasei oculare, secreția lacrimală;
- la nivelul cavității nazale, secreția nazală etc.;

b. *Factori care prelungesc timpul de contact*

Dintre factorii care prelungesc timpul de contact în cadrul administrării perorale amintim : prezența alimentelor în tractul digestiv.

2.3.2.8. Vascularizația și debitul circulator local

Există mucoase foarte bine vascularizate, unde absorbția este ridicată, ca de exemplu:

- mucoasa intestinală (vase limfatice, vase sanguine);
- mucoasa nazală;
- mucoasa sublinguală.

2.3.2.9. Efectul primului pasaj (intestinal, hepatic și pulmonar)

Acest efect se manifestă prin metabolizarea substanței medicamentoase înainte de transferul acesteia în circulația sistemică, având ca rezultat scăderea biodisponibilității. Este ocolit total primul pasaj, la cele trei niveluri amintite anterior, numai de către medicamentele administrate intraarterial sau intracardiac.

La administrarea medicamentelor pe alte căi este prezent în mod diferit primul pasaj, și anume:

- primul pasaj pulmonar este întâlnit la medicamentele administrate: i.v., sublingual, intrarectal inferior, intraosos, intraseroase;
- primul pasaj hepatic și pulmonar este întâlnit prin administrarea medicamentelor în calea rectală superioară;
- primul pasaj intestinal, hepatic și pulmonar este prezent la administrarea medicamentelor pe cale perorală.

2.3.2.10. Modul de administrare

Este un factor care poate influența biodisponibilitatea în funcție de posologie, și anume:

- administrarea prin perfuzare (administrare continuă);
- administrarea ritmică;
- administrare de preparate retard;
- administrarea sistemelor terapeutice;
- utilizarea terapiei la țintă etc.

2.3.2.11. Factori fiziologici

Acești factori pot fi obișnuiți sau particulari, ca de exemplu factorii prezenți în: sarcină, alăptare, la copii, la bătrâni sau influența bioritmurilor asupra biodisponibilității etc.

În continuare se vor prezenta câțiva factori care pot determina modificarea biodisponibilității în cadrul administrării perorale, și anume:

a. Factori care produc modificări ale funcției aparatului digestiv cu repercusiuni asupra biodisponibilității

a.1. Variații ale pH-ului gastrointestinal

pH-ul gastric poate varia în funcție de:

- vârstă: la nou-născut pH-ul este egal cu: 6-8;
- alimentele, cu excepția celor acide, cresc pH-ul;
- dereglări ale funcției secretorii gastrice (hipo sau hiperaciditate);
- administrarea de antiacide care cresc pH-ul gastric.

Creșterea pH-ului gastric influențează biodisponibilitatea, prin variații ale absorbției, ca de exemplu:

- scade absorbția gastrică a medicamentelor acide;
- scade absorbția Fe^{3+} , deoarece în aceste condiții ionul de fier trivalent nu se mai reduce la ion de fier bivalent, care este ușor absorbabil;
- poate avea loc dizolvarea precoce a preparatelor enterosolubile.

a.2. Variații ale debitului sanguin local la nivelul tractului digestiv

Debitul sanguin la acest nivel, cu repercusiuni asupra absorbției, poate avea diferite surse de variație, și anume:

a.2.1. Vârsta

În primele luni de viață, tensiunea arterială a nou-născutului este mai mare decât la adult, fapt care are consecințe asupra debitului sanguin local.

a.2.2. Diferite stări patologice, ca:

- insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, hipotensiunea arterială influențează debitul sanguin local.

a.2.3. Alimentația poate influența debitul sanguin local, în funcție de cantitate și compoziție.

a.2.4. Poziția corpului culcat crește debitul sanguin local.

a.2.5. Medicamentele pot influența debitul sanguin local, ca de exemplu:

- vasodilatatoarele, vasoconstrictoarele etc.

a.3. Variații ale vitezei de golire a stomacului

Surse de variație a vitezei de golire a stomacului pot fi diverse, și anume:

- fiziologice (vârsta, starea emoțională, poziția corpului, starea somn / veghe etc.);
- patologice (afecțiuni digestive, hepatice, metabolice etc.) etc.;

Scăderea vitezei de golire a stomacului scade absorbția intestinală.

Scăderea vitezei de golire a stomacului este întâlnită în diferite situații, ca de exemplu:

- administrarea de substanțe medicamentoase antipropulsive;
- la nou-născut;
- ingestia de lipide;
- administrarea de medicamente antispastice;
- în ulcer gastric;
- infarct etc.

Creșterea vitezei de golire a stomacului este întâlnită în următoarele situații:

- ulcer duodenal, colecistită, administrarea de medicamente propulsive (metoclopramid) etc.

a.4. Variații ale motilității intestinale

Sursele de variații ale motilității intestinale pot fi: vârsta, starea patologică, asocierea medicamentelor cu alimentele etc.

Scăderea motilității intestinale este întâlnită la: bătrâni, bolnavi cu insuficiență cardiacă etc.

Creșterea motilității poate avea loc după administrarea de: laxative, propulsive, medicamente care scad absorbția sistemică.

a.5. Variații ale primului pasaj

Primul pasaj hepatic este dependent de clearance-ul hepatic, care, la rândul lui, depinde de următorii factori:

- clearance-ul hepatic intrinsec;
- debitul sanguin hepatic;
- fracțiunea de medicament nelegată plasmatic.

Clearance-ul hepatic crește proporțional cu creșterea factorilor amintiți anterior. Clearance-ul hepatic poate varia în funcție de anumiți factori: stări patologice, interacțiuni medicamentoase.

Stările patologice care influențează clearance-ul hepatic sunt:

- ciroza și hepatita produc scăderea clearance-ului hepatic intrinsec, crescând astfel fracțiunea liberă plasmatică;
- insuficiența cardiacă scade debitul sanguin hepatic, conducând la scăderea clearance-ului hepatic al medicamentelor cu clearance hepatic intrinsec crescut, ca de exemplu: propranolol;
- hipertiroidia crește metabolismul bazal și biotransformările hepatice;
- hipotiroidia scade metabolismul bazal și biotransformările hepatice;
- insuficiența renală scade legarea plasmatică a medicamentelor.

Interacțiunile medicamentoase pot influența clearance-ul hepatic intrinsec în următorul mod:

- medicamentele inductoare enzimatic (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, rifampicină) cresc clearance-ul hepatic intrinsec;
- medicamente inhibitoare enzimatic (fenilbutazonă, cimetidină, contraceptive perorale, anticoagulante cumarinice, cloramfenicol) scad clearance-ul hepatic intrinsec și primul pasaj hepatic.

Debitul sanguin hepatic poate fi modificat prin administrare de vasodilatatoare și vasoconstrictoare. Efectul factorilor care influențează primul pasaj și clearance-ul hepatic este important în cazul medicamentelor care au clearance-ul hepatic ridicat și biodisponibilitate perorală redusă, ca de exemplu: β -adrenolitice (propranolol), lidocaină, verapamil, antidepressive triciclice (amitriptilină), morfină etc.

b. Influența bioritmului asupra biodisponibilității perorale [9]

În urma cercetărilor, s-au evidențiat la om variații fiziologice legate de bioritm, și anume:

- activitatea enzimatică la om este maximă la ora 8;
- viteza de golire a stomacului crește cu peste 50% la ora 8, comparativ cu ora 20 etc.

Bioritmul influențează biodisponibilitatea prin influența transportului transmembranar, al biotransformărilor și al efectului primului pasaj.

c. Influența sarcinii asupra biodisponibilității medicamentelor administrate peroral

Starea de graviditate influențează biodisponibilitatea în următorul mod:

- în timpul sarcinii scade motilitatea gastrointestinală, determinând scăderea vitezei de golire a stomacului cu circa 30-50%;
- scade secreția acidă cu aproximativ 40%, în trimestrul I.

Ca rezultat al acestor modificări fiziologice, rezultă următoarele variații ale biodisponibilității:

- scăderea vitezei de absorbție, datorită scăderii vitezei de golire a stomacului, duce la scăderea biodisponibilității;
- crește absorbția gastrică a medicamentelor când scade viteza de golire a stomacului, datorită prelungirii timpului de contact cu medicamentul;
- absorbția acizilor și bazelor este realizată în corelație cu diferența pK_a-pH .

2.3.2.12. Factori patologici care influențează biodisponibilitatea la administrarea perorală

Diferite îmbolnăviri ale aparatului digestiv pot influența procesele farmacocinetice cu repercusiuni asupra biodisponibilității, ca de exemplu:

- hipoclorhidria modifică absorbția în detrimentul substanțelor acide;
- hiperclorhidria modifică absorbția în detrimentul substanțelor bazice;
- atrofia mucoasei intestinale (vilozităților) poate duce la o suferință numită malabsorbție, rezultând o scădere a absorbției, respectiv a biodisponibilității;
- diverticuloza intestinală poate conduce, de asemenea, la malabsorbție intestinală, diverticuli fiind niște cavități în care se pot acumula resturi din conținutul intestinal și se pot dezvolta diferiți germeni patogeni;
- diareea scade biodisponibilitatea etc.;

2.3.3 Factori dependenți de alte condiții

2.3.3.1. Factori dependenți de asocierea medicament - medicament

Interacțiunile medicament-medicament pot apărea la diferite niveluri (loc de absorbție, la nivelul etapelor farmacocinetice etc.). Acest tip de interacțiuni pot fi de două feluri:

a. Interacțiuni directe

Dintre interacțiunile care se încadrează în această grupă, amintim:

- creșterea pH-ului gastric de către antiacide sau de către antiulceroase, anti H_2 (cimetidină), factori favorizanți pentru dizolvarea preparatelor enterosolubile sau a unor substanțe active;
- administrarea de adsorbanți cum sunt caolinul, cărbunele, pot adsorbi anumite substanțe medicamentoase;
- interacțiunea dintre ionii bivalenți, Ca^{2+} , Mg^{2+} , care formează complecși neabsorbabili cu anumite substanțe medicamentoase, ca de exemplu cu tetraciclina etc.;

b. Interacțiuni indirecte

Acest tip de interacțiuni apar când se asociază medicamente care acționează asupra unor funcții ale aparatului digestiv și cardiovascular, având repercusiuni asupra: clearance-ului hepatic, fluxului sanguin hepatic, vitezei de golire a stomacului etc.

În continuare se vor prezenta câteva tipuri de interacțiuni indirecte și modul în care aceste interacțiuni influențează biodisponibilitatea, ca de exemplu:

- este scăzută viteza de absorbție intestinală de către medicamente care scad viteza de golire a stomacului, ca de exemplu: antispastice parasimpatolitice, morfinomimetice etc.;
- este mărită absorbția intestinală de către medicamentele care cresc viteza de golire a stomacului, ca de exemplu: propulsivele (metoclopramid etc.);
- biodisponibilitatea este crescută, rezultând chiar uneori efecte adverse datorate supradozării, când se administrează medicamente care scad fluxul sanguin hepatic (propranolol, lidocaină), scăzând astfel clearance-ul hepatic al medicamentelor cu coeficient de extracție hepatic ridicat, ca de exemplu: morfină, nifedipină, propranolol etc.;

- biodisponibilitatea este crescută de către medicamentele care inhibă enzimele microzomiale (cimetidină, cloramfenicol), scăzând astfel clearance-ul hepatic;
- biodisponibilitatea unor medicamente, ca Warfarina, este scăzută de către medicamentele inductoare enzimatic (fenobarbital, fenitoin, rifampicină), rezultând concentrații în domeniul subterapeutic.

2.3.3.2. Factori dependenți de interacțiuni medicament-alimente

Prezența alimentelor în tractul digestiv influențează negativ biodisponibilitatea medicamentelor administrate peroral prin următoarele mecanisme:

- interacțiuni de ordin chimic, biofarmaceutic sau farmaceutic;
- prin reducerea contactului substanțelor medicamentoase cu suprafața mucoaselor.

Datorită acestui fapt se recomandă ca medicamentele să fie administrate în intervalele dintre mese, și anume: începând cu două ore după mâncare și până la o oră înaintea mesei următoare.

Fac excepții de la această regulă câteva categorii de medicamente:

- medicamente iritante pentru mucoasă, care se administrează după mâncare (săruri de Fe, de K, indometacin etc.);
- medicamente cu indicații speciale, cum sunt: anorexigenele, care se administrează cu 30 de minute înaintea mesei;
- medicamentele antiacide, care se administrează la 30-60 minute după mâncare.

Interacțiunile dintre alimente și medicamente pot fi de asemenea:

- directe;
- indirecte.

a. Interacțiuni medicamente-alimente directe

Acest tip de interacțiuni poate avea la bază diferite mecanisme, ca de exemplu:

- mecanisme fizico-chimice (absorbție) cu eliminarea digestivă a medicamentelor, interacțiuni exercitate de absorbantele acidității gastrice;
- complexarea ionului de Ca din produsele lactate cu tetraciclina, rezultând complexi neabsorbabili;

- modificarea pH-ului prin administrarea concomitentă a medicamentelor cu băuturi acidulate;

b. Interacțiuni indirecte medicament-alimente

Acest tip de interacțiuni poate avea diferite mecanisme, ca de exemplu:

- modificarea funcțiilor motorii și secretorii ale aparatului digestiv;
- modificarea activității enzimatică prin inducție sau inhibiție enzimatică.

În continuare vom da exemple de alimente care acționează în modul prezentat anterior:

- băuturile alcoolice stimulează enzimele, conducând la creșterea biotransformării unor medicamente, cum sunt: hipoglicemiantele perorale, anticoagulantele cumarinice etc.;
- lichidele bogate în proteine cresc viteza circulației sanguine locale, crescând absorbția prin mecanism pasiv;
- glucoza scade circulația sanguină din teritoriu, scăzând absorbția prin mecanism pasiv.

C A P I T O L U L I I I

FARMACOCINETICA GENERALĂ

3.1. Generalități

Farmacocinetica studiază traseul parcurs de medicament în organism de la ingerare până la eliminare, evaluând diferite aspecte calitative și cantitative legate de farmakon în funcție de doza administrată și de calea de administrare utilizată.

Etapele farmacocinetice se derulează, în cea mai mare parte a timpului, simultan. Diferite aspecte legate de viteza fiecărei etape și profilul farmacocinetic sunt specifice fiecărei substanțe medicamentoase.

Etapele farmacocinetice au fost prezentate deja în capitolul anterior și sunt următoarele:

a. Absorbția

Este procesul prin care are loc transferul substanței medicamentoase din mediul extern în mediul intern al organismului, și în special în spațiul intravascular.

b. Distribuția

Este procesul prin care are loc transferul substanței medicamentoase din compartimentul central în alte compartimente hidrice.

c. Metabolizarea (biotransformarea)

Este procesul prin care substanțele medicamentoase care traversează membranele biologice pe principiul lipofiliei sunt transformate în produși cu hidrofilie mai ridicată și în modul acesta este facilitată eliminarea lor din organism.

d. Eliminarea

Este procesul prin care substanțele medicamentoase sau metaboliții rezultați în urma biotransformărilor sunt îndepărtate din organism.

3.2. Procesele de bază privind cinetica medicamentelor în organism

În cinetica medicamentului sunt implicate câteva procese de im-

portanță deosebită, și anume:

- transferul prin membrane;
- legarea de proteinele plasmatic;
- metabolizarea medicamentelor.

3.2.1. Transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice

Organismul uman este format din mai multe compartimente biologice separate de membrane semipermeabile. Aceste compartimente pot fi de dimensiuni mari, ca de exemplu: aparate, sisteme, organe etc. sau de dimensiuni mici, cum sunt: celula, nucleul, organitele celulare etc.

Membranele biologice care separă diferitele compartimente pot diferi structural, în funcție de rolul fiziologic îndeplinit. Unele membrane biologice, cum este de exemplu: pielea, au o permeabilitate scăzută, rolul principal al acestora fiind protecția organismului față de mediul înconjurător. Alte membrane au o permeabilitate ridicată, ca de exemplu epiteliul tractului digestiv, care este specializat în absorbție.

Traversarea membranelor biologice este un proces întâlnit atât la absorbție, distribuție, cât și la eliminare, fiind unul dintre procesele importante ale farmacocineticii. Traversarea membranelor biologice depinde de structura chimică a substanței medicamentoase, fiecare substanță având un profil farmacocinetic propriu.

Membranele biologice au o grosime de 80-100 Angstromi. Pe lângă separarea diferitelor compartimente hidrice, ele controlează schimburile de substanță dintre compartimente.

Singer și Nicolson au propus în anul 1972 pentru membrane o structură de mozaic, formată din straturi bimoleculare cu proprietăți fluide.

În compoziția membranelor intră glicoproteine, lipoproteine, precum și diferite grupări ionice sau polare întâlnite pe suprafețele acestora.

În urma unor interacțiuni ale diferitelor substanțe endogene sau exogene cu receptorii aflați pe membranele biologice, acestea pot suferi schimbări, prin modificări ale orientării spațiale a compușilor rezultați și, ca urmare, deschizându-se canale sau pori a căror dimensiune este de

până la 8 Å la nivelul membranelor celulare și de până la 60-80 Å la nivelul capilarelor.

În afară de deschiderea unor canale ionice, efectul interacțiunii mediator - receptor poate consta în mobilizarea unor enzime care au rolul de a mobiliza anumiți mesageri secundari. Potențialul necesar transferului prin membrane este dependent de diferiți factori, care vor fi prezentați în continuare.

Traversarea membranelor biologice de către substanțele medicamentoase depinde de următorii factori:

a. Factori dependenți de membrane biologice, și anume:

- conținut lipidic;
- existența unor sisteme de transport specializat;
- polarizarea membranei;
- prezența porilor;
- starea fizic-patologică a membranei.

b. Factori dependenți de substanța medicamentoasă:

- masa moleculară;
- structura chimică;
- constanta de ionizare(pKa);
- doza;
- lipo- sau hidrosolubilitatea substanței medicamentoase etc.

c. Factori care depind de mediul existent la cele două suprafețe ale membranelor biologice:

- pH-ul;
- legarea de proteine;
- vascularizație;
- debit sanguin etc.

Substanțele medicamentoase pot traversa membranele biologice prin două modalități, și anume:

- transfer pasiv;
- transfer specializat.

3.2.1.1. Modalități de transfer pasiv al substanțelor medicamentoase la nivelul membranelor biologice

La acest nivel se cunosc următoarele modalități de transfer pasiv:

- difuziunea simplă;
- și filtrarea.

a. Difuziunea simplă

Este o modalitate de transfer care nu presupune consum energetic și se bazează pe diferența de concentrație a substanței la nivelul celor două fețe ale membranei, difuziunea având loc în sensul gradientului de concentrație. Acest transfer este dependent de mai mulți factori, și anume:

- dimensiunea moleculelor (moleculele mai mici difuzează mai rapid);
- liposolubilitatea substanței. Substanțele difuzează cu atât mai ușor cu cât coeficientul de partiție este în favoarea lipofiliei. Peste un anumit grad de solubilitate, substanța rămâne absorbită la nivelul membranelor biologice;
- gradul de ionizare, care este dependent de polaritatea moleculei.

Membranele biologice sunt ușor traversate de moleculele neionizate, dar nu pot fi traversate prin difuziune simplă de către moleculele ionizate și de către substanțele legate de proteinele plasmatiche.

Majoritatea medicamentelor utilizate în terapie sunt electroliți slabi (acizi slabi și baze slabe), soluțiile apoase conținând amestecul de molecule neionizate și ionizate într-un anumit echilibru.



AH = molecule neionizate;

A⁻ = molecule ionizate;

Posibilitatea traversării membranelor biologice de către substanțele medicamentoase este dependentă de pKa (care este propriu fiecărei substanțe) și de pH-ul existent la locul absorbției. Cu ajutorul ecuației HENDERSON - HASSELBACH se poate calcula procentul formei ionizate în funcție de pH, ca de exemplu:

a₁. Pentru substanțe sub formă de acizi slabi:

$$\log \frac{[AH]}{[A^-]} = pKa - pH$$

[AH]=concentrația molară a formei neionizate;

[A⁻]= concentrația molară a formei ionizate;

$$[A^-]/[AH]=10^{(pH-pKa)}$$

A₂. Pentru substanțe sub formă de baze slabe: $\log \frac{[BH^+]}{[B]} = pKa - pH$

$$[BH^+]/[B] = 10^{(pK_a - pH)}$$

$[BH^+]$ = concentrația molară a formei ionizate;

$[B]$ = concentrația molară a formei neionizate.

Când $pK_a = pH$, cele două forme ionizată și neionizată sunt în concentrații egale de 50%.

Din cele afirmate rezultă, că pentru substanțele medicamentoase acide, un pH alcalin crește procentul formei ionizate, iar pentru substanțele medicamentoase bazice un pH acid crește procentul formei ionizate.

Ca urmare a acestui fapt, transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice este dependentă de pH-ul lichidului biologic în care s-a dizolvat substanța respectivă. Din stomac, unde pH-ul = 1-2, se absorb bine substanțele medicamentoase acide, pe când bazele slabe sunt ionizate în procent foarte mare și neabsorbabile din stomac.

Din intestinul subțire, unde pH-ul este de la slab acid în prima porțiune a duodenului până la slab alcalin în continuarea intestinului subțire, se absorb bine substanțele medicamentoase bazice, pe când acizi slabi sunt ionizați în procent foarte mare și neabsorbabili din această porțiune a tractului digestiv.

b. Filtrarea

Este o modalitate de transfer care nu presupune cost energetic și este valabilă pentru moleculele mici (molecule care au diametrul mai mic decât $8\text{\AA}$) hidrosolubile, care traversează membranele biologice la nivelul porilor apoși sub formă de soluție apoasă, transferul realizându-se datorită diferențelor de presiune osmotică de la cele două fețe ale membranelor biologice. Moleculele hidrosolubile cu dimensiuni mai mari pot traversa membranele biologice la nivelul capilarelor, unde diametrul porilor este de $60\text{-}80\text{\AA}$.

3.2.1.2. Modalități de transfer specializat

La multe substanțe medicamentoase, transferul prin membrane nu se poate realiza în modul prezentat anterior. Pentru astfel de substanțe este nevoie de mecanisme specifice de transport, care sunt reprezentate de substanțe cu anumite structuri chimice care interacționează cu substanțele medicamentoase, după care traversează membrana biologică odată cu substanța transportoare, facilitând în modul acesta penetrarea

prin membrane. Prin transport activ pot fi transportate transmembranar și substanțe ionice.

În continuare se vor prezenta principalele modalități de transfer specializat transmembranar:

a. Difuziunea activă (Transportul activ)

Este transfer realizat împotriva gradientului de concentrație care presupune cost energetic și existența unui transportor specific. Acest transportor leagă medicamentul la una din fețele membranelor biologice, formând complexul substanță medicamentoasă –receptor, formă sub care traversează membrana și eliberează substanța pe partea opusă a membranei. Proteina transportoare se caracterizează printr-un maxim de transport în unitatea de timp, maxim dependent de saturarea situsurilor de legare a substanței medicamentoase pe transportor. Substanțele asemănătoare din punct de vedere structural intră în competiție pentru sediile de legare. În continuare se vor prezenta câteva modalități de transfer activ, și anume:

- *pompa calcică*, reprezentată de ATP-aza calcică, care realizează extruzia calciului din spațiul intracelular în spațiul extracelular;
- *pompa natrică*, care transportă ionii de Na^+ în afara celulei prin schimb cu ionii de potasiu, energia necesară procesului fiind produsă de molecula de ATP;
- *iodul* este distribuit neuniform cu predilecție în tiroidă;
- *aminoacizii și unele monozaharide* (glucoza) traversează bariera hematocefalică prin transport activ;
- transferul unor *acizi slabi sau baze slabe* din spațiul intravascular prin filtrarea glomerulară în urina primară;
- eliminarea pe cale biliară a unor *substanțe medicamentoase* sau metaboliti.

b. Difuziunea facilitată

Este o modalitate de transfer care se realizează în sensul gradientului de concentrație, nu presupune cost energetic, dar care necesită existența unui transportor specializat. Și la această modalitate de transfer există concurență pentru un anumit situs de legare.

c. Pinocitoza

Este o modalitate de transfer care constă în înglobarea unor substanțe lichide sub formă de picături învelite de membrane rezultând

vezicule, formă sub care substanțele sunt transferate intracelular sau transmembranar, apoi are loc spargerea membranelor, iar conținutul veziculelor este eliberat în citoplasmă. În acest mod sunt transferate prin membrane în diferite compartimente hidrice vitaminele liposolubile (A, D, E, F, K etc.).

d. Fagocitoza

Procesul de transfer este asemănător pinocitozei, cu diferența că în vezicule sunt înglobate substanțe semisolide sau solide.

e. Transportul prin ioni pereche

Prin această modalitate, membranele biologice pot fi traversate de substanțe puternic ionizate. Substanțele ionizate formează complecși cu anumiți compuși endogeni (ex. mucina), în acest mod fiind facilitat transferul prin membrane.

3.2.1.3. Modalitățile de transfer prin membranele biologice existente la nivelul diferitelor căi de absorbție

Unele substanțe medicamentoase pot fi transferate în mediul intern al organismului în mai multe moduri, ca de exemplu: antibioticele β -lactamice pot traversa membranele biologice atât prin transfer pasiv, cât și prin transfer specializat.

În continuare vor fi prezentate modalitățile de transfer existente la nivelul anumitor membrane semipermeabile sau organe, ca de exemplu:

- din cavitatea bucală substanțele sunt transferate în mediul intern al organismului prin difuziune pasivă și filtrare;
- din stomac substanțele sunt transferate în mediul intern al organismului prin difuziune pasivă;
- din intestinul subțire substanțele sunt transferate în mediul intern al organismului prin toate modalitățile de transport;
- din intestinul gros și rect substanțele sunt transferate în mediul intern al organismului prin difuziune pasivă, filtrare și pinocitoză;
- prin tegumente substanțele sunt transferate în mediul intern al organismului prin difuziune și filtrare.

3.2.2. Legarea substanțelor medicamentoase de proteinele plasmatiche

Un procent foarte mare de substanțe medicamentoase se găsesc în spațiul intravascular sub două forme și anume:

- molecule libere;
- și molecule legate de proteinele plasmatiche.

Proteinele plasmatiche pot lega atât substanțe medicamentoase, cât și anumiți compuși endogeni sau compuși proveniți din alimente.

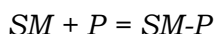
Principalele proteine plasmatiche sunt:

- albuminele care reprezintă aproximativ 50% din totalul proteinelor serice;
- alfa 1 acid glicoproteina;
- lipoproteinele etc.

Albuminele plasmatiche au mai multe situsuri de legare, existând situsuri pentru acizi grași, bilirubină, dar și pentru substanțe medicamentoase cu caracter acid și puternic ionizate la pH-ul plasmatic de 7,4. Legarea substanțelor medicamentoase de albumină se realizează prin legături ionice. Substanțele medicamentoase cu caracter bazic și cele neionizate au mai multe situsuri de legare, dar fixarea acestora pe proteinele plasmatiche se realizează prin legături mai slabe, ca de exemplu: legături van der Waals, legături de hidrogen etc.

Alfa 1 acid glicoproteina leagă predominant medicamentele cu caracter bazic.

Formarea complexului substanță medicamentoasă-proteină plasmatică este un proces reversibil:



SM = substanța medicamentoasă;

P = proteina plasmatică;

SM-P = complexul format în urma interacțiunii substanței medicamentoase cu proteina plasmatică.

În această reacție intervin două constante ale vitezei de reacție și anume:

K1=constanta de asociere;

K2=constanta de disociere.

Reacția prezentată anterior este reversibilă, existând un echilibru între substanța medicamentoasă liberă și cea legată plasmatic. În general, legarea de proteinele plasmatiche se realizează prin legături polare, dar există cazuri mai rare, când substanța medicamentoasă se leagă covalent.

Legătura din complexul format, rezultată în urma interacțiunii substanței medicamentoase cu proteina plasmatică, se caracterizează prin:

- afinitate;
- și procent de fixare.

Afinitatea este exprimată prin constanta K_a , care este egală cu raportul dintre constanta de asociere (K_1) și constanta de disociere (K_2)

$$K_a = K_1 / K_2$$

Substanțele medicamentoase legate de proteinele plasmatice sunt inactivate biologic, deoarece fracțiunea legată plasmatic nu poate traversa membranele biologice semipermeabile.

Schimbări ale procentului de legare pot interveni în următoarele situații:

- afecțiuni hepatice sau renale, când procentul concentrației plasmatice al substanței medicamentoase libere crește;
- la administrarea simultană a mai multor medicamente care concură pentru același situs de legare, având loc interacțiuni de deplasare, acest fenomen fiind prezent la medicamente acide intens ionizate în sânge, ca de exemplu: fenilbutazonă, anticoagulante cumarinice, antidiabetice etc. Medicamentele slab acide pot intra în competiție cu compuși endogeni cu structură similară etc.

Sulfamidele, fenilbutazona etc., pot deplasa bilirubina de pe proteinele serice, crescând în modul acesta bilirubina liberă cu efect neurotoxic la nou-născut. Cunoașterea procentului de legare serică este importantă în terapie, deoarece în anumite situații procentul formei libere poate crește mult, rezultând reacții adverse intense.

3.3. Etape farmacocinetice

Cu excepția administrării intravenoase sau intraarteriale, când substanța medicamentoasă este introdusă direct în spațiul intravascular, la utilizarea altor căi de administrare se pune și problema absorbției.

Etapel ADME, parcurse de substanțele medicamentoase (exceptând formele administrate intravenos, unde lipsește absorbția), se succed și se suprapun parțial în mod specific fiecărei substanțe medicamentoase, deoarece fiecare farmakon are un profil farmacocinetic

propriu. Medicamentele se administrează într-un procent mare peroral, absorbția realizându-se la diferite niveluri ale tractului digestiv.

Prin administrarea perorală, absorbția are loc predominant la nivelul intestinului subțire, care are o suprafață totală de absorbție de aproximativ 100 m².

După absorbție, substanța este preluată de circulația portală, ajungând la nivelul ficatului, unde poate suferi o metabolizare puternică (primul pasaj hepatic), iar cantitatea de substanță neextrasă ajungând în diferite compartimente ale organismului după trecerea de pasajul pulmonar. Frațiunea de substanță extrasă cu ocazia celor trei pasaje este dependentă de proprietățile fizico - chimice ale acesteia. Medicamentele cu liposolubilitate ridicată și cele cu dimensiuni mici traversează ușor diferitele membrane biologice, indiferent de calea de administrare.

Eliminarea substanțelor medicamentoase hidrosolubile și a metaboliților se realizează predominant renal.

3.3.1. Absorbția

3.3.1.1. Definiție

Prin absorbție se înțelege fenomenul de transfer al substanțelor medicamentoase din mediul extern în mediul intern al organismului (în care un rol deosebit îl are diseminarea sanguină), utilizând căi naturale sau căi artificiale.

3.3.1.2. Factorii care influențează absorbția medicamentelor

Procesul absorbției este influențat de diverși factori, și anume:

a. Factori care depind de medicament, și anume:

- structura chimică a substanței medicamentoase (acizi, baze etc.);
- proprietățile fizico-chimice ale substanței (pK_a-ul etc.);
- coeficientul de partiție;
- gradul de dispersie;
- forma polimorfă, alotopia;
- concentrația;
- forma farmaceutică;

b. Factori care depind de organism:

- calea de administrare;

- suprafața de absorbție;
- factori fiziologici (circulația sanguină, pH etc.);
- factori fiziopatologici (inflamații etc.);
- timpul de contact.

3.3.1.3. Căi de administrare a medicamentelor

Substanțele medicamentoase pot fi transferate în mediul intern al organismului utilizând diferite căi de administrare.

Aceste căi pot fi împărțite în două mari categorii, și anume:

- căi naturale;
- și căi artificiale.

Alegerea căilor de administrare depinde de mai mulți factori, și anume:

- locul acțiunii;
- starea clinică a bolnavului (în stare de conștiență sau nu, alte aspecte etc.);
- viteza de instalare a efectului;
- și alte aspecte legate de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase.

3.3.1.4. Modalități de absorbție a substanțelor medicamentoase administrate pe diferite căi

A. Căi naturale

A.1. Absorbția pe cale bucală (sublinguală)

Mucoasa sublinguală este puternic vascularizată, factor care influențează pozitiv absorbția, însă suprafața de absorbție este mică, de aproximativ 0,02 m², și timpul de contact cu medicamentele este relativ scurt, factor care influențează negativ absorbția.

Substanțele medicamentoase absorbite la acest nivel sunt transferate în vena cavă superioară, apoi în inimă, ajungând în continuare în mica și respectiv marea circulație, evitând în acest mod primul pasaj intestinal și hepatic cât și alte posibile degradări ale substanțelor medicamentoase în tractul digestiv. Avantajele acestei administrări sunt: o absorbție ridicată a substanțelor medicamentoase, cât și o instalare mai rapidă a efectului farmacodinamic.

În general, pe această cale se absorb bine substanțele puternic liposolubile și active în doze mici, ca de exemplu: nitroglicerina, izoprenalina, hormonii estrogeni etc.

La acest nivel au loc următoarele modalități de transfer, și anume: difuziunea și filtrarea.

A.2. Administrarea pe cale perorală

Această cale este cea mai utilizată, având printre altele și avantajul autoadministrării.

Absorbția medicamentelor administrate în acest mod este realizată la mai multe niveluri, și anume în:

- stomac;
- intestinul subțire;
- și rect.

Absorbția substanțelor medicamentoase la aceste niveluri este dependentă de mai mulți factori, ca de exemplu:

- factori fiziologici cu caracter general (pH, sisteme enzimatice, motilitate, circulație sanguină etc.);
- factori fiziologici particulari (vârstă, graviditate etc.);
- factori patologici (hipo- sau hiperaciditate, tulburări de motilitate etc.);
- asocieri medicamentoase;
- formă farmaceutică;
- particularități farmaceutice ale substanței;
- momentul administrării (înainte de mâncare, după mâncare, dimineața, seara etc.) etc;.

În continuare se vor prezenta modalitățile de absorbție a substanțelor medicamentoase la aceste niveluri.

a. Absorbția substanțelor medicamentoase din stomac

Suprafața de absorbție la acest nivel este de aproximativ 0,5- 1 m², iar pH-ul gastric este de 1-2 unități pH.

Conform celor afirmate, din stomac se absorb bine:

- substanțe medicamentoase acide care sunt slab ionizate la acest nivel al tractului digestiv (ex. compuși barbiturici);
- substanțe cu grad de liposolubilitate mare etc.

Anumiți factori pot modifica absorbția, și anume:

- prezența alimentelor în stomac;
- administrarea de antiacide;
- administrarea de alcalinizante etc.

În mediul gastric sunt inactivate unele substanțe medicamentoase sensibile la pH acid, ca de exemplu: benzilpenicilina, insulina etc.

La acest nivel există următoarea modalitate de transfer: difuziunea pasivă.

b. Absorbția din intestin

Intestinul subțire este principalul loc de absorbție a medicamentelor din tractul digestiv, având o suprafață de aproximativ 100 m². pH-ul la acest nivel este slab acid sau alcalin, variind în următoarele limite:

- pH=4,8-7 în duoden;
- și 7,5-8 în jejun și ileon.

Absorbția la acest nivel este influențată de diverși factori, ca de exemplu:

- produsul administrat (forma farmaceutică, coeficientul de partiție al substanței medicamentoase, excipienți utilizați etc.);
- factori anatomici, ca prezența vilozităților (între 20-40/cm²);
- factori fiziologici (pH, motilitate, săruri biliare etc.);
- circulația sanguină locală;
- prezența alimentelor;
- particularități farmacocinetice ale substanței medicamentoase;
- prezența unor sisteme solubilizante (transport activ) etc.

În general, la nivelul intestinului subțire se absorb bine următoarele categorii de substanțe medicamentoase:

- substanțe medicamentoase sub formă de baze slabe, ca de exemplu: efedrina, atropina etc.;
- substanțe medicamentoase sub formă de acizi slabi nedisociați și având suficientă liposolubilitate.
- substanțe cu structuri diverse, asemănătoare unor compuși alimentari, ca de exemplu: aminoacizi, vitamine, baze purinice, baze pirimidinice, care se absorb prin diferite modalități de transfer specializat;
- ioni monovalenți;
- ioni bivalenți (în proporție mai mică decât ionii monovalenți);

La acest nivel se absorb în proporție redusă :substanțe puternic disociați, cum sunt compuși cuaternari de amoniu (neostigmina), butilscopolamina, curarizantele etc. De asemenea, se absorb în cantități

mici și substanțe neutre, cu liposolubilitate redusă, ca de exemplu: ftalilsulfatiazolul etc.

La nivelul intestinului subțire au loc toate modalitățile de transfer.

A.3. Administrarea medicamentelor pe cale rectală

Lichidele biologice din această cavitate au un pH de aproximativ 7,8. Calea rectală este utilizată atât pentru tratamente topice (antihemoroidale, laxative etc.), cât și pentru tratamente sistemice.

Formele farmaceutice administrate la acest nivel sunt: supozitoare, clisme etc.

Din rect se absorb bine substanțe medicamentoase slab acide și slab bazice, cu liposolubilitate bună, care trec în procent de aproximativ 80% prin venele hemoroidale inferioare și mijlocii în vena cavă inferioară, evitând în acest mod primul pasaj hepatic. Dozele de substanțe medicamentoase pentru administrarea pe cale rectală sunt aproximativ aceleași ca și la administrarea pe cale perorală.

La nivelul rectului au loc următoarele modalități de absorbție: difuziunea, filtrarea și pinocitoza.

Calea rectală este utilizată pentru tratamente sistemice în următoarele situații:

- când substanțele medicamentoase administrate sunt puternic corosive pentru mucoasa gastrică;
- în caz de suferințe gastrice evidente;
- pentru substanțe medicamentoase inactivate digestiv (polipeptide);
- când calea perorală nu este utilizabilă etc.

Pentru tratamente sistemice se administrează rectal diferite categorii de medicamente, ca de exemplu: antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), antipiretice, analgezice, aminofilina etc.

Dezavantajul administrării pe cale rectală este o absorbție incompletă a substanțelor medicamentoase.

A.4. Administrarea medicamentelor prin inhalatie

Administrarea medicamentelor prin această modalitate are ca scop atât tratamente topice ale unor afecțiuni ale aparatului respirator, cât și diferite tratamente sistemice. Administrarea la acest nivel are avantajul că mucoasa aparatului respirator este puternic vascularizată, factor esențial mai ales pentru tratamente sistemice. Prin inhalatie se pot

administra diferite forme, ca de exemplu: soluții apoase, soluții uleioase, aerosoli etc.

Pulmonar se absorb bine substanțe gazoase, volatile, dar și alte substanțe cu solubilitate bună și dimensiuni mici ale moleculelor. Mucoasa alveolară este subțire și are o suprafață totală de aproximativ 100 m², factori care favorizează transferul rapid al substanțelor medicamentoase în spațiul intravascular. Sub formă de aerosoli inhalatori se administrează diferite substanțe, ca de exemplu: antibiotice, anestezice generale, bronhodilatatoare, mucolitice etc.

Pentru tratamente sistemice este important ca aerosolii să ajungă în alveolele pulmonare, iar pentru atingerea acestui deziderat este important ca aerosolii să aibă o anumită dimensiune.

În continuare se va prezenta modul în care penetrează aerosolii în diferite segmente ale tractului respirator în funcție de dimensiunea fazei interne:

- particulele cu diametrul mai mare de 30 μm se rețin în trahee;
- particulele cu diametrul între 20 și 30 μm ajung în bronhii;
- particulele cu diametrul între 10 și 20 μm ajung în bronhiole;
- particulele cu diametrul între 5 și 10 μm ajung în canale alveolare;
- particulele cu diametrul între 1 și 5 μm ajung în alveole pulmonare;
- particulele cu diametrul mai mic de 1 μm sunt expirate.

A.5. Administrarea topică pe mucoase și piele

Prin administrarea pe epitelii se urmăresc, în special, efecte locale. Totuși, în anumite situații, folosind un excipient adecvat, se pot obține și efecte sistemice. La acest nivel se administrează diferite forme farmaceutice, ca de exemplu: unguente, soluții apoase, soluții uleioase, soluții hidroalcoolice, aerosoli, emplastre etc. Diferența între piele și mucoase este absența stratului cornos la mucoase, strat care funcționează ca o barieră pentru penetrarea diferitelor substanțe. Prin piele se absorb mai bine substanțe cu liposolubilitate ridicată care, în funcție de cantitatea administrată și zona tratată, pot da efecte sistemice. Prin aplicare pe epitelii, urmărind efect sistemic, se pot administra următoarele categorii de substanțe medicamentoase:

- antiinflamatoare nesteroidiene;
- hormoni estrogeni;
- nitriți etc.

Prin fricționarea puternică a pielii se poate măări absorbția datorită provocării unei vasodilatații și mărirea în acest mod a debitului sanguin local. Pentru substanțele hidrosolubile, absorbția sistemică este mică, transferul acestora în mediul intern fiind realizată prin intermediul porilor pielii (glande sebacee, glande sudoripare etc.), un rol important în această direcție având gradul de fricționare a pielii.

Prin administrarea medicamentelor pe mucoase (conjunctivală, faringiană, vaginală etc.) se urmărește, în general, un efect topic, iar formele administrate sunt asemănătoare celor administrate pe piele. Sunt situații când prin administrarea pe mucoase se poate urmări un efect sistemic, ca de exemplu: hormonul antidiuretic administrat pe mucoasa nazală etc.

Administrarea pe piele trebuie făcută cu multă prudență, mai ales atunci când epitelile sunt lezate, obținându-se în acest mod efecte sistemice nedorite sau diferite reacții adverse.

B. Căi artificiale (administrarea parenterală)

Căile parenterale sunt căi prin care se lezează țesutul, dar au față de căile naturale următoarele avantaje:

- biodisponibilitate superioară;
- sunt utilizabile în cazuri de urgențe;
- se pot folosi când calea perorală este neutilizabilă (intervenții chirurgicale, bolnavi în comă etc.);

Pe lângă avantajele menționate, administrarea parenterală are și câteva dezavantaje, și anume:

- administrarea necesită personal calificat;
- formele parenterale trebuie preparate în condiții speciale;
- preparatele parenterale trebuie să îndeplinească anumite condiții pentru a fi administrate în mediul intern, și anume: izotonie, izohidrie, sterilitate, lipsa pirogenelor etc.

Căile parenterale pot fi împărțite în două grupe:

- căi intravasculare;
- și căi extravasculare.

B.1. Căile intravasculare

a. Calea intravenoasă

Este calea prin care întreaga cantitate de substanță medicamentoasă administrată ajunge direct în circulația sanguină,

eliminându-se prima etapă farmacocinetică, și anume absorbția. Această cale este utilizată când este nevoie de efect prompt și de atingerea rapidă a unor concentrații sanguine ridicate. Formele farmaceutice administrate intravenos sunt soluțiile injectabile și soluțiile perfuzabile sub formă de soluții apoase sau emulsii U/A.

Nu se pot administra intravenos: emulsii A/U, suspensii, soluții uleioase, substanțe care aglutinează sau hemolizează hematiile sau care precipită proteinele plasmatică, deoarece se pot produce embolii sau alte accidente cu risc vital. O altă cerință legată de administrarea intravenoasă este că administrarea trebuie făcută lent.

Formele farmaceutice parenterale trebuie să îndeplinească următoarele condiții: să fie sterile, apirogene, să aibă un pH cât mai apropiat de neutralitate și izotone atunci când sunt condiționate în cantități mai mari decât 5 ml. Toate aceste exigențe sunt mai mari la perfuzii datorită volumului mare administrat la această formă.

Din spațiul intravascular, substanța este dirijată în două direcții:

- alte compartimente hidrice;
- sau este eliminată.

Modul în care descrește concentrația sanguină de substanță medicamentoasă după administrarea intravenoasă este dat de următoarea ecuație:

$$C = C_0 \times e^{-K_e t}$$

$$C_0 = D_0 / V_d$$

C_0 = concentrația sanguină a substanței medicamentoase imediat după administrare;

D_0 = doza administrată;

V_d = volumul de distribuție;

e = baza logaritmului natural;

t = timpul;

K_e = constanta de eliminare.

b. Calea intraarterială

Această cale este utilizată foarte rar, și anume în explorări funcționale, ca de exemplu: diagnosticul radiologic al sistemului arterial. Calea intraarterială este o cale de referință absolută, deoarece pentru substanțele medicamentoase administrate în acest mod este eliminat atât

primul pasaj hepatic, cât și primul pasaj pulmonar. Administrarea intra-arterială prezintă și riscuri, cum ar fi tromboza, spasmul arterial etc.

B.2. Căi extravasculare

a. Calea subcutanată

Subcutanat se pot administra soluții sterile, izotone cu un pH cuprins între 5-8. Absorbția substanțelor medicamentoase administrate în acest mod este dependentă de vascularizația zonei respective.

Moleculele de substanță cu masă moleculară relativă mai mică de 3.000 u.a.m. se absorb prin capilarele sanguine, iar cele cu greutate moleculară mai mare, chiar peste 20.000 u.a.m., se absorb prin vasele limfatice. Pentru a mări viteza de absorbție și difuziunea, un rol deosebit îl are *hialuronidaza*, o enzimă care lizează substanța fundamentală din țesutul conjunctiv.

Cantitatea de soluție medicamentoasă administrată subcutanat este mică, și anume 1-2 ml.

b. Calea intramusculară

Această cale permite administrarea unor cantități mai mari de soluții medicamentoase, și anume 5-10 ml. Absorbția este mai rapidă, deoarece mușchiul este mai puternic vascularizat.

Intramuscular se pot administra diferite forme farmaceutice, ca de exemplu:

- soluții apoase;
- soluții uleioase;
- emulsii;
- suspensii etc.

Administrarea de soluții uleioase sau suspensii este preferată când se urmărește obținerea unui efect retard, substanța medicamentoasă dizolvându-se treptat (lent) în lichidul interstițial, de unde este vehiculată în sânge.

c. Căile intraseroase

Administrarea medicamentelor pe aceste căi cuprinde: administrarea intraarticulară, intrapleurală, intrapericardică, intraarticulară etc. În continuare se va prezenta în mod succint administrarea pe următoarele căi intraseroase:

c.1. Calea intraperitoneală

Această cale se utilizează în diferite situații, și anume: dializa peritoneală, administrarea de citotoxice în caz de tumori abdominale etc.

c.2. Calea intraarticulară

Membrana sinovială are absorbție redusă, fapt pentru care, în anumite situații, se impune administrarea unor medicamente intraarticular și cu efect predominant local.

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească medicamentele administrate în acest mod sunt aceleași ca și pentru alte preparate parenterale. Intraarticular se administrează: soluții, suspensii etc.

d. Calea intrarahidiană

Utilizând această cale, substanțele sunt administrate în lichidul cefalorahidian, lichid care este situat între arahnoida și piamater.

Administrarea subarahnoidiană se face printre vertebrele L₂ - L₅. Soluțiile administrate intrarahidian trebuie să îndeplinească toate exigențele care se impun formelor parenterale, plus alte câteva condiții speciale, dintre care amintim : să nu fie iritante etc. Administrarea medicamentelor la acest nivel se realizează în cadrul anesteziei spinale.

3.3.1.5. Modalități de transport ale substanțelor medicamentoase în spațiul intravascular

Substanțele medicamentoase pot difuza din spațiul intravascular în alte compartimente hidrice, un rol deosebit în acest proces avându-l sângele. După transferul substanțelor medicamentoase de la locul administrării în spațiul intravascular pot avea loc diferite interacțiuni între aceste substanțe, și anumite componente ale sângelui, cum ar fi proteinele plasmatice, dintre care un rol deosebit îl au albuminele.

Datorită acestor interacțiuni substanțele medicamentoase sunt vehiculate în spațiul intravascular sub două forme, și anume:

- forma liberă nelegată, care este dizolvată în plasmă;
- și forma legată de proteine plasmatice sau în unele cazuri de elemente figurate, și anume: de eritrocite etc.

Legarea de proteinele plasmatice se face în funcție de structura chimică a substanței medicamentoase, iar legăturile rezultate sunt în general legături chimice slabe, și anume: legături polare, legături wan der Waals etc.

S-a constatat că de albumină se leagă în special substanțe cu caracter acid, cum ar fi: anticoagulantele cumarinice, salicilați etc.

Pe proteinele plasmatică există anumite situsuri de legare pe care pot concura mai multe substanțe medicamentoase. În legătură cu interacțiunea substanțelor medicamentoase cu proteinele plasmatică există următoarele relații:

- cu cât crește concentrația sanguină a substanței, cu atât scade legarea plasmatică;

- cele două forme de transport sunt în echilibru;

- o legare plasmatică puternică crește timpul de înjumătățire;

- numai forma liberă determină efect farmacodinamic;

- numai forma liberă difuzează în alte compartimente hidrice;

- pot exista interacțiuni de deplasare, când substanțe cu afinitate mai mare pentru proteinele plasmatică deplasează de pe proteine alte substanțe;

- există cazuri particulare de legare, și anume: la bătrâni, unde poate exista hipoalbuminemie, la copii unde legarea este mică, la bolnavi cu proteine plasmatică anormale, la gravide unde legarea este mare.

3.3.1.6. Modalități de retardare a absorbției

Absorbția substanțelor medicamentoase poate fi retardată prin următoarele modalități:

a. Prelungirea acțiunii locale prin administrare de vasoconstrictoare (ex. adrenalină) la soluțiile injectabile conținând anestezice locale (ex. lidocaină), prelungind în acest mod timpul de stagnare a substanțelor la acest nivel.

b. Prin realizarea unui efect sistemic prelungit

Pentru realizarea acestui deziderat se pot utiliza următoarele modalități:

- utilizarea de forme la care solventul este ulei sau polimer hidrofîl care cedează lent substanța activă;

- administrarea de pro - druguri care pot fi esteri ai substanței, activi numai după hidroliză, dar care sunt convenabili de administrat datorită avantajelor din punct de vedere farmacocinetic;

- administrarea substanțelor medicamentoase sub formă de suspensii;

- administrarea de forme cu eliberare modificată (forme cu eliberare repetată, forme cu eliberare programată, sisteme terapeutice etc.).

3.3.2. Distribuția (Difuziunea)

3.3.2.1. Definiție

Distribuția este procesul prin care substanțele medicamentoase sunt transferate din compartimentul central în alte compartimente periferice, componente ale mediului intern al organismului, ca de exemplu: lichidul interstițial, lichidul intracelular etc. Distribuția este dependentă de anumiți factori, și anume: substanța medicamentoasă (structură chimică, doză, metabolizare, coeficient de partiție, eliminare etc.), cât și de organism (afinitate față de proteinele tisulare, vascularizație, conținut în lipide etc.).

3.3.2.2. Componentele mediului intern al organismului

Mediul intern al organismului este compus din următoarele compartimente hidrice:

- spațiul intravascular;
- spațiul interstițial;
- spațiul intracelular.

Componentele hidrice sunt separate între ele de membrane biologice semipermeabile. Apa circulă între spațiile hidrice separate de membrane semipermeabile în funcție de anumite condiții în dublu sens, între compartimente existând un echilibru dinamic.

Distribuția medicamentelor este dependentă de anumiți factori care, la rândul lor, determină volumul aparent de distribuție și care este o constantă specifică fiecărei substanțe medicamentoase. Volumul de distribuție este egal cu raportul între doza de substanță medicamentoasă administrată pe kg.corp și concentrația plasmatică a substanței medicamentoase exprimată în mg/l. Această afirmație poate fi exprimată prin următoarea relație:

$$Vd\% = [D/Co] \times 100, \text{ în care :}$$

Vd=volum de distribuție;

D=doza de substanță medicamentoasă administrată exprimată în mg/kg corp;

C₀=concentrația plasmatică a substanței medicamentoase exprimată în mg/litru.

În funcție de compartimentele în care este distribuită substanța medicamentoasă, avem următoarele valori ale volumului de distribuție:

- V_d = aprox.3 litri, când substanța medicamentoasă se distribuie numai intravascular;
- V_d = aprox.12 litri, când substanța medicamentoasă se distribuie intravascular și interstițial;
- V_d = aprox.42 litri, când substanța medicamentoasă se distribuie intravascular, interstițial și intracelular.

3.3.2.3. Modalități de difuziune prin membranele biologice

Difuziunea prin membrane biologice este, în general, identică, diferențe existând în funcție de tipul membranei. În continuare se va prezenta succint modul în care are loc difuziunea prin diferite tipuri de membrane semipermeabile, și anume:

a. Difuziunea prin peretele capilarelor sanguine

Din spațiul intravascular substanțele medicamentoase ajung în lichidul interstițial prin traversarea peretelui capilar. Prin membranele capilarelor, apa și electroliții cu molecule mici trec ușor. Prin spațiile intercelulare ale membranei(pori) pot trece ușor substanțe cu greutate moleculară relativă de până la 60.000, prin mecanismul de ultrafiltrare.

Endoteliul capilar este, de asemenea, adaptat și pentru transportul diferitelor gaze, ca de exemplu: O_2 , CO_2 și al unor substanțe nutritive, ca de exemplu: glucoză, vitamine, acizi grași sau cu rol plastic ca de exemplu: aminoacizi, acizi grași, calciu etc.

Substanțele liposolubile traversează pereții capilarelor cu o viteză dependentă de coeficientul de partiție. Transferul unor substanțe se poate realiza numai prin mecanisme biochimice, care presupun un cost energetic.

Moleculele polare pot traversa această barieră utilizând mecanisme de transport active specifice unor compuși endogeni sau alimentari, ca de exemplu: glucoză, aminoacizi etc.

b. Difuziunea prin bariera hematocefalică

Prin această barieră penetrează ușor medicamente liposolubile și slab ionizate. Meningele inflamate este mai permeabil pentru diferite substanțe decât în stare normală. Substanțele polare pot traversa această membrană doar prin sisteme de transport active specifice. Creierul dispune de mecanisme prin care compușii polari sunt eliminați în plasmă prin bariera creier-sânge. Bariera hematocefalică este realizată de celulele

gliale (nevroglii), situate între capilarele sanguine și neuroni, care au rol de protecție și nutriție a neuronilor

c. Difuziunea prin bariera hematoplacentară

Placenta are sisteme speciale de transfer prin membrane cu sens unidirecțional și anume: de la mamă la făt, nu și în sens invers. În afară de această stare fiziologică, fătul nu are sisteme enzimatice dezvoltate care să-i permită să se debaraseze de substanțe ionizate sau de anumiți metaboliți, fapt pentru care medicația la gravide presupune anumite restricții.

Bariera hematoplacentară este reprezentată de o membrană semipermeabilă lipidică cu pori largi care permite transferul unor substanțe medicamentoase de la mamă la făt, ajungându-se ca, în funcție de anumite condiții, substanțe existente în organismul mamei să atingă niveluri tisulare mari la făt și cu posibile efecte toxice. Prin această barieră trec ușor compuși liposolubili și nedisociabili, substanțe grase nedizolvate în sânge etc. În general, prin placenta trec substanțe ușor acide sau slab acide, cu un $pK_a > 4,3$, și substanțe slab bazice, cu $pK_a < 8,5$.

d. Difuziunea prin membrana celulară

Substanțele medicamentoase pot ajunge din spațiul extracelular în spațiul intracelular prin străbaterea membranelor celulare, care sunt formate din trei straturi:

- proteic în exterior;
- lipidic în mijlocul membranei;
- și proteic în interior.

Prin membranele celulare pot difuza ușor medicamente cu coeficient de liposolubilitate ridicat, medicamente neionizate, apa. Pentru ioni, permeabilitatea este posibilă numai în anumite situații. Transferul din spațiul extracelular în intracelular se poate realiza în două moduri: transport pasiv și transport activ.

e. Difuziunea prin capilarele ficatului

Permeabilitatea capilarelor diferă în funcție de organ, contribuind astfel la o repartizare inegală a medicamentului în diferite organe, țesuturi, sisteme etc. Capilarele ficatului sunt foarte permeabile, fapt care ușurează schimbul de substanțe între celulele hepatice și sânge.

f. Difuziunea prin capilarele glomerulare

Capilarele glomerulare sunt prevăzute cu pori largi, care permit trecerea în urina primară din spațiul intravascular a unor molecule având greutate moleculară relativă de până la 50 000 u.a.m.

3.3.2.4. Tipuri de distribuție a substanțelor medicamentoase în țesuturi

În organismul uman există următoarele tipuri de distribuție:

a. Distribuție uniformă

Când substanțele medicamentoase se distribuie uniform în organism, organismul poate fi considerat ca fiind format dintr-un singur compartiment (model farmacocinetic monocompartimentat).

Dintre substanțele care se distribuie în acest mod amintim: alcoolul, narcoticele generale etc.

b. Distribuție neuniformă

Unele substanțe medicamentoase se distribuie în procent mai mare în anumite organe, ca de exemplu:

- iodul în tiroidă;
- Ca^{2+} și ionul fosfat în oase etc.;

c. Distribuția mixtă

Unele substanțe se distribuie inițial neuniform (în S.N.C.), după care sunt redistribuite în tot organismul, ca de exemplu: tiobarbituricele.

3.3.2.5. Factori care influențează distribuția

Distribuția medicamentelor în țesuturi este dependentă de următoarele categorii de factori:

a. Factori dependenți de substanța medicamentoasă

În această categorie intră următorii factori:

- structura chimică care determină proprietățile chimice ale substanței medicamentoase;
- liposolubilitatea;
- gradul de disociere (pKa);
- greutatea moleculară;
- starea de agregare a substanței;
- doza administrată;
- viteza absorbției;
- viteza metabolizării;
- viteza eliminării etc.

b. Factori dependenți de legarea substanțelor medicamentoase de proteinele plasmatică

Acest factor limitează mișcarea medicamentelor în compartimentele hidrice în următoarele situații:

- când legarea plasmatică este în procent mai mare decât 80% (fenilbutazonă, anticoagulante cumarinice etc.);
- când medicamentul se acumulează în cantități mari în plasmă, având o distribuție limitată;

Substanțele medicamentoase în formă legată nu pot difuza în alte teritorii, nu pot filtra glomerular și nu se elimină renal. Chiar în condiții de legare puternică, echilibrul este reversibil, iar forma liberă poate difuza în anumite condiții. La unele substanțe medicamentoase (fenilbutazonă), la doze uzuale terapeutice se realizează concentrații plasmatică aproape de saturare, substanța persistând în plasmă câteva zile. La doze superioare dozelor terapeutice, când este depășită capacitatea de legare plasmatică, crește concentrația formei libere care poate difuza în țesuturi și care se poate elimina în câteva ore. La acest nivel al legării substanțelor medicamentoase de proteine plasmatică, pot avea loc interacțiunile de deplasare a unor substanțe cu afinitate mai mică față de proteinele plasmatică, de către substanțele cu afinitate mai mare față de aceste proteine.

c. Factori dependenți de țesuturi

În această categorie de factori amintim:

- vascularizația, care determină diferențe de concentrație între diferite organe sau țesuturi;
- conținutul în lipide al țesuturilor respective;
- pH-ul compartimentelor hidrice;
- afinitate pentru proteinele tisulare;
- difuziunea specifică a diferitelor membrane care separă compartimentele hidrice.

3.3.2.6. Circuitul enterohepatic

În distribuția medicamentelor în organism un loc special îl ocupă reținerea acestora în ficat, după care pot fi eliminate biliar.

După transferul substanțelor medicamentoase în bilă, acestea sunt excretate biliar, ajungând în intestin, de unde pot urma două trasee diferite:

- eliminarea prin scaun;
- reabsorbție intestinală;
- readucerea substanței în circulația sistemică (circuitul enterohepatic al substanței respective)

3.3.2.7. Circuitul enterogastric

În cadrul acestui circuit, substanțele medicamentoase bazice care nu sunt ionizate la pH-ul sanguin traversează mucoasa gastrică ajungând în stomac, unde la pH acid disociază puternic. Continuând traseul în tractul digestiv inferior, aceste substanțe trec din nou în formă neionizată la pH-ul ușor alcalin din intestinal subțire, formă ușor absorbabilă la acest nivel, în acest mod realizându-se circuitul enterogastric.

3.3.2.8. Fixarea medicamentelor în țesuturi

La nivelul țesuturilor, substanțele medicamentoase se pot fixa în două moduri, și anume:

- reversibil (majoritatea substanțelor);
- ireversibil (azotatul de argint);

La nivelul țesuturilor pot exista, dependent de tipul substanțelor endogene tisulare de care se leagă substanța medicamentoasă, trei modalități de legare, și anume:

a. Legarea de proteinele tisulare

Legarea la acest nivel se realizează în funcție de afinitatea substanțelor medicamentoase față de structurile endogene amintite.

Dacă legarea substanței este reversibilă, forma legată poate funcționa ca un depozit care eliberează treptat substanța medicamentoasă.

b. Fixarea substanțelor medicamentoase pe receptori

În urma legării substanțelor medicamentoase pe receptori rezultă structuri care pot să determine un efect farmacodinamic sau să blocheze apariția efectului farmacodinamic.

c. Stocarea medicamentelor în țesuturi

Există medicamente care se acumulează în anumite țesuturi, ca de exemplu:

- medicamentele lipofile în țesutul adipos;
- calciu în oase etc.

3.3.3. Metabolizarea medicamentelor în organism

3.3.3.1. Definiție. Generalități

Metabolizarea substanțelor medicamentoase este, în general, operația de detoxifiere prin care organismul transformă aceste substanțe în metaboliți ca urmare a unor reacții biochimice. Compușii rezultați pot fi inactivi farmacodinamic sau cu o altă acțiune diferită față de substanța inițială, dar care prezintă o hidrosolubilitate mărită, factor important pentru eliminarea pe cale renală. Absorbția substanțelor în organism este realizată pe principiul lipofiliei, iar eliminarea din organism are loc pe principiul hidrofiliei. Ținând cont de această afirmație, în organism, după absorbția unei substanțe medicamentoase, se creează premisele necesare pentru a opri difuzia substanței în alte compartimente hidrice și totodată de a-i grăbi eliminarea pe cale renală. Procesul metabolic prin care se realizează acest deziderat este introducerea de grupări hidrofile în molecula farmaconului. Sunt situații în care metabolizarea este urmărită din start (cazul pro-drugurilor), când se administrează medicamente inactivate din punct de vedere terapeutic, sub formă de esteri etc., dar care devin active în urma metabolizării.

Din cele afirmate se poate concluziona că sunt metabolizate cu predilecție substanțele cu liposolubilitate ridicată.

3.3.3.2. Importanța cunoașterii biotransformărilor substanțelor medicamentoase în organism

Cunoașterea modalităților de metabolizare a substanțelor medicamentoase în organism este importantă din următoarele puncte de vedere:

- este utilă din punct de vedere farmacoterapic;
- prezintă importanță farmacografică pentru stabilirea căii de administrare, ritmului de administrare etc.;
- și de asemenea prezintă importanța din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic etc.

3.3.3.3. Diferențe existente între diferite substanțe medicamentoase privind metabolizarea

Din punct de vedere a metabolizării există diferite categorii de medicamente:

a. Medicamente care sunt inactivate total sau parțial

Substanțele medicamentoase din această categorie își pierd parțial sau total efectul farmacodinamic în urma metabolizării. Aceste substanțe sunt transformate în compuși cu liposolubilitate mai mică și ușor eliminabili pe cale renală sub formă de glucuronconjuzați.

b. Medicamente care sunt transformate în metaboliți toxici, ca de exemplu:

- petidina în norpetidină (compus toxic);

c. Medicamente care sunt biotransformate în medicamente cu alt efect terapeutic, ca de exemplu: fenilbutazona (medicament antiinflamator), este transformat în urma metabolizării în doi metaboliți, din care metabolitul doi are efect uricazuric .

d. Medicamente care în urma metabolizării sunt bioactivate, ca de exemplu:

- diazepamul este metabolizat în oxazepam;
- bromhexinul este metabolizat în ambroxol;
- fenacetina este metabolizată în paracetamol etc.

La unele medicamente s-a trecut, în urma cunoașterii metaboliților rezultați, la fabricarea pe cale industrială a diferitelor forme farmaceutice conținând acești metaboliți, ca de exemplu: paracetamolul, în locul fenacetinei, care este din ce în ce mai puțin utilizată.

e. Medicamente care se transformă în metaboliți activi cu alt profil farmacocinetic, ca de exemplu: diazepamul se transformă în nordazepam, care are timp de înjumătățire mai lung, prelungind sau măbind astfel efectele adverse.

f. Substanțe inactive farmacodinamic care în urma metabolizării devin active (pro-druguri), ca de exemplu: enalaprilul se transformă în enalaprilat.

g. Medicamente care se elimină neschimbate, ca de exemplu: eter, penicilină etc.

3.3.3.4. Locul în care se desfășoară biotransformările substanțelor medicamentoase

Din acest punct de vedere avem diferite categorii de substanțe medicamentoase, ca de exemplu:

a. *Substanțe care sunt biotransformate la locul administrării, ca de exemplu:*

- neutralizante ale pH-ului gastric (bicarbonat de sodiu);
- trigliceridele acidului ricinoleic, care sub influența lipazei pancreatice se transformă în acid ricinoleic, având efect purgativ;
- sulfasalazina se transformă în sulfapiridină (metabolit toxic) și mesalazină (acid 5 aminosalicilic).

Unele substanțe nu se administrează digestiv, deoarece produșii de metabolizare rezultați sunt inactivi farmacodinamic, ca de exemplu: penicilina G etc.

Există medicamente care pun în libertate substanța medicamentoasă activă numai după hidroliză, ca de exemplu: palmitat de cloramfenicol, propionat de eritromicină etc.

b. *Substanțe medicamentoase care sunt biotransformate în sânge*

La acest nivel sunt metabolizate diferite substanțe, dintre care amintim următoarele:

- procaina, care în urma hidrolizei se transformă în acid paraaminobenzoic și dietilaminoetanol.

c. *Substanțe medicamentoase care se transformă în țesuturi (ficat, rinichi etc.)*

Ficatul este principalul organ de metabolizare și epurare din organism este. La acest nivel, metabolizarea este realizată de două tipuri de enzime:

- enzime microzomiale, care transformă substanțe medicamentoase cu structuri diferite și având specificitate de substrat redusă;
- enzime nemicrozomiale, care transformă substanțe medicamentoase cu structuri asemănătoare unor compuși endogeni și cu specificitate de substrat înaltă.

d. *Substanțe medicamentoase transformate la locul de acțiune, ca de exemplu: adrenalina, noradrenalina, care sunt metabolizate de monoaminoxidază (MAO) și catecolometyltransferaza (COMT) etc.*

e. *Substanțe medicamentoase care sunt biotransformate la locul de eliminare, ca de exemplu: sulfafurazolul, care este metabolizat la nivel renal.*

3.3.3.5. Tipuri de reacții întâlnite în cazul biotransformărilor

Reacțiile de metabolizare decurg în general în două faze, și anume:

a. Reacții ale stadiului I

În această grupă sunt încadrate reacțiile de oxidare, hidroliză, reducere, reacții prin care crește polaritatea și hidrosolubilitatea produsului inițial.

b. Reacții ale stadiului II

În cadrul acestui stadiu, metaboliții primari sunt conjugați cu diferite substanțe endogene, cum sunt: acidul glucuronic, glicina, glutathionul etc., reacția respectivă fiind numită glucuronoconjugare, glicinoconjugare, glutathionconjugare. În urma reacțiilor stadiului II rezultă compuși intens polari, hidrosolubili, cu capacitate redusă de a traversa membranele biologice, dar care se elimină renal.

3.3.3.6. Factori cu rol important în metabolizarea medicamentelor

Diferiți factori pot influența în mod diferențiat metabolizarea substanțelor medicamentoase. Dintre acești factori amintim:

a. Structura chimică

Are rol important în biotransformări, atât din punct de vedere al nucleului, cât și din punct de vedere al substituenților grefați pe nucleul de bază. Uneori chiar substanțe cu același nucleu de bază pot fi metabolizate de enzime diferite, ca de exemplu:

- catecolaminele (adrenalina, noradrenalina, dopamina) sunt metabolizate atât de monoaminoxidază (MAO), cât și de către catecolomethyltransferază (COMT);

b. Specia

Unele medicamente sunt toxice la anumite specii, în schimb sunt lipsite de toxicitate la altele, și anume:

- iepurii sunt rezistenți la atropină datorită existenței la această specie a unei enzime numită atropinesteraza, enzimă care lipsește la om. Datorită acestor diferențe din punct de vedere al sistemelor enzimatic, există diferențe între efectele farmacodinamice observate la animalele de experiență, comparativ cu efectele rezultate la om.

c. Sexul

La femei, metabolizarea unor medicamente are loc diferit comparativ cu bărbații, ca de exemplu:

- barbituricele se metabolizează mai lent la femei decât la bărbați, motiv pentru care efectele sunt mai puternice când aceste medicamente sunt administrate în doze similare la femei.

d. Starea fiziopatologică

Efectul medicamentelor hipnotice este mai puternic la bolnavi care au tulburări de somn (hiposomnii), comparativ cu persoane sănătoase. În anumite stări fiziologice, ca: graviditatea, lactația, datorită nivelurilor crescute de hormoni estrogeni, poate fi influențată metabolizarea altor medicamente prin conjugare, datorită competiției pe același situs de legare. În diferite stări patologice, cum sunt: ciroza, insuficiența cardiacă rezultă un flux sanguinic hepatic (principalul organ epurator) scăzut, cu consecințe asupra metabolizării diferitelor substanțe medicamentoase.

e. Vârsta

Persoanele de vârste extreme (copii, bătrâni) sunt mai sensibile la efectul mărit a diferitelor medicamente, efect rezultat în urma supradozării, datorită metabolizării reduse a acestor substanțe.

Scăderea biotransformărilor la aceste categorii de vârstă poate avea diferite cauze, ca de exemplu:

- insuficiență enzimatică la copii;
- reducerea capacității de metabolizare la vârstnici etc.

f. Perioada de nictemer

Metabolizarea medicamentelor poate fi influențată de perioada din zi în care sunt administrate, fiind mai intensă în anumite ore ale zilei.

g. Existența unor interacțiuni medicamentoase

Anumite medicamente pot influența metabolizarea altor medicamente prin următoarele mecanisme:

g.1. Inducție enzimatică

Unele medicamente, ca de exemplu: fenobarbitalul, fenitoina etc., cresc metabolizarea altor medicamente prin creșterea procentului de enzime microzomiale care metabolizează anumite substanțe.

g.2. Inhibiție enzimatică

Medicamentele din grupul inhibitoarelor enzimaticice, cum sunt: josamicină etc., scad metabolizarea altor medicamente, ca de exemplu teofilina, prin scăderea procentului de enzime microzomiale care metabolizează anumite substanțe.

g.3. Autoinducție enzimatică

Prin acest mecanism, unele medicamente grăbesc propria lor metabolizare

h. Reactivitatea individuală

Pacienți diferiți pot reacționa în mod specific la administrarea unor medicamente. Datorită acestui motiv, este important ca tratamentul să fie individualizat.

3.3.3.7. Tipuri de biotransformări catalizate de garnitura microzomială

Enzimele microzomiale se găsesc mai ales în ficat, fiind localizate în reticulul endoplasmatic neted, în nucleu, în corticosuprarenală, în mucoasa intestinală etc. Activitatea de substrat a acestor enzime este nespecifică, adaptându-se cu mare plasticitate la metabolizarea diferitelor structuri. Acest tip de enzime pot produce transformări atât ale stadiului I (oxidări, reduceri, hidrolize etc.), cât și transformări ale stadiului II (conjugări).

Reacțiile de oxidare foarte frecvente se realizează prin intermediul citocromului P_{450} , care se găsește în principal la nivelul hepatocitului.

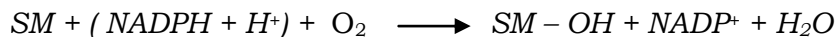
Citocromul P_{450} este o hemoproteină care formează un complex ternar cu substratul endogen sau exogen și oxigen. Pentru oxidarea substanțelor medicamentoase este nevoie de: oxigen, NADPH (ca sursă de electroni) și un sistem enzimatic microzomial dependent de citocromul P_{450} . Denumirea citocromului P_{450} derivă de la maximul de absorbție al acestor enzime după tratarea acestora cu oxid de carbon (CO). Citocromul P_{450} reprezintă o familie de izoenzime capabile să metabolizeze foarte multe substanțe medicamentoase.

Enzimele acestui citocrom sunt împărțite în familii, subfamilii, care diferă prin anumite secvențe de aminoacizi. Structura generală a acestor enzime cuprinde 104 resturi de aminoacizi și o grupare prostetică (*hemul*). Conform convențiilor internaționale, pentru acest citocrom se utilizează următoarea abreviere (*CYP*), care este urmată de:

- o cifră arabă, care reprezintă familia de izoenzime (o familie are cel puțin 40 de aminoacizi în comun);
- o literă (majusculă), care reprezintă subfamilia (aceasta cuprinde izoenzime care au cel puțin 55 de aminoacizi în comun);
- o cifră arabă, care individualizează diferitele enzime.

Ca de exemplu: CYP2A6.

Oxidarea diferitelor medicamente poate fi prezentată prescurtat prin următoarea relație:



SM = substanță medicamentoasă;

A. Reacții metabolice ale stadiului I catalizate de enzime microzomiale

A.1. Reacții de oxidare

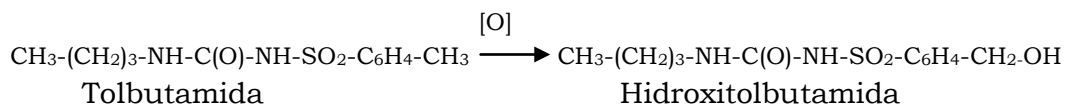
Enzimele microzomiale catalizează șapte tipuri de reacții de oxidare ale stadiului I, și anume:

a. Hidroxilarea alifatică

În cazul medicamentelor având în structura lor catene alchilice, principala modalitate de biotransformare este hidroxilarea, iar în urma acestui proces rezultă alcooli primari sau secundari. Hidroxilarea alifatică se desfășoară după următoarea schemă generală:



În continuare, acești metaboliți pot să fie transformați prin oxidare în aldehyde, respectiv cetone. Ca exemple de hidroxilare alifatică prezentăm biotransformarea hepatică a tolbutamidei:



b. Hidroxilarea aromatică

Acest tip de oxidare este frecvent întâlnit în cadrul biotransformărilor biochimice. Hidroxilarea aromatică se desfășoară după următoarea schemă generală:



Când gruparea aromatică este substituită, oxidarea are loc majoritar în poziția *para*, ca exemplu prezentăm metabolizarea fenobarbitalului prin hidroxilare aromatică, în urma acestei oxidări rezultând para-hidroxifenobarbital.

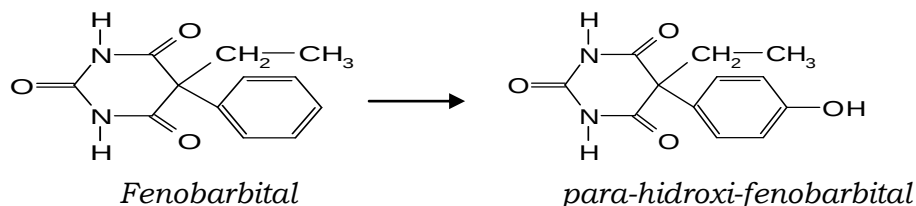


Figura nr.3.1. Hidroxilarea aromatică a fenobarbitalului

Dacă în structura moleculei există și alte nuclee aromatice, hidroxilarea poate avea loc la fiecare din aceste nuclee, obținându-se mai mulți metaboliți în urma biotransformării, ca de exemplu: la diclofenac.

La substanțe medicamentoase în a căror structură există atât nucleu aromatic, cât și diferiți substituenți alchili, pot exista două căi de metabolizare: oxidarea alifatică a catenei laterale și oxidarea la nivelul nucleului aromatic, ca exemplu: metabolizarea fenilbutazonei:

c. Dezaminarea oxidativă

În urma dezaminării oxidative se obțin aldehide sau cetone. Acest proces are loc conform următoarei reacții generale:

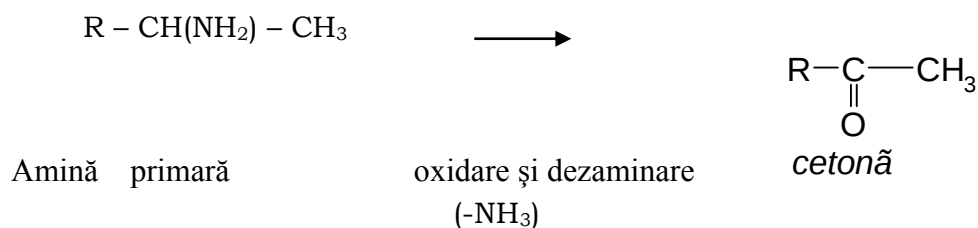


Figura nr.3.2. Dezaminarea oxidativă

În continuare se va prezenta modul în care este realizat acest proces în cazul amfetaminei și anume:

- amfetamina prin dezaminare oxidativă este transformată în fenilacetonă;
- iar fenilacetona prin oxidare este transformată în acid fenilacetic

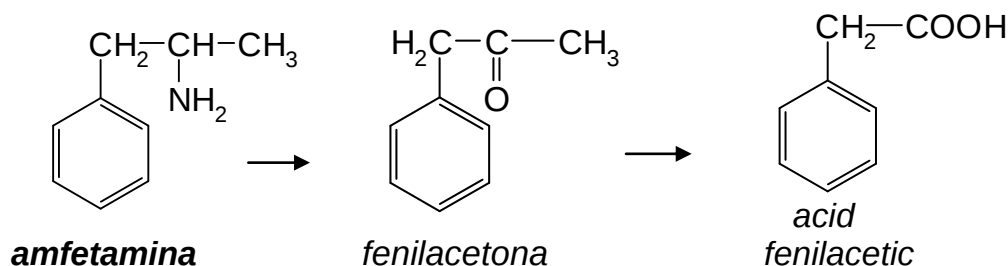
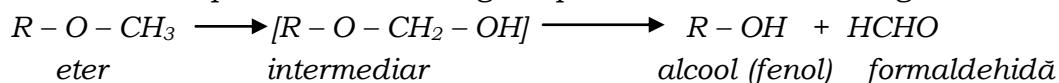


Figura nr. 3.3. Metabolizarea amfetaminei prin dezaminare

d. O-dezalchilarea oxidativă a eterilor

Acest tip de oxidare decurge după următoarea schemă generală:



Ca urmare a acestui proces, pot rezulta compuși cu efecte farmacodinamice superioare substanțelor medicamentoase inițiale, ca de exemplu:

- transformarea fenacetinei în paracetamol;

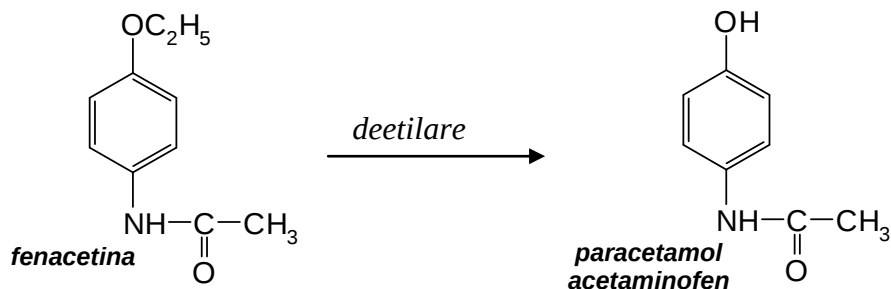
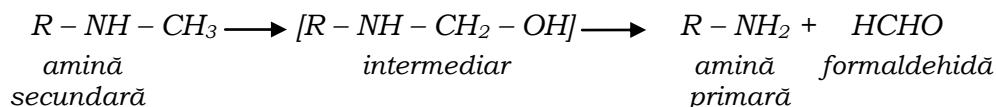


Figura nr.3.4. Transformarea fenacetinei în paracetamol prin deetilare

e. N-dezalchilarea oxidativă a aminelor secundare și terțiare

Acest tip de oxidare are loc prin formarea unui complex intermediar care are o grupare hidroxil legată de gruparea alifatică grefată la atomul de azot, după care rezultă amina primară în urma eliminării formaldehidei. N-dezalchilarea oxidativă a aminelor secundare și terțiare are loc după următoarea schemă generală:



În urma acestui tip de oxidare se pot obține metaboliți activi din punct de vedere biologic, ca de exemplu la biotransformarea imipraminei în desipramină.

Există oxidări de acest tip prin care se obțin metaboliți cu o toxicitate mai mare decât produsul inițial administrat, ca de exemplu: prin metabolizarea petidinei în norpetidină, care este un produs neurotoxic, producând stimulare cerebrală excesivă.

Există situații când prin metabolizare de acest tip rezultă mai multe tipuri de metaboliți în urma unor oxidări repetate, ca de exemplu: prin metabolizarea diazepamului se formează: nordazepam, oxazepam etc.

f. N-oxidarea aminelor terțiare

Aceste reacții oxidative sunt tipice aminelor terțiare, în urma reacției obținându-se N-oxidul corespunzător aminei respective. Reacția de desfășoară după următoarea schemă generală:

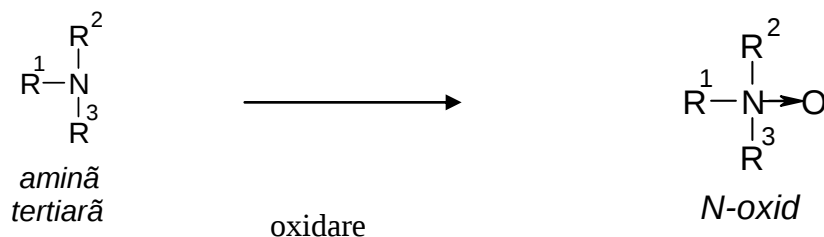
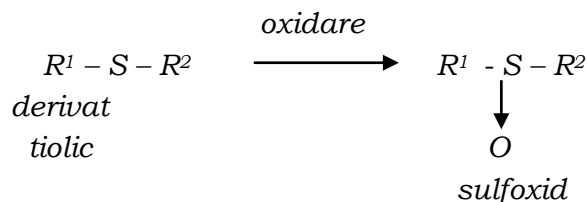


Figura nr.3.5. N-oxidarea aminelor terțiare

Imipramina poate suferi pe lângă reacția de oxidare prezentată anterior, rezultând demetilare și o reacție oxidativă de tipul N-oxidare.

h. S (sulf) – oxidarea derivaților tiolici

Prin acest tip de oxidare crește gradul de oxidare a atomului de sulf și implicit crește polaritatea moleculei substanței medicamentoase respective. Această reacție de desfășoară după următoarea schemă generală:



În continuare vom prezenta oxidarea clorpromazinei, obținându-se sulfoxidul corespunzător:

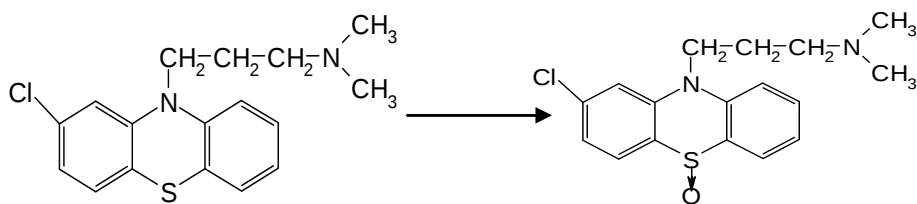


Figura nr.3.6. Sulf-oxidarea clorpromazinei

În procesul de metabolizare, majoritatea compușilor care conțin sulf, suferă un proces prin care atomul de sulf este înlocuit cu un atom de oxigen. Metaboliții oxigenați corespunzători pot rezulta prin transformarea unui compus lipsit de efect farmacodinamic într-un compus farmacologic activ, ca de exemplu: transformarea parationului în paraoxon. Uneori poate rezulta creșterea efectul farmacodinamic la produsul de metabolizare, ca de exemplu: biotransformarea tiopentalului în pentobarbital.

A.2. Reacții de reducere

La nivelul enzimelor microzomiale, în afara reacțiilor de oxidare se întâlnesc și alte tipuri de biotransformări, ca de exemplu: reacții de reducere. În continuare se vor prezenta câteva reacții de acest tip:

a. Reacția de azoreducere

Printr-o reacție de azoreducere s-a transformat prontosilul roșu în sulfanilamidă, de către Domagk, ajungându-se în acest mod la descoperirea unor substanțe cu efect antimicrobian. Sulfanilamida este capul de serie al clasei sulfamidelor.

b. Reacții de nitroreducere

Prin acest tip de reacții catalizate enzimatic rezultă metaboliți la care gruparea nitro este transformată în amină primară. O astfel de

biotransformare este metabolizarea nitrazepamului prin nitroreducere. În continuare se va prezenta schematic reacția de nitroreducere.



c. Reacții de cettoreducere

Prin reacții de acest tip, o grupare cetonică este transformată în urma reducerii în grupare alcoolică. Ca exemplu de cettoreducere se va prezenta transformarea corticosteriozilor care au în poziția 11 a nucleului ciclopentanperhidrofenantrenic o grupare cetonică și care în urma acestui tip de reacție este transformat în derivatul hidroxilat corespunzător, rezultând astfel o creștere a efectului farmacodinamic.

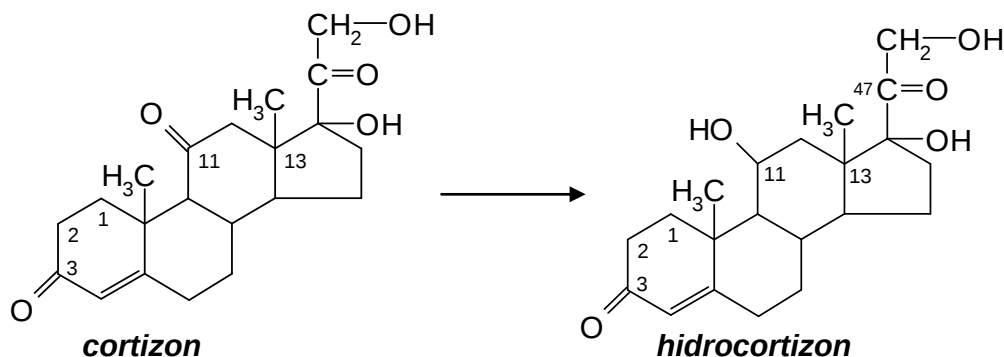


Figura nr.3.7. Transformarea cortizonului în hidro cortizon prin reacția de cettoreducere.

La bolnavii cu funcție hepatică deficitară, reacția de cettoreducere se desfășoară cu dificultate, fapt care impune administrarea derivaților 11-hidroxilați corespunzători.

B. Biotransformări ale stadiului II, catalizate de enzimele microzomiale hepatice

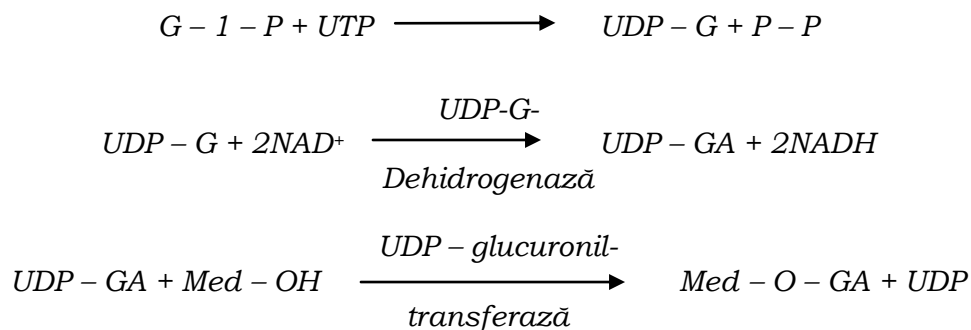
Biotransformările stadiului II sunt: glucuron-conjugarea, glutathion-conjugarea, sulfuron-conjugarea etc. Dintre aceste tipuri de biotransformări specifice enzimelor microzomiale sunt glucuron-conjugările:

a. Reacții metabolice de glucuron-conjugare

Glucuron-conjugarea este biotransformarea prin care se obțin metaboliți mai hidrosolubili și mai ușor eliminabili renal.

Metaboliții rezultați în urma acestui tip de biotransformari au legături de tip: esteri sau eteri. Prin glucuron-conjugare sunt metabolizați și compuși endogeni, ca de exemplu: bilirubina, hormonii steroizi, derivați ai colesterolului etc. Reacția de glucuron-conjugare este consumatoare de energie, fapt ce impune o activare prealabilă.

Forma activă a glucuronil-transferazei hepatice este: UDP-glucuronil-transferaza. Pentru activare au loc următoarele procese biochimice:



UDP = uridin difosfat;

UTP = Uridin trifosfat;

G - 1 - P = glucoză 1-fosfat.

Procesului de glucuron-conjugare îi sunt supuse o serie de substanțe medicamentoase, ca de exemplu: diazepam, acid salicilic, morfină, paracetamol, cloramfenicol. O problemă aparte o ridică substanțele medicamentoase (metabolizate în stadiul doi în acest mod care sunt administrate la nou-născut, deoarece la această categorie de vârstă UDP-glucuronil transferaza se găsește în cantități foarte mici. Din acest motiv, cloramfenicolul este contraindicat la nou-născut, deoarece în această deficiență enzimatică antibioticul poate declanșa sindromul cenușiu, suferință cu risc letal. În continuare se vor prezenta biotransformarea prin glucuron-conjugare, a acidului salicilic.

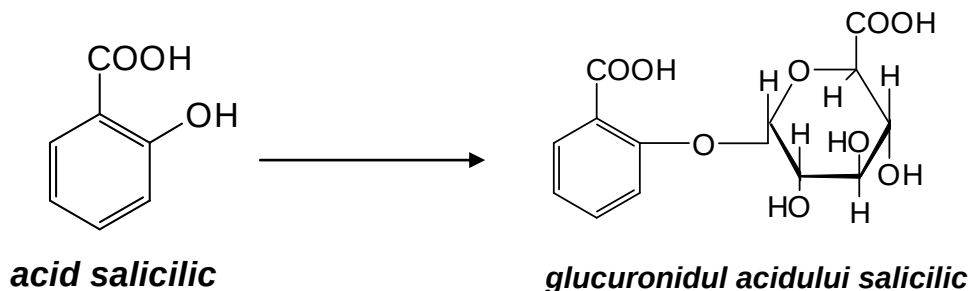


Figura nr. 3.8. Metabolizarea prin glucuron-conjugare a acidului salicilic [24];

3.3.3.8. Tipuri de biotransformări catalizate de garnitura enzimatică nemicrozomială

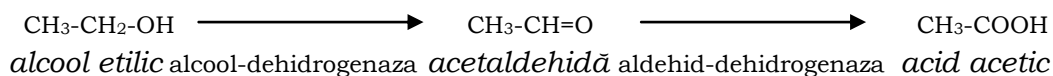
Enzimele nemicrozomiale sunt enzime specifice metabolismului intermediar (ciclul Krebs) și intervin în degradările substanțelor medicamentoase hidrosolubile și a celor care conțin structuri asemănătoare compușilor fiziologici. Acest tip de enzime se găsesc răspândite în mod liber în plasmă, ficat sau în alte țesuturi.

A. Tipuri de reacții ale stadiului I, catalizate de enzimele nemicrozomiale

A.1. Reacții de oxidare

a. Oxidarea alcoolilor și aldehydelor

La nivelul hepatocitului, oxidarea alcoolilor are loc în două faze până la aldehydă, după care continuă până la acid carboxilic. În continuare se va prezenta oxidarea la acest nivel a alcoolului etilic.



b. Oxidarea monoaminelor

Monoaminele endogene, ca de exemplu: serotonina, noradrenalina, adrenalina sunt biotransformate prin dezaminare oxidativă. În continuare se va prezenta schematic metabolizarea monoaminelor biogene prin această modalitate:

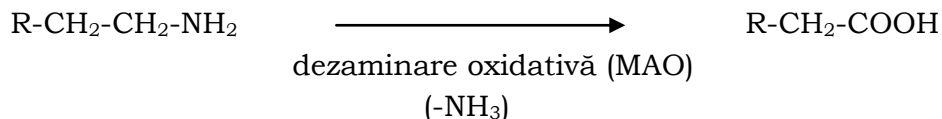


Figura nr.3.9. Metabolizarea aminelor biogene

În afară de acest tip de biotransformare enzimatică aminele biogene mai pot fi transformate și în prezența unei alte enzime, cum este: catecolortometiltransferaza (COMT).

c. Oxidarea purinelor

Nucleul purinic este întâlnit în nucleul a numeroși compuși endogeni, cum sunt bazele purinice, care sunt componente ale materialului genetic etc.

În afară de structurile endogene, nucleul purinic este conținut și în alte substanțe de origine exogenă, cum sunt: cofeina, teofilina, teobromina etc. Oxidarea purinelor are loc în urma demetilării urmată de oxidare. În cazul cofeinei se obține prin demetilare 1- metilxantina care apoi este oxidată sub influența xantinoxidazei în acid 1N-metiluric.

A.2. Reacții de hidroliză

Există numeroase substanțe medicamentoase sub formă de esteri, care în organism sunt hidrolizate enzimatic, ca de exemplu: acidul salicilic, procaina, palmitatul de cloramfenicol etc. În continuare se vor prezenta câteva dintre aceste tipuri de hidroliză:

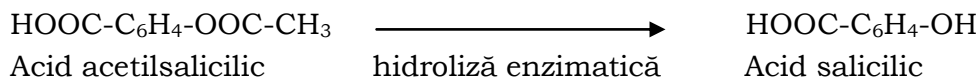


Figura nr. 3.10. Hidroliza acidului acetilsalicilic

Uneori, se utilizează sub formă de esteri (pro-druguri) substanțe medicamentoase care neesterificate au gust neplăcut. Prin esterificare, se corectează caracterele organoleptice ale acestor medicamente, iar după absorbție sau la nivel intestinal are loc hidroliza acestor substanțe, eliberând substanța activă. O astfel de substanță utilizată sub formă de esteri, pe baza acestor considerente, este palmitatul de cloramfenicol.

Există substanțe care sunt utilizate sub formă esterificată cu scopul de a realiza un efect retard, substanța medicamentoasă activă eliberându-se lent prin hidroliza esterului respectiv, ca de exemplu: undecaonat de testosteron, decaonat de flupentixol etc

Există substanțe care sunt metabolizate sub influența esterazelor în sânge, ceea ce explică durata de acțiune scurtă a acestor substanțe medicamentoase, ca de exemplu: procaina, suxametoniu etc.

b. Hidroliza amidelor

Substanțele medicamentoase cu structură amidică, cum sunt: lidocaina, procainamida, izoniazida, pot fi hidrolizate de garnitura nemicrozomială citosolică. În continuare se va prezenta modul în care este metabolizată izoniazida, care inițial este acetalată iar apoi este hidrolizată de enzime specifice rezultând un metabolit hepatotoxic (acetilhidrazida):

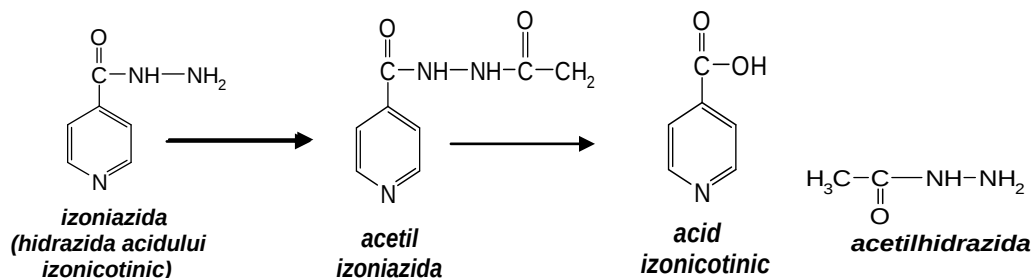


Figura nr. 3.11. Hidroliza izoniazidei [24]

c. Reacții de decarboxilare

Acest tip de reacții este frecvent întâlnit la scara organismului, fiind sursa principală pentru obținerea aminelor biogene, în acest scop utilizându-se L-aminoacizi, provenind din surse endogene sau exogene. Prin decarboxilarea unor substanțe poate avea loc activarea lor în organism, ca de exemplu: L-dopa este utilizat ca medicament antiparkinsonian, pentru că traversează bariera hematocefalică, activarea producându-se în sistemul nervos central, după hidroliza acestei substanțe în dopamină, substanță capabilă de efect farmacodinamic.

B. Tipuri de reacții ale stadiului II, catalizate de enzime nemicrozomiale

Reacțiile biochimice corespunzătoare stadiului II sunt reacții sintetice și cuprind diferite conjugări ale produșilor rezultați în urma transformărilor din stadiul I. Dintre reacțiile stadiului II amintim următoarele: acetil-conjugarea, glucuron-conjugarea, sulfuron-conjugarea, glutat-ion-conjugarea etc.

a. Acetil-conjugarea amidelor

Acetilarea este o reacție specifică amidelor. În general, în urma reacțiilor stadiului II crește solubilitatea metabolitului acetilat. În cazul acetilării grupării aminice a sulfamidelor, scade solubilitatea produsului de reacție, determinând în anumite situații chiar suferințe renale, datorită cristaluriei. În cazul administrării sulfamidelor este important să se administreze cantități sporite de lichid, pentru a se elimina inconvenientele pe care le pot produce metaboliții acetilați ai sulfamidelor. În continuare se va prezenta reacția acetilării pe cale enzimatică a sulfamidelor sub influența acetiltransferazei și în prezența acetilcoenzimeiA:

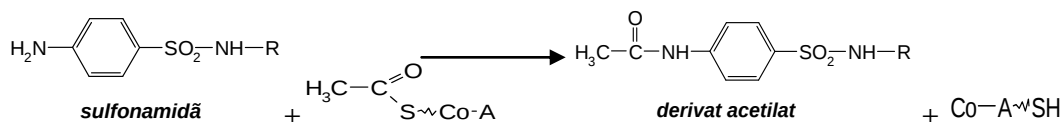


Figura nr.3.12. Acetilarea enzimatică a sulfonamidelor

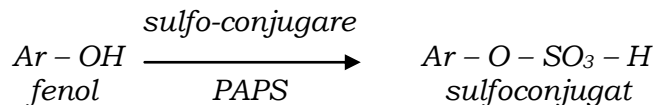
b. O-, S-, N-metilarea aminelor și fenolilor

Transferul de grupări metil la nivelul grupărilor hidrofille fenolice sau aminice are loc la nivelul citosolului sub acțiunea enzimatică a metiltransferazei. Metilarea grupării fenolice, a catecolaminelor, are loc sub influența catecolortometiltransferazei (COMT), biotransformare care se desfășoară aproximativ concomitent cu dezaminarea oxidativă a monoaminooxidazei (MAO).

c. Sulfuron-conjugarea fenolilor

Prin sulfuron-conjugare sunt metabolizate diferite substanțe, cum sunt: alcooli, fenoli, steroizi, amine aromatice etc. Acest tip de reacții la nivel citoplasmatic se desfășoară sub influența fosfoadenozil-

fosfosulfatului (PAPS). Acest tip de biotransformare este prezentat prin următoarea reacție generală:



d. Aminoacid-conjugarea acizilor carboxilici

Acidul salicilic, acidul benzoic etc. suferă biotransformarea în stadiul II, prin conjugare cu aminoacizi, ca de exemplu: glicină etc. În urma acestui tip de conjugare, acidul salicilic este transformat în acid saliciluric și acidul benzoic în acid hipuric. Prin aminoacid-conjugare sunt metabolizați și unii compuși endogeni, ca de exemplu acizii biliari etc. Prin conjugarea acizilor biliari cu glicina rezultă acid glicocolic iar prin conjugarea lor cu taurina se obține acid taurocolic. În continuare se va prezenta modul în care are loc glicin-conjugarea acizilor biliari:

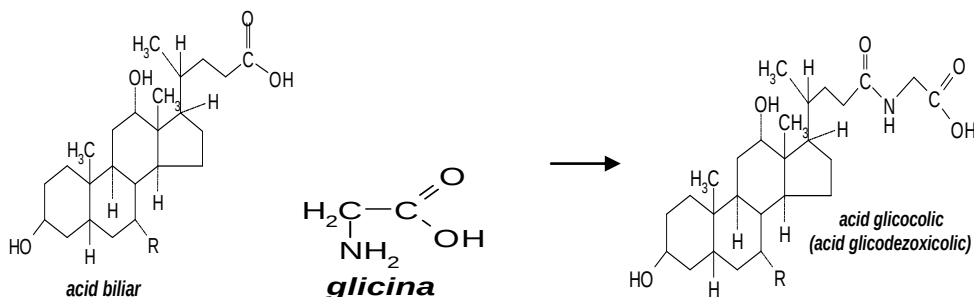


Figura nr. 3.13. Glicocol - conjugarea acizilor biliari;

e. Glutation conjugarea

Prin această modalitate se metabolizează diferite substanțe din stadiul II, rolul acestei biotransformări este de a realiza detoxifierea unor epoxizi, dar și de a grăbi eliminarea unor substanțe exogene. Un rol important al acestui tip de metabolizare este în metabolizarea paracetamolului, deși numai un procent de 5% din cantitatea de medicament este supusă glutathion-conjugării (cea mai mare parte fiind glucuron-conjugată), dozele mari de paracetamol conduc la epuizarea grupărilor SH libere ale glutathionului, având urmări toxice hepatice, ca

insuficiență hepatică, necroza hepatică etc. Antidotul în intoxicația cu paracetamol este acetilcisteina.

3.3.3.9. Interacțiuni medicamentoase în cadrul proceselor de metabolizare

În urma administrării concomitente a mai multor substanțe medicamentoase, pot exista influențe privind metabolizarea enzimatică de la nivel microzomial, rezultând, în funcție de medicament, următoarele procese:

- inducție enzimatică;
- inhibiție enzimatică;
- autoinducție enzimatică.

a. Inducția enzimatică

Este procesul de stimulare a sintezei unor enzime, cu rol important în metabolizarea altor substanțe medicamentoase. Sub acțiunea unei substanțe medicamentoase cu rol inductor enzimatic este stimulată sinteza enzimelor microzomiale la nivelul citocromului P₄₅₀. Ca urmare a inducției enzimatică, crește metabolizarea unor substanțe medicamentoase care nu sunt înrudite structural. Prin creșterea inducției enzimatică scade concentrația plasmatică și implicit eficacitatea terapeutică, datorită biotransformării excesive a medicamentelor. Fenomenul de inducție enzimatică este dependent de mai mulți factori, ca de exemplu:

- specie, unele substanțe medicamentoase, ca de exemplu: tolbutamida produc inducție enzimatică la animalele de experiență, fenomenul neîntâlnindu-se la om;
- este dependent de doză, inducția crescând proporțional cu creșterea dozelor de substanță inductor-enzimatic;
- poate produce un efect variabil ca durată, după încetarea administrării substanței medicamentoase, cu efect inductor enzimatic.

Substanțele medicamentoase cu acțiune de acest tip sunt numeroase și aparțin la diferite grupe, ca de exemplu:

- hipnotice sedative (barbiturice, glutetimida etc.);
- tranchilizante (meprobumat);
- anticonvulsivante (fenitoina, carbamazepina);
- hormoni steroizi;

- antibiotice (rifampicina);
- antimicotice (griseofulvina).

Când în schema terapeutică se administrează medicamente cu efect inductor enzimatic, trebuie ajustate dozele substanțelor utilizate sau este indicată chiar monitorizarea concentrației plasmatice a substanțelor medicamentoase cu care se administrează concomitent. În afară de substanțe medicamentoase cu rol inductor enzimatic, există diferite substanțe exogene care pot produce inducție enzimatică, ca de exemplu: fumul de țigară etc.

Există situații în care efectul inductor enzimatic este benefic, ca de exemplu:

- în icterul neonatal prin administrarea fenobarbitalului are loc creșterea activității UDP-glucuroniltransferazei, enzimă care este implicată în conjugarea bilirubinei. În alte situații, ca de exemplu în porfiria hepatică, inducția enzimatică este foarte dăunătoare.

b. Autoinducția enzimatică

Există substanțe medicamentoase care după administrare stimulează producerea de enzime care produc propria lor metabolizare. Aceste substanțe sunt numite autoinductoare enzimatic.

c. Inhibiția enzimatică

Este efectul prin care anumite substanțe inhibă producerea de enzime implicate în biotransformările altor substanțe. În unele situații, fenomenul de inhibiție enzimatică are aplicații terapeutice, ca de exemplu:

- medicamente IMAO (inhibitoare ale monoaminoxidazei);
- inhibitoare a enzimei de conversie, a Angiotensinei I în angiotensină II;
- inhibitori de β -lactamaze.

Există desigur situații în care inhibiția metabolizării unor substanțe medicamentoase poate avea efecte dăunătoare prin creșterea concentrației plasmatice. Pentru a preveni aceste efecte, este important ca dozele să fie ajustate în așa mod încât concentrația plasmatică a substanțelor medicamentoase să rămână în domeniul terapeutic. Există multe substanțe cu efect inhibitor enzimatic.

În continuare se vor prezenta următoarele substanțe din această categorie:

- cimetidina scade metabolizarea anticoagulantelor perorale a benzodiazepinelor, a fenitoinii etc.;
- eritromicina scade metabolizarea hepatică a teofilinei, carbamazepinei, ergotaminei etc.

În situația când se impun în schema terapeutică asocieri de substanțe medicamentoase care au influențe asupra enzimelor metabolizante, se impune verificarea și respectiv ajustarea dozelor.

3.3.4. Eliminarea medicamentelor din organism

3.3.4.1. Definiție-generalități

Eliminarea, ultima etapă farmacocinetică, este procesul de excreție a substanțelor medicamentoase din organism. Din punct de vedere al eliminării, este important să cunoaștem următoarele aspecte:

a. Calea de eliminare

Substanțele medicamentoase se pot elimina pe diferite căi, ca de exemplu: renală, biliară, salivară, piele etc.

b. Mecanismele implicate în eliminare

Acestea sunt dependente de substanța medicamentoasă, de calea de administrare și de substanța medicamentoasă.

c. Viteza eliminării

d. Efecte posibile la locul eliminării

e. Posibile interacțiuni care pot apărea la locul eliminării

f. Forma de eliminare (substanța medicamentoasă sau metabolit)

3.3.4.2. Excreția renală

Eliminarea renală este depinde de diverși factori și anume:

- starea fiziologică sau patologică a rinichilor (eliminarea scade la un clearance al creatininei sub 10-20 ml/minut);
- pH-ul urinei (medicamentele acide se elimină rapid la un pH alcalin al urinei și invers);
- tipul de distribuție a substanței medicamentoase (medicamentele cu distribuție limitată se elimină mai rapid);
- legarea de proteinele plasmatic (substanțe legate în procent ridicat de proteine se elimină mai lent).

Eliminarea la nivel renal implică următoarele procese:

- filtrarea glomerulară;
- reabsorbția tubulară;
- secreția tubulară.

a. Filtrarea glomerulară

Majoritatea substanțelor medicamentoase, având greutate moleculară relativă < decât 70.000, filtrează glomerular. Trecerea substanțelor medicamentoase sau a metaboliților în urina primară este direct proporțională cu cantitatea de plasmă filtrată și cu concentrația moleculelor nelegate de proteinele plasmatiche.

b. Reabsorbția tubulară

Este procesul prin care substanțele medicamentoase filtrate glomerular trec din urina primară prin epiteliul tubular către spațiul interstițial sau intravascular. Transferul substanțelor medicamentoase din urina primară, în diferite spații hidrice ale organismului, are loc prin fenomen pasiv, prin difuziune. La acest nivel, substanțele reabsorbite sunt substanțe liposolubile cu coeficient de partiție ridicat. Substanțele ionizate, ionii și moleculele polare rămân în urină și sunt eliminate. Polarizarea, ionizarea diferitelor substanțe este dependentă de pH. Alcalinizarea urinei va stimula disocierea substanțelor acide și totodată va crește eliminarea.

Acidularea urinei va crește disocierea substanțelor alcaline și totodată va crește eliminarea acestora. Ajustarea pH-ului este foarte importantă din punct de vedere toxicologic, când trebuie urgentată eliminarea unui toxic.

c. Secreția tubulară

Anumite medicamente pot fi eliminate prin secreții tubulare active. La acest nivel există sisteme de transport activ pentru acizi organici sau pentru baze organice, iar substanțele medicamentoase cu structură asemănătoare pot intra în competiție cu diferite substanțe endogene sau exogene pentru secreția tubulară, ca de exemplu: probenecidul scade eliminarea penicilinei, crescând concentrația plasmatică a acesteia. Eliminarea renală este caracterizată printr-o constantă de eliminare notată cu K_e , care se poate afla din următoarea relație:

$$K_e = Cl / V_d$$

Cl = clearance renal al substanței respective;

V_d = volum aparent de distribuție.

Capacitatea de eliminare a rinichiului este dependentă de clearance-ul creatininei, care în condiții fiziologice are valori de 120-140 ml/minut. La valori mici ale clearance-ului, de 10-20 ml/minut, avem de a face cu insuficiență renală avansată.

3.3.4.3. Eliminarea pe cale digestivă

Digestiv se elimină substanțe medicamentoase neabsorbabile la acest nivel, ca de exemplu: sulfamide intestinale, aminoglicozide etc.

3.3.4.4. Eliminarea biliară

Există multe substanțe medicamentoase care se elimină biliar, prin mecanism de transfer activ. Aceste medicamente sunt transferate în bilă în funcție de structura chimică a substanțelor respective, existând următoarele sisteme de transport:

- pentru acizi organici;
- pentru baze organice;
- pentru steroizi.

Desigur există posibilitatea intrării în competiție pe aceste sisteme transportor a unor farmaconi cu structuri similare. Eliminarea biliară este dependentă de fluxul biliar. Printre medicamentele care se elimină biliar, amintim substanțe medicamentoase cu importanță terapeutică, în diferite afecțiuni ale colecistului: eritromicina, ampicilina, rifampicina, tetraciclina etc., precum și alte medicamente, ca de exemplu: digoxina, hormoni steroizi etc. Unele medicamente eliminate biliar se reabsorb din intestin, realizând circuitul enterohepatic.

3.3.4.5. Eliminarea prin salivă

Eliminarea la acest nivel se realizează în procent mai mic, fiind desigur de importanță redusă. Totuși, unele substanțe care se elimină prin salivă pot realiza la locul eliminării concentrații asemănătoare celor plasmatică, fiind astfel posibilă dozarea lor din salivă, în situații când nu se poate recolta sânge. Prin salivă se elimină substanțe ca de exemplu: mercurul (Hg), plumbul (Pb), bismutul (Bi), iodul (I), bromul (Br-) etc.

3.3.4.6. Eliminarea prin secreție lactată

Este o modalitate de eliminare care este important a fi cunoscută, deoarece medicamentele eliminate la acest nivel pot afecta sugarul. Concentrații ridicate în secreția lactată sunt realizate de substanțe lipofile. Substanțe cu consecințe grave asupra nou-născutului și care se elimină prin lapte sunt: cloramfenicol, purgative antrachinonice etc.

3.3.4.7. Eliminarea pulmonară

Pulmonar se elimină substanțele volatile, gazoase (anestezice generale), eliminarea realizându-se la nivelul alveolelor pulmonare. Tot pulmonar se mai pot elimina și alte substanțe, ca de exemplu: iod, benzoat, săruri de amoniu, eliminarea acestora realizându-se la nivelul glandelor bronhice. Viteza cu care sunt eliminate substanțele la acest nivel este dependentă de volumul respirator, cât și de volumul secrețiilor glandelor bronhice.

3.3.4.8. Eliminarea prin piele

Prin piele, substanțele medicamentoase pot fi eliminate în două moduri:

- prin secrețiile glandelor sudoripare;
- și prin secrețiile glandelor sebacee.

Uneori eliminarea la acest nivel poate fi utilă în farmacoterapie, ca de exemplu: griseofulvina, utilizată pentru tratamentul micozelor cutanate. Prin piele se elimină substanțe ca arsen (As), iod (I⁻), brom (Br⁻), metale grele, uleiuri volatile etc.

3.4. Parametri farmacocinetici

Principalii parametrii farmacocinetici sunt:

- biodisponibilitatea;
- volumul aparent de distribuție;
- clearance-ul;
- timpul de înjumătățire;
- și concentrația plasmatică.

3.4.1. Biodisponibilitatea

Acest parametru a fost prezentat deliat în capitolul II.

3.4.2. Volumul aparent de distribuție

Acest parametru evidențiază modul în care se distribuie substanțele medicamentoase în organism.

$$Vd = D / C_0$$

D = doza de substanță medicamentoasă administrată exprimată în mg/kg corp/zi.

C_0 = concentrația plasmatică exprimată în mg/l.

Volumul de distribuție este exprimat în litri sau în litri/kg.

În funcție de modul de distribuție al substanței, volumul de distribuție poate avea diferite valori, ca de exemplu:

- $V_d = 3 \text{ l}$ sau $0,041 \text{ litri/kg corp}$ când distribuția substanței se face numai în spațiul intravascular;

- $V_d = 14 \text{ l}$ sau $0,2 \text{ litri/kg corp}$ când distribuția substanței se face în spațiul intravascular și interstițial;

- $V_d = 42 \text{ l}$ sau $0,6 \text{ litri/kg corp}$ când distribuția substanței se face în spațiul intravascular, interstițial, cât și intracelular.

Volumul de distribuție nu exprimă un volum real, ci doar un volum imaginar având o semnificație relativă. Volumul de distribuție teoretic exprimă volumul total de lichid din organism în care se dizolvă medicamentul, presupunând că substanța la care se face referire realizează concentrații egale în toate compartimentele hidrice.

În realitate, distribuția substanței în diferitele compartimente hidrice este dependentă de mai mulți factori, ca de exemplu: pKa, pH, tipul de membrană, structura chimică a substanței respective, coeficient de partiție, vascularizație, legare plasmatică etc.

Se poate concluziona că substanțe medicamentoase puternic ionizate sau puternic legate plasmatic, ca: fenilbutazona etc. sau cu greutate moleculară mare, cum sunt dextranii, nu se distribuie din compartimentul vascular în alte compartimente.

Alte substanțe, ca: acidul acetilsalicilic, gentamicina, ampicilina, penicilina, care au un volum de distribuție de 10-20 de litri, se distribuie și în spațiul interstițial.

Există substanțe medicamentoase, ca: nitroglicerina, alcoolul, teofilina, prednisonul, fenitoina, care au un volum de distribuție de 30-40 de litri, care se distribuie practic în toate compartimentele hidrice din organism.

Există și substanțe puternic legate de proteinele tisulare sau care se acumulează preferențial în anumite țesuturi (tiroidă etc.), în lipide, unde realizează concentrații ridicate.

La aceste substanțe volumul de distribuție este mai mare decât volumul total de apă din organism, ca de exemplu:

- digoxina are un volum aparent de distribuție de 700 de litri;
- imipramina are un volum aparent de distribuție de 2100 de litri;

Volumul de distribuție pentru aceeași substanță medicamentoasă poate diferi în funcție de mai anumiți factori, ca de exemplu: vârstă, greutate corporală, sex, stare patologică etc.

3.4.3. Clearance-ul medicamentelor [26]

Clearance-ul unei substanțe medicamentoase este cel mai important parametru farmacocinetic. În mod frecvent se face referire la clearance-ul plasmatic, care este egal cu volumul de plasmă epurată în unitatea de timp și se calculează cu următoarele formule:

$$Clp = D / ASC$$

D = doza administrată în mg;

ASC = aria de sub curbă a concentrației plasmatice în mg/litru, măsurarea făcându-se la diferite intervale de timp.

sau:

$$Clp = Ke \times Vd$$

Ke = constanta de epurare specifică substanței respective;

Vd = Volumul de distribuție.

Clearance-ul se exprimă în litri/oră sau în ml /minut.

Cunoașterea clearance-ului este importantă pentru stabilirea dozelor, astfel încât concentrația plasmatică să fie menținută în domeniul terapeutic pe toată perioada tratamentului. Dacă se consideră că absorbția substanței medicamentoase este de 100%, doza necesară pentru menținerea concentrației plasmatice terapeutice se calculează cu ajutorul următoarei relații:

$$D = C \times Cl \times t$$

D = doza administrată;

C = concentrația plasmatică dorită;

Cl = clearance-ul;

t = intervalul dintre doze.

Clearance-ul plasmatic nu ține cont de eliminarea medicamentului din organism, de aceea clearance-ul total se calculează astfel:

$$Cl_t = Cl_h + Cl_r + Cl_{al} ;$$

Cl_h = clearance-ul hepatic;

Cl_r = clearance-ul renal;

Cl_{al} = clearance-ul altor organe.

Clearance-ul de organ definește capacitatea intrinsecă de epurare a organului respectiv și este în strânsă corelație cu debitul circulator al organului respectiv.

$$Cl_{org} = Q_s \times Cl_{int} / (Q + Cl_{int}); Cl_{org} = Q \times Cl_{int} / Q + Cl_{int}$$

Cl_{org} = clearance-ul de organ;

Cl_{int} = clearance-ul intrinsec;

Q_s = debitul circulator al organului respectiv;

Când clearance-ul intrinsec este mic raportat la debitul circulator al organului respectiv, epurarea nu este influențată de debitul sanguin local.

Când clearance-ul intrinsec este foarte mare raportat la debitul circulator al organului respectiv, epurarea este influențată de modificarea debitului sanguin local.

Deoarece parametrii funcționali renali sunt mai ușor de investigat decât la alte organe, clearance-ul total se poate calcula astfel :

$$Cl_{total} = Cl_{renal} + Cl_{nereal}$$

Această relație permite aprecierea contribuției rinichiului în eliminarea medicamentului respectiv. De exemplu, dacă o substanță medicamentoasă are un clearance plasmatic de 140 ml/minut și se elimină renal 70%, atunci clearance-ul renal se calculează astfel:

$$Cl_{renal} = 140 \times 70 / 100 = 98 \text{ ml/minut.}$$

În această situație, clearance-ul nerenal va fi:

$$Cl_{nrenal} = 140 - 98 = 42 \text{ ml/min.}$$

Dacă se compară clearance-ul renal al unei substanțe medicamentoase cu clearance-ul creatininei, se poate aprecia modul de eliminare renală a substanței medicamentoase respective. Dacă cele două valori sunt egale, rezultă că substanța respectivă se comportă ca și creatinina în ce privește filtrarea glomerulară, dar nu se secretă și nici nu se resoarbe tubular. Dacă clearance-ul este diferit, intervin fie fenomene de secreție, fie de resorbție tubulară, și anume:

- dacă clearance-ul substanței este mai mare decât clearance-ul creatininei, substanța respectivă filtrează glomerular dar se secretă și tubular;
- dacă clearance-ul substanței este mai mic decât clearance-ul creatininei, substanța respectivă se reabsoarbe tubular;

3.4.4. Timpul de înjumătățire

Este timpul necesar pentru scăderea concentrației plasmatice a unei substanțe medicamentoase cu 50 %.

Timpul de înjumătățire depinde de volumul de distribuție și de modalitățile de epurare a substanțelor medicamentoase din organism.

$$T_{1/2} = \ln 2 / K_e$$

K_e = constanta de eliminare;

$K_e = Cl/V_d$.

Cl = clearance-ul total (l/h);

V_d = volumul de distribuție (l);

$$T_{1/2} = \ln 2 / Cl / V_d$$

- $T_{1/2}$ este invers proporțional cu clearance-ul plasmatic $V_d = \ln 2 \times V_d / Cl = 0,693 \times V_d / Cl = 0,693 / K_e$;

În urma celor prezentate se poate afirma că:

- $T_{1/2}$ este direct proporțional cu volumul de distribuție;

Timpul de înjumătățire este dependent de vârstă și este foarte important pentru stabilirea intervalului dintre administrări, pentru a menține o concentrație plasmatică în domeniul terapeutic;

3.4.5. Concentrația plasmatică

Este cel mai important parametru farmacocinetic primar a cărui valoare se obține prin dozarea concentrației substanței medicamentoase în plasma sanguină.

Efectul farmacodinamic al unei substanțe medicamentoase este dependent de realizarea și menținerea concentrației plasmatice în limitele domeniului terapeutic.

Concentrația plasmatică depinde de următorii factori;

- doza administrată;

- calea de administrare;
- și de profilul farmacocinetic al substanței medicamentoase respective.

Efectul farmacodinamic al unei substanțe medicamentoase este dependent de realizarea unei concentrații terapeutice la locul de acțiune.

Evidențierea concentrației substanței medicamentoase la locul de acțiune este greu sau aproape imposibil de realizat, însă știm că această concentrație este în echilibru cu cea plasmatică. De aceea, din punct de vedere clinic este important să se cunoască concentrația plasmatică eficace.

Substanțele medicamentoase sunt caracterizate, din punct de vedere al siguranței terapeutice, prin indice terapeutic. Indicele terapeutic se calculează cu ajutorul următoarei relații;

$$I_{ter.} = D.L. 50 / D.E. 50;$$

D.L.50=doza letală pentru 50% din animalele de experiență;

D.E.50= este doza la care se manifestă efectul terapeutic la 50% din animalele de experiență;

Pentru o siguranță terapeutică este bine ca indicele terapeutic să fie cel puțin egal cu 10. Pentru substanțele medicamentoase cu indice terapeutic mic este necesară monitorizarea concentrației plasmatice. În practică se face referire la trei domenii de realizare a concentrației plasmatice (așa cum sunt prezentate în figura nr. 3.14.) și anume:

- domeniul subterapeutic;
- domeniul terapeutic;
- domeniul în care apar reacții adverse de tip toxic pronunțate.

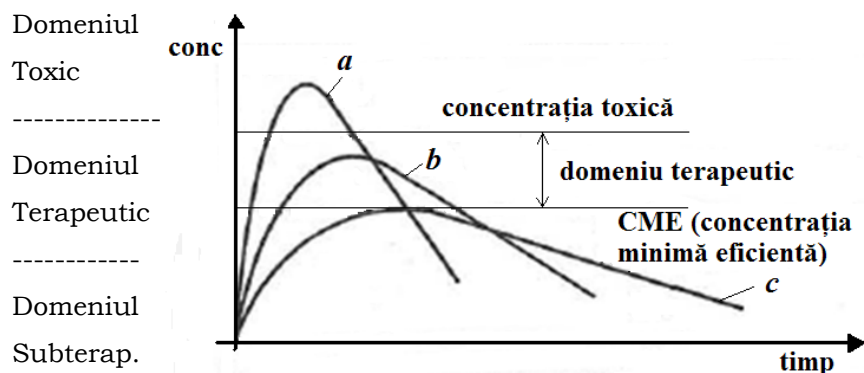


Figura nr. 3.14. Concentrații plasmatice realizate după administrarea unui medicament în diferite doze.

3.5. Tipuri de cinetică a eliminării medicamentelor din organism [26]

Etapele ADME se derulează după o cinetică care este dependentă de mai mulți factori, și anume

- substanța medicamentoasă;
- cantitatea de substanță medicamentoasă;
- forma farmaceutică;
- calea de administrare etc.

Majoritatea acestor procese se derulează conform unei cinetici de ordinul 1 sau 0.

În toate aceste etape, viteza este egală cu variația concentrației de substanță în unitatea de timp.

$$v = \frac{dQ}{dt}$$

dQ = variația cantității de medicament;

dt = unitatea de timp.

Prin măsurători experimentale s-a constatat că această viteză poate fi exprimată prin relația:

$$v = \frac{dQ}{dt} = K \cdot C^n$$

K = constantă;

C = concentrația medicamentului;

n = ordin al ecuației (prin extrapolare ordin al reacției).

Dacă $n = 0 \Rightarrow$ o cinetică de ordinul 0 și $v = \frac{dQ}{dt} = K \cdot C^0 = K \cdot 1 = K$

Dacă $n = 1 \Rightarrow$ o cinetică de ordinul 1 și $v = \frac{dQ}{dt} = K \cdot C^1 = K \cdot C^1 = K \cdot C$

În cazul cineticii de ordin 0, viteza este constantă în unitatea de timp și nu depinde de cantitatea de medicament existentă la locul absorbției (cinetică neliniară).

De exemplu, absorbția cu o cinetică de ordinul 0 se poate realiza în condițiile administrării preparatelor retard sau prin administrarea perfuziei i.v. cu ritm constant.

În cazul cineticii de ordinul I (liniară), viteza procesului (absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare) variază liniar de concentrația substanței respective.

Majoritatea substanțelor medicamentoase se elimină după o cinetică de ordinul I.

Continuând argumentarea, se ajunge la concluzia că atingerea $C_{\max}$ plasmatică se realizează după $4 \times T_{1/2}$, iar epurarea se realizează tot după $4 \times T_{1/2}$.

Scăderea cantității de medicament din plasmă este dată de relația:

$$K_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

Epurarea după o cinetică de ordinul 0 apare la puține medicamente, ca de exemplu la metabolizarea etanolului, care este limitată la capacitatea alcooldehidrogenazei.

Există însă un număr relativ mic de medicamente care la doze terapeutice mari realizează concentrații care depășesc capacitatea de epurare. În aceste situații, cinetica de eliminare trece de la cinetică de ordinul I la cinetică de ordinul 0, ca de exemplu: dicumarol, salicilați etc.

Datorită rezultatelor experimentale, s-a impus crearea unor modele teoretice care să caracterizeze cinetica medicamentelor în funcție de

compartimentul în care se realizează distribuția și de unde are loc eliminarea.

3.6. Modele compartimentale

3.6.1. Modelul monocompartimental

În mod convențional, pentru acest tip de model se consideră organismul ca un singur compartiment, deziderat realizat la substanțe medicamentoase care se distribuie uniform în toate compartimentele hidrice.

Acest compartiment este caracterizat prin doi parametri:

- volumul compartimentului (volumul de distribuție.);
- și concentrația substanței medicamentoase în interiorul compartimentului.

Dacă organismul este format dintr-un singur compartiment, atunci epurarea este singurul proces prin care scade concentrația medicamentului. Această afirmație este prezentată în figura nr. 3.15.

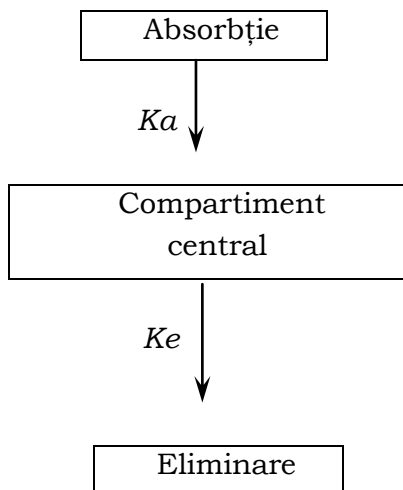


Figura nr.3.15. Model farmacocinetic monocompartimental;

3.6.2. Modelul bicompartimental

Majoritatea medicamentelor nu se distribuie uniform, fapt pentru care este necesar un model mai complex decât cel monocompartimental.

Distribuția în sânge și țesuturi nu este instantanee.

Modelul bicompartimental are un compartiment central (spațiul i.v.) + unele țesuturi în care substanța medicamentoasă difuzează rapid și un compartiment periferic format din restul țesuturilor, cu care compartimentul central este în echilibru.

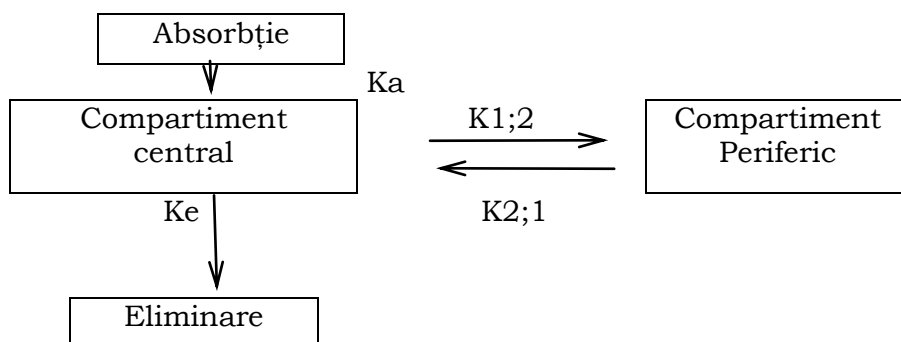


Figura nr.3.16. Modelul farmacocinetice bicompartimental

Între compartimentul central și cel periferic pot exista, din punct de vedere al instalării echilibrului, două situații, și anume:

- echilibrare rapidă (în acest caz fiind vorba de un compartiment periferic superficial),
- echilibrare lentă (în acest caz fiind vorba de un compartiment periferic profund).

3.6.3. Modelul multicompartimental

Pentru substanțele medicamentoase cu indice terapeutic mic sau pentru evidențierea eliminării substanței medicamentoase în secreția

lactată se utilizează modelul multicompartimental pentru studiul cineticii acestora în diferite țesuturi.

CAPITOLUL IV

FARMACODINAMIE GENERALĂ

4.1. Generalități

4.1.1. Definiție

Farmacodinamia este ramura farmacologiei care studiază mecanismul de acțiune a substanței medicamentoase asupra structurilor receptoare și evaluează efectul, adică totalitatea modificărilor rezultate în urma interacțiunii substanței medicamentoase cu receptorii de la diferite niveluri, efect produs în urma administrării medicamentului și transferul acestuia în compartimentele mediului intern al organismului pentru a ajunge la locul de acțiune.

4.1.2. Aspecte ale acțiunii farmacodinamice produsă de substanțele medicamentoase

Medicamentele nu creează funcții noi, ci modifică în sens pozitiv sau negativ funcțiile existente. Legat de acțiunea farmacodinamică, se vor prezenta succint următoarele aspecte:

4.1.2.1. Sensul acțiunii

Efectul unei substanțe medicamentoase poate fi:

a. STIMULANT la nivelul unei funcții, ca de exemplu:

- stimulante S.N.C.;
- parasimpatomimetice;
- simpatomimetice.

Acțiunea stimulantă poate rezulta prin creșterea tonusului funcțional al unor organe sau prin deprimarea unor funcții antagoniste.

b. INHIBITOR – când substanța medicamentoasă acționează ca inhibitor al unei funcții, de exemplu:

- simpatolitice;
- parasimpatolitice;
- deprimante S.N.C.

4.1.2.2. Potența acțiunii - este parametrul care definește capacitatea substanței medicamentoase de a produce un efect farmacodinamic. Cu cât efectul este atins la doze mai mici, cu atât potența este mai mare. Efectul farmacodinamic este dependent de doză! Prin mărirea dozei poate

crește efectul până într-un anumit punct, numit efect maxim, care nu poate fi depășit. Grafic, această funcție se poate reprezenta astfel:

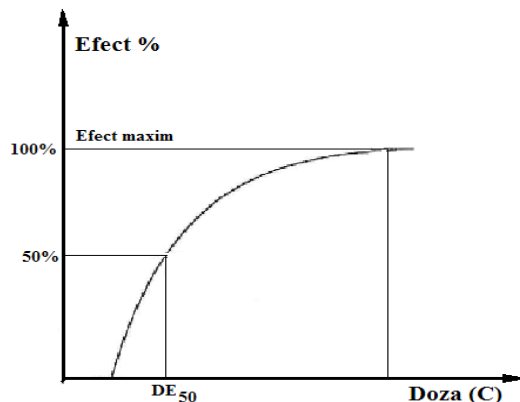


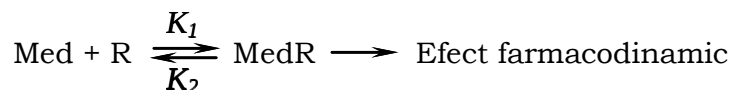
Figura nr. 4.1. Reprezentarea grafică a relației doză/efect [26]

Matematic, această relație doză/efect poate fi exprimată prin următoarea relație:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{C + DE_{50}}; [26]$$

- E = efect;
- C = doză;
- E_{max} = efect maxim;
- DE₅₀ = doza care produce 50 % din efectul maxim.

Aceasta se datorează faptului că există în organism receptori, efectul fiind produs în urma interacțiunii medicament + receptor. Efectul maxim se produce la saturarea receptorilor.



Conform relației, reacția este reversibilă, având 2 constante de viteză:

- K₁ = constanta vitezei de formare a complexului MedR;
- K₂ = constanta vitezei de desfacere a complexului MedR.

Capacitatea unei substanțe medicamentoase de a interacționa cu un receptor depinde de afinitate, și anume de K_a (constantă de afinitate).

Cu cât această constantă este mai mare, cu atât afinitatea este mai mare:

$$K_a = \frac{K_1}{K_2}$$

Raportul invers este dat de K_d (constanta de disociere):

$$K_d = \frac{K_2}{K_1}$$

Minimul curbei doză/efect este dependent de sensibilitatea receptorilor, iar maximul este dependent de numărul total de receptori.

În mod obișnuit, graficul curbei doză/efect se exprimă prin reprezentarea efectului farmacodinamic în funcție de logaritmul dozei, rezultând o curbă sigmoidă. Deoarece se utilizează logaritmul în baza 2, se numește curbă semilogaritmică.

Între diferite substanțe medicamentoase, care acționează pe aceeași populație de receptori, pot exista diferențe în privința potenței, adică a dozei de substanță care produce același efect farmacodinamic.

Diferența de potență între două substanțe *a* și *b* poate fi reprezentată grafic așa cum se poate vedea în figura nr. 4.3.

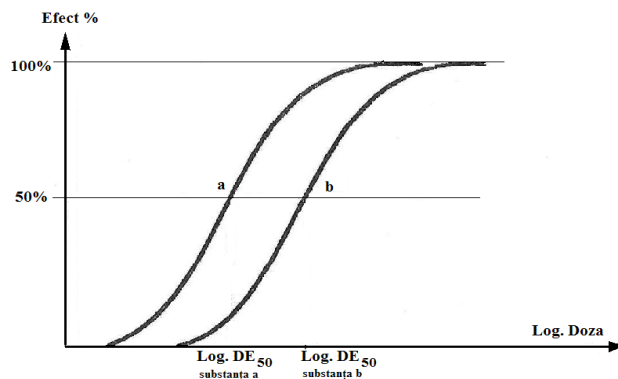


Figura nr. 4.2. Diferența de potență a substanțelor medicamentoase *a* și *b*. [26]

Substanța *a* are potența mai mare decât substanța *b*.

Uneori se poate determina potența unei substanțe T comparativ cu altă substanță de referință R la DE₅₀:

- T = substanța de testat;
- R = substanța de referință;

În acest mod se obține potența relativă P_R :

$$P_R = DE_{50(T)} / DE_{50(R)};$$

Comparând curbele, se ajunge la următoarea concluzie:

- sunt prezentate două substanțe care acționează pe aceeași populație de receptori (pentru că au același minim, același maxim, aceeași pantă);
- sunt prezentate două substanțe la care acțiunea pe aceeași populație de receptori este dependentă de doză. La substanța **a**, efectele se obțin la doze mai mici decât la substanța **b**.

4.1.2.3. Eficacitatea – este parametrul prin care se face distincție între două substanțe care acționează pe aceeași populație, dar diferă din punct de vedere al efectului maxim posibil. În figura nr. 4.4. se reprezintă grafic modul de acțiune a două substanțe **a** și **b**.

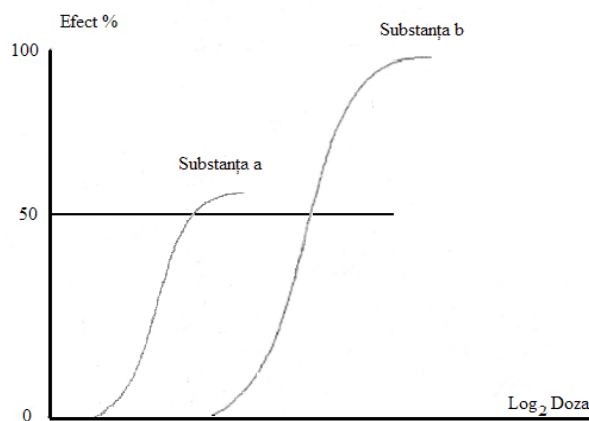


Figura nr. 4.3. Prezentarea grafică a curbelor eficacitate în funcție de logaritmul în baza 2 a dozei pentru două substanțe cu eficacitate diferită.

Substanța **b** este mai eficientă decât substanța **a**.

Exemplu: furosemidul produce un efect maxim superior hidroclorazidei.

4.1.2.4. Selectivitatea

De preferat ar fi ca o substanță medicamentoasă să acționeze într-o anumită zonă-țintă și să nu influențeze fiziologic alte organe, aparate, sisteme etc.

Acest deziderat poate fi atins însă în foarte puține cazuri, și anume în cazul sistemelor terapeutice utilizate în terapia la țintă. Totuși, când vorbim despre selectivitate, ne referim la acțiunea substanței medicamentoase pe un teritoriu cât mai restrâns, acționând benefic în teritoriul afectat și fără a influența defavorabil funcțiile altor organe, ca de exemplu: medicamentele care acționează asupra tiroidei să acționeze doar la nivelul acestui organ. Selectivitatea este legată și de densitatea câmpului receptorial în anumite organe, ca de exemplu:

- substanțele care acționează pe sistemul nervos simpatic acționează predominant pe aparatul cardiovascular;
- substanțele care acționează predominant pe S.N.V. parasimpatic, acționează predominant pe tractul digestiv etc.

Substanțele medicamentoase acționează în funcție de structura endogenă (receptor) afectată de pe un anumit teritoriu, având în acest mod un spectru de acțiune. În cazul antibioticelor și chimioterapicelor, spectrul de acțiune se referă la germenii afectați de aceste substanțe.

4.1.2.5. Latența – reprezintă intervalul de timp necesar de la administrarea unui medicament până la apariția efectului farmacodinamic. Latența este dependentă de mai mulți factori, ca de exemplu:

- substanța medicamentoasă;
- forma farmaceutică;
- profilul farmacocinetic, farmacologic, al substanței medicamentoase;
- calea de administrare etc.;

Pentru substanțele medicamentoase administrate intravenos, latența este mai scurtă, deoarece este eliminat un parametru farmacocinetic, și anume absorbția.

4.1.2.6. Timpul efectului maxim și durata acțiunii

a. Timpul efectului maxim – este timpul în care substanța medicamentoasă este capabilă să producă un efect maxim terapeutic, această acțiune fiind dependentă de mai mulți factori, ca de exemplu:

- proprietățile farmacocinetice;
- proprietățile farmacodinamice etc.

Acest parametru este foarte important pentru a se putea evalua în mod corect valoarea prescrierii unei anumite doze.

b. Durata acțiunii – este intervalul de timp în care se menține efectul farmacodinamic al substanței medicamentoase.

Durata acțiunii este dependentă de semiviața substanței medicamentoase în organism, adică de timpul de înjumătățire.

Durata acțiunii este dependentă de mai mulți factori:

- K_a – constanta de afinitate a substanței medicamentoase față de receptor;
- tipul de legătură (covalentă, van der Waals etc.);
- forma farmaceutică;
- timpul de înjumătățire și alți parametrii farmacocinetici;
- calea de administrare etc.

4.1.2.7. Tipul de acțiune

Medicamentele pot fi clasificate în funcție de tipul de acțiune, pe baza următoarelor criterii:

a) După *intensitatea* efectelor:

- acțiune principală;
- acțiune secundară.

b) După *modul de administrare*:

- utilizare topică;
- utilizare sistemică.

c) După *modul de acțiune farmacodinamică*:

- directă (agoniști);
- indirectă (substanțe medicamentoase care stimulează biosinteza mediatorului etc.).

d) După *selectivitate*:

- selective (specifice), substanțe care acționează pe un teritoriu cât mai limitat;
- neselective (nespecifice), substanțe care acționează pe un teritoriu cât mai larg.

e) După *gradul de legătură medicament – receptor*:

- reversibilă, majoritatea complexelor medicament – receptor au o viață limitată;
- ireversibilă – foarte puține, ex. AgNO_3 .

f) În funcție de *tipul de terapie*:

- etiotropă;
- simptomatică;

- de substituție;
- patogenică etc.

g) După *tipul de receptor acționat de substanța medicamentoasă*:

- adrenergic;
- colinergic;
- histaminergic;
- dopaminergic;
- serotoninergic;
- purinergic etc.

h) După *mecanismul de acțiune*:

- h_1 – mecanism fizic (adsorbante ale secreției gastrice);
- h_2 – mecanism chimic (neutralizante ale acidității gastrice, ca de exemplu: NaHCO_3);
- h_3 – mecanism biochimic (interacțiunea medicament-receptor);
- h_4 – acțiune asupra unor enzime: IEC (inhibitoare ale enzimei de conversie Angiotensină I în Angiotensină II).

4.1.3. Aspecte legate de locul acțiunii substanței medicamentoase în organism

Substanțele medicamentoase acționează în organism la diferite niveluri, și anume :

- molecular;
- celular;
- la nivel de organ, țesut, aparat, sistem sau la scara întregului organism.

4.1.3.1. Acțiunea substanței medicamentoase (S.M.) la nivel molecular

4.1.3.1.1. Generalități

La nivel molecular, substanțele medicamentoase pot acționa prin două modalități:

a. Mecanisme nespecifice (neselective) – care implică procese de ordin fizic sau fizico-chimic, ca de exemplu:

- efectul antiacidelor în gastrite hiperacide,
- sau a substanțelor utilizate în corectarea dezechilibrului acido-bazic etc.

b. Mecanisme specifice (selective) – când substanța acționează în mod specific asupra unor structuri biologice sau intervin în diferite procese biochimice.

În funcție de modul specific de acțiune, avem următoarele situații, când:

b.1. *Substanțele medicamentoase intervin în anumite procese biochimice care pot avea loc la diferite niveluri, și anume:*

- la nivelul canalelor ionice (blocați de calciu etc.);
- prin stimularea activității unor enzime membranare;
- prin creșterea sau scăderea biosintezei mediatorilor etc.

b.2. *Substanța medicamentoasă interacționează cu anumite structuri biologice, numite receptori. Receptorii sunt macromolecule proteice care au anumite situsuri, structuri care leagă în mod specific un mediator fiziologic sau o substanță medicamentoasă, legăturile formate între substanța medicamentoasă și receptor (S.M. – R) sunt legături de tipul: legături ionice, legături de hidrogen, legături Van der Waals etc., și mai rar legături de tip covalent.*

Formarea legăturii între substanța medicamentoasă și receptor are câteva caracteristici, și anume:

- saturabilitate (legare limitată);
- stereoselectivitate (un ligand cu o anumită structură spațială se poate lega de receptor chiar dacă diferă ca structură brută de ligandul endogen, ca de exemplu: nicotina se poate lega de receptorii colinergici, iar ca structură chimică diferă de acetilcolină);
- substanța medicamentoasă poate fi deplasată de pe receptori de către compuși cu afinitate mai mare;
- sensibilitate la variații de pH, temperatură etc.

4.1.3.1.2. Etape ale interacțiunii substanță medicamentoasă-receptor

Acest tip de interacțiune presupune câteva etape și anume:

- legarea substanței medicamentoase de receptor;
- activarea receptorului – receptorul suferă o modificare structurală capabilă să transmită un semnal;
- amplificarea semnalului biologic, care poate fi realizat de mesageri secunzi, care pot fi diferite enzime sau ioni, rezultând reacții metabolice de tip cascadă;

- obținerea efectului farmacodinamic, care poate fi: stimulant (contractie, hipersecreție, stimularea proceselor metabolice etc., sau inhibitor (relaxare, hiposecreție, inhibarea proceselor metabolice etc.).

4.1.3.1.3. Tipuri de liganzi

Substanțe medicamentoase exogene care îndeplinesc rol de agonist sau antagonist cât și mediatorii fiziologici endogeni sunt mesageri primi. Dependent de relația existentă între diferitele tipuri de liganzi și receptor, există următoarele situații: mediator biogen, agonist și antagonist.

Capacitatea substanței medicamentoase de a se lega de o structură se numește afinitate.

Substanțele medicamentoase pot determina diferite efecte în urma legării de receptori, efecte în strânsă corelație cu structura substanței și cu structura complexului format etc. Când în urma legăturii efectul rezultat este asemănător efectului mediatorului fiziologic, substanța medicamentoasă are activitate intrinsecă.

Dependent de relația dintre substanța medicamentoasă și mediatorul biologic, substanțele medicamentoase se împart în următoarele grupe:

- agoniști (deplini, parțiali etc.);
- antagoniști.

a. Substanțe medicamentoase de tip agonist

Aceste substanțe sunt împărțite în mai multe subgrupe, și anume:

- agoniști deplini;
- agoniști parțiali;
- agoniști inverși;
- agoniști antagoniști etc.

a₁ Agoniști deplini

Sunt substanțe medicamentoase care au afinitate față de receptori și activitate intrinsecă, adică au capacitatea de a imita acțiunea fiziologică a mediatorului endogen.

Foarte des sunt întâlnite asocierile medicamentoase.

În figura nr. 4.4. se reprezintă grafic curbele rezultate în urma asocierii a doi agoniști deplini comparativ cu curba rezultată la administrarea doar a unuia dintre agoniști. Când se utilizează doi agoniști deplini (a, b), în combinație se obține același efect, dar la doze mai mici. Curbele rezultate

au: același minim, aceeași pantă, același maxim, dar în urma asocierii curba este deplasată spre stânga, deoarece prin asociere scade latența.

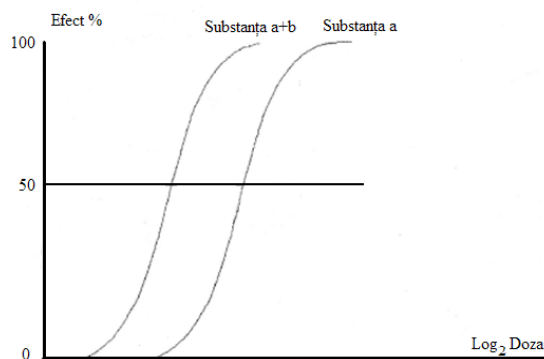


Figura nr.4.4. Curbele reprezentând asocierea a doi agonști (a+b) deplini comparativ cu un agonist deplin (a).

a₂ Agoniști parțiali

Există substanțele medicamentoase care acționează ca agoniști, dar care produc efecte submaximale.

La asocierea unei asemenea substanțe cu un agonist deplin apar următoarele situații: la doze mici agonistul parțial se comportă ca agonist, iar la doze mari se comportă ca antagonist.

Reprezentând grafic asocierea unui agonist deplin cu agonist parțial, se obțin următoarele curbe:

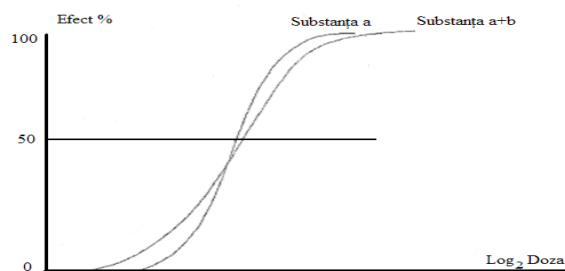


Figura nr. 4.5. Curbele reprezentând asocierea a unui agonist deplin (a) cu un agonist parțial (b), comparativ cu un agonist deplin (a).

La doze mici curba, doză/efect este deplasată spre stânga (efectul este obținut la doze mai mici). Explicația pentru acest fenomen este următoarea: substanța **b** are afinitate pentru receptorii farmacologici ai substanței **a**, dar activitatea intrinsecă este intermediară între **a** și **0** (activitatea unui blocant). La doze mici, o parte dintre receptori vor fi ocupați de substanța **a**, iar o parte din receptori vor fi ocupați de substanța **b**, care va produce un efect mai mic decât substanța **a**. (Efectul substanțelor **a + b** va fi mai mare decât al substanței **a**, de aceea curba este deplasat spre stânga.

La doze mari, substanța **b** deplasează substanța **a** de pe unii receptori, efectul maxim fiind mai mic decât dacă ar fi administrată numai substanța **a**. Substanța **b** acționează la doze mici ca agonist, iar la doze mari ca antagonist. Efectul antagonist al substanței **b** se manifestă doar în prezența substanței **a**.

a₃. Agoniști inversi

Sunt substanțe medicamentoase cu afinitate pe receptor, dar cu activitate intrinsecă negativă, ca de exemplu: substanțele medicamentoase din grupa β carbolinelor stimulează receptorii benzodiazepinici, rezultând efecte opuse benzodiazepinelor.

Atât efectul agoniștilor, cât și efectul agoniștilor inversi sunt blocate de antagoniști, ca de exemplu: flumazenil.

a₄. Agoniști antagoniști

Unele substanțe medicamentoase pot avea afinitate pe mai multe subtipuri de receptori, având activitate intrinsecă numai pe unele din aceste subtipuri. Astfel de substanțe medicamentoase acționează ca agonist pe un receptor și ca antagonist pe alți receptori. Un astfel de exemplu este: pentazocina, care acționează agonist pe receptori K și δ , dar antagonist pe receptori μ .

b. Substanțe medicamentoase cu efect antagonist

Substanțele medicamentoase care au afinitate pe receptor, dar nu posedă activitate intrinsecă, blocând receptorul, acesta nefiind disponibil pentru legarea agonistului sau mediatorului fiziologic se numesc antagoniști. Substanțele antagoniste se împart în două grupe:

b₁. Antagoniști competitivi

Sunt agoniste substanțele care posedă afinitate pe receptor, se leagă la același situs ca și mediatorul fiziologic, dar nu prezintă activitate

intrinsecă. Dacă se administrează o asemenea substanță în prezența unui agonist, se obține o curbă cu aceiași parametri ca la administrarea agonistului, dar deplasată spre dreapta.

Explicația deplasării curbei spre dreapta (ceea ce presupune același efect obținut la doze mai mari de agonist în prezența antagonistului) este următoarea: substanța **b** se fixează pe receptorii farmaceutici ai substanței **a**, împiedicând fixarea acesteia și, desigur, neavând activitate intrinsecă. Totuși, la doze mari, substanța **a** deplasează substanța **b** de pe receptori, efectul obținându-se doar la concentrații mai mari din agonist. Acest tip de antagonism, în care agonistul intră în competiție cu antagonistul, se numește antagonism competitiv.

b₂. Antagoniști necompetitivi

Substanțele medicamentoase care au afinitate față de receptori, dar se leagă pe un alt situs învecinat situsului pe care se leagă mediatorul endogen, producând modificări sterice care împiedică legarea acestuia, se numesc antagoniști necompetitivi.

Dacă se reprezintă grafic curba doză/efect pentru un agonist competitiv și asocierea agonist + antagonist necompetitiv, se obține următoarea situație:

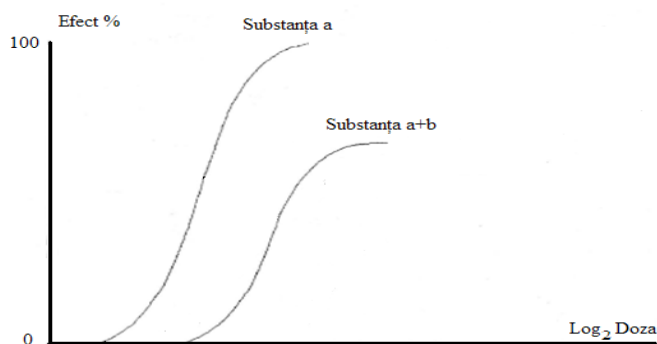


Figura nr. 4.6. Curbele reprezentând asocierea a unui agonist deplin (a) cu un antagonist necompetitiv (b), comparativ cu un agonist deplin (a).

În urma asocierii substanței **a + b**, curba se deplasează spre dreapta, nu este paralelă cu curba doză/efect a agonistului și are un efect maximal inferior substanței **a**, ceea ce arată că cele două substanțe acționează pe câmpuri receptoriale diferite.

Substanțele **a** și **b** sunt antagoniști necompetitivi.

4.1.3.2. Acțiunea la nivel celular

Majoritatea substanțelor medicamentoase acționează la nivel celular, unde structurile, țintă sunt situate la 3 nivele:

A. La nivelul membranei celulare – unde se găsesc receptori sau enzime care au rol important în starea membranei. Membrana celulară este polarizată în următorul mod: pozitiv pe fața exterioară și negativ pe fața interioară a membranei:

Ca urmare a acțiunii substanțelor medicamentoase, la nivelul membranelor pot rezulta diferite efecte:

- modificări de permeabilitate;
- translocății ionice prin intermediul canalelor ionice;
- traversarea ionilor prin mecanisme transportoare specifice, ca de exemplu pompe ionice:
 - o pompa protonică: H^+ , K^+ ATP-aza;
 - o pompa calcică; Ca^{2+}/K^+ ATP -aza;
 - o pompa sodică: Na^+/K^+ ATP- aza etc.

B. Acțiunea la nivel citoplasmatic sau la nivelul organitelor citoplasmatic. În acest mod acționează:

- unele antibiotice (macrolide, tetraciclină, cloramfenicol), care influențează sinteza proteică la nivel ribozomal;
- corticosteroizi, care stabilizează membrana celulară, protejând celula de autoagresiune etc.

C. Acțiunea la nivel nuclear unde se găsește materialul genetic AND și ARN. La acest nivel acționează substanțe ca:

- medicamente anticanceroase (alchilante, antimetaboliți etc.);
- hormoni steroizi;
- hormoni tiroidieni etc.

4.1.3.3. Acțiunea medicamentelor asupra diferitelor aparate, sisteme sau la scara întregului organism

Acțiunile de la nivelul moleculelor și celulelor sunt transmise și la niveluri superioare, la nivelul unui organ, sistem sau aparat, ca de exemplu:

- SNV;
- SNC;
- autacoizilor;
- la nivelul mecanismelor cu reglare hormonală;
- la nivelul unor organe efectoare etc.

Aceste răspunsuri la nivel superior sunt, în final, înregistrate la scara întregului organism.

4.2. Tipuri de receptori

Prin descoperirea receptorilor s-a putut demonstra că există o relație între concentrația medicamentului, efectul farmacologic și selectivitatea acestuia.

În funcție de localizare, receptorii pot fi:

- receptori membranari (cu structură glicoproteică);
- și receptori cu alte localizări (nucleu, citoplasmă etc.).

4.2.1. Receptori membranari

Receptorii membranari sunt foarte numeroși, deseori același mediator fiind activ pe mai multe tipuri de receptori, ca de exemplu acetilcolina:

- pe receptorii muscarinici, cu toate subtipurile lor;
- și pe receptori nicotinici, de asemenea cu toate subtipurile lor.

Receptorii membranari pot fi împărțiți în 4 grupe:

4.2.1.1. Receptori cuplați cu proteine G

Sunt cei mai răspândiți în organism. Acest tip de receptori sunt transmembranari și traversează membrana citoplasmatică de șapte ori, fiind numiți și receptori în serpentină. Acești receptori sunt cuplați cu proteine GTP dependente (proteine G), care sunt formate din 3 subunități: α , β și γ . Subunitățile β și γ sunt nespecifice, ele fiind caracteristice întregului grup de proteine G, în schimb subunitatea α diferă de la o proteină la alta. În forma inactivă, proteina G este legată de GDP, iar în forma activă de GTP.

- GDP = guanozindifosfat;
- GTP = guanozintrifosfat.

Transmiterea semnalului biologic, prin acest tip de receptori presupune următoarele componente :

- un semnal extracelular indus de ligandul endogen sau exogen;
- receptorul membranal - care interacționează cu ligandul extracelular;

- proteina G – o proteină fixată pe suprafața internă a membranei citoplasmice care este activată de receptorul membranal stimulat și care pune în lucru o serie de efectori. Proteina G, în stare inactivată, este legată de GDP.
- și efectori, care pot fi: o enzimă catalitică membranală, o enzimă catalitică intracitoplasmatică (care poate forma un mesager secund, ca : AMP ciclic, GMP ciclic etc.) sau un canal ionic (Ca, Na, K, Cl etc.).

După fixarea agonistului pe receptor se modifică conformația sterică a complexului *Receptor - Proteină G* în așa fel încât subunitatea α a proteinei G se desprinde de subunitățile β și γ . După desprinderea subunității α de celelalte două subunități ale proteinei G, acesta dobândește capacitatea de a se lega de o moleculă GTP. În urma acestei fixări, molecula de GTP furnizează energia necesară pentru activarea unor enzime intracelulare, rezultând o amplificare multietajată.

Subunitatea proteică α are proprietatea de a se desprinde prin hidroliză de pe molecula de GTP de care a fost fixată, transformând GTP în GMP, iar subunitatea α se recuperează cu subunitățile β și γ , moment în care încetează efectul stimulator intracelular. Proteina G realizează o adevărată amplificare a efectului rezultat în urma stimulării receptorului (efectul este mai lung decât fixarea medicamentului pe receptor și anume fixarea medicamentului de receptor este de ordinul milisecundelor, iar efectul rezultat de aproximativ 10 secunde).

De asemenea, se constată și o autolimitare a efectului și aceasta datorită vitezei cu care subunitatea α a proteinei G hidrolizează de pe GTP.

Latența efectului substanțelor medicamentoase care se fixează pe receptor cuplat cu proteină G este mai lungă decât a celei cuplate cu canale ionice, și anume de ordinul secundelor → un minut.

Latența efectului la substanțele medicamentoase care se fixează pe receptor cuplat cu canale ionice este de ordinul milisecundelor, cel mult o secundă.

Acțiunea efectorului enzimatic are, în general, mai multe etape, și anume:

- etapa I – stimularea receptorului care la rândul lui activează mai multe molecule de proteina G;

- etapa II – stimularea enzimelor care formează un număr mare de mediatorii secundari;
- etapa III – acțiunea mesagerilor secundari asupra unor proteinkinaze, care activează la rândul lor un număr mare de enzime;
- etapa IV – transformarea unui număr mare de molecule de substrat de către enzimele stimulate, fiecare enzimă transformând un mare număr de molecule de substrat.

Receptorii membranari cuplați cu proteine G sunt din punct de vedere structural glicoproteine care cuprind secvențe de 300 – 800 aminoacizi, la care:

- capătul N terminal este întotdeauna extracelular;
- capul C terminal este intracelular;
- iar cele 7 domenii transmembranare au caracter hidrofob.

În funcție de subunitatea α , avem următoarele tipuri de proteine G:

- G_s (s = stimulator) sunt proteine G care modifică prin fracțiunea α_s funcția adenilatciclazei prin stimulare, rezultând ca mesager secund AMP_c , care ulterior este metabolizat de către fosfodiesterază la AMP inactiv;

- G_i (i = inhibitor) sunt proteine G care prin fracțiunea proteică α_i asigură cuplarea negativă a receptorilor membranari cu adenilatciclaza (AC), reducând astfel cantitatea acestei enzime și scăzând implicit cantitatea de AMP_c ;
- G_q – proteine la care α_q în forma activată se leagă de GTP stimulând fosfolipaza C(PLC), care la rândul ei hidrolizează PIP_2 (fosfatidilinozitol difosfatul) în doi mesageri secundari, și anume: DAG (diacilglicerol) și IP_3 (inozitoltrifosfat), fenomen care duce la următoarele două efecte:
 - o contracția mușchilor netezi;
 - o și hipersecreția glandelor exocrine.
- G_o (o = other = alte tipuri de proteine G) o clasă foarte răspândită în SNC. Prin stimularea receptorilor membranari α_o + GTP conduce la închiderea canalelor de Ca^{2+} voltaj dependente, ionul Ca^{2+} fiind mesager secund cu rol important în excitație, contracție etc.

În continuare vom da exemple de receptori cuplați cu proteine G:

a. Receptori membranari cuplați cu proteina G_q : receptorii α_1 adrenergici, receptorii M_1 și M_3 colinergici, receptori angiotensinergici AT_1 , receptorii endotelinici (ET_A , ET_B , ET_C), receptorii histaminici H_1 , receptorii purinergici P_{2y} ;

b. Receptori membranari cuplați cu proteina G_s : receptorii dopaminergici D_1 , receptorii beta - adrenergici, receptorii histaminergici H_2 , receptorii purinergici $P_{2y}(A_{2a}, A_{2b}, A_3)$

c. Receptori membranari cuplați cu proteina G_i : receptorii α_2 adrenergici presinaptici, receptorii M_2 colinergici, receptori serotoninergici 5- HT_1 , receptorii opioizi, receptorii purinergici $P_1(A_1)$ etc.

4.2.1.2. Receptori enzimatici

Acest tip de receptori sunt de natură polipeptidică și au o porțiune transmembranară de dimensiuni mai mici prin care este unită partea extracelulară a mediatorului cu partea intracelulară a acestuia. Situsul receptor este prezent în exterior, iar partea celulară are proprietăți enzimatică. În urma legării agonistului pe receptor au loc modificări sterice datorate acestei interacțiuni, fiind activate enzimele de la partea intracelulară a receptorului, ca de exemplu: tirozin-kinaze, serin-kinaze etc.

Liganzi endogeni pot fi hormoni endogeni de structură proteică, ca de exemplu: insulină etc.

4.2.1.3. Receptori cuplați cu canale ionice

Acest tip de receptori au structură transmembranară formată din 4 – 5 unități care înconjoară un canal ionic (por) prin care poate pătrunde în mediul specific din spațiul extracelular în intracelular o singură specie de ioni. La capătul extracelular, pe subunitatea receptoare care înconjoară porul, sunt situsuri de legare specifice pentru anumite structuri endogene sau agoniști, legare care determină schimbări sterice, care determină închiderea sau deschiderea canalelor ionice.

În momentul deschiderii canalelor ionice, pot avea loc migrări intra- și extracelulare ale unor ioni, având diferite consecințe:

- ioni Na^+ , Ca^{2+} migrează intracelular;
- ioni Cl^- migrează intracelular;
- Ioni K^+ migrează extracelular.

Dacă avem de-a face cu un receptor cuplat cu un canal de sodiu, la deschiderea, acestuia Na^+ pătrunde din exterior în interior și produce

depolarizarea membranei. Membrana biologică este în mod normal polarizată pozitiv pe partea exterioară a membranei și negativ pe partea interioară.

Prin depolarizare se schimbă polarizarea membranei, devenind pozitivă în interior și negativă în partea exterioară.

Depolarizarea poate deschide canale de calciu, rezultând o creștere intracelulară a acestui ion, iar efectele rezultate sunt: contracție, hipersecreție etc.

Ca urmare a deschiderii canalelor ionice, apar întotdeauna efecte intracelulare. Ceea ce caracterizează canalele ionice este că efectul produs de deschiderea acestora se produce foarte rapid (milisecunde → secunde). După depolarizarea produsă de Na, canalele ionice rămân blocate, o deschidere a canalului presupune o hiperpolarizare care este provocată de efluxul extracelular al K^+ . Transmiterea semnalului prin fibrele nervoase are loc prin depolarizarea unui canal Na învecinat, totdeauna impulsul se deplasează anterograd, nu retrograd.

Deschiderea canalelor de Cl^- are proprietăți inhibitoare.

Exemple de receptori cuplați cu canale ionice:

- receptori N-colinergici, cuplați cu canale ionice de sodiu;
- receptori serotoninergici $5-HT_3$, cuplați cu canale ionice de sodiu;
- receptori aminoacizilor excitatori (acid glutamic, acid aspartic etc.) cuplați cu canale ionice de sodiu;
- receptori $GABA_A$ - cuplați cu canale ionice de Cl^- ;
- receptori glicinerfici - cuplați cu canale ionice de Cl^- ;

Există și antagoniști ai receptorilor cuplați cu canale ionice, substanțe prin care este blocată deschiderea acestor canale, ca de exemplu:

- antagoniști nicotinici N_2 (curarizante);
- antagoniști nicotinici N_1 (ganglioplegice) etc.

Receptori GABA sunt cuplați cu canale de clor (Cl^-) au structură foarte variată, având patru substructuri: α , β , γ , δ , care au mai multe subtipuri. După legarea agonistului de receptor, acesta este activat, se deschid canale Cl^- , rezultând hiperpolarizare și inhibiție.

În complexul receptorial GABA se găsesc situsuri specifice pentru diferiți agoniști GABA, ca de exemplu:

- pentru fixarea barbituricelor;

- pentru fixarea benzodiazepinelor etc.

Barbituricele și benzodiazepinele acționează prin stimularea afinității GABA pentru acest tip de receptori.

4.2.1.4. Receptori cu structuri diverse

În această categorie intră receptori cu structură monomerică ale căror mecanisme de acțiune sunt mai puțin cunoscute. Mediatorii fiziologici ai acestor receptori aparțin unor clase diferite, ca de exemplu: polipeptide, hormoni, lipoproteine, anticorpi etc.

Aceste tipuri de receptori pot fi grupați în mai multe grupe, și anume:

- receptori pentru imunoglobuline (receptorii pentru fracțiunea Fc a anticorpilor etc.);
- receptori pentru citokine, care sunt o familie eterogenă având ca liganzi mediatori peptidici, ca de exemplu: prolactina, eritropoetina, interleukinele, hormonul somatotrop etc.;
- receptori pentru lecitine, care au funcții specifice, ca de exemplu: endocitoza glicoproteinelor etc.;
- receptorii factorului de creștere a nervilor.

4.2.2. Receptori cu altă localizare

4.2.2.1. Receptorii citosolici pentru steroizi

Sunt structuri intracelulare formate din două părți:

- o parte efectoare;
- și o parte inhibitoare.

În mod obișnuit, cele două subunități (părți) sunt legate, în această stare receptorul fiind inactiv. După legarea agonistului pe un situs existent pe subunitatea receptoare, are loc desprinderea celor două subunități.

Complexul format între substanța medicamentoasă și subunitatea efectoare migrează în nucleu, unde are loc modificarea proceselor de sinteză în sens crescător sau descrescător a unor proteine cu rol catalitic (enzimatic), această modificare fiind transmisă la nivel ribozomal de către ARN mesager, unde are loc sinteza unor proteine specifice. Modificarea cantitativă și funcțională a enzimelor dă efect farmacologic. Când substanța medicamentoasă se leagă de acest tip de receptori, latența este

mare datorită faptului că procesele de stimulare a sintezei enzimaticе, cât și de inhibiție, necesită timp (aproximativ 2 ore).

De asemenea, trebuie subliniat faptul că efectul farmacologic al medicamentului este mult mai lung decât timpul în care substanța medicamentoasă este legată de receptor.

Explicația fenomenului se datorează faptului că proteinele, respectiv enzimele sintetizate persistă în timp (au o durată de viață), timp în care se menține efectul farmacodinamic.

Exemple de substanțe medicamentoase care acționează pe acest tip de receptori sunt: hormonii steroidieni (corticosteroizii), hormonii tiroidieni etc. Penetrația acestor hormoni în celulă se datorează liposolubilității ridicate a acestora.

Proteinele sintetizate în cazul hormonilor steroizi sunt numite lipocortine, care pot fi de diferite feluri, și anume:

- macrocortine, când sunt produse în macrofage;
- lipomoduline, când sunt produse în granulocitele neutrofile etc.

Lipocortinele au rolul de a inhiba fosfolipaza A_2 , care este o enzimă calciu-dependentă.

Fosfolipaza A_2 catalizează hidroliza unor fosfolipide membranare ca: fosfatidilcolina, rezultând acid arahidonic.

Din acid arahidonic pornește o cascadă de reacții metabolice catalizate de diferite enzime, ca de exemplu:

- ciclooxigenaza, transformă acidul arahidonic în: prostaglandine, prostaciline și tromboxani;
- lipooxigenaza, transformă acidul arahidonic în leucotriene;
- citocromul P_{450} transformă acidul arahidonic în derivați epoxi.

4.2.2.2. Receptori pentru oxidul de azot (NO);

Monoxidul de azot are efect relaxant pentru endoteliul vascular și este un compus endogen sintetizat sub acțiunea NO – sintetazei din L-arginină. Datorită lipofiliei ridicate, oxidul de azot poate difuza din celulele endoteliale în celulele mușchiului neted al vaselor sanguine, unde poate acționa liber sau legat de grupările SH ale cisteinei, activând guanilat-ciclaza. Această enzimă în stare activată stimulează producerea GMPc, care determină extruzia calciului din celulă sau sechestrarea în depozitele intracelulare, rezultând ca efect relaxare vasculară.

4.2.3. Mesageri secunzi

Atât substanțele medicamentoase de tip agonist, cât și mediatorii fiziologici se comportă ca mesageri primi în transmiterea semnalului biologic în urma cuplării acestora pe receptori specifici. Amplificarea semnalului biologic primar este realizată de sisteme intermediare între receptor și efector, sisteme numite mesageri secunzi.

În continuare se vor prezenta mesagerii secunzi, cât și procesele fiziologice de la nivel celular rezultate în urma activării acestora.

4.2.3.1. Ionul de Calciu

Ionul de calciu are rol important în diverse procese fiziologice la nivel celular. Creșterea cantității de calciu la nivel citoplasmatic poate fi realizată în două moduri, și anume:

- prin deschiderea canalelor membranare dependente de voltaj în urma depolarizării, când răspunsul este rapid;
- sau eliberarea calciului din depozitele intracelulare (reticul endoplasmatic etc.) în urma stimulării unor receptori specifici, eliberarea făcându-se mai lent, ca de exemplu: în urma activării sistemului fosfatidil inozitidic.

Procesele fiziologice rezultate la nivel celular în urma creșterii concentrației de calciu citosolic în urma depolarizării membranei sunt:

- eliberarea unor mediatori (acetilcolină, noradrenalină) din formațiunile presinaptice prin exocitoză în urma legării calciului de o proteină numită calmodulină, favorizând astfel exocitoza veziculelor cu mediatori în fantă;
- contracția mușchilor striati ai miocardului.

Acest proces, rezultat în urma creșterii concentrației citosolice de calciu, este realizat de două proteine, și anume:

- tropomiozina;
- și troponina, care are trei subunități, și anume:
- troponina C, care detectează creșterea concentrației de calciu citosolic;
- troponina I, care, în urma legării de actină, inhibă interacțiunea acesteia cu miozina;
- troponina T, care, prin legare de tropomiozină, menține integritatea complexului troponină-tropomiozină.

În afară de favorizarea interacțiunii actină-miozină, ionii de calciu activează ATP-aza care hidrolizează ATP-ul, furnizând astfel energia necesară procesului contractil.

Ionii de calciu se leagă de troponina C, formând un complex care se leagă de troponina I, eliberându-se în acest mod actina, care se va lega de miozină, rezultând contracție musculară. În mușchiul cardiac, procesul contractil este similar, deoarece fibra musculară cardiacă este de tip striat.

4.2.3.2. AMPc și calea efectorie a Adenilatciclazei

AMPc(adenozin-3,5 monofosfat ciclic) se obține din ATP (adenozin-trifosfat), sub acțiunea adenilat-ciclazei și în prezența ionilor de magneziu.

Adenilat-ciclaza este activată în urma acțiunii pe receptori membranari cuplați cu proteină G_s a unor mediatori endogeni, hormoni ca de exemplu:

- catecolamine;
- hormonii hipofizei anterioare(ACTH,LH,FSH);
- hormonii hipofizei posterioare(vasopresina pe receptorii V_2);
- hormoni hipotalamici;
- glucagon;
- hormoni cu rol în metabolismul mineral (calcitonina, parathormonul);
- histamina prin receptorii histaminergici H_2 .

Creșterea concentrației citosolice de AMPc determină activarea unor protein-kinaze care au efecte complexe în procesele fiziologice de la nivel celular, și anume:

- stimularea funcțiilor cordului prin receptorii β_1 adrenergici;
- relaxarea sistemului muscular neted de la nivelul vaselor sanguine, al arborelui bronhic și al miometrului;
- homeostazia hidrică prin vasopresină;
- homeostazia calciului prin parathormon;
- mobilizarea rezervelor energetice (hidroliza glicogenului hepatic, lipoliza în țesutul adipos prin catecolamine).

În unele situații în care, în urma stimulării receptorului de către ligandul endogen sau de agonist, rezultă cuplarea acestuia cu proteina G_i , având ca efect inhibarea adenilatciclazei, respectiv scăderea cantității

celulare de AMPc, și anume: în cazul receptorilor alfa 2-adrenergici și M₂ colinergici.

În continuare se va prezenta modul în care decurg procesele fiziologice la nivel celular în urma stimulării receptorilor beta 1-adrenergici situați predominant la nivel cardiac.

Prin fixarea unui agonist sau a noradrenalinei de receptorii beta 1 adrenergici, are loc activarea adenilat-ciclazei prin intermediul proteinei Gs și creșterea concentrației citoplasmatică de AMPc. Acest mediator secund activează protein-kinaza A care fosforilează diferite proteine, ca de exemplu: calciuctina, care devine capabilă să deschidă canalele calcice, eliberând calciul din depozite dând ca rezultat contracția musculară prin creșterea numărului de interacțiuni actină-miozină.

Efectele rezultate în urma acestor procese la nivelul cordului sunt:

- efect batmotrop pozitiv;
- efect inotrop pozitiv;
- efect tonotrop pozitiv;
- efect cronotrop pozitiv;
- efect dromotrop pozitiv.

Prin stimularea receptorilor beta 2-adrenergici de către mediatori fiziologici sau de către agoniști este activată adenilat-ciclaza care, prin intermediul protein-kinazei A, declanșează procese de fosforilare care au ca rezultat inhibarea influxului de calciu la nivelul canalelor calcice dependente de potențial și activarea pompei calcice, care scoate calciul în afara celulei sau îl sechestrează în depozitele intracelulare.

Efectele rezultate în urma acestor procese sunt:

- relaxarea musculaturii netede la nivelul: bronhiilor, uterului, vaselor sanguine etc.;
- stimularea secreției de renină;
- stimularea gliconeogenezei în ficat;
- stimularea glicogenolizei în mușchi.

Creșterea concentrației intracelulare de AMPc poate fi realizată pe două căi, și anume:

- prin stimularea adenilat-ciclazei;
- și inhibarea fosfodiesterazei (enzime care metabolizează AMPc la 5-AMP inactiv).

Dintre medicamente care inhibă fosfodiesteraza utilizate în terapie, amintim:

- cafeina;
- teofilina;
- pentoxifilina.

Există medicamente mai nou utilizate în insuficiența cardiacă care inhibă numai fosfodiesteraza tip III, și anume:

- milrinona;
- amrinona.

4.2.3.3. Sistemul Fosfatidil - Inozitidic

Acest sistem funcționează ca un mesager secund care se interpune între semnalul biologic primar și mecanismele calcice implicate în răspunsul celular.

Sistemul este activat prin stimularea receptorilor caracteristici de către agoniști sau mediatori fiziologici a unor receptori, ca de exemplu:

- receptorii alfa 1 adrenergici, rezultând contracția musculaturii netede vasculare etc.;
- receptorii M_1 și M_3 colinergici, rezultând contracția musculaturii netede a tractului digestiv, a vezicii urinare, a musculaturii netede bronhice etc. și hipersecreția glandelor exocrine;
- receptorii 5-HT₂ serotoninergici, rezultând contracția musculaturii netede vasculare și inducerea agregării plachetare;
- receptorii angiotensinici AT₁, rezultând creșterea secreției de aldosteron etc.

Procesele fiziologice în care este implicat acest sistem sunt declanșate în urma acționării prin agoniști sau mediatori ai unor receptori specifici cuplați cu proteină Gq care activează fosfolipaza C (PLC). Această enzimă scindează fosfatidil-inozitolul în doi mesageri secundari, și anume: IP₃ (inozitol-trifosfat) și DAG (diacilglicerol).

Inozitol-trifosfatul are rolul de a mobiliza calciul sechestrat în depozitele celulare care se leagă de calmodulină, formând un complex care activează următoarele enzime:

- enzima care fosforilează lanțul ușor al miozinei;
- protein-kinaza calmodulin dependentă care fosforilează

caldesmonul, care în această formă disociază de actină, făcând-o capabilă să interacționeze cu miozina, rezultând astfel contractia musculară.

Diacylglicerolul are rolul de a activa protein-kinaza C, care determină menținerea răspunsul contractil în timp.

4.2.3.4. GMPc și calea efectoare a guanilatciclazei

GMPc (guanozin -3,5-monofosfat ciclic) este un mesager secund obținut din GTP sub influența guanilat-ciclazei și a ionilor de magneziu. Guanilat – ciclaza este activată de eicosanoide, de medicamente coronarodilatatoare de tipul nitriților etc.

Ca urmare a creșterii concentrației de GMPc, are loc fosforilarea lanțului ușor al miozinei și activarea pompei calcice care scote calciul în afara celulei sau îl sechestrează în depozite, rezultând vasodilație pe sistemul muscular neted. GMPc-ul este metabolizat de fosfodiesterază la 5-GMP inactiv. Cantitatea de GMPc poate crește și prin inhibarea fosfodiesterazei.

Ca exemplu de substanțe medicamentoase care acționează prin inhibarea fosfodiesterazei tip V amintim: sildenafil, tardenafil etc.

4.2.4. Interacțiuni medicamentoase

Polimediția este foarte des întâlnită în terapie și desigur unul dintre factorii care pot determina apariția de interacțiuni medicamentoase. În urma unor studii s-a constatat că bolnavilor tratați ambulatoriu li s-a prescris un număr mediu de 4,6 medicamente.

Interacțiunile care apar sunt diverse și pot afecta calitatea medicamentelor, eficacitatea tratamentului, cât și favorizarea apariției de reacții adverse.

În continuare se vor prezenta câteva tipuri de interacțiuni care pot apărea la administrarea medicamentelor, și anume:

4.2.4.1. Interacțiuni de ordin farmacocinetic

Acest tip de interacțiuni pot apărea la nivelul diferitelor etape farmacocinetice și pot avea influență asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase.

În continuare se vor prezenta tipuri de interacțiuni la nivelul diferitelor etape farmacocinetice.

4.2.4.1.1. Interacțiuni la nivelul căii de administrare

La acest nivel pot fi prezente următoarele tipuri de interacțiuni cu repercusiuni asupra cantității de substanță absorbită și asupra vitezei de absorbție.

La nivelul tractului digestiv pot exista următoarele tipuri de interacțiuni:

- interacțiuni medicament-medicament (tetraciclină cu ioni de calciu sau magneziu etc.);
- interacțiuni medicament-alimente (tetraciclină cu produse lactate etc.);
- influențarea disocierii unor substanțe medicamentoase cu repercusiuni asupra absorbției datorită pH-ului, sau fluctuațiilor de pH de locul absorbției;
- competiții la nivelul proceselor de transfer activ;
- influențe datorită administrării concomitente a unor medicamente care afectează peristaltismul, ca de exemplu: propulsive, antipropulsive etc.

4.2.4.1.2. Interacțiuni la nivelul distribuției

La nivelul distribuției pot avea loc următoarele tipuri de interacțiuni:

- deplasarea unor medicamente de pe proteinele plasmatiche, ca de exemplu: fenilbutazona deplasează de pe proteinele plasmatiche substanțe medicamentoase ca: anticoagulantele cumarinice, antidiabeticele orale, mărindu-le concentrația plasmatică și implicând riscul de reacții adverse;
- deplasări de pe locurile de legare de la nivel tisular, ca de exemplu: verapamil, amiodarona pot deplasa digoxina, mărindu-i concentrația plasmatică și crescând riscul de reacții adverse.

4.2.4.1.3. Interacțiuni la nivelul procesului de metabolizare

La nivelul procesului de metabolizare pot exista următoarele tipuri de interacțiuni:

- inducția enzimatică;
- inhibiția enzimatică;
- și autoinducția enzimatică etc.

4.2.4.1.4. Interacțiuni la nivelul procesului de eliminare

În procesul eliminării pot exista diferite tipuri de interacțiuni, ca de exemplu: competiție la nivelul proceselor de transport activ. Astfel, probenicidul inhibă eliminarea penicilinei, intrând în competiție la acest nivel, crescându-i concentrația plasmatică.

Prin modificarea pH-ului renal se poate influența eliminarea unor substanțe prin stimularea sau inhibarea reabsorbției tubulare.

4.2.4.2. Interacțiuni de ordin farmacodinamic

Prin asocierea diferitelor substanțe medicamentoase pot rezulta interacțiuni prin care crește eficacitatea, respectiv intensitatea efectului farmacodinamic, fiind vorba în acest caz de sinergism medicamentos sau interacțiuni prin care scade intensitatea efectului farmacodinamic, în această situație fiind vorba de antagonism medicamentos.

4.2.4.2.1. Sinergismul medicamentos

Prin sinergism se înțelege fenomenul de creștere al răspunsului farmacodinamic prin asocierea a două substanțe medicamentoase. În funcție de procentul de creștere, există două feluri de sinergism, și anume:

- Sinergism de adiție, când efectul rezultat este egal cu suma efectelor celor două substanțe medicamentoase. Matematic, această afirmație poate fi exprimată în următoarea relație:

$$E_{AB} = E_A + E_B$$

- E_{AB} = suma efectelor celor două substanțe :A și B;

- E_A = efectul farmacodinamic al substanței A;
- E_B = efectul farmacodinamic al substanței B.

Există substanțe medicamentoase care în urma asocierii dau un efect farmacodinamic superior sumei substanțelor administrate separat.

Matematic, această afirmație poate fi prezentată prin următoarea relație, și anume:

$$E_{AB} > E_A + E_B$$

Utilizarea asocierilor este importantă când efectele farmacodinamice se obțin la doze mai mici decât dacă substanțele ar fi administrate separat și, de asemenea, reacțiile adverse sunt de intensitate mai mică sau chiar absente.

Există situații când efectele sinergice nu sunt utile din punct de vedere clinic, ca de exemplu: asocierea tranchilizantelor cu alcool etilic, aminoglicozidelor între ele etc., datorită efectelor toxice pronunțate.

4.2.4.2.2. Antagonismul medicamentos

Este fenomenul prin care, în urma administrării concomitente a două medicamente, unul din ele reduce sau anulează efectul celui de al II-lea medicament.

Există mai multe tipuri de antagonism, și anume:

a. Antagonism fizic și chimic

În cadrul acestor tipuri de interacțiuni, amintim următoarele:

- absorbția anumitor substanțe, ca de exemplu: alcaloizi pe cărbune activ în cazul administrării concomitente;
- formarea de complecși neabsorbabili între ionii unor metale grele și EDTA (etilendiaminotetraacetic), antagonism cu aplicabilitate în toxicologie în intoxicații cu metale grele;
- formarea de complecși neabsorbabili între ionii de fier și deferoxamină, antagonism cu aplicabilitate în toxicologie în intoxicații cu fier;

- formarea de complecși neabsorbabili între ionii de CN și edetatul de sodiu, antagonism cu aplicabilitate în toxicologie etc.

b. *Antagonismul funcțional*

Acest tip de interacțiuni rezultă când două substanțe acționează asupra acelorași structuri biologice, dar efectul lor farmacodinamic este opus ca sens.

La această categorie de interacțiuni prezentăm următoarele exemple, și anume:

- asocierea stimulamentelor S.N.C. cu substanțe inhibitoare S.N.C.;
- asocierea stimulamentelor S.N.V. simpatic cu substanțe stimulative ale S.N.V. parasimpatic;

c. *Antagonismul farmacologic*

Acest tip de antagonism este de două feluri, și anume:

c₁. *Antagonism competitiv*

Acest tip de antagonism este întâlnit când se, administrează două substanțe care își anulează reciproc efectele ca de exemplu: la administrarea unui agonist care posedă afinitate pe anumiți receptori și activitate intrinsecă împreună cu un antagonist competitiv care se leagă pe același situs datorită afinității, dar este lipsit de acțiune intrinsecă.

Ca exemplu concret de asociere amintim: asocierea acetilcolinei cu atropina.

c₂. *Antagonism necompetitiv*

Acest tip de antagonism este întâlnit când se administrează două substanțe care, de asemenea, își anulează efectele reciproc și anume: la administrarea unui agonist care posedă afinitate pe anumiți receptori și activitate intrinsecă împreună cu un antagonist necompetitiv care nu se leagă pe același situs, dar datorită conformației spațiale a complexului format substanță medicamentoasă-receptor este împiedicată legarea agonistului sau a mediatorului biologic endogen pe situsul receptorial

corespunzător acestora, rezultând în acest mod blocarea efectului de tip agonist. Ca exemplu concret de asociere amintim: antagonizarea efectului spastic al acetilcolinei prin papaverină.

CAPITOLUL V

MODALITĂȚI DE ACȚIUNE

FARMACODINAMICĂ A SUBSTANȚELOR

MEDICAMENTOASE SAU A

SUBSTANȚELOR BIOGENE CU ACȚIUNE

ASUPRA SINAPSELOR

5.1. Generalități

Sinapsa este o formațiune care cuprinde câteva componente sinaptice prin care are loc conexiunea între două celule și are rolul de transmitere a impulsurilor nervoase intercelular, interneuronal sau între un neuron și o celulă a unui organ efector.

La nivelul S.N.C., fiecare neuron formează un număr mare de sinapse cu alți neuroni, numărul mediu de astfel de sinapse pentru fiecare neuron fiind egal cu 10^3 . Sinapsele au rolul de a asigura transmiterea informației și activitatea complexă la nivelul S.N.C. și a întregului organism.

În funcție de natura substratului material care asigură transmiterea diferitelor impulsuri nervoase și declanșarea potențialului de acțiune trans-sinaptic, avem următoarele două categorii de sinapse:

- sinapse electrice;
- sinapse chimice.

5.1.1. Sinapsa electrică

În cadrul acestui tip de sinapse transmiterea intercelulară se realizează prin intermediul canalelor ionice voltaj dependente și transmisia este caracterizată prin viteză mare.

Sinapsa electrică are următoarele componente [9]:

- membranele celor două celule;
- fanta simpatică (de aproximativ 2 – 4 nm);
- și canalele ionice voltaj dependente intercelulare care traversează fanta sinaptică, facilitând astfel trecerea ionilor intercelular.

Acest tip de sinapsă este bidirecțională și permite transmiterea influxului nervos în ambele sensuri (ascendent sau descendent).

Sinapsa electrică este foarte răspândită în țesutul muscular neted, țesutul striat miocardic și rar în S.N.C.

Nu sunt cunoscute medicamente care se administrează la nivelul acestui tip de sinapse

5.1.2. Sinapsa chimică

În cadrul sinapsei chimice, neurotransmisia sinaptică este realizată prin intermediul unor substanțe chimice numite neurotransmițători sau neuromediatorii chimici. Acest tip de sinapsă este unidirecțională, impulsul transmițându-se de la componenta presinaptică, care conține depozitele de neuromediatorii, la componenta postsinaptică, care conține receptorii și care poate fi neuron sau organ efector.

Sinapsa chimică este foarte larg răspândită în S.N.C., unde este tipul de sinapsă majoritar.

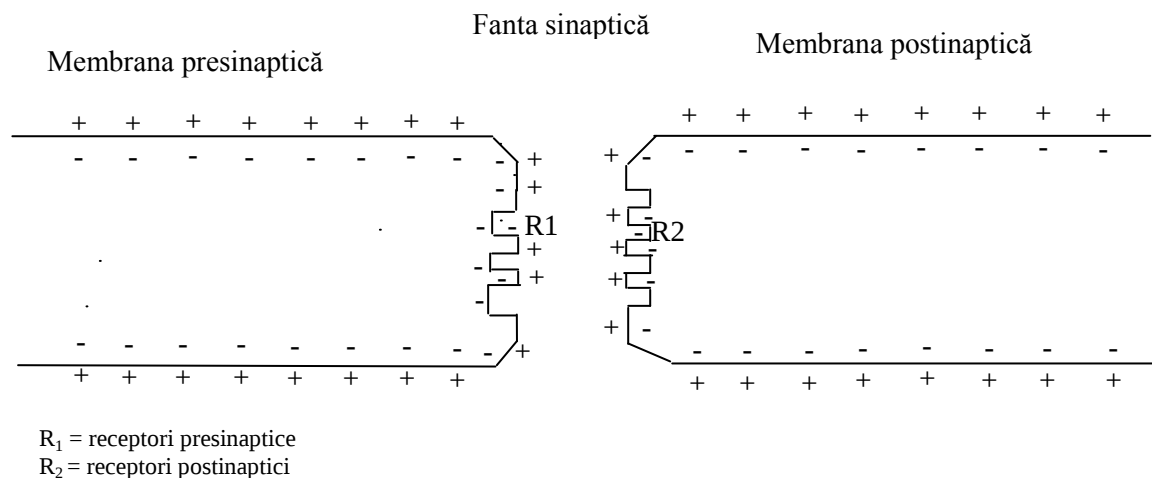
Între afecțiunile patologice de tip neuropsihic, un loc îl ocupă bolile (dereglările) sinapselor [9], ca de exemplu:

- schizofrenia;
- depresiunea (depresia);
- miastenia gravis;
- demența Alzheimer (deficit de receptori nicotinici) etc.

Sinapsa chimică are următoarele componente:

- formațiunea presinaptică;
- fanta sinaptică;
- formațiunea postsinaptică.

Figura nr. 5.1. Structura sinapsei



Formațiunea presinaptică

Ea poate fi reprezentată, în majoritatea cazurilor, de terminații axonice, dar în același timp poate fi vorba și despre dendride sau corp neuronal.

Componenta presinaptică conține vezicule sau depozite granulare, mitocondrii, reticul endoplasmatic etc.

Veziculele cu neuromediatorii sunt răspândite în cadrul citoplasmei sau aderente de membrana presinaptică. Între mărimea veziculelor și tipul de neuromediator există următoarele relații:

- în vezicule cu diametrul mic (≈ 40 nm) se găsesc neuromediatorii nepeptidergici;
- în vezicule cu diametrul mare (≈ 200 nm) se găsesc neuromediatorii peptidergici.

Pe membrana presinaptică se găsesc receptori care reglează concentrația de neurotransmițători în fantă, ca de exemplu: receptorii α_2 și β_2 pentru sinapsa adrenergică etc. Acești receptori declanșează prin mecanism cibernetic feed – back (+) sau feed – back (-) și anume β_2 sti-

mulează eliberarea neuromediatorului în fantă, iar α_2 recaptarea în depozitele presinaptice.

Neuromediatorii chimici, din punct de vedere de vedere structural pot fi: amine, aminoacizi, purine, peptide, lipide, steroizi.

În funcție de efectul asupra componentei postsinaptice există:

- neuromediatorii stimulatori (acid glutamic, subst. P);
- neuromediatorii inhibitori (GABA, glicină etc.);
- neuromediatorii inhibitori sau stimulatori în funcție de celula postsinaptică, ca de exemplu: adrenalina, acetilcolina etc.
- și neuromediatorii modulatori, ca exemplu: adenozina.

Neuromediatorii sunt biosintetizați în anumite porțiuni ale celulei neuronale, în funcție de structura lor chimică, și anume:

- în citoplasma componentei presinaptice - neuromediatorii nonpeptidici;
- sau în ribozomi - neuromediatorii peptidici etc.

Fanta sinaptică

Este spațiul capilar cu o lățime de $\approx 20 - 40$ nm care conține lichidul interstițial și anumite substanțe extracelulare tipice pentru sistemul nervos: glicoproteine, proteoglicani, collagen etc.

Fanta sinaptică este delimitată de cele două membrane (pre- și postsinaptică) și de nevroglii (celule gliale).

Formațiunea postsinaptică

Este formată dintr-o porțiune mai îngroșată a membranei citoplasmatice a celulei postsinaptice, care conține:

- c_1 - receptori postsinaptici, care pot fi: receptori membranari, intracitoplasmatici sau nucleari;
- c_2 - alte componente post-sinaptice, ca de exemplu:
 - proteine membranare ce formează canale ionice;
 - proteine G (dependente de GTP);
 - enzime membranare, responsabile de biosinteza mediatorilor secunzi;
 - enzime care controlează fosforilările și defosforilările intracelulare.

5.1.3. Modul de realizare a transmisiei prin sinapse chimice

Transmisia prin sinapse chimice cuprinde următoarele etape:

- a. Biosinteza neurotransmițătorului în componenta presinaptică;
- b. Depozitarea neurotransmițătorilor în anumite formațiuni ale componentei presinaptice;
- c. Eliberarea neuromediatorului în fantă, proces care se desfășoară în următorul mod:
 - depolarizarea componentei presinaptice în urma declanșării potențialului de acțiune;
 - creșterea concentrației Ca^{2+} în citoplasma componentei presinaptice datorită deschiderii canalelor de Ca^{2+} ;
 - deplasarea veziculelor cu neuromediiatori spre membrana sinaptică, unde are loc exocitoza moleculei de neuromediator în fantă.
- d. Interacțiunea neuromediatorului cu receptorii post-sinaptici rezultând complexul mediator-receptor, având ca rezultat activarea receptorului, inducând un semnal în fibra post-sinaptică;
- e. Declanșarea reacțiilor care amplifică semnalul primar;
- f. Inactivarea neuromediatorului, proces care poate implica următoarele aspecte:
 - recaptarea neurotransmițătorului în depozitele presinaptice;
 - metabolizarea mediatorului de către enzime specifice aflate în fantă sau în citoplasma celulelor interconectate;
 - difuziunea neurotransmițătorului în spațiul interstițial etc.
- g. Repolarizarea membranei postsinaptice, fiind astfel capabilă pentru o nouă depolarizare.

Neurotransmisia are loc și în stare de repaus, când cantități mici de mediator (conținutul unei vezicule care conține $\approx 10\,000$ molecule) sunt eliberate în fantă prin exocitoză, rezultând efecte în miniatură ale neurotransmițătorului respectiv, dar care sunt suficiente pentru menținerea unui normotonus.

5.1.4. Clasificarea sinapselor chimice

Sinapsele chimice se pot clasifica după mai multe criterii:

a) După tipul de celule interconectate

Din acest punct de vedere avem:

a₁. Sinapse interneuronale

După felul joncțiunii aceste sinapse pot fi:

- axo-dendritice;
- neuro-dendritice;
- neuro-axonice;
- axo-somatice;
- axo-axonale;

După locul unde sunt situate sinapsele pot fi:

- centrale (S.N.C.)
- periferice (ganglionare) S.N.V

a_2 – *sinapse neuro-efectoare* care se formează între un neuron și o celulă efectoare, și anume:

- sinapse vegetative (simpatice și parasimpatice);
- sinapse somatice.

b) După *efectul asupra componentei postsinaptice*

b_1 - *Sinapse care produc stimulare în componenta postsinaptică*, ca de exemplu: sinapsele în neurotransmisia glutamatergică, nicotinerică la care mecanismul neurotransmițător are loc prin deschiderea unor canale ionice Na^+ , Ca^{2+} , având ca rezultat depolarizare (stimulare).

b_2 – *Sinapse care produc postsinaptic inhibiție*

În urma deschiderii canalelor ionice de Cl^- sau K^+ crește influxul de Cl^- și crește efluxul de K^+ , având ca efect hiperpolarizarea (inhibiția).

Exemple de sinapse inhibitoare sunt: sinapsele GABA-ergice sau glicinerice.

c) După *modul de participare la sistemul transmisional sinaptic*

Din acest punct de vedere sunt:

c_1 – *Sinapse principale* (autosinapse), care sunt situate pe căile principale de transmitere ascendente sau descendente;

c_2 – *Sinapse secundare* (heterosinapse) – Acest tip de sinapse sunt nespecifice și sunt situate la nivelul unei sinapse principale, realizând legături cu segmentul presinaptic sau postsinaptic, fiind de două feluri:

- heterosinapse presinaptice, care modulează eliberarea neurotransmițătorului din componenta presinaptică principală;
- heterosinapse postsinaptice, care modulează starea de polarizare a segmentului postsinaptic principal.

d. În funcție de felul și numărul neurotransmițătorilor care participă la transmisia sinaptică există:

d_1 – Sinapse simple, care conțin un singur tip de neurotransmițător și receptori;

d_2 – Sinapse complexe, care conțin două tipuri de neurotransmițători și receptori ca de exemplu, sinapsă adrenergică care are:

- un neuromediator adrenergic și un neuromediator purinergic;
- și receptori adrenergici α_1 și α_2 și receptori purinergici P_1 și P_2 .

5.1.5. Mecanisme de acțiune farmacodinamică în cadrul sinapselor chimice

În cadrul sinapsei chimice pot fi influențate de către substanțele medicamentoase următoarele procese:

- biosinteza neuromodulatorului;
- golirea depozitelor de neuromodulator (neurosimpatolitice);
- acțiunea pe receptori (ca de exemplu adrenomimetice sau adrenolitice etc.);
- favorizarea recaptării din fantă (ex. stimularea receptorilor α_2 presinaptici de către clonidină);
- inhibarea recaptării (ex. inhibarea recaptării serotoninei și noradrenalinei din fantă în cazul antidepressivelor tricyclice);
- inhibarea degradării neuromodulatorului, ca de exemplu: inhibitori MAO tip A (antidepressive), inhibitori MAO tip B (antiparkinsoniene), anticolinesterazice etc.

5.2. Fiziologia și farmacodinamia neurotransmisiei

5.2.1. Generalități

Neurotransmisiiile sunt clasificate după tipul de mediator chimic (după structura chimică a acestuia). Din acest punct de vedere, avem diferite tipuri de neurotransmisii.

În continuare se vor prezenta în mod succint principalele neurotransmisii, grupele chimice la care aparțin mediatorii, receptori

specifici ai acestora, după care se vor prezenta mai detaliat câteva neurotransmisii mai importante din punct de vedere farmacologic.

5.2.2. Tipuri de neurotransmisii, mediatori și receptori specifici [9]

a. Neurotransmițiile aminergice

În cadrul acestor tipuri de neurotransmisii se vor aminti următoarele:

a₁) Neurotransmisia Adrenergică, care are ca mediatori chimici: Adrenalina, Noradrenalina, iar ca receptori: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 și β_3 ;

a₂) Neurotransmisia Dopaminergică – are ca mediator chimic Dopamina, iar ca receptori: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ;

a₃) Neurotransmisia Serotonergică – are ca mediator Serotonina (5-HT), iar ca receptori: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇;

a₄) Neurotransmisia Melatonergică - are ca mediator Melatonina, iar ca receptori, receptorul ML₁;

a₅) Neurotransmisia Histaminergică – are ca mediator Histamina, iar ca receptori: H₁, H₂, H₃.

b. Neurotransmițiile Aminoacidergice

Aceste categorii de neurotransmisii au ca mediatori diferiți aminoacizi, ca de exemplu:

b₁) Neurotransmisia GABA-ergică – are ca mediator Acidul γ aminobutiric, iar ca receptori GABA (GABA_A, GABA_B, GABA_C).

b₂) Neurotransmisia Glutamatergică – are ca mediatori aminoacizi stimulatori, ca de exemplu: acidul glutamic, acidul aspartic etc., iar ca receptori, receptori cuplați cu :

- canale ionice;
- sau proteina G.

b₃) Neurotransmisia Glicinergică – are ca mediatori aminoacizi inhibitori, ca de exemplu: glicina, taurina, β – alanina etc., iar ca receptori, receptori cuplați cu canale ionice.

c. Neurotransmisia Colinergică (derivați cvaternari de amoniu)

Acest tip de neurotransmisii are ca mediator acetilcolina, iar ca receptori: receptorul N_{1-2} (nicotinic) sau M_{1-5} (muscarinic).

d. Neurotransmisia Purinergică

– are ca mediatori Adenozina, ATP, AMPc, GTP, GMP ciclic, iar ca receptori: receptorii P_1 , P_2 , cu diferite subtipuri de receptori.

e. Neurotransmisii peptidice:

e₁) Neurotransmisia Opioidergică, care are mediatori opioizi endogeni ca: encefalinele, endorfinele, dinorfinele etc., iar ca receptori: μ_{1-2} , δ_{1-2} și K_{1-2}

e₂) Neurotransmisia MSH-ergică – are ca mediator Melanostimulator hormon ($MSH_{\alpha,\beta,\gamma}$), iar ca receptori $AC_{(1-5)}-R$.

e₃) Neurotransmisia Kininergică – are diverse variante de neurotransmisii în funcție de neurotransmițătorul endogen, ca de exemplu:

e_{3.1}) Transmisia Tahikininergică – are ca mediator substanța P cu receptorii NK_1 , Neurokinina A cu receptor NK_2 și Neurokinina B cu receptor NK_3 ;

e_{3.2}) Transmisii kininergice vasoactive, care au ca variante de transmisii:

- Transmisia *Angiotensinergică*, cu mediator Angiotensina II (AT) și receptori AT_1 și AT_2 ;

- Transmisia *Bradikinergică*, ce are ca mediator Bradikinina (BK), iar ca receptori BK_1 și BK_2 ;

- Transmisia *Neurotensinergică*, ce are ca mediator Neurotensina (NT);

e₄) Neurotransmisia Endotelinergică, ce are ca mediator Endotelina (ET), cu:

- mediator ET_1 și receptor ET_A ;

- mediator ET_2 și receptor ET_B ;

- mediator ET_3 și receptor ET_C etc.

e₅) Neurotransmisia Peptidergică Neurohipofizară, care are ca mediatori Vasopresina și Ocitocina;

e₆) Neurotransmisia Peptidergică hipotalamică, ce are ca mediatori neurohormonii hipotalamici;

e₇) Neurotransmisia Peptidergică hormonală, cu următoarele tipuri de mediatori

- Hormoni hipofizari;
- Hormoni pancreatici;
- Calcitonina;
- Hormoni gastro-intestinali.

f. *Transmisia Lipidergică*, care are mai multe variante de transmisii, ca de exemplu:

f₁) Transmisia eicosanoidergică, care are ca mediatori, derivați rezultați în urma transformării enzimatică a acidului arahidonic, și anume:

- Prostaglandine: PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂;
- Leucotriene LT_{CA-F};
- Tromboxani etc.

f₂) Transmisia Anandaminergică (canabinoidergică), cu mediator anandamina, iar ca receptor CB1-2 (canabinol-receptor);

g. *Transmisia Hormon-ergică*

Această transmisie are ca mediatori chimici diferiți hormoni, care în funcție de structura chimică se împart în mai multe subgrupe și anume:

g₁) Transmisia Peptidergică, cu următoarele variante de mediatori:

- Hormon hipofizar (ACTH, TSH, LH etc.);
- Hormon hipotalamic (somastatina etc.);
- Hormoni pancreatici (glucagon, insulina);
- Hormoni gastro-intestinali (gastrina, colecistokinina);
- Calcitonina.

g₂) Transmisia Tiroxinergică, având ca mediator hormoni tiroidieni, ca de exemplu: tiroxina.

g₃) Transmisia Steroidergică, având ca mediatori:

- Hormoni corticosteroizi (hidrocortizon, corticosteron, aldosteron);
- Hormon androgen (testosteron);
- Hormoni estrogeni (estradiol);
- Hormoni progestogeni (progesteron).

h. *Transmisii proteinerice*, având ca mediatori proteine active, ca de exemplu:

- interleukine;
- interferoni etc.

i. *Alte transmisii:*

- transmisii imidazolin-ergice, având ca mediator, de asemenea liganzi farmacologici, ca de exemplu clonidina, iar ca receptori, receptori imidazolinici, I₁ și I₂;
- transmisii octopamin-ergică, având ca mediator liganzi farmacologici, ca de exemplu: fentolamina, metoclopramidul, ciproheptadina, mianserin etc.

Dintre toate transmisiile prezentate, cele mai studiate sunt transmisiile colinergică și adrenergică, ele având o largă răspândire în organism, formând adevărate domenii, și anume:

- domeniul colinergic;
- domeniul adrenergic.

În continuare vor fi prezentate transmisii cu o importanță farmacologică mare.

5.2.3. Neurotransmisia colinergică

Domeniul colinergic are o largă răspândire, atât la nivel central, cât și periferic. Sinapsele domeniului colinergic se împart în următoarele grupe:

- **sinapse vegetative**, care pot fi împărțite în două grupe: sinapse neuroefectoare (parasimpatice) și sinapse interneuronale.

- **sinapse neuroefectoare somatice** la nivelul sistemului muscular striat.

- **sinapse interganglionare**, parasimpatice și simpatice.

- **sinapse centrale** la nivelul S.N.C.

a. Ligand endogen: mediatorul chimic în domeniul colinergic este acetilcolina.

b. Biosinteza acetilcolinei

Este realizată la nivelul formațiunilor nervoase preganglionar. Biosinteza mediatorului are loc prin reacția dintre colină și acetilcoenzima A în prezența colinacetiltransferazei, reacție prezentată în figura numărul 5.2.

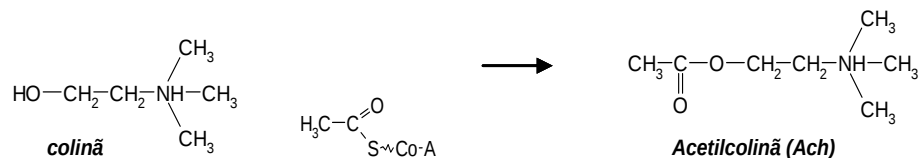


Figura nr. 5.2. Biosinteza acetilcolinei

c. Depozitarea neurotransmițătorului

Acetilcolina este stocată în veziculele presinaptice, împreună cu moleculele de ATP.

d. Eliberarea acetilcolinei (Ach)

Eliberarea mediatorului este realizată prin spargerea veziculelor în momentul în care potențialul de acțiune ajunge la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice, când o cantitate de Ca^{2+} pătrunde în vezicule, realizează contracția și, respectiv, eliminarea în fantă a sute de cuante de mediator.

e. Metabolizarea mediatorului.

Acetilcolina este inactivată în fantă, sub acțiunea colinesterazei rezultând colină și acid acetic. Modalitatea de inactivare a mediatorului este prezentată în următoarea reacție:

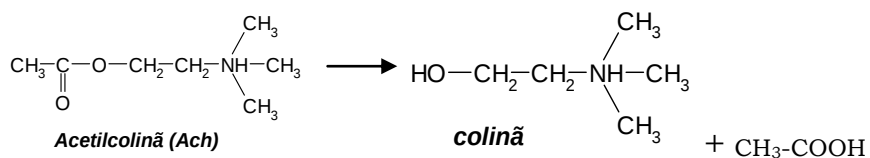


Figura nr. 5.3. Inactivarea acetilcolinei

f. Reglarea eliberării mediatorului

Reglarea eliberării acetilcolinei este realizată de:

- f₁) autoreceptori, ca de exemplu:
 - receptori M₂ presinaptici, inhibă eliberarea Ach;
 - receptori N₁ presinaptici, stimulează eliberarea Ach.
- f₂) Și de heteroreceptori, ca de exemplu:
 - receptori α adrenergici, inhibă eliberarea Ach;
 - iar receptorii histaminergici și serotoninergici stimulează eliberarea Ach.

g. Receptori colinergici

Acetilcolina acționează pe receptorii postsinaptici, stimulând acești receptori și mecanismele efectoare celulare de producere a mesagerilor secunzi care amplifică semnalul inițial. Receptorii colinergici sunt împărțiți în două grupe, și anume:

- Receptori M – muscarinosensibili, față de care are afinitate și muscarina, un alcaloid din ciuperca toxică Amanita muscaria și se produc efecte parasimpatometice.
- și N-nicotinosensibili care prin stimulare produc efecte nicotinometice, efecte la nivelul plăcii neuromusculare și la nivelul ganglionilor vegetativi.

În tabelul următor nr. 5.1. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia colinergică.

Tabel nr. 5.1. Prezentare sintetică a neurotransmisiei colinergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari M ₁	- S.N.C. - Ganglioni vegetativi	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronala	Stimulare	Stimulare
Receptori membranari M ₂	Miocard Mușchi neted (sfinctere) Autoreceptor	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c)	Neuroefectoare parasimpatică	Inhibare	Inhibarea cordului; Inhibarea eliberării mediatorului; Relaxarea sfincterelor
Receptori membranari M ₃	Glande exocrine Mușchi neted	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Neuroefectoare parasimpatică	Stimulare	Hipersecreție Hipertonie
Receptori membranari M ₄	S.N.C.	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronala	Inhibare	Inhibare
Receptori membranari N ₁	S.N.C. Ganglioni vegetativi Medulosuprarrenală	Canale cationice Na ⁺ >K ⁺ >Ca ²⁺			Interneuronala	Stimulare	Stimulare
Receptori membranari N ₂	S.N.Somatic (mușchi striat)	Canale cationice Na ⁺ >K ⁺ >Ca ²⁺			Neuroefectoare somatică	Stimulare	Hipertonie a mușchiului striat

h. Modalități de influențare a neurotransmisiei colinergice

Neurotransmisia colinergică poate fi influențată în următoarele moduri:

h.1. Prin stimulare

Aceasta poate fi realizată prin următoarele modalități:

- stimularea receptorilor M colinergici prin colinomimetice (parasimpatomimetice), centrale și periferice;
- inhibarea metabolizării mediatorului prin medicamente, blocante de colinesterază;
- prin stimularea receptorilor nicotinici (prin nicotinomimetice);
- Ionii de Ca^{2+} cresc eliberarea acetilcolinei.

h.2. Prin inhibare

Inhibarea acestei neurotransmisii poate fi realizată prin

- următoarele modalități:
- blocarea receptorilor M colinergici postsinaptici (parasimpatolitice);
- blocarea receptorilor N_1 colinergici (ganglioplegice);
- inhibarea receptorilor N_2 colinergici (curarizante);
- blocarea eliberării acetilcolinei (toxina botulinică, veninul de șarpe, aminoglicozide, ioni de Mg^{2+});
- blocarea canalelor de Na^+ prin anestezice locale.

i. Boli rezultate ca urmare a dereglării neurotransmisiei colinergice

Anomaliile neurotransmisiei colinergice generează diferite patologii atât la nivel central, cât și la nivel periferic.

În continuare se vor prezenta patologii rezultate în urma dereglării neurotransmisiei colinergice la nivel central, și anume:

- tulburări de învățare și memorare spațială, rezultate pe fondul hipofuncției colinergice;
- demența tip Alzheimer datorată hipofuncției colinergice, rezultată în urma distrugerii masive a neuronilor colinergici din cortex și hipocamp;
- boala Parkinson datorată hiperfuncției colinergice etc.

În urma dereglării transmisiei colinergice la nivel periferic, pot rezulta diferite afecțiuni, ca de exemplu:

- miastenie, datorată hipofuncției colinergice, prin distrugerea receptorilor colinergici la nivelul plăcii neuromusculare, datorită unor reacții autoimune (formare de anticorpi antireceptori);
- spasm bronșic, astm bronșic, datorată hiperfuncției colinergice;

- bradicardie, hipotensiune, colaps, datorită hiperfuncției colinergice;
- colici viscerale, ileus mecanic, datorate hiperfuncției colinergice;
- hiperaciditate gastrică, ulcer gastroduodenal, datorate hiperfuncției colinergice;
- tulburarea vederii de aproape, datorată hipofuncției colinergice.

5.2.4. Neurotransmișile aminergice

5.2.4.1. Neurotransmisia adrenergică

a. Liganzi endogeni

În neurotransmisia adrenergică, neurotransmițătorii implicați sunt adrenalina și noradrenalina.

Adrenalina acționează selectiv pe receptorii α_1 , α_2 și β_1 , β_2 , iar noradrenalina pe receptori α_1 , α_2 și β_1 .

b. Biosinteza

Biosinteza acestor mediatori se realizează în următoarele moduri, și anume:

- noradrenalina este biosintetizată din tirozină în citoplasma axonilor adrenergici, atât centrali, cât și periferici, până la dopamină. Procesul continuă în vezicule, unde dopamina este transformată în noradrenalină;
- adrenalina este sintetizată din noradrenalină, în neuronii adrenergici centrali și în medulosuprarenale.

c. Depozitarea

Noradrenalina este stocată în formă liberă sau granulară în vezicule, sub influența ATP-azei și a ionului de magneziu.

d. Eliberarea

Noradrenalina este eliberată din vezicule la apariția impulsului nervos și a potențialului de acțiune prin exocitoză în urma pătrunderii în celulă a ionilor de Ca^{2+} . Reglarea eliberării catecolaminelor este realizată de autoreceptori β_2 presinaptici.

e. Factori care intervin în reglarea, eliberarea și recaptarea noradrenalinei

În reglarea eliberării neurotransmițătorilor adrenergici intervin:

- α_1 – Autoreceptori;
- β_2 – stimulează eliberarea mediatorului din veziculele presinaptice;
- α_2 – stimulează recaptarea din fantă în depozitele presinaptice;

- e₂ – Heteroreceptori: - enkefalinergici, care inhibă eliberarea din depozitele presinaptice;
- GABA-ergici, care inhibă eliberarea din depozitele presinaptice.

e₃ – Medicamente cu efect pe receptori :

- clonidina stimulează recaptarea;
- morfinomimeticele – inhibă eliberarea;
- antidepressive triciclice – inhibă recaptarea;
- amfetaminice (anorexigene, cocaina etc.) stimulează eliberarea;

f. Recaptarea catecolaminelor

Procesul recaptării catecolaminelor este realizat de receptori α_2 adrenergici presinaptici.

g. Biotransformarea mediatorului

Biotransformarea catecolaminelor este realizată de către unele enzime, și anume de:

- MAO (monoaminooxidaza A) mitocondrială în neuron;
- și COMT (catecol – O – metiltransferază) în fanta sinaptică.

Metabolitul final principal este acidul vanilmandelic, care se elimină renal.

g. Localizarea neurotransmisiei catecolaminergice

Transmisia adrenergică este întâlnită atât central în sinapsele interneuronale cerebrale, cât și periferic, în sinapse neuroefectoare simpatice.

Receptori α cât și β sunt întâlniți periferic și central, și anume:

- β_1 – în neuronii cerebrali;
- β_2 – în celulele gliale;
- α_2 – sunt răspândiți postsinaptic în creier;
- și α_2 – presinaptic periferic.

h. Acțiunea pe receptori

În tabelul numărul 5.2. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia adrenergică

Tabel nr. 5.2. Prezentare sintetică a neurotransmisiei adrenergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secundari	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari α_1 (A-D), postsinaptici	-S.N.C. -S.N.V. Simpatic (vase sanguine, sfinctere, uter, ochi, ficat)	Proteina G_q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP_3 + DAG (stimulare)	Interneuronala Neuroefectoare simpatică	Stimulare	Stimulare S.N.C., midriază, vasoconstricție, hiperglicemie(ficat), contracție mușchi neted
Receptori membranari α_2 (A-D), pre și postsinaptic (S.N.C.)	Mușchi neted (tract digestiv), adenohipofiză, pancreas endocrin, S.N.C.	Proteina G_i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozinmonofosfat ciclic (AMP_c) -inhibare	Neuroefectoare simpatică	Inhibare	Relaxarea mușchiului neted, hiposecreție hormonală, inhibarea eliberării mediatorului
Receptori membranari β_1 -postsinaptic	S.N.C., miocard, retrohipofiză, lipocite, aparatul juxtaglomerular renal	Proteina G_s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozinmonofosfat ciclic (AMP_c) -stimulare	Neuroefectoare Simpatică Interneuronala	Stimulare	Hipersecreție ADH, renină, antidepressiv, lipoliză, stimularea funcțiilor cordului
Receptori membranari β_2 pre și postsinaptic	S.N.C.(nevroglii), vase sanguine, bronhii, uter, mușchi netezi tract digestiv, renal, ficat ochi, colecist	Proteina G_s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare, scade calciul intracelular	Adenozinmonofosfat ciclic (AMP_c) scade calciul intracelular	Interneuronala Neuroefectoare Simpatică	Stimulare	Relaxarea mușchiului neted (bronhodilație, vasodilație etc.), glicogenoliză (hiperglicemie)

Receptori membranari - β_3 postsinaptici	Lipocite	Proteina G _s	Adenilatcicl aza (AC) -stimulare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c) -stimulare	Neuroefectoare Simpatică	Stimulare	Lipoliză
---	----------	-------------------------	--	--	-----------------------------	-----------	----------

i. Stări patologice rezultate în urma dereglării transmisiei adrenergice.

În urma dereglării acestei transmisii la nivel central pot apărea următoarele afecțiuni, și anume:

- manie prin hiperfuncție adrenergică însoțită de scăderea numărului de receptori adrenergici;
- depresiune prin hipofuncție adrenergică în urma creșterii numărului de receptori β -adrenergici.

La nivel periferic, pot apărea următoarele afecțiuni în urma dereglării neurotransmisiei adrenergice:

- glaucom prin hiperfuncție adrenergică;
- hipertensiune arterială prin hiperfuncție adrenergică;
- cardiopatie ischemică prin hiperfuncție adrenergică;
- boala Raynaud prin hiperfuncție adrenergică;
- aritmii, tahicardie, prin hiperfuncție adrenergică etc.

j. Modalități de influențare farmacologică a neurotransmisiei adrenergice

Neurotransmisia adrenergică poate fi stimulată prin:

- acțiunea agoniștilor pe receptori α și β adrenergici postsinaptici (simpatomimetice);
- favorizarea eliberării mediatorilor (neurosimpatomimetice);
- prin inhibarea recaptării mediatorilor (neurosimpatomimetice, antidepressive triciclice);
- prin inhibarea enzimelor metabolizante (MAO și COMT);
- prin stimularea autoreceptorilor care favorizează eliberarea;
- prin stimularea heteroreceptorilor care favorizează eliberarea etc.

Neurotransmisia adrenergică poate fi blocată de către următoarele categorii de medicamente:

- blocante ale receptorilor adrenergici (α și β blocante adrenergice);
- stimulanți ai receptorilor α_2 presinaptici;
- stimulanți ai heteroreceptorilor cu rol inhibitor al eliberării catecolaminelor;
- inhibanți ai sintezei mediatorilor adrenergici;
- golirea stocurilor de mediatori din depozitele presinaptice prin utilizarea de neurosimpatolitice etc.

5.2.4.2. Neurotransmisia dopaminergică

a. Ligand endogen

Mediatorul chimic al acestei neurotransmisii este dopamina. Structural, dopamina este asemănătoare adrenalinei și noradrenalinei, având nucleu de β -feniletilamină.

Dopamina este neuromediator întâlnit predominant central în: mezolimb, substanța neagră, mezencefal, hipotalamus etc., iar periferic, dopamina este întâlnită la nivelul tractului digestiv (stomac, intestin).

b. Biosinteza

Dopamina nu trece prin bariera hematocefalică. Biosinteza este realizată în citoplasma neuronilor dopaminergici, pornind de la tirozină.

c. Depozitarea

Dopamina este stocată în veziculele presinaptice prin intermediul ATP-azei dependentă de Mg^{2+} . În vezicule se află în formă granulară, legată de o proteină.

d. Eliberarea și recaptarea

Dopamina este eliberată sub influența potențialului de acțiune și a ionilor de Ca^{2+} , iar modularea eliberării este realizată de autoreceptori sau heteroreceptori presinaptici.

Acidul glutamic stimulează eliberarea dopaminei din vezicule, iar GABA inhibă eliberarea dopaminei din vezicule.

După eliberarea mediatorului în fantă acesta acționează pe receptori specifici, este recaptat sau biotransformat etc.

Recaptarea dopaminei din fantă are loc prin transport activ.

e. Biotransformarea

Dopamina este biotransformată de enzimele:

- MAO în 3-metoxi-tiramină și apoi în acid homovalinic;
- și COMT în acid dihidroxifenilacetic și în continuare în acid homovalinic.

f. Receptorii dopaminergici

În tabelul numărul 5.3. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia dopaminergică.

Tabel nr. 5.3. Prezentară sintetică a neurotransmisiei dopaminergice

Tip de receptori	Localizare	Componen- tă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari D _{1A} postsinaptic	-S.N.C., aparatul urinar, vase sanguine, mușchi neted	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC)-stimulare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă	Stimulare	Menține o stare normotimică, stimulare S.N.C., vasodilatație renală
Receptori membranari D _{1B} postsinaptic	-S.N.C., aparatul urinar, vase sanguine, mușchi neted	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC)-stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronă	Stimulare	Vasoconstricți, inhibarea eliberării de acetilcolină
Receptori membranari D ₂ pre și postsinaptic	Autoreceptor -S.N.C.	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC)-inhibare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă	Inhibare	Efect antipropulsiv Emeză
Receptori membranari D ₃ pre și postsinaptic	S.N.C., Hipofiză	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC)-inhibare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă	Inhibare	Normotonie a mușchiului striat
Receptori membranari D ₄ pre și postsinaptic	S.N.C. (cortex, etc)	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC)-inhibare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă	Inhibare	Inhibare S.N.C.
Receptori membranari D ₅ postsinaptici	S.N.C., (hipotalamus etc)	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC)-inhibare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă	Stimulare	Stimulare

g. Rolul fiziologic al dopaminei, respectiv ale neurotransmisiei dopaminergice

Funcțiile fiziologice ale acestui mediator sunt de două tipuri:

- g₁ -La nivel central: motricitate, stare timică, plăcere, termoreglare, secreție de prolactină, inhibarea eliberării acetilcolinei, vomă etc.
- g₂ -La nivel periferic: vomă, reducerea peristaltismului tractului digestiv (gastrointestinal) etc.

h. Implicații patologice în dereglări ale neurotransmisiei dopaminergice

Patologiile rezultate în cazul dereglării neurotransmisiei dopaminergice sunt:

- boala Parkinson, rezultată în deficiența de Dopamină, ca urmare a morții masive a neuronilor dopaminergici;
- psihoze (schizofrenie, delir, accese maniacale), rezultate prin hiperfuncție dopaminergică;

i. Modalități de influențare farmacologică a neurotransmisiei dopaminergice

i₁) Stimularea neurotransmisiei dopaminergice poate fi realizată prin:

- stimularea receptorilor formațiunilor postinaptice prin agonști, ca de exemplu: antiparkinsoniene, emetice etc.;
- activarea heteroreceptorilor care stimulează eliberarea mediatorilor din veziculele presinaptice;
- inhibarea metabolizării mediatorului;
- utilizarea de neurosimpatomimetice care stimulează eliberarea dopaminei și noradrenalinei;
- utilizarea de precursori ai dopaminei care difuzează prin bariera hematocefalică etc.

i₂) Inhibarea neurotransmisiei dopaminergice poate fi realizată prin:

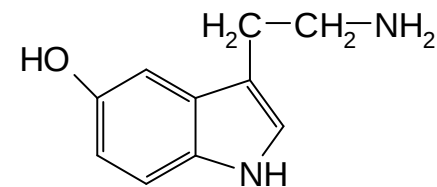
- utilizarea de antagoniști postsinaptici periferici și centrali, ca de exemplu: neuroleptice, antivomitice etc.;
- prin inhibarea sintezei dopaminei;
- prin stimularea heteroreceptorilor care inhibă eliberarea mediatorului din vezicule;
- prin golirea stocurilor de mediator etc.

5.2.4.3. Neurotransmisia Serotonergică

a. Ligand endogen

Mediatorul chimic endogen al neurotransmisiei serotonergice este serotonină.

Serotonină are următoarea structură chimică:



serotonină
(5-hidroxitriptamină)

Transmisia Serotonergică este larg răspândită atât la nivel central (ca neurotransmisie), cât și periferic.

Importanța acestei transmisii este atât din punct de vedere al conexiunilor interneuronale (neurotransmisii), cât și din punct de vedere umoral, fiind mediator chimic al inflamației.

b. Biosinteza

Biosinteza are loc în neuroni serotonergici la nivel central din aminoacidul esențial triptofan, care provine exclusiv prin aport alimentar exogen. *Triptofanul* este transformat sub influența *5-triptofan hidroxilazei* în *5-hidroxi-triptofan* care în prezența *5-hidroxi-triptofan decarboxilazei* este biotransformat în *serotonină (5-hidroxitriptamină)*.

La nivel periferic, serotonină este biosintetizată în celulele enterocromafine intestinale.

c. Depozitare

Serotonină este stocată în vezicule presinaptice alături de alți mediatori (subst. P) și în trombocite (plachete sanguine).

d. Receptori serotonergici

În tabelul numărul 5.4. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia serotonergică.

Tabel nr. 5.4. Prezentară sintetică a neurotransmisiei serotoninergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari 5-HT ₁ (A-F) Pre și post-sinaptici	-S.N.C. (hipotalamus, sistem limbic, ganglioni bazali etc.)	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c) (scade con-centrația)	Interneuronală	Inhibiție	Deprimare S.N.C., Vasoconstricție, inhibarea eliberării acetilcolinei (heteroreceptori) și 5-HT (autoreceptori), antimigrenos
Receptori membranari 5-HT ₂ (A-C), postsinaptici	Miocard Mușchi neted (vase sanguine, bronhii) Plachete sanguine	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronală Neuroefectoare	Stimulare	Stimulare S.N.C., contracție mușchi neted, agregare plachetară
Receptori membranari 5-HT ₃ postsinaptici	S.N.C.(cortex, sistem limbic) S.N.Periferic (terminații senzitive)	Canale cationice Na ⁺ >K ⁺ >Ca ²			Interneuronală	Stimulare (depolarizare)	Stimularea eliberării acetilcolinei și NA, stimularea emezei.
Receptori membranari 5-HT ₄ postsinaptici	S.N.C., mușchi neted	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c) -stimulare.	Interneuronală	Stimulare	Stimulare S.N.C., hipersecreție exocrină, hipertonie
Receptori membranari 5-HT _{5,6,7} , postsinaptici	S.N.C.	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c) -stimulare	Interneuronală	Stimulare	Stimulare S.N.C.

e. Eliberarea și recaptarea

Eliberarea serotoninei este indusă de declanșarea potențialului de acțiune în urma depolarizării membranei neuronale care determină influx de Ca^{2+} , factor important în exocitoza veziculelor, procesul fiind controlat de autoreceptorii $5\text{-HT}_{1\text{B}}$.

Subst. P stimulează eliberarea serotoninei.

Recaptarea serotoninei din fantă este realizată de către un sistem transportor special cu mare afinitate față de receptori $5\text{-HT}_{1\text{B}}$, dependent de ionul de sodiu și de temperatură. Procesul este similar și la acumularea mediatorului în trombocite.

Eliberarea serotoninei la nivel periferic are loc sub influența unor factori tisulari (inflamații etc.)

f. Rolul fiziologic al transmisiei serotoninergice

La nivel central, această transmisie modulează următoarele funcții importante, și anume:

- tonus psihic afectiv, anxietate, antidepresie, agresivitate etc.;
- antinocicepție, analgezie spinală;
- anorexie, vomă etc.

Periferic, această transmisie intervine în:

- hemostază prin vasoconstricție provocată de serotonină, în urma eliberării acesteia din trombocite;
- reglează tonusul vascular;
- reglează motilitatea tractului digestiv;

g. Boli rezultate în urma dereglării neurotransmisiei serotoninergice

Dereglarea neurotransmisiei serotoninergice poate da următoarele stări patologice:

- prin deficiență rezultă depresie;
- prin excesul serotoninei rezultă anxietate

h. Biotransformarea mediatorului

Inactivarea serotoninei este realizată de enzimele MAO și acetil transferaza.

i. Modalități de influențare a neurotransmisiei serotoninergice prin medicamente

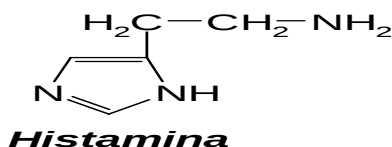
i₁. Favorizarea transmisiei serotoninergice este realizată de următoarele grupe de medicamente și anume:

- agoniști serotoninergici care acționează pe receptorii postsinaptici, ca de exemplu: analgezice, antimigrenoase, anorexigene etc.;
 - inhibarea recaptării serotoninei (antidepresive);
 - inhibarea biotransformării serotoninei (IMAO);
 - favorizarea eliberării serotoninei (anorexigene centrale, neurosimpatomimetice de tip amfetamină etc.).
- i₂. Inhibarea neurotransmisiei serotoninergice poate fi realizată prin:
- blocante ale receptorilor postsinaptici, ca de exemplu: inhibitorii 5HT₂ (antihipertensive, antiagregante plachetare, orexigene centrale etc.);
 - inhibante ale receptorilor 5HT₃ (antiemetice utilizate în voma produsă de chimioterapice);
 - inhibarea sintezei serotoninei;
 - inhibarea eliberării serotoninei;
 - depleția stocului de serotonină.

5.2.4.4. Neurotransmisia histaminergică

a. Ligand biogen

Este o transmisie de tip umoral predominant periferică. Mediatorul chimic endogen este histamina, care acționează la distanță de locul biosintezei (autacoid), fiind implicată în reacțiile imunoalergice și în procesele inflamatorii. În afară de acest rol, histamina este și neuromediator în sinapsele histaminergice centrale. Histamina are următoarea structură chimică:



b. Biosinteza

Histamina este biosintetizată în citoplasma celulară din L-histidină prin decarboxilare sub acțiunea enzimei corespunzătoare. În S.N.C. histamina este biosintetizată în neuroni, iar periferic în mastocite, leucocite bazofile, celule enterocromafine. Diminuarea biosintezei este realizată de autororeceptorii H₃ și heteroreceptori α₂ adrenergici presinaptici. Stimularea biosintezei este realizată de heteroreceptori ca:

NMDA și μ. Histamina este biosintetizată din histidină în prezența histidin decarboxilazei.

c. Depozitarea

În S.N.C., histamina este depozitată în veziculele presinaptice ale neuronilor, iar periferic este depozitată sub formă granulară inactivă legată de ATP și heparină în mastocite și granulocite bazofile etc.

d. Eliberarea histaminei

Histamina este eliberată la nivelul S.N.C. în urma depolarizării, iar inhibarea eliberării este reglată de autoreceptorii presinaptici H₃.

Histamina este eliberată periferic este prin:

- mecanism imunoalergic de tip mastocitar sub acțiunea complexului antigen- anticorp (imunoglobuline de tip E) când are loc eliberare masivă de histamină, rezultând reacții alergice minore sau majore, ca de exemplu: șoc anafilactic etc.;
- prin agresiuni de ordin fizic, chimic și mecanic asupra țesuturilor;
- prin acțiunea unor substanțe histaminoeliberatoare, ca de exemplu: morfina, polimixinele, dextroză, D-tubocurarină, substanța P etc.;
- sub acțiunea unor substanțe endogene, ca de exemplu: acetilcolina și gastrina, care determină stimularea eliberării histaminei la nivelul celulelor enterocromafine.

Recaptarea histaminei nu a fost evidențiată.

Inhibarea eliberării histaminei din mastocite este realizată de diferite substanțe endogene, care cresc concentrația mastocitară de AMP_C, procesul este realizat prin următoarele modalități:

- activarea adenilat-ciclazei (exemplu: β-adrenomimetice);
- inhibarea fosfodiesterazei (teofilina).

Periferic, țesuturi foarte bogate în histamină sunt: mucoasa gastrică și țesutul pulmonar.

În S.N.C., neurotransmisiile histaminergice sunt întâlnite mai ales hipotalamus.

e. Biotransformarea histaminei

Histamina este metabolizată în funcție de localizare, și anume:

- la nivel central este inactivată de metiltransferază și de MAO;
- iar la nivel periferic, histamina este biotransformată de diaminoxidază;

f. Tipuri de receptori histaminergici

În tabelul numărul 5.5. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia histaminergică.

Tabel nr. 5.5. Prezentare sintetică a neurotransmisiei histaminergice

Tip de receptori	Localizare	Componen- tă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari H ₁ postsinaptic	-S.N.C., mușchi netezi, vase sanguine	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronă, neuroefectoare	Stimulare	Stimulare S.N.C., bronhocostricție, efect dromotrop negativ, creșterea permeabilității capilare, vasodilatație, hipersecreție salivară și lacrimală, hipotensiune, crește eliberarea de eicosanoide
Receptori membranari H ₂ postsinaptic	Miocard Mușchi neted (stomac, miocard), mastocite	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozin- monofosfat ciclic (AMP _c) -stimulare	Neuroefectoare	Stimulare	Efecte: inotrop și cronotrop pozitiv, hiperaciditate, hipersecreție de prolactină etc.
Receptori membranari H ₃ presinaptic	Autoreceptor	Proteina G _i			Neuroefectoare Interneuronă	Inhibare	Inhibarea eliberării histaminei și a altor mediatori prin heteroreglare

g. Modalități farmacologice de influențare a neurotransmisiei histaminergice

g₁. Stimularea neurotransmisiei histaminergice este realizată de histamină sau diferiți agoniști. Utilizarea acestor substanțe este limitată, și anume în explorări funcționale și în tratamentul sindromului Meniere.

g₂. Inhibarea neurotransmisiei histaminergice este realizată de următoarele categorii de farmaci:

- blocante ale receptorilor H₁ postsinaptici (antihistamina H₁, antialergice);
- blocante ale receptorilor H₂ postsinaptici (antiulceroase-antihistaminice H₂);
- inhibitoare ale degranulării mastocitare (antiastmatică de fond).

5.2.4.5. Neurotransmisia purinergică

a. Liganzi endogeni

Acest tip de neurotransmisie are rol de neuromodulator atât la nivelul S.N.C, cât și periferic. Ca liganzi endogeni utilizează nucleotide ca: ATP; ADP; AMP, cât și nucleozide purinice, ca de exemplu: adenzina.

Neurotransmisia purinergică are rol de modulator la nivelul altor neurotransmisii, în special cea catecolaminergică, unde purinele acționează în calitate de co-transmițători.

b. Biosinteza

Biosinteza acestor neurotransmițători poate avea loc prin ciclul biogenetic purinic cu formare de inozitol-monofosfat, care este transformat în continuare în adenzin-monofosfat AMP.

Nucleotidele purinice se pot transforma unele în altele prin reacții de transfosforilare. Structura principalelor purine este prezentată în figura nr. 5.4

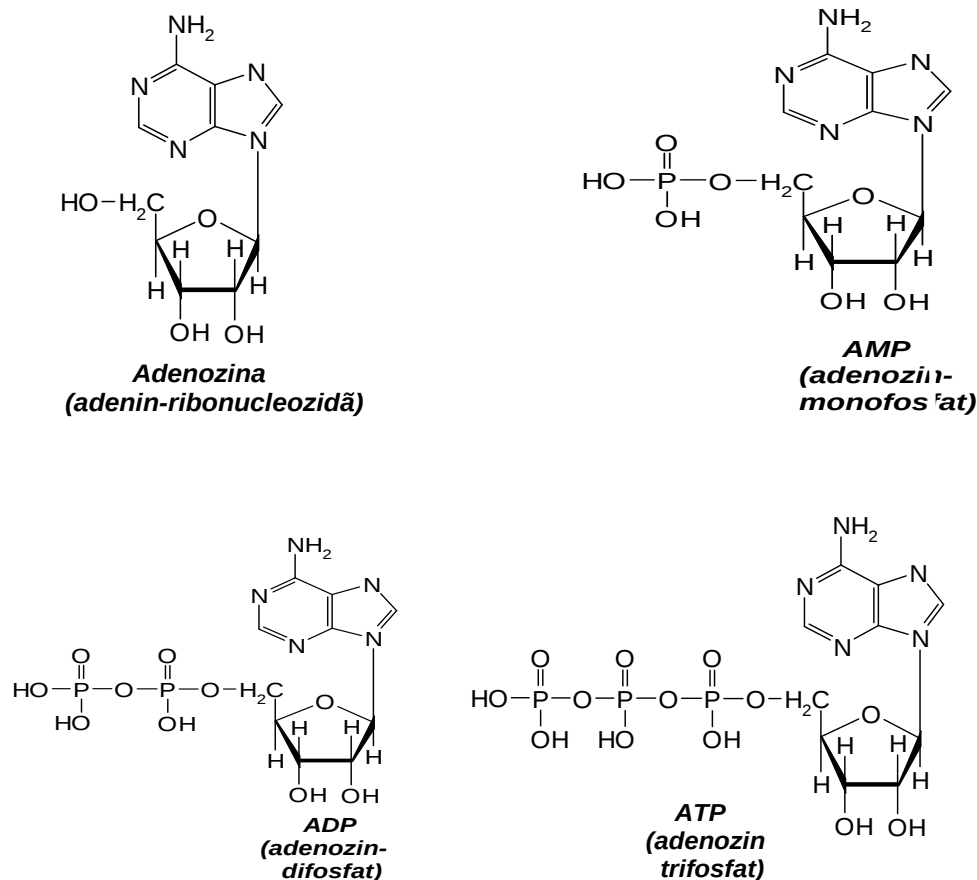


Figura nr. 5.4. Purine endogene

c. Depozitare

În cadrul neurotransmisiei purinergice, adenozina este stocată sub formă de ATP, care este depozitat în terminațiile nervoase adrenergice și colinergice.

d. Eliberarea purinelor

Purinele sunt eliberate prin exocitoză din neuronii adrenergici, unde acționează în calitate de co-transmițători, alături de catecolamine.

e. Tipuri de receptori purinergici

În tabelul numărul 5.6. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia purinergică.

Tabel nr. 5.6. Prezentare sintetică a neurotransmisiei purinergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secundari	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari $P_1(A_1-A_3)$	S.N.C., aparat cardiovascular etc.	Proteina G_i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMPc) -inhibare	Interneuronala Neuroefectoare	Inhibare	Deprimant S.N.C., deprimant cardiac, Inhibarea secreției de renină etc.
Receptori membranari $P_1(A_2)$	Arterele coronare, trombocite, aparatul juxtaglomerular renal	Proteina G_s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMPc) -stimulare	Neuroefectoare	Stimulare	Coronarodilatație, Stimularea eliberării reninei, Efect antiagregant plachetar
Receptori membranari $P_2(x-z-t)$	Vase sanguine	Canale cationice $Na^+ > K^+ > Ca^{2+}$			Neuroefectoare	Stimulare	Hipertonie
Receptori membranari $P_2(y-u)$	Vase sanguine, plachete sanguine	Proteina G_q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	$IP_3 + DAG$ -stimulare	Neuroefectoare	Stimulare	Efect agregant plachetar, Vasodilatație

f. Metabolizarea purinelor endogene

Purinele endogene sunt inactivate prin dezaminare, oxidare enzimatică etc., până la acid uric, care este eliminat urinar.

g. Neurotransmisii dependente de neurotransmisia purinergică

Purinele inhibă eliberarea catecolaminelor, a serotoninei, acidului γ -aminobutiric, aminoacizilor (acid glutamic, acid aspartic etc.);

Eliberarea purinelor este dependentă de alte neurotransmisii în următorul mod, și anume:

- stimularea adrenergică determină o stimulare a eliberării purinelor;
- eliberarea purinelor este modulată de receptori α_2 ;
- eliberarea purinelor mai este controlată de receptorii purinici P_1 presinaptici.

h. Modalități de influențare farmacologică a neurotransmisiei purinergeice

Adenozina are următoarea acțiune farmacodinamică:

- inhibarea S.N.C., sedare, somn;
- anticonvulsivant;
- coronarodilatator (antianginos);
- efect dromotrop negativ;
- reglarea tonusului vascular;
- inhibarea agregării trombocitelor;
- la nivel pulmonar, poate stimula eliberarea histaminei etc.

Neurotransmisia purinergică poate fi influențată în următoarele moduri:

h₁. Favorizarea neurotransmisiei poate avea loc în următoarele moduri:

- stimularea receptorilor purinergeici prin agoniști;
- inhibarea recaptării adenozinei prin derivați benzodiazepinici, antianginoase de tip: dipiridamol, carbocromen etc.

h₂. Inhibarea neurotransmisiei purinergeice poate fi realizată prin:

- inhibarea receptorilor purinergeici (alcaloizi xantinici, excitante centrale, antiastmatice etc.);
- blocarea situsurilor ADP dependente a receptorilor plachetari prin antiagregante plachetare moderne de tip: ticlopidină, clopidogrel etc.

5.2.4.6. Neurotransmisia aminoacidergică

Aminoacizii au rol important în neurotransmisiile centrale, având atât rol stimulant (acid aspartic, acid glutamic), cât și rol inhibitor (GABA, glicina, taurina, β-alanina etc.).

5.2.4.6.1. Neurotransmisia GABA-erică

a. Ligand endogen

Această neurotransmisie are ca mediator chimic acidul γ-amino-butiric (GABA), având următoarele funcții la nivel S.N.C.:

- inhibarea S.N.C, fiind răspândită larg în ganglionii bazali și în cerebel;
- neuromodularea negativă a altor neurotransmisii, ca de exemplu: neurotransmisia dopaminergică, glutamatergică, serotoninergică, adrenergică etc.

b. Biosinteza

GABA (γ-acidul aminobutiric) este biosintetizat din acid glutamic, prin decarboxilare, sau acțiunea enzimelor caracteristice, în prezența glutamat decarboxilazei în citoplasma neuronilor presinaptici.

Procesul biosintezei este prezentat în următoarea reacție:

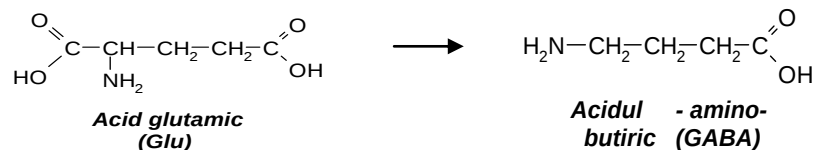


Figura nr. 5.5. Biosinteza acidului γ-aminobutiric

c. Depozitare

GABA este stocat în vezicule presinaptice, unde este transportat din citoplasmă sub influența pompei protonice, ATP dependentă.

d. Eliberarea

Din veziculele presinaptice, GABA este eliberat în fantă, ca urmare a stimulării neuronilor GABA-ergici, procesul fiind dependent de Ca^{2+} . Eliberarea este reglată prin feed-back negativ, sub influența autoreceptorilor presinaptici GABA_B .

e. Metabolizarea

Are loc în mitocondrii, unde mediatorul este transformat în acid succinic, în prezența acidului α-cetoglutaric și a două enzime specifice (GABA-transaminaza și aldehyd-semisuccin-dehidrogenaza).

f. Receptori GABA-ergici

În tabelul numărul 5.7. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia gabaergică.

Tabel nr. 5.7. Prezentară sintetică a neurotransmisiei gabaergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari GABA _A postsinaptic	S.N.C.	Canale anionice (Cl ⁻)			Interneuronă	Inhibare	Inhibare S.N.C., (hiperpolarizare)
Receptori membranari GABA _B postsinaptic presinaptic	S.N.C.	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC)-inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c) inhibare	Interneuronă	Inhibare	Relaxarea musculaturii striate
Receptori membranari GABA _C postsinaptic	S.N.C.	Canale anionice (Cl ⁻)			Interneuronă	Inhibare	Inhibare S.N.C.

g. Răspândirea mediatorului GABA în organism

Această substanță se găsește în S.N.C. (neuroni și celule gliale), unde se găsește în cantități mai mari decât în periferie. Față de alți mediatori, GABA se află în concentrații de 200→1000 de ori mai mari, în S.N.C. În S.N.C., 30% din cantitatea de GABA se află în sinapse.

La periferie, GABA este întâlnit în:

- tubul digestiv;
- endoteliul vaselor;
- în medulosuprarenale;
- insulele langherhans etc.

h. Modalități de influențare farmacologică a neurotransmisiei gabaergice

h₁. Favorizarea transmisiei GABA-ergice poate fi realizată în următoarele moduri:

- prin agoniști postsinaptici GABA (antiepileptice);
- prin utilizarea de agoniști ai situsului benzodiazepinic (anxiolitice, hipnotice, sedative, antiepileptice, miorelaxante centrale etc.);
- agoniști ai situsului ciclopironic al complexului receptorial GABA_A, ca de exemplu: anxiolitice, hipnotice, sedative;
- agoniști ai situsului barbituric din complexul receptorial GABA (anestezice generale steroidice);
- agoniști ai receptorilor GABA_{B1} postsinaptici (miorelaxante);
- inhibarea GABA-transaminazei (antiepileptice).

h₂. Inhibarea neurotransmisiei GABA-ergice

Aceasta poate fi realizată prin următoarele tipuri de medicamente, și anume:

- antagoniști ai situsului benzodiazepinic din complexului receptorial
- GABA_A (antidot-flumazenil.);
- antagoniști ai situsului barbituric al aceluiași complex receptorial
- (stimulante centrale);
- agoniști ai situsului picrotoxic din complexului receptorial GABA_A (analeptice).

5.2.4.6.2. Neurotransmisia glicinerică

Glicina, β -alanina și taurina sunt mediatori chimici care se găsesc în concentrație mare la nivelul măduvei spinării (interneuronii spinali), bulbului rahidian, în cerebel, diencefal și în emisferele cerebrale. Acești mediatori chimici au efect inhibitor la nivelurile unde mediază transmisia interneuronală.

Glicina este localizată în terminații nervoase diferite de GABA (γ -aminobutiric). Glicina se fixează de receptori cuplați cu canale de Cl⁻, având ca rezultat hiperpolarizarea componentelor nervoase postsinaptice și inhibarea segmentului nervos respectiv.

În tabelul numărul 5.8. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia glicinerică.

Tabel nr. 5.8. Prezentară sintetică a neurotransmisiei glicinerge

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secundari	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari glicinerfici	S.N.C.	Canale ionice de Cl ⁻			Interneuronala	Inhibiție	Inhibiție S.N.C.

La nivelul receptorilor glicinerfici se pot fixa anumite substanțe medicamentoase, ca: stricnina, blocând aceste situsuri, rezultatele fiind stimulare medulară.

5.2.4.6.3. Neurotransmisii stimulatorie S.N.C.

Aceste neurotransmisii au ca mediatori aminoacizi, ca de exemplu:

- acid aspartic;
- acid glutamic etc.

Aminoacizii stimulanți sunt prezenți în concentrații mari în S.N.C, unde au rol atât de neurotransmițători, cât și rol în metabolismul cerebral.

Aminoacizii stimulatori se pot fixa pe două tipuri de receptori, și anume:

- receptori cuplați cu canale ionice (cationice), numiți receptori ionotropi, ca de exemplu (Na⁺ > K⁺ > Ca²⁺);
- și receptori cuplați cu proteine G, numiți receptori metabotropi.

Subtipurile receptoriale sunt numite în funcție de agonistii față de care au afinitate, ca de exemplu:

- subtipul NMDA – care are ca mediator acidul N-metil-D-aspartic;
- subtipul KAI – care are ca agonist acidul kainic;
- subtipul QVIS – care are ca agonist acidul quisquqlic etc.

În tabelul numărul 5.9. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de

neurotransmisiilor stimulative S.N.C.

Tabel nr. 5.9. Prezentară sintetică a neurotransmiilor stimulative S.N.C.

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă Celulară influențată	Mesageri secundari	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari NMDA	-S.N.C.	Canale cationice $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Ca}^{2+}$			Interneuronala	Stimulare	Stimulare S.N.C.
Receptori membranari KAI	-S.N.C.	Canale cationice $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Ca}^{2+}$			Interneuronala	Stimulare	Stimulare S.N.C.
Receptori membranari QUIS (AMPA)	-S.N.C.	Canale cationice $\text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Ca}^{2+}$			Interneuronala	Stimulare	Stimulare S.N.C.
Receptori membranari mGlu _{1;5}	-S.N.C.	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronala	Stimulare	Stimulare
Receptori membranari mGlu ₂₋₆ presinaptic (autoreceptori)	-S.N.C.	Proteina G _i	Adenilatciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronala	Inhibiție	Control asupra reglării mediatorilor chimici

Neurotransmisia prin acizii stimulative este importantă pentru desfășurarea normală a proceselor cognitive, ca de exemplu: memorare, învățare, etc.

Neurotransmisia glutamatergică funcționează în corelație cu alte neurotransmisii, ca de exemplu cu: neurotransmisia dopaminergică, unde este stimulată producerea de dopamină etc.

5.2.4.7. Neurotransmisia peptidergică

Acest tip de neurotransmisie are ca neurotransmițător diferite peptide endogene, rezultate din precursori proteici cu molecule mari, prin scindare.

Dintre peptidele endogene, care acționează ca neurotransmițători, amintim:

- subst. P;
- tahikinine;
- opioide endogene;
- somastatina;
- colecistokinina;
- neurotensina etc.

5.2.4.7.1. Neurotransmisii prin Tahikinine

a. Liganzi endogeni

Tahikininele sunt un grup de peptide care au în comun din punct de vedere structural porțiunea C-terminală a lanțului peptidic și au efecte farmacodinamice similare prin stimularea rapidă a musculaturii netede. Dintre tahikininele importante din punct de vedere fiziologic, amintim:

- subst. P;
- neurokinina A;
- neurokinina B etc.

b. Biosinteza

Acest tip de mediatori sunt biosintetizați la nivel ribozomal. Scindarea acestor polipeptide are loc în veziculele sinaptice.

c. Depozitare

Tahikininele sunt depozitate în veziculele presinaptice în care nu există amine biogene, dar în care pot fi: acetilcolina, serotonina sau peptide opioide.

d. Eliberare

Eliberarea acestor mediatori în fantă, are loc în urma stimulării repetate a componentei presinaptice, care conține atât acest tip de mediator, cât și amine biogene.

e. Tipurile de receptori

În tabelul numărul 5.10. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia prin tahikinine.

Tabel nr. 5.10. Prezentare sintetică a neurotransmisiei prin tahikinine

Tip de receptori	Localizare	Componen- tă sinaptică activată	Enzimă Celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari NK ₁ , pentru substanța P	-S.N.C., tract digestiv, aparatur cardiovascular	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronala Neuroefectoare	Stimulare	Hipertonie pe mușchiul neted, hipersecre- ție,algie, edem etc.
Receptori membranari NK ₂ pentru: neurochinina A și neurochinina B	S.N.C., tract digestiv, aparatur cardiovascular	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronala Neuroefectoare	Stimulare	Hipertonie pe mușchiul neted, hipersecre- ție,algie, edem etc.
Receptori membranari NK ₃ pentru: neurochinina A și neurochinina B	-S.N.C., tract digestiv, aparatur cardiovascular	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Interneuronala Neuroefectoare	Stimulare	Hipertonie pe mușchiul neted, hipersecre- ție,algie, edem etc.

f. Metabolizarea tahikinelor

Acești mediatori sunt degradați (inactivați de diferite peptidaze), ca de exemplu: enkefalinaza, colinesteraza în peptide cu masă moleculară mai mică sau în aminoacizi etc.

g. Importanța din punct de vedere farmacologic a neurotransmisiei prin tahikinine

Neurotransmisia prin subst. P și alte tahikinine endogene este importantă în procesul de nocicepție. Această neurotransmisie funcționează ca un sistem algic endogen.

Senzația dureroasă este transmisă prin fibre mielinice tip A γ și amielinice tip C.

Sinapsa acestor neuroni se realizează la nivelul cordoanelor posterioare ale măduvei spinării, iar corpul celular este la nivelul ganglionilor spinali. Diferitele substanțe, ca de exemplu capsaicina, acționează pe receptori specifici, ca de exemplu: VR₁ inducând eliberare de subst. P și având ca efect inițial hiperalgia.

Stimularea repetată a acestei transmisii duce la golirea depozitelor de subst. P, având consecințe antialgice.

5.2.4.7.2. Neurotransmisia opioidergică

Este o transmisie modulatorie (heterotransmisie), pentru alte transmisii, ca de exemplu: adrenergică, dopaminergică, serotoninergică, GABA-ergică, peptidergică etc.

Sistemul peptidelor opioide endogene reprezintă un mecanism fiziologic de adaptare la durere prin contracararea hiperalgiilor provocate de substanțe algogene, ca de exemplu: substanța P etc.

Procesul de transmitere și percepție a impulsurilor dureroase este reglat de trei sisteme:

- a. Sistemul algic endogen (subst. P);
- b. Sistemul antalgic endogen (peptide, opioide endogene);
- c. Sistemul modulator al durerii, reprezentat de sistemul monoaminergic spinal care este format din:
 - sistemul noradrenergic;
 - sistemul serotoninergic;
 - și sistemul canabinoid endogen.

a) Tipuri de neuromediatorii opioidergici

Această categorie de mediatori au următorii reprezentanți:

- enkefaline care au ca precursori proenkefaline (neuropeptide cu g.m.r. mare) din care rezultă mediatorul prin scindare enzimatică;
- endorfine care sunt de trei tipuri: α ; β ; și γ , care au ca precursor proopiomelanocortină;
- dinorfinele, care au ca precursor prodinorfinele.

b) Biosinteza precursorilor

Precursorii sunt biosintetizați la nivelul S.N.C.: în ribozomii neuronali și în dendrite. Proenkefalina este biosintetizată în măduva spinării. Propiomelanocortina este biosintetizată în principal în hipofiză.

Stocarea acestora are loc în veziculele reticulului endoplasmatic.

Scindarea precursorilor în peptide opioide are loc în corpul neuronal, în timpul transportului axonal și în terminațiile axonale sub acțiunea unor enzime ca: aminopeptidaze, carboxipeptidaze etc.

Stocarea peptidelor opioide active are loc în veziculele formate din aparatul Golgi sub formă granulară.

c) Eliberarea

Eliberarea acestor mediatori în fantă are loc prin exocitoză, sub influența potențialului de acțiune, prin creșterea concentrației Ca^{2+} intracelular.

d) Metabolizarea peptidelor opioide

În biotransformarea acestor neurotransmițători intervin enzime ca: enkefalinaza, aminopeptidaza etc.

e) Modalități de influențare farmacologică a neurotransmisiei opioidergice

e₁. Favorizarea acestei neurotransmisii este realizată în următoarele moduri și anume prin:

- stimularea receptorilor μ , utilizând agoniști, ca de exemplu: analgezice majore (morfină etc.);
- stimularea receptorilor μ , prin agoniști slabi, ca de exemplu: antitusive centrale, analgezice tip agonist-antagonist etc.;
- stimularea cu predilecție a receptorilor μ periferici cu: antidiareice (loperamid), reglatoare a motilității digestive (trimebutină- agonist periferic μ) etc.

e₂ – Inhibarea transmisiei opioidergice poate fi realizată prin:

- antagoniștii receptorilor μ centrali, prin utilizarea de medicamente antidot, ca de exemplu: naloxon, nalorfina (agonist K și antagonist μ);

f. Receptori opioizi

În tabelul numărul 5.11. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisiei opioidergice.

Tabel nr. 5.11. Prezentară sintetică a neurotransmisiei opioidergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari μ_{1-2} cu următorii liganzi endogeni: - β -endorfine; -enkefaline.	-S.N.C. și periferic (aparatură cardiovasculară, medulosuprarrenală, ochi, plămâni, tract digestiv etc.)	Proteina G_i ; Proteina G_o (canale de K^+) -crește influxul.	Adenilat-ciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP_c) inhibare.	Interneuronă, neuroefectoare	Inhibare	Analgezie supraspinală, mioză, deprimare respiratorie, uforie, farmacodependență, hipertonie pe mușchii netezi circulari, diminuare peristaltism.
Receptori membranari k_{1-2} cu următorii liganzi endogeni: -dinorfine.	-S.N.C. și periferic (aparatură cardiovasculară, S.N.V. etc.)	Proteina G_i ; Proteina G_o (canale de K^+) -crește influxul.	Adenilat-ciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP_c) inhibare.	Interneuronă, neuroefectoare	Inhibare	Analgezie spinală, stimularea STH, hipotensiune etc.
Receptori membranari δ cu următorii liganzi endogeni: - β -endorfine; -leu-enkefaline; -dinorfine.	S.N.C. și periferic (aparatură cardiovasculară, hipofiză, S.N.V. etc.)	Proteina G_o (canale de Ca^{2+}); -scade influxul de Ca^{2+} .			Interneuronă, neuroefectoare	Inhibare	Hipersecreție, Hipertonie.

5.2.4.8. Neurotransmisia angiotensinergică

a) Generalități

Sistemul Renina-Angiotensina-Aldosteron are importanță mare în controlul tensiunii arteriale.

Renina este o enzimă proteolitică, care este sintetizată la nivelul aparatului juxtaglomerular renal prin stimularea receptorilor β_1 adrenergici. Renina transformă Angiotensinogenul în Angiotensină I (decapeptid) inactiv.

Sub influența enzimei de conversie, Angiotensina I este transformată în Angiotensină II, care este cel mai puternic vasoconstrictor cunoscut. Angiotensina II mai determină stimularea secreției de aldosteron, care favorizează retenția Na^+ , crescând în acest mod volemia.

b) Modul de influențare farmacologică a sistemului Renină-Angiotensină-Aldosteron

Acest sistem poate fi influențat în următoarele moduri:

- prin inhibarea secreției de renină (β -blocante, AINS);
- inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril, Enalapril);
- antagoniști ai receptorilor de Angiotensinei II, prin substanțe medicamentoase din grupa sartanilor.
- prin administrarea de antialdosteronice competitive, ca de exemplu spironolactona etc.

5.2.4.9. Neurotransmisia endotelinergică

Endotelinele sunt factori vaso-reglatori cu structură peptidică, care sunt biosintetizate în endoteliul vaselor sub acțiunea enzimei specifice endotelin-peptidaza. Sunt cunoscute trei tipuri de endoteline, care acționează pe următoarele tipuri de receptori: ET_A , ET_B , ET_C , care sunt localizate în vasele sanguine, rinichi, intestin, miocard, nevrax și plămân.

Acest tip de receptori sunt cuplați cu proteine G_q și au rolul de a menține tonusul vaselor prin favorizarea vasoconstricției.

5.2.5. Neurotransmiile lipidergice

5.2.5.1. Neurotransmisia cannabinoidergică

Cannabinoidele sunt neurotransmițători lipidergici, care modulează transmiterea durerii, fiind un sistem antalgic, endogen, asemănător sistemului opioidergic, dar cu rol modulator. În afară de aceste acțiuni, acest sistem mai are și rol antiemetic și de scădere a presiunii intraoculare.

a) Biosinteza cannabinoidelor

Biosinteza acestor mediatori are loc prin transformarea unor acizi grași, polinesaturați, în special acidul arahidonic.

Cele mai importante cannabinoide endogene sunt:

- anandamida;
- și 2-arahidonil glicerol.

Anandamida se poate biosintetiza prin hidroliza fosfolipidelor iar 2-arahidonil glicerolul se obține din fosfolipide membranare obișnuite, prin biotransformări în mai multe etape.

b) Depozitare

Mediatorii cannabinoidici sunt stocați presinaptic împreună cu alți mediatori care au rol neuromodulator.

c) Metabolizarea cannabinoidelor endogene

Inactivarea se face în două moduri:

- recaptare;
- sau metabolizare.

d) Importanța farmacologică

Primul agonist cannabinoid cunoscut a fost THC (tetrahidro-cannabinolul) care nu prezintă importanță terapeutică, datorită efectelor halucinogene și psihosomatice pe care le are.

Există cannabinoide de sinteză, care se utilizează datorită efectului antiemetic, ca de exemplu: nabilolul, nabilona etc.

e) Tipuri de receptori cannabinoidici

În tabelul numărul 5.12. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de neurotransmisia cannabinoidergică.

Tabel nr. 5.12. Prezentare sintetică a neurotransmisiei canabinoidergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari CB ₁	-S.N.C., organe sexuale masculine	Proteina G _i Proteina G _o (canale de Ca ²⁺); scade influxul de Ca ²⁺	Adenilat-ciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronă, neuroefectoare	Inhibare	Efect analgezic, antiemetic, hipotermie, scade presiunea intraoculară, efect halucinogen
Receptori membranari CB ₂	Limfocite, macrofag, mastocite	Proteina G _i	Adenilat-ciclaza (AC) -inhibare	Adenozin-monofosfat ciclic (AMP _c)	Neuroefectoare	Inhibare	Efect analgezic, antiemetic, hipotermie, scade presiunea intraoculară, efect halucinogen

5.2.5.2. Transmisia eicosanoidergică

a) Generalități

Acest tip de transmisie este distribuit predominant periferic, unde acționează ca o transmisie locală, la distanță mică, având ca mediatori eicosanoidale, care sunt derivați rezultați în urma metabolizării unor acizi grași nesaturați cu 20 de atomi de carbon.

Mediatorii acestei transmisii sunt:

- Prostaglandine (PG), care au mai mulți reprezentanți, ca de exemplu:
 - PGA₂; PGD₂; PGF₂; FGF_{2α}; PGG₂; PGH₂ etc.;
- Prostaciline (PGI), dintre care amintim PGI₂;
- Tromboxani (TX), ca de exemplu: TXA₂ ;
- și Leucotriene(LT), și anume: LT_{(A-F)4} etc.

Cifrele indică numărul dublelor legături existente în moleculă, reprezentanții clasei diferind în funcție de poziția acestora în catena alifatică.

Acești mediatori sunt întâlniți predominant în periferie, unde controlează anumite funcții fiziologice, ca de exemplu hipertensiunea, inflamația, nocicepția etc.

În afară de rolul lor ca mediatori periferici, icosanoidale sunt și neuromodulatori S.N.C.

a) Biosinteza eicosanoidelor

Aceste substanțe sunt obținute din acid arahidonic în urma acțiunii fosfolipazei A₂ asupra fosfolipidelor membranare. Biosinteza presupune două etape:

- o primă etapă, când sub acțiunea fosfolipazei A₂ se obține acidul arahidonic
- și a doua etapă, când sub acțiunea unor enzime specifice ca: ciclooxygenazei, lipooxygenazei sau epoxigenazelor se obțin acești mediatori de tip eicosanoidic.

c) Metabolizarea eicosanoidelor

Eicosanoidale sunt răspândite predominant periferic în diferite organe, țesuturi, ca de exemplu: plămâni, rinichi, mușchi neted, endoteliul vaselor, trombocite, leucocite etc.

Viteza biotransformării acestor mediatori este foarte mare.

Eicosanoidale sunt metabolizate prin diferite modalități, ca de exemplu:

- oxidare și reducere enzimatică;
- și hidroliza neenzimatică.

Biotransformarea eicosanoidelor are loc predominant în: ficat, plămâni, rinichi.

d) Receptori eicosanoidergici

În tabelul numărul 5.13. sunt prezentate în mod sintetic diferite aspecte legate de transmisia eicosanoidergică.

Tabel nr. 5.13. Prezentare sintetică a transmisiei eicosanoidergice

Tip de receptori	Localizare	Componentă sinaptică activată	Enzimă celulară influențată	Mesageri secunzi	Tipul de sinapsă influențat	Sensul acțiunii	Efecte
Receptori membranari DP pentru PG din seria D	-S.N.C.	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC) -stimulare	Adenozinmonofosfat ciclic (AMP _c)	Interneuronală	Stimulare	Stimulare
Receptori membranari EP ₁ (G _q), EP _{2,4} (G _s), EP ₃ (G _i), pentru PG din seria E	Mușchi neted, glande endocrine, vase sanguine etc.	Proteina G _q Proteina G _s	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare Adenilatciclaza (AC)-stimulare Adenilatciclaza (AC)-inhibare	IP ₃ + DAG (stimulare) Adenozinmonofosfat ciclic (AMP _c)	Neuroefectoare	Stimulare, Inhibare	Efect uterotonic, Efect antiulceros gastric, vasodilatație bronhodilatație, hipertermie
Receptori membranari FP pentru PG din seria F	Mușchi neted, vase sanguine etc.	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Neuroefectoare	Stimulare	Vasoconstricție, efect uterotonic, bronhoconstricție etc.
Receptori membranari IP pentru Prostaciline	Vase sanguine, plachete sanguine	Proteina G _s	Adenilatciclaza (AC)-stimulare	Adenozinmonofosfat ciclic (AMP _c)	Neuroefectoare	Stimulare	Efect antiagregant plachetar, Vasodilatație
Receptori membranari TP pentru Tromboxani	Vase sanguine, bronhii, trombocite	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Neuroefectoare	Stimulare	Vasoconstricție, agregare plachetară, bronhoconstricție
Receptori membranari CysLT ₁ pt. leucotriene	Bronhii, leucocite etc.	Proteina G _q	Fosfolipaza C (PLC) -stimulare	IP ₃ + DAG (stimulare)	Neuroefectoare	Stimulare	Procese inflamatorii, Bronhoconstricție etc.

e) Implicațiile fiziopatologice ale eicosanoidelor

Acești mediatori intervin în multe procese fiziopatologice, ca de exemplu:

- tonusul mușchilor netezi;
- agregarea plachetară;
- metabolismul lipidic, glucidic și hidroelectrolitic
- reglarea nivelelor circulante ale hormonilor implicați în metabolismul lipidic, glucidic și hidroelectrolitic;
- hipertermie;
- efect algic;
- analgezie etc.

f) Modalități de influențare farmacologică a transmisiei icosanoidice periferice

f₁. Prin utilizarea de agonști:

- prostaglandinele din seria E, au efecte: citoprotectoare gastrice, abortive, vasodilatatoare;
- prostaglandine din seria F sunt utilizate ca avortive, inducerea travaliului etc.
- prostaciline sunt utilizate ca antiagregante plachetare, ca de exemplu: epoprostenol.

f₂ . Substanțe medicamentoase care inhibă sinteza icosanoidelor sau interferează cu mecanismele efectoare celulare, ca de exemplu:

- inhibarea fosfolipazei A₂ prin glucocorticoizi antiinflamatori, antialergice, antiastmatice, imunosupresive etc.;
- inhibarea ciclooxygenazei (COX₁ sau COX₂) – prin AINS;
- inhibarea 5-lipooxygenazei prin antiastmatice;
- prin blocarea receptorilor pentru leucotiene, prin antiastmatice.

5.2.6. Neurotransmisia hormonergică

a) Generalități

Hormonii sunt produși de secreție ai glandelor endocrine, care au un rol foarte important în organism, acționând la diferite niveluri, predominant la distanță de amplasarea anatomică a glandei respective.

Hormonii acționează asupra receptorilor în moduri diferite, și anume:

- hormoni care acționează pe receptorii membranari, acționând adenilat-ciclaza, și care utilizează ca mediator secund AMP_C ;
- hormoni care acționează pe receptori membranari și activează fosfolipaza C utilizând ca mediator secund ionul de Ca^{2+} ;
- hormoni care se fixează pe receptorii intracitoplasmatici, cu care formează un complex care migrează în nucleu, se leagă de ADN, induce formarea ARN-ului care, deplasându-se la ribozomi, comandă biosinteza unei proteine specifice. În această categorie intră hormoni:
 - steroidieni (sexuali, mineralocorticoizi, glucocorticoizi etc.), hormoni tiroidieni etc.
 - hormoni care acționează pe receptorii enzimatici membranari, care au o porțiune exterioară membranei celulare, ca situs de legare, și o porțiune intracitoplasmatică, cu rol de a induce procese biochimice catalizate enzimatic, ca de exemplu: receptorii pentru insulină.

Reglarea secreției hormonale se realizează la trei niveluri prin feed-back negativ sau feed-back pozitiv, și anume:

- hipotalamus (somastatină), care reglează secreția hormonilor hipofizari;
- hipofiza anterioară, care prin STH și ACTH reglează funcția glandelor periferice;
- glandă periferică, care este controlată fiziologic prin feed-back de hipotalamus și hipofiza anterioară.

Hormonii circulanți, desigur, sunt dirijați pe traseul sanguin la țesuturi-țintă, unde rezultă diferite efecte.

b) Importanță farmacologică

Din punct de vedere farmacologic, hormonii sunt utilizați ca:

- b₁. Medicamente de substituție;
- b₂. Pentru testarea funcției unor glande endocrine;
- b₃. Pentru efecte farmacologice, ca de exemplu:
 - efect antiinflamator, antialergic, imunosupresor, limfolic;
 - hormoni glucocorticoizi;

- efecte diverse în diferite patologii, ca: acromegalie, sindrom carcinoid, sindrom Zollinger-Ellison etc.;
- medicamente antidot în intoxicații acute cu β -blocante;
- inducerea fertilității prin administrarea ciclică a gonadorelinelor;
- castrare chimică – administrarea continuă a gonadorelinelor;
- osteoporoza – calcitonina;
- medicamente contraceptive.

b4. Inhibarea secreției hormonale.

Hipersecreția hormonală a unor glande favorizează anumite procese tumorale sau alte dereglări metabolice, inhibarea funcției glandei respective fiind foarte importantă din punct de vedere farmacologic.

5.2.7. Alte transmisii

5.2.7.1. Neurotransmisia Imidazolin-ergică

Înainte de a fi cunoscută această neurotransmisie, au fost descoperite substanțe antihipertensive cu structură imidazolinică, cu acțiune centrală, ca de exemplu: clonidina, moxonidina, rilmentidina etc. Aceste descoperiri au condus la ideea că trebuie să existe receptori specifici, și respectiv liganzi endogeni. Există două tipuri de receptori imidazolinici notați cu I_1 și I_2 .

În urma cercetărilor s-a descoperit ligandul endogen „endozolina” – totuși receptorii au fost denumiți după structura agoniștilor utilizați.

Liganzii imidazolinici endogeni scad tonusul sinaptic, prezentând avantaje față de farmaconi, care acționează prin stimularea receptorilor

α_2 adrenergici presinaptici, ca de exemplu:

- lipsa efectului sedativ;
- efect antiaritmie;
- nu au efect de ricoșeu rezultat prin up-regulation.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexandrescu Lygia – *Elemente de semiologie și farmacologie*, Editura Fundației România de Măine, 2007 ;
2. Alecu M., Alecu Silvia, *Reacții alergice la medicamente*, Ed. Medicală, 2002;
3. Benga Gh., *Biologie celulară și moleculară*, Editura Didactică și pedagogică București, 1976;
4. Bojiță M., Săndulescu R., Roman L., Oprean R. - *Analiza și controlul medicamentelor* Vol.1, Editura Intelcredo Deva, 2002
5. Bojiță M., Săndulescu R., Roman L., Oprean R. - *Analiza și controlul medicamentelor* Vol.2, Editura Intelcredo Deva, 2003
6. Cinca Rodica, Popovici Marinela și colab., *Curs de Farmacologie*, Editura Mirton, Timișoara, 2006
7. Cotrău M., Stan T., Popa Lidia, Preda I., Kincsesz-Ajtay Maria, *Toxicologie*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1991;
8. Cristea Aurelia-Nicoleta, Teodorescu Simona, Paraschiv-Bucur Laura, Petrilă-Ciobanu Alexandra, Darie Viorica - *Cercetări farmacologice experimentale privind acțiunea diluțiilor homeopate de Chamomilla la nivelul sistemului nervos central* - Farmacia, București, 1994, 62 (1-2), p. 12-15.
9. Cristea Aurelia Nicoleta, - *Farmacologie generală*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1998
10. Cristea Aurelia Nicoleta, - *Farmacologie*, Note de curs, Editura Medicală, București, 1999
11. Cristea Aurelia Nicoleta, *Tratat de farmacologie*, Ediția 1, Editura Medicală, București, 2005
12. Cristea I., *Terapia durerii*, Editura Medicală, București, 1996;
13. Cucuiet Sorina - *Farmacologie*, 2007 ISBN 978-973-7665-43-0 – UMF - TG. MURES
14. Cuparencu B., Pleșca Luminița – *Actualități în farmacologie și fiziopatologie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1995;
15. Cuparencu B., Timar M., *The pharmacological receptors*, 2nd edition, Gloria Publishing House, Cluj-Napoca, 1998;

- 16.** Danciu Felicia, Kory M., Lupuțiu Georgeta, *Structură chimică*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1983;
- 17.** Diaconu E. și Nechifor M., *Antibiotice betalactamice*, Ed. Poligrafică, Cluj, 1988
- 18.** Diaconu E., Nechifor, M., *Antibiotice betalactamice*, Editura Tehnică, București, 1985
- 19.** Dinu, V., Popa-Cristea E. Truția, E., Popescu, A., *Biochimie medicală*, Ed. Medicală - București, 1996;
- 20.** Dobrescu. D., *Farmacodinamie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1977;
- 21.** Dobrescu, D., *Farmacoterapie*, Ed. Medicală, București, 1983
- 22.** Dobrescu, D., *Farmacoterapie practică*, vol. I și II, Ed. Medicală, București, 1989
- 23.** Dobrescu, D., *Gerontofarmacologie*, Editura Mondan, București 1995;
- 24.** Dogaru T. Maria, Vari C.E., *Compendiu de farmacologie generală*, Editura University Press, 2003;
- 25.** Dogaru T. Maria Feszt G., Vari C.E., Mărușteri M., *Farmacologie Experimentală*, U.M.F. Tg-Mureș, 1998;
- 26.** Fulga, I., *Farmacologie*, Editura Medicală, București, 2004
- 27.** Fontaine Janine, *Travaux pratiques de pharmacologie*, Universite Libre de Bruxelles, Institute de Pharmacie, Edition 1995-1996;
- 28.** Gligor Virginia, Tudor Rodica, Popovici Marinela, *Curs de farmacologie*, vol. I. Lito UMF 1993.
- 29.** Gligor Virginia, *Curs de farmacologie*, vol. II Lito UMF 1994 ;
- 30.** Hăulică I., *Fiziologie umană*, Editura medicală, București, 1996
- 31.** Hațieganu Elena, Dumitrescu Elena, Stecoza Camelia, Morușciag L., *Chimie terapeutică*, vol. I., Editura Medicală, București, 2006 ;
- 32.** Ionescu C., *Biotransformarea medicamentelor*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj - Napoca, 2002;
- 33.** Ionescu-Varo, M., *Biologie celulară*, Editura Didactică și Pedagogică București, 1976;
- 34.** Katzung G.B., *Basic & Clinical Pharmacology*, eight ed., 2000, 754-803
- 35.** Klaasen C.D., (edited by), *Casaret and Doull s Toxicology-The Basic Science of Poisons*, 6th Editions, McGraw Hill, 2001;

- 36.** Landry, Y., Gies J.P., *Pharmacologie moléculaire-Mécanismes d'action des médiateurs et des médicaments*. Edition Arnette, Paris, 1993;
- 37.** Leucuța, S., *Introducere în biofarmacie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1975;
- 38.** Leucuța, S., Pop, R.D., *Farmacocinetică*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981;
- 39.** Leucuța, S., *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*, Editura Medicală, București, 1989;
- 40.** Leucuța, S., *Medicamente Vectorizate*, Editura Medicală, București, 1996;
- 41.** Leucuța, S., *Tehnologie farmaceutică industrială*, Ed. Dacia, 2001;
- 42.** Leucuța Sorin, *Biofarmacie și farmacocinetica*, Ed. Dacia 2002
- 43.** Loghin Felicia, *Toxicologie generală*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2002;
- 44.** Katzung G.B., *Basic & Clinical Pharmacology*, VIIth edition, Appleton & Lange, Stamford Press, Connecticut, USA, 1998;
- 45.** Manolescu, E., *Farmacologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1984;
- 46.** Maximilian, C., Ioan D.M., *Genetica medicală*, Editura Medicală, București, 1986;
- 47.** Mitrea Vasilescu Niculina. Lupuleasa D., Andrieș, A., Milica Enoiu, *Biotehnologii utilizate în prepararea medicamentelor*, vol. I. Editura Medicală, 2001;
- 48.** Moțoc, I., *Structura moleculelor și activitatea biologică*, Editura Facla, Timișoara, 1984;
- 49.** Mungiu, O.C., *Algeziologie generală*, Editura Polirom, Iași, 1999;
- 50.** Mungiu, O.C., Paveliu, M., Paveliu Fraga, *Biochimie - O abordare farmacologică*, Editura Polirom, Iași, 1999;
- 51.** Mungiu, C. O., (red.), *Elemente de farmacologie fundamentală*, Editura U.M.F. „Gr.T.Popa”, Iași, 1995;
- 52.** Mureșan Ana, *Medicația în boli cardiovasculare*, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2005;
- 53.** Mycek H., *Farmacologie ilustrată*, Editura Callisto, 2000.
- 54.** Popa, I., *Toxicologie*, Ed. Medicală - București, 1978;
- 55.** Popescu, L.M., Mixich, F., *Biologie celulară*, Edit. Univ. “Carol Davila” București, 1996

- 56.** Popovici Iuliana, Lupuliasa D., *Tehnologie farmaceutică*, Ed. Polirom, Iași, 2001;
- 57.** Popovici, L., Hăulică, I., *Patologia Sistemului Nervos Vegetativ*, Editura Medicală, București, 1982;
- 58.** Popovici Marinela, *Ghid de studiu în Farmacologie*, Editura Mirton, Timișoara, 2006;
- 59.** Popovici Marinela, Dumitrașcu,V., D. Ana, Ioana Ana, Chevereșan Adelina, Șuta,N., Șipoș Simona, Lengyel Dana, Malița Ioana, Barac Beatrice, *Ghid practic de farmacologie*, Ediția a III-a, Editura Mirton, Timișoara, 2004;
- 60.** Raicu, P., *Genetica generală și umană*, Editura Humanitas, București, 1997 ;
- 61.** Rang, H. P., Dale, M.M., *Pharmacology*, 2nd edition.Churchill Livingstone,1991 ;
- 62.** Restian,A., *Medicina cibernetică*, Editura Dacia,Cluj-Napoca,1983 ;
- 63.** Rosetti-Colțoiu Matilda, Oțoleanu, D., *Biocatalizatorii în practica medicală și farmaceutică*,Editura Medicală București,1980 ;
- 64.** Rusu, V., Baran, T., Brșteanu ????,D.D.,*Biomembrane și patologie*. Editura Medicală București,vol.I 1988,vol.II 1991 ;
- 65.** Simionovici, M., Cârstea, Al., Vladescu,V., *Cercetarea Farmacologica si Prospectarea Medicamentelor*, Ed. Medicala – Bucuresti, 1983;
- 66.** Schorderet, M., *Pharmacologie- Des concepts fondamentaux aus applications therapeutiques*, Edition Frision Roche,Paris, Slatkine Geneve, 1992;
- 67.** Rácz István, *Gyógyszerformulálás*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1984;
- 68.** San-Marina, I., Danciu, I., Nedelcu, Al., *Anatomia și Fiziologia Omului*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979;
- 69.** Saragea ,M., *Tratat de fiziopatologie*, Editura Academiei, București, vol. I,1985,vol. II,1987, vol.III 1994;
- 70.** Stănescu,V., Savapol E., *Incompatibilități medicamentoase*, Editura Medicală, București,1980;
- 71.** Stroescu,V., Constantinescu Cociovei I., Fulga I., Ciubotaru, R., *Indreptar pentru prescrierea medicamentelor*, Editura All, București, 1997;

- 72.** Stroescu, V.: *Bazele farmacologice ale practicii medicale*. Ed. Medicala, Bucuresti, 1998.
- 73.** Stroescu, V., *Bazele Farmacologice ale practicii medicale*, Ed. Medicală, București, 1999, Ediția a 6-a
- 74.** Stroescu, V., *Bazele Farmacologice ale practicii medicale*, ed. a VII-a, Ed. Medicală, București, 2001
- 75.** Surdulescu, St.: *Farmacologie generala. Curs si lucrări practice pentru Medicina Generala, Stomatologie si Farmacie*, vol. I, II, Ed. Ex Ponto, Constanta, 1997.
- 76.** Simionovici, M., Carstea, Al., Vladescu, C., *Cercetarea Farmacologica si Prospectarea Medicamentelor*, Ed. Medicala – Bucuresti, 1983;
- 77.** Simiti, I., (red.), *Elemente de farmacie clinică*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1984;
- 78.** Teodorescu-Exarcu, I., (red), *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrine*, Editura Medicală, București, 1989;
- 79.** Vizi E. Sz., *Human farmakologia*, Medicina Konyvkiado, Budapest, 2000;
- 80.** Voicu, V. A., *Toxicologie clinică*, Editura Albatros, București, 1997;
- 81.** Voicu, V. A., Mircioiu, C., *Mecanismele farmacologice la interfețe membranare*, Editura Academiei Române, București, 1994;
- 82.** Wagner, J. G., *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1971;
- 83.** Zăgrean, L., *Elemente de neurobiology*, Editura Universitară “Carol Davila”, București, 1996;
- 84.** xxxx Agenda Medicală 2006-2007, Ed. Med., Buc., 2006
- 85.** xxxx Agenda Medicală 2005-Ediția de buzunar, Ed. Med., Buc., 2005
- 86.** xxxx British Pharmacopoeia, Commission Office: London, 2004
- 87.** xxxx European Pharmacopoeia, 4th, Council of Europe, Strasbourg, 2001
- 88.** xxxx European Pharmacopoeia, 5th, Council of Europe, Strasbourg, 2004
- 89.** xxxx European Pharmacopoeia, 6th, Council of Europe, Strasbourg, 2007
- 90.** xxxx Farmacopeea Română, Ediția a IX-a, Editura Medicală București 1976

- 91.** xxxx Farmacopeea Română, Ediția a X-a, Editura Medicală București 1993
- 92.** xxxx Memomed, Ed. Minesan, București, 2006;
- 93.** xxxx Memomed, Ed. Minesan, București, 2007;
- 94.** xxxx Nomenclatorul medicamentelor de uz uman – 2007;
- 95.** xxxx Revista terapeutică, farmacologie și toxicology clinică, nr. 3, vol. 7 – 2003
- 96.** xxxx The United States Pharmacopoeia XXIII, (1995), Rockville
- 97.** xxxx The United States Pharmacopoeia 30-NF 25(2006), Rockville
- 98.** xxxx Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul Sănătății, titlul XVII: *Medicamentul*, Monitorul Oficial partea I nr. 372/2006
- 99.** xxxx Legea nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și *preparatelor stupefiante și psihotrope* Monitorul Oficial partea I nr. 1095/2005
- 100.** xxxx Hotărârea Guvernului României nr. 1915/2006 pentru aprobarea normelor metodologice de aplicare a prevederilor *Legii nr. 339/2005 privind regimul juridic al plantelor, substanțelor și preparatelor stupefiante și psihotrope*, Monitorul Oficial partea I nr. 18/2007.

Cuprins

CAPITOLUL I

INTRODUCERE ÎN FARMACOLOGIE.....	2
1.1. GENERALITĂȚI.....	2
1.1.1. Definiție.....	2
1.1.2. Istoric	2
1.1.3. Ramurile farmacologiei	3
1.2. NOȚIUNI GENERALE DESPRE MEDICAMENT. SUBSTANȚĂ MEDICAMENTOASĂ. FORMĂ FARMACEUTICĂ.	6
1.2.1. Definiție.....	6
1.2.2. Efectul farmacologic al medicamentelor	6
1.3. ETAPELE PARCURSE DE MEDICAMENT DE LA ADMINISTRARE PÂNĂ LA ELIMINAREA DIN ORGANISM.....	8

CAPITOLUL II

NOȚIUNI DE BIOFARMACIE	10
2.1. GENERALITATI.....	10
2.2. BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR.....	11
2.2.1. Definiție.....	11
2.2.2. Echivalența medicamentelor; tipuri de echivalență; bioechivalența medicamentelor	11
2.2.3. Utilitatea cunoașterii biodisponibilității medicamentelor din punct de vedere farmacoterapic.....	12
2.2.4. Modalități de determinare și exprimare a biodisponibilității.....	14
2.2.5. Aspecte privind studiile de biodisponibilitate	19
2.3. FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ BIODISPONIBILITATEA.....	19
2.3.1. Factori dependenți de medicamente	20
2.3.2. Factori dependenți de organism	23
2.3.3 Factori dependenți de alte condiții	31

CAPITOLUL III

FARMACOCINETICA GENERALĂ.....	34
3.1. GENERALITĂȚI.....	34
3.2. PROCESELE DE BAZĂ PRIVIND CINETICA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM	34
3.2.1. Transferul substanțelor medicamentoase prin membranele biologice	35
3.2.2. Legarea substanțelor medicamentoase de proteinele plasmatiche.....	40

3.3. ETAPE FARMACOCINETICE	42
3.3.1. Absorbția	43
3.3.2. Distribuția (Difuziunea)	54
3.3.3. Metabolizarea medicamentelor în organism.....	60
3.3.4. Eliminarea medicamentelor din organism.....	80
3.4. PARAMETRI FARMACOCINETICI.....	83
3.4.1. Biodisponibilitatea	83
3.4.2. Volumul aparent de distribuție.....	83
3.4.3. Clearance-ul medicamentelor	85
3.4.4. Timpul de înjumătățire	87
3.4.5. Concentrația plasmatică	87
3.5. TIPURI DE CINETICĂ.....	89
3.6. MODELE COMPARTIMENTALE	91
3.6.1. Modelul monocompartmental	91
3.6.2. Modelul bicompartimental	92
3.6.3. Modelul multicompartimental	92
CAPITOLUL IV	
FARMACODINAMIE GENERALĂ	94
4.1. GENERALITĂȚI	94
4.1.1. Definiție	94
4.1.2. Aspecte ale acțiunii farmacodinamice produsă de substanțele medicamentoase	94
4.1.3. Aspecte legate de locul acțiunii substanței medicamentoase în organism.....	100
4.2. TIPURI DE RECEPTORI	107
4.2.1. Receptori membranari.....	107
4.2.1.1. Receptori cuplați cu proteina G.....	1106
4.2.1.2. Receptori enzimatici.....	110
4.2.1.3. Receptori cuplați cu canale ionice	110
4.2.1.4. Receptori cu structuri diverse.....	109
4.2.2. Receptori cu altă localizare	112
4.2.3. Mesageri secunzi	114
4.2.4. Interacțiuni medicamentoase	118
CAPITOLUL V	
MODALITAȚI DE ACȚIUNE FARMACODINAMICĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE SAU SUBSTANȚE BIOGENE CU ACȚIUNE ASUPRA SINAPSELOR.....	124
5.1. GENERALITĂȚI	124

5.1.1. Sinapsa electrică	124
5.1.2. Sinapsa chimică	125
5.1.3. Modul de realizare a transmisiei prin sinapse chimice	127
5.1.4. Clasificarea sinapselor chimice	128
5.1.5. Mecanisme de acțiune farmacodinamică în cadrul sinapselor chimice..	
.....	130
5.2. FIZIOLOGIA ȘI FARMACODINAMIA NEUROTRANSMISIILOR	130
5.2.1. Generalități	130
5.2.2. Tipuri de neurotransmisii, mediatori și receptori specifici	131
5.2.3. Neurotransmisia colinergică.....	134
5.2.4. Neurotransmisiile aminergice.....	139
5.2.5. Neurotransmisiile lipidergice.....	166
5.2.6. Neurotransmisia hormonergică	172
5.2.7. Alte transmisii	174

CAPITOLUL VI

FARMACOTOXICOLOGIE GENERALĂ **ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**

6.1. EFECTE SECUNDARE	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.2. EFECTE TOXICE	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.3. REACȚII ADVERSE DE TIP MUTAGEN	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.4. REACȚII ADVERSE DE TIP TERATOGEN .	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.5. EFECTE ADVERSE DE TIP CANCERIGEN	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.6. REACȚII ADVERSE DE TIP IDIOSINCRASIC (INTOLERANȚĂ MEDICAMENTOASĂ)	
.....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.6.1. Intoleranța congenitală.....	Ошибка! Закладка не определена.
6.6.2. Intoleranța dobândită.....	Ошибка! Закладка не определена.
6.7. REACȚII ADVERSE PRODUSE DE MEDICAMENTE IMUNOSUPRESIVE	ОШИБКА!
ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.	
6.7.1. Generalități	Ошибка! Закладка не определена.
6.7.2. Tipuri de reacții adverse produse de imunosupresive	Ошибка!
Закладка не определена.	
6.7.3. Modalități de profilaxie e reacțiilor adverse de tip imunodepresiv.	
.....	Ошибка! Закладка не определена.
6.8. TOLERANȚA (TAHIFILAXIA).....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
6.8.1. Toleranța înăscută	Ошибка! Закладка не определена.
6.8.2. Toleranța dobândită.....	Ошибка! Закладка не определена.
6.9. FARMACODEPENDENȚA (DEPENDENȚA MEDICAMENTOASĂ).....	ОШИБКА!
ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.	
6.9.1. Generalități	Ошибка! Закладка не определена.

- 6.9.2. Faze ale farmacodependenței..... **Ошибка! Закладка не определена.**
6.9.3. Substanțe care pot provoca farmacodependență **Ошибка! Закладка не определена.**
6.9.4. Norme legislative privind farmacodependența . **Ошибка! Закладка не определена.**
6.10. INTOXICAȚIILE MEDICAMENTOASE**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
6.10.1. Generalități **Ошибка! Закладка не определена.**
6.10.2. Simptomatologia în intoxicații acute medicamentoase **Ошибка! Закладка не определена.**
6.10.3. Modalități de intervenție a personalului medical în intoxicații acute cu diferite substanțe **Ошибка! Закладка не определена.**
6.11. DOPAJUL MEDICAMENTOS.....**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
6.12. REACȚII ADVERSE REZULTATE LA ÎNTRERUPEREA.....
FARMACOTERAPIEI.....**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
6.12.1. Generalități **Ошибка! Закладка не определена.**

CAPITOLUL VII

FARMACOGRAFIE GENERALĂ**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**

- 7.1. DEFINIȚIE**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
7.2. NOȚIUNI GENERALE DESPRE MEDICAMENT..... **ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
7.2.1. Definiție..... **Ошибка! Закладка не определена.**
7.2.2. Denumirea medicamentelor **Ошибка! Закладка не определена.**
7.2.3. Clasificarea medicamentelor **Ошибка! Закладка не определена.**
7.2.4. Forme Farmaceutice **Ошибка! Закладка не определена.**
7.2.5. Modul de prescriere a medicamentelor. Rețeta. Părți componente
..... **Ошибка! Закладка не определена.**
7.2.6. Reglementări privind prescrierea și eliberarea medicamentelor
..... **Ошибка! Закладка не определена.**
7.3. MODUL DE STABILIRE A SCHEMELOR FARMACOGRAFICE...**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
7.3.1. Factori care influențează stabilirea schemei farmacografice **Ошибка! Закладка не определена.**
7.3.2. Momentul optim al administrării medicamentelor. **Ошибка! Закладка не определена.**
7.4. NOȚIUNI DE BAZĂ PRIVIND POSOLOGIA MEDICAMENTELOR**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
7.4.1. Generalități **Ошибка! Закладка не определена.**
7.4.2. Doza **Ошибка! Закладка не определена.**

- 7.4.3. Indicele terapeutic..... **Ошибка! Залладка не определена.**
7.4.4. Verificarea și calcularea dozelor maxime terapeutice **Ошибка! Залладка не определена.**

CAPITOLUL VIII

FARMACOTERAPIE GENERALĂ **ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**

- 8.1. GENERALITĂȚI.....**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
8.1.1. Definiție..... **Ошибка! Залладка не определена.**
8.1.2. Locul farmacoterapiei în ansamblul metodelor terapeutice... **Ошибка! Залладка не определена.**
8.1.3. Tipuri de farmacoterapie **Ошибка! Залладка не определена.**
8.1.4. MEDICAMENTE ESENȚIALE**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
8.1.5. Tipuri de produse farmaceutice utilizate sub formă de asocieri fixe de substanțe medicamentoase **Ошибка! Залладка не определена.**
8.1.6. Tipuri de atitudini ale diferitelor persoane în legătură cu administrarea medicamentelor **Ошибка! Залладка не определена.**
8.1.7. Principiile unei farmacoterapii fundamentată științific..... **Ошибка! Залладка не определена.**
8.2. PARTICULARITĂȚI ALE SUPRAVEGHERII FARMACOTERAPEUTICE.....**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
8.2.1. Particularitățile supravegherii în funcție de medicament **Ошибка! Залладка не определена.**
8.2.2. Particularitățile supravegherii în funcție de pacient **Ошибка! Залладка не определена.**
8.2.3. Modalități de supraveghere terapeutică **Ошибка! Залладка не определена.**

CAPITOLUL IX

FARMACOEPIDEMOLOGIA**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**

- 9.1. GENERALITĂȚI.....**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
9.2. PREZENTAREA DIN PUNCT DE VEDERE STATISTIC A REZULTATELOR UNOR STUDII PRIVIND PREVALENȚE ȘI INCIDENȚA REACȚIILOR ADVERSE . **ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
9.3. ELEMENTE (ASPECTE) DE STUDIU ALE PROCESULUI EPIDEMIOLOGIC .**ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.**
9.3.1. Definiție..... **Ошибка! Залладка не определена.**
9.3.2. Etapele procesului epidemiologic **Ошибка! Залладка не определена.**
9.3.3. Forme de manifestare a procesului epidemiologic medicamentos **Ошибка! Залладка не определена.**

9.3.4. Factori care declanșează procesul epidemiologic medicamentos	
.....	Ошибка! Закладка не определена.
9.4. FORMELE ACTIVITĂȚII FARMACOEPIDEMIOLOGIE	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
9.4.1. Activitatea profilactică	Ошибка! Закладка не определена.
9.4.2. Activități de combatere a procesului epidemiologic medicamentos	
.....	Ошибка! Закладка не определена.
9.5. SISTEMUL DE FARMACOVIGILENȚĂ.....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
Bibliografie.....	261