

Prof. Dr. **AURELIA NICOLETA CRISTEA**

Membră a Academiei de Științe Medicale

Catedra de Farmacologie și de Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București

FARMACOLOGIE GENERALĂ

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



EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ

© E.D.P. 2022. Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate Editurii Didactice și Pedagogice, București. Orice preluare, parțială sau integrală, a textului sau a materialului grafic din această lucrare se face numai cu acordul scris al editurii.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

CRISTEA, AURELIA NICOLETA

Farmacologie generală / prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea. - Ed. a 2-a, rev. și adăug.. - București : Editura Didactică și Pedagogică, 2022
ISBN 978-606-31-1779-4

615

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ

Str. Spiru Haret, nr. 12, sector 1, cod 010176

Tel./Fax: 021.312.28.85

e-mail: office@edituradp.ro

www.edituradp.ro

Comenzile pentru această lucrare se primesc:

- prin poștă: pe adresa editurii, cu mențiunea *Comandă carte*
- prin e-mail: comercial@edituradp.ro
comenzi@edituradp.ro
- prin tel./fax: 021.315.73.98

<i>Redactor:</i>	Liana Valeria Făcă
<i>Tehnoredactor:</i>	Cati-Narcizia Lupu
<i>Desene:</i>	Darie Joean, Aurica Georgescu
<i>Coperta:</i>	Elena Drăgulelei Dumitru

Număr plan: 6577/2022

Tiparul executat la GraphoDocs, Cluj-Napoca

CUPRINS

Prefață la ediția I	17
Prefață la ediția a II-a	19
1. FARMACOLOGIE GENERALĂ. NOȚIUNI INTRODUCTIVE	21
1.1. Ramurile farmacologiei	21
1.1.1. Ramurile principale.....	21
1.1.2. Alte ramuri în dezvoltare	22
1.2. Științe de graniță cu farmacologia	23
1.3. Utilitatea practică a farmacologiei	23
1.4. Fazele evoluției medicamentului în organism, de la administrare până la apariția efectului terapeutic	24
1.4.1. Faza biofarmaceutică	24
1.4.2. Faza farmacocinetică	24
1.4.3. Faza farmacodinamică	26
2. NOȚIUNI DE BIOFARMACIE GENERALĂ	27
2.1. Biodisponibilitatea medicamentelor	27
2.1.1. Aspecte generale.....	27
2.1.2. Tipurile de biodisponibilitate și modalitățile de determinare	29
2.2. Factorii care influențează biodisponibilitatea	38
2.2.1. Aspecte generale.....	38
2.2.2. Factorii fizico-chimici ce influențează dizolvarea și biodisponibilitatea.....	40
2.2.3. Factorii dependenți de organism, ce influențează absorbția și biodisponibilitatea	44
2.2.4. Modificări ale absorbției și ale biodisponibilității, <i>per os</i>	49
3. FARMACOCINETICĂ GENERALĂ	58
3.1. Transferul prin membranele biologice	58
3.1.1. Aspecte generale.....	58
3.1.2. Tipuri de transfer prin membranele biologice	61
3.2. Absorbția medicamentelor în organism	67
3.2.1. Aspecte generale.....	67
3.2.2. Absorbția pe căi naturale	72
3.2.3. Absorbția pe căi artificiale (injectabile).....	89
3.3. Distribuirea medicamentelor în organism	95
3.3.1. Transportul medicamentelor în sânge.....	96
3.3.2. Difuzarea medicamentelor în țesuturi.....	103
3.3.3. Distribuirea propriu-zisă a medicamentelor în țesuturi.....	109
3.3.4. Fixarea medicamentelor în țesuturi.....	114
3.4. Epurarea medicamentelor din organism	117
3.4.1. Clearance	117
3.4.2. Biotransformarea (metabolizarea) medicamentelor	119
3.4.3. Eliminarea medicamentelor	156

3.5. Variabilitatea profilului farmacocinetic	168
3.5.1. Farmacocinetica compușilor chirali. Stereoizomeria în farmacocinetică	168
3.5.2. Influența interacțiunilor medicamentoase	170
3.5.3. Influența unor variabile fiziologice	170
3.5.4. Influența stării patologice	186
3.5.5. Alimentația	189
3.5.6. Variabilitatea interindividuală în farmacocinetică	190
3.5.7. Profilul farmacocinetic și clasificarea farmacocinetică a medicamentelor	192
3.6. Analiza matematică farmacocinetică. Exprimarea cantitativă a proceselor farmacocinetice	195
3.6.1. Tipuri de procese cinetice, în cadrul fazelor biofarmaceutică și farmacocinetică	195
3.6.2. Analiza matematică farmacocinetică. Calculul parametrilor farmacocinetici	200
4. FARMACODINAMIE GENERALĂ	214
4.1. Acțiunea farmacodinamică	214
4.1.1. Etapele fazei farmacodinamice	214
4.1.2. Parametrii definitorii ai acțiunii farmacodinamice	214
4.1.3. Tipurile de acțiune farmacodinamică	224
4.2. Factorii care influențează acțiunea farmacodinamică	226
4.2.1. Factorii ce influențează acțiunea farmacodinamică, dependenți de medicament	226
4.2.2. Factorii dependenți de organism	236
4.2.3. Factorii dependenți de mediu și de alte condiții	251
4.2.4. Bioritmurile (Elemente de cronofarmacologie)	253
4.2.5. Asocierea medicamentelor. Interacțiuni medicamentoase	259
4.3. Variabilitatea farmacologică inter- și intraindividuală	273
4.3.1. Mecanismele variabilității farmacologice	274
4.3.2. Tipurile de variabilitate farmacologică	275
4.3.3. Manifestările clinice ale variabilității farmacologice	276
4.4. Exprimarea cantitativă a acțiunii farmacodinamice. Relații doză-efect și concentrație-efect	276
4.4.1. Parametrii cantitativi ai acțiunii farmacodinamice	276
4.4.2. Tipurile de relații doză - efect	277
4.4.3. Efectul mediat de receptori (R)	279
4.4.4. Variabilitatea relațiilor doză-efect, într-o populație. Curbele frecvență-distribuție	286
5. FARMACOTOXICOLOGIE GENERALĂ	291
5.1. Efecte secundare	293
5.2. Efecte toxice	294
5.2.1. La nivelul SNC	294
5.2.2. La nivelul aparatului cardiovascular	295
5.2.3. La nivel sanguin	296
5.2.4. La nivelul aparatului digestiv	296
5.2.5. La nivelul ficatului	296
5.2.6. La nivelul rinichiului	297
5.2.7. La nivelul aparatului respirator	298

5.2.8. La nivelul urechii	298
5.2.9. La nivelul ochiului	298
5.2.10. La nivelul mușchilor și al țesutului conjunctiv	299
5.2.11. La nivelul pielii	301
5.3. Efecte adverse cancerigene	302
5.4. Efecte adverse mutagene	303
5.5. Intoleranța	303
5.5.1. Intoleranța congenitală. Idiosincrazia	303
5.5.2. Intoleranța dobândită	310
5.6. Efecte adverse imunosupresive	315
5.6.1. Agranulocitoza	316
5.6.2. Deficiența imunitară latentă	317
5.6.3. Gravitatea efectelor adverse imunosupresive	319
5.6.4. Măsurile de profilaxie a efectelor adverse imunosupresive	319
5.7. Toleranța	320
5.7.1. Toleranța înăscută	320
5.7.2. Toleranța dobândită	320
5.8. Farmacodependența	322
5.8.1. Farmacodependența psihică	322
5.8.2. Farmacodependența fizică	322
5.9. Toxicomania („Drug addiction”)	323
5.10. Reacții adverse la întreruperea farmacoterapiei	325
5.10.1. Tipurile de reacții adverse la întreruperea bruscă a farmacoterapiei	325
5.10.2. Medicamente incriminate în RA, la întreruperea farmacoterapiei	328
5.11. Efecte adverse asupra procesului reproducerii	329
5.11.1. Efecte adverse asupra gametogenezei	329
5.11.2. Efecte adverse asupra blastogenezei	329
5.11.3. Efecte adverse asupra embriogenezei	330
5.11.4. Efecte adverse asupra fetogenezei	332
5.11.5. Efecte adverse, în perioadele prenatală și obstetricală	333
5.12. Efecte adverse asupra sugarului	334
6. FARMACODINAMIE FUNDAMENTALĂ (CELULARĂ ȘI MOLECULARĂ)	337
6.1. Locul acțiunii farmacodinamice	337
6.1.1. Locul de acțiune asupra microorganismelor	337
6.1.2. Locul de acțiune asupra macroorganismului	337
6.2. Mecanismele acțiunii farmacodinamice	338
6.2.1. Mecanismele acțiunii farmacodinamice asupra microorganismelor	339
6.2.2. Mecanismele acțiunii farmacodinamice asupra macroorganismului	340
6.3. Acțiunea farmacodinamică la nivel molecular, biochimic	342
6.3.1. Acțiunea asupra farmacoreceptorilor (R)	342
6.3.2. Acțiunea asupra enzimelor (E)	345
6.3.3. Acțiunea asupra mediatorilor și a mesagerilor celulari	347
6.3.4. Acțiunea asupra altor substraturi biochimice și metaboliti	349
6.3.5. Mecanismul de tip antimetabolit	350
6.4. Acțiunea în metabolismul radicalilor liberi ai oxigenului	351
6.4.1. Funcția microbicidă a radicalilor liberi ai oxigenului	351
6.4.2. Patologia radicalilor liberi ai oxigenului	352

5.2.8. La nivelul urechii	298
5.2.9. La nivelul ochiului	298
5.2.10. La nivelul mușchilor și al țesutului conjunctiv	299
5.2.11. La nivelul pielii	301
5.3. Efecte adverse cancerigene	302
5.4. Efecte adverse mutagene	303
5.5. Intoleranța	303
5.5.1. Intoleranța congenitală. Idiosincrazia	303
5.5.2. Intoleranța dobândită	310
5.6. Efecte adverse imunosupresive	315
5.6.1. Agranulocitoza	316
5.6.2. Deficiența imunitară latentă	317
5.6.3. Gravitatea efectelor adverse imunosupresive	319
5.6.4. Măsurile de profilaxie a efectelor adverse imunosupresive	319
5.7. Toleranța	320
5.7.1. Toleranța înăscută	320
5.7.2. Toleranța dobândită	320
5.8. Farmacodependența	322
5.8.1. Farmacodependența psihică	322
5.8.2. Farmacodependența fizică	322
5.9. Toxicomania („Drug addiction”)	323
5.10. Reacții adverse la întreruperea farmacoterapiei	325
5.10.1. Tipurile de reacții adverse la întreruperea bruscă a farmacoterapiei	325
5.10.2. Medicamente incriminate în RA, la întreruperea farmacoterapiei	328
5.11. Efecte adverse asupra procesului reproducerii	329
5.11.1. Efecte adverse asupra gametogenezei	329
5.11.2. Efecte adverse asupra blastogenezei	329
5.11.3. Efecte adverse asupra embriogenezei	330
5.11.4. Efecte adverse asupra fetogenezei	332
5.11.5. Efecte adverse, în perioadele prenatală și obstetricală	333
5.12. Efecte adverse asupra sugarului	334
6. FARMACODINAMIE FUNDAMENTALĂ (CELULARĂ ȘI MOLECULARĂ)	337
6.1. Locul acțiunii farmacodinamice	337
6.1.1. Locul de acțiune asupra microorganismelor	337
6.1.2. Locul de acțiune asupra macroorganismului	337
6.2. Mecanismele acțiunii farmacodinamice	338
6.2.1. Mecanismele acțiunii farmacodinamice asupra microorganismelor	339
6.2.2. Mecanismele acțiunii farmacodinamice asupra macroorganismului	340
6.3. Acțiunea farmacodinamică la nivel molecular, biochimic	342
6.3.1. Acțiunea asupra farmacoreceptorilor (R)	342
6.3.2. Acțiunea asupra enzimelor (E)	345
6.3.3. Acțiunea asupra mediatorilor și a mesagerilor celulari	347
6.3.4. Acțiunea asupra altor substraturi biochimice și metaboliti	349
6.3.5. Mecanismul de tip antimetabolit	350
6.4. Acțiunea în metabolismul radicalilor liberi ai oxigenului	351
6.4.1. Funcția microbicidă a radicalilor liberi ai oxigenului	351
6.4.2. Patologia radicalilor liberi ai oxigenului	352

6.4.3. Mecanismele fiziologice de protecție contra agresiunii radicalilor liberi ai oxigenului	352
6.4.4. Farmacologia metabolismului radicalilor liberi ai oxigenului	353
6.5. Acțiunea farmacodinamică la nivel celular	353
6.5.1. Acțiunea la nivelul membranei celulare	353
6.5.2. Acțiunea la nivelul veziculelor și al granulelor intracitoplasmatiche	356
6.5.3. Acțiunea la nivelul organitelor celulare	357
6.5.4. Acțiunea la nivel de nucleu	357
6.6. Acțiunea farmacodinamică asupra canalelor ionice dependente de voltaj	357
6.6.1. Canalele de sodiu, dependente de voltaj	359
6.6.2. Canalele de calciu, dependente de voltaj	360
6.6.3. Canale de potasiu	360
6.7. Farmacoreceptorii (R)	361
6.7.1. Definiția farmacoreceptorilor	361
6.7.2. Structura biochimică a R	361
6.7.3. Formarea complexului medicament - receptor (M-R). Tipuri de legături	362
6.7.4. Rezerva de receptori	363
6.7.5. Factorii care influențează numărul și funcționalitatea R	363
6.7.6. Situaarea R	365
6.7.7. Tipuri de sisteme R. Structura generală a sistemelor R	366
6.7.8. Mecanismul intim al funcționării R	367
6.7.9. Clasificarea receptorilor (R)	371
6.8. Acțiunea farmacodinamică la nivel sinaptic	371
6.8.1. Sinapsa electrică	372
6.8.2. Sinapsa chimică	372
6.8.3. Mecanisme de acțiune farmacodinamică asupra transmisiei sinaptice chimice	379
6.9. Acțiunea farmacodinamică la nivelul sistemelor de transmisie (farmacologia transmișiilor)	380
6.9.1. Clasificarea transmișiilor	380
6.9.2. Transmisia colinergică	384
6.9.3. Transmisia adrenergică	394
6.9.4. Transmisia dopaminergică	406
6.9.5. Transmisia serotoninergică	410
6.9.6. Transmisia histaminergică	415
6.9.7. Transmisia GABA-ergică	419
6.9.8. Transmisia glutamatergică	424
6.9.9. Transmisia opioidergică	428
6.9.10. Transmisia icosanoidergică	437
6.9.11. Transmisia canabinoidergică	453
6.9.12. Transmisia purinergică	462
7. FARMACOGRAFIE GENERALĂ	472
7.1. Noțiuni generale de farmacografie	472
7.1.1. Medicamentul	472
7.1.2. Denumirea medicamentului	472
7.1.3. Formele farmaceutice	473
7.1.4. Rețeta (prescripția) medicală	473

7.1.5. Reglementări privind prescrierea și eliberarea medicamentelor.....	473
7.1.6. Stabilirea schemelor farmacografice	474
7.2. Noțiuni generale de posologie	476
7.2.1. Doza.....	477
7.2.2. Concentrația plasmatică și zona terapeutică	477
7.2.3. Metaboliții activi de importanță clinică	481
7.2.4. Posologia standard	482
7.2.5. Scheme posologice	482
7.3. Individualizarea posologiei	483
7.3.1. Adaptarea dozelor în funcție de factorii fiziologici biometrici.....	484
7.3.2. Individualizarea dozelor în insuficiența renală	488
7.3.3. Individualizarea dozelor în enzimopatii.....	490
7.4. Supravegherea terapeutică și optimizarea posologiei.....	491
7.4.1. Supravegherea pe criteriul clinic.....	492
7.4.2. Supravegherea pe criteriul biochimic.....	492
7.4.3. Supravegherea pe criteriul farmacocinetic (Monitorizarea farmacografiei)	492
7.5. Monitorizarea farmacografiei	492
7.5.1. Metodele analitice	494
7.5.2. Eșantionul recoltat.....	494
7.5.3. Momentul prelevării eșantionului	495
7.5.4. Metodologia de monitorizare și de optimizare a farmacografiei.....	495
7.5.5. Metode de monitorizare a farmacografiei, pe baza „dozei-test”	496
8. FARMACOTERAPIE GENERALĂ.....	503
8.1. Noțiuni generale de farmacoterapie	503
8.1.1. Locul farmacoterapiei în terapeutică	503
8.1.2. Metode farmacoterapeutice alternative	504
8.1.3. Tipuri de farmacoterapie.....	505
8.1.4. Medicamente esențiale.....	506
8.1.5. Clasificarea ATC a medicamentelor	507
8.1.6. Produse farmaceutice cu asocieri fixe de medicamente	507
8.1.7. Selectivitatea clinică	509
8.1.8. Tendințe privind administrarea medicamentelor. Farmacomania și farmacofobia	511
8.1.9. Medicamente OTC	512
8.2. Principii pentru o farmacoterapie științifică și rațională	513
8.3. Aspecte privind încetarea farmacoterapiei	516
8.4. Supravegherea terapeutică și optimizarea farmacoterapiei	518
8.4.1. Etapele optimizării farmacoterapiei, prin mecanismul de feed-back al supravegherii terapeutice.....	518
8.4.2. Particularitățile supravegherii terapeutice	519
8.4.3. Tipurile de supraveghere terapeutică	521
9. FARMACOEPIDEMIOLOGIE GENERALĂ.....	524
9.1. Noțiuni introductive	524
9.2. Statistica reacțiilor adverse și a morbidității medicamentoase	525
9.3. Procesul farmacoepidemiologic.....	525
9.3.1. Etapele	526
9.3.2. Formele de manifestare.....	529
9.3.3. Factorii farmacoepidemiologici	529

9.4. Activitatea de farmacoepidemiologie	530
9.4.1. Activitatea de profilaxie	530
9.4.2. Activitatea de combatere	533
9.5. Farmacovigilența (FV)	534
9.5.1. Definiție și obiective.....	534
9.5.2. Sistemul de FV	534
9.5.3. Sursele de informație asupra RA	535
10. FARMACOLOGIE INFORMAȚIONALĂ	
SAU FARMACOAIFORMATOLOGIE (FI)	536
10.1. Sinteze de farmacologie informațională	536
10.1.1. Necesitatea apariției farmacologiei informaționale (FI).....	536
10.1.2. Bazele cibernetice - informaționale ale farmacologiei informaționale.....	537
10.1.3. Farmacodinamia informațională	541
10.1.4. Farmacotoxicologia informațională	550
10.1.5. Implicații practice ale farmacologiei informaționale	552
10.2. Analize de farmacologie informațională	553
10.2.1. Medicamentul ca semnal	553
10.2.2. Cauzalitatea informațională a efectului medicamentului	556
10.2.3. Farmacologia informațională a dozelor	560
10.2.4. Izo-, homeo-, alo- și enantio-reglarea farmacologică a sistemului biocibernetic uman. Noțiuni de farmacocibernetică	566
10.2.5. Natura informațională a reacțiilor adverse.....	569
Bibliografie specifică pentru capitolul 10	573
Index	577
Bibliografie selectivă	587

FARMACOLOGIE GENERALĂ. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

Farmacologia este știința care studiază interacțiunile dintre medicamente și organism. Etimologic derivă de la *pharmakon* (grec.) = medicament, *logos* (grec). = știință.

Farmacologia generală studiază aspectele generale ale relațiilor dintre medicament și organism și legile obiective pe baza cărora se desfășoară aceste relații.

Definiții ale medicamentului

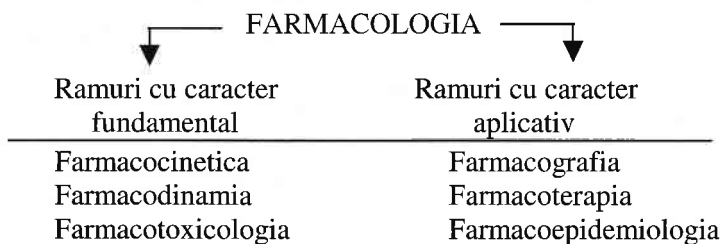
– Medicament (definiția O.M.S.) – este o substanță sau un produs destinat sau utilizat pentru studierea sau modificarea unui sistem fiziologic sau a unei stări patologice, în interesul subiectului căruia i se administrează.

– Medicament – este o substanță sau un preparat destinat sau utilizat pentru diagnosticarea, prevenirea, ameliorarea sau vindecarea unei suferințe.

1.1. RAMURILE FARMACOLOGIEI

1.1.1. RAMURILE PRINCIPALE

Farmacologia modernă cuprinde șase ramuri principale, trei cu caracter predominant fundamental și trei cu caracter predominant aplicativ. Fiecărei ramuri cu caracter fundamental îi corespunde o ramură aplicativă [77].



(preluat după Dobrescu D., 1981).

Farmacodinamia și farmacotoxicologia studiază acțiunile medicamentului asupra organismului, iar farmacocinetica studiază acțiunile organismului asupra medicamentului.

- Farmacocinetica – studiază evoluția medicamentelor în organism.
- Farmacodinamia – studiază efectele biologice ale medicamentului în organism (acțiunile farmacodinamice).
- Farmacotoxicologia – studiază efectele adverse și intoxicațiile acute și cronice.
- Farmacografia – studiază regulile de prescriere a medicamentelor, referitoare la formele farmaceutice, căile, modul de administrare și posologie (prescrierea dozelor).
- Farmacoterapia – studiază indicațiile terapeutice.
- Farmacoepidemiologia – studiază contraindicațiile și precauțiile, precum și bolile de etiologie medicamentoasă cu mare răspândire.

1.1.2. ALTE RAMURI ÎN DEZVOLTARE

Din cele șase ramuri principale ale farmacologiei, s-au desprins și sunt în curs de dezvoltare alte noi ramuri, așa cum sunt:

- Farmacodinamia fundamentală biochimică;
- Farmacogenetica – Farmacogenomica, Farmacoproteomica;
- Farmacocibernetica;
- Farmacoinformatologia (Farmacologia informațională);
- Cronofarmacologia;
- Stereofarmacologia (Farmacologia stereoizomerilor sau Farmacologia compușilor chirali);
- Gerontofarmacologia.

Farmacodinamia fundamentală biochimică – studiază locul și mecanismele acțiunii medicamentului, la nivel celular și molecular biochimic. Este o ramură ce s-a dezvoltat rapid, pe baza exploziei de cunoștințe de biologie celulară și moleculară.

Farmacogenetica – studiază influențele variabilității genetice (ale polimorfismului genetic) asupra efectului medicamentului.

Farmacocibernetica – studiază interacțiunile medicamentelor cu mecanismele de reglare cibernetică ale organismului.

Farmacoinformatologia – studiază natura informațională a medicamentului și a proceselor farmacologice.

Cronofarmacologia – studiază influența bioritmurilor asupra efectului medicamentului.

Stereofarmacologia (Farmacologia stereoizomerilor sau Farmacologia compușilor chirali) – studiază particularitățile farmacocinetice ale enantiomerilor existenți într-o mixtură racemică a unui medicament, precum și consecințele biofarmaceutice și farmacoterapeutice derivate.

Gerontofarmacologia – studiază particularitățile farmacologice la indivizii vârstnici.

Biofarmacia

Biofarmacia este o știință farmaceutică nouă, de graniță, între farmacologie și tehnica farmaceutică, ce studiază influența formulării medicamentelor, în cadrul formei farmaceutice, asupra eficienței terapeutice. Are ca scop fundamentarea științifică a preparării de forme farmaceutice cu disponibilitate biologică optimă, în corelație cu scopul terapeutic.

Biofarmacia operează cu doi parametri moderni ce caracterizează medicamentele, și anume:

- disponibilitate farmaceutică (ce reprezintă cantitatea de substanță activă eliberată din forma farmaceutică),
 - biodisponibilitate (cantitatea de substanță activă eliberată și absorbită).
- Termenul de „biofarmacie” a fost introdus de G. Levy în 1961 și derivă etimologic de la cuvintele grecești *pharmakon* = medicament și *bios* = viață.

Unul dintre fondatorii biofarmaciei moderne este J. G. Wagner [275].

1.3. UTILITATEA PRACTICĂ A FARMACOLOGIEI

Farmacologia este o știință studiată atât în învățământul medical, cât și în cel farmaceutic, ea fiind utilă atât în practica medicală cât și în practica farmaceutică.

Domeniile de utilitate practică

Sunt următoarele:

- Practica medicală terapeutică:
 - farmacoterapia;
 - farmacografia;
 - farmacoepidemiologia.
- Practica farmaceutică modernă orientată către pacient („patient oriented”):
 - farmacia clinică.
- Cercetarea pentru introducerea medicamentului în terapeutică:
 - farmacologia preclinică (pe animale de experiență);
 - farmacologia clinică (la subiecți umani).

Farmacia clinică

Este o specialitate modernă a profesiei de farmacist, cu orientare în mod deosebit spre pacient („patient oriented”).

Farmacia clinică utilizează optimal cunoștințe farmaceutice și biomedicale, în scopul optimizării eficacității, securității și economiei prescripției medicale (definiție dată de Academia Națională de Farmacie din Franța).

1.4. FAZELE EVOLUȚIEI MEDICAMENTULUI ÎN ORGANISM, DE LA ADMINISTRARE PÂNĂ LA APARIȚIA EFECTULUI TERAPEUTIC

Sunt:

- Faza biofarmaceutică, ce se desfășoară la locul de administrare a medicamentului;
 - Faza farmacocinetică, ce se desfășoară în tot organismul;
 - Faza farmacodinamică, ce are loc la nivelul de acțiune a medicamentului.
- Fiecare din aceste faze are o serie de etape (fig. 1.1).

1.4.1. FAZA BIOFARMACEUTICĂ

Are două etape:

- eliberarea din forma farmaceutică;
- dizolvarea în lichidele biologice de la locul de administrare.

Eliberarea

Pentru o formă farmaceutică solidă, constă în dezintegrarea în granule și apoi dezagregarea în particule fine (fig. 1.2).

Dizolvarea

Are loc de la nivelul particulelor, al granulelor și chiar al formei solide. Constă în dispersarea substanței active la nivel molecular, în lichidele biologice de la locul de administrare.

Această fază face obiectul primar al biofarmaciei.

1.4.2. FAZA FARMACOCINETICĂ

Are trei etape mari:

- absorbția;
- distribuirea;
- epurarea.

Absorbția

Este etapa de trecere a substanței active, dizolvate – de la locul de administrare, în sângele circulației generale.

Distribuirea

– Transportul – constă în vehicularea substanței active cu ajutorul sângelui, în sistemul circulator; transportul se poate face fie în formă liberă, fie în formă legată de proteinele plasmatiche.

– Difuziunea în țesuturi – trecerea substanței active, din sânge în țesuturi, prin membrana capilară și membrana celulară.

- Distribuirea – repartizarea la nivelul țesuturilor
- Stocarea – fixarea în unele țesuturi.

I. FAZA BIOFARMACEUTICĂ

II. FAZA FARMACOCINETICĂ

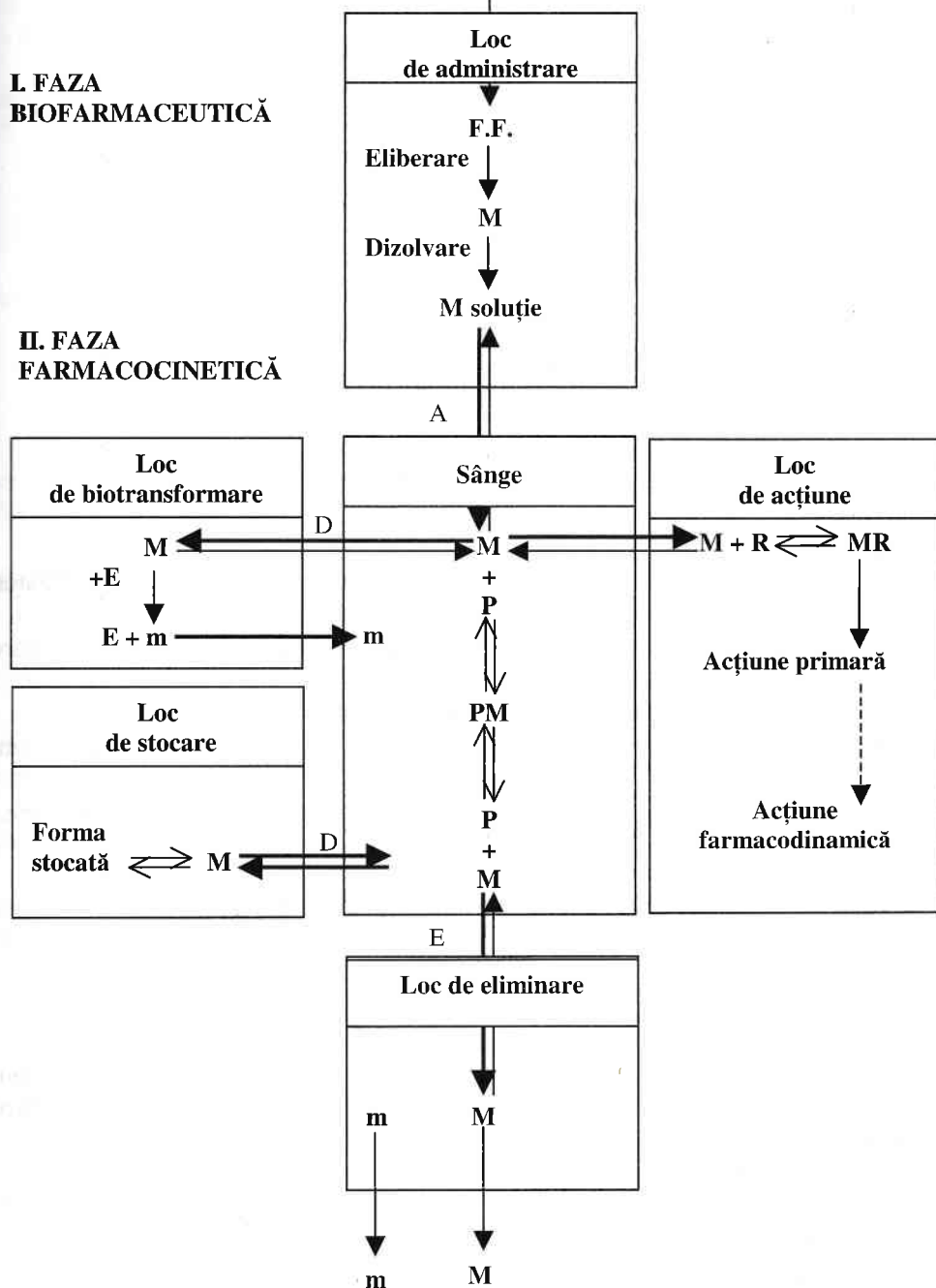


Fig. 1.1. Fazele și etapele evoluției medicamentului în organism.

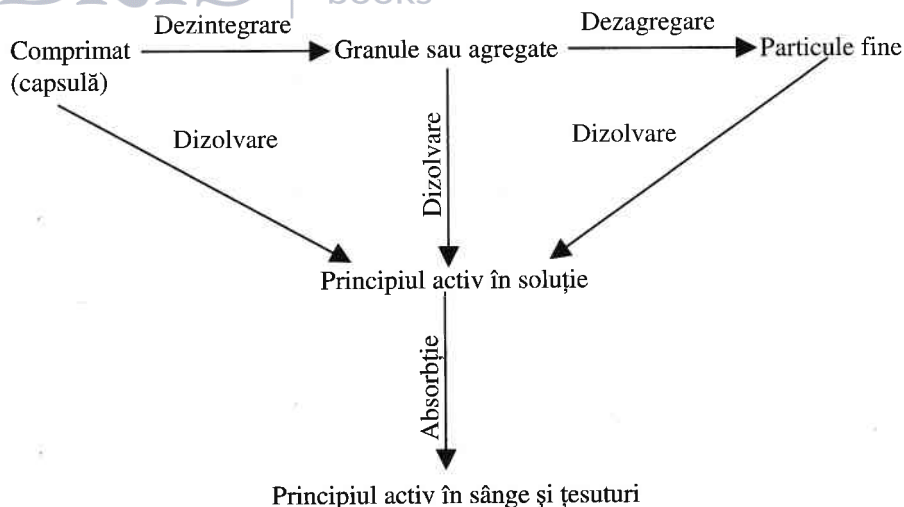


Fig. 1.2. Schema fazei biofarmaceutice, în cazul unui comprimat (preluat după Wagner J.G., 1975).

Epurarea

- Metabolizarea (biotransformarea) la locul de metabolizare – modificarea structurii chimice, cu apariția metaboliților, activi sau inactivi.
- Eliminarea – excreția din organism, la nivelul căilor de eliminare, ca atare sau sub formă de metaboliți.

Aceste etape fac obiectul farmacocineticii.

Etapetele se desfășoară relativ simultan (paralel) și putem vorbi de un sistem unitar LADME:

L – eliberare; A – absorbție; D – distribuție; M – metabolizare; E – eliminare.

1.4.3. FAZA FARMACODINAMICĂ

Are două etape:

- fixarea moleculelor de substanță activă pe substratul reactiv;
- declanșarea acțiunii farmacodinamice.

Declanșarea modificării biologice locale (acțiunea primară) se manifestă apoi la nivel de țesut, organ, organism (acțiune farmacodinamică). Această fază face obiectul farmacodinamiei.

Fiecare medicament are 4 profile:

- farmaceutic;
- farmacocinetic;
- farmacodinamic;
- farmacotoxicologic.

NOȚIUNI DE BIOFARMACIE GENERALĂ

2.1. BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR

2.1.1. ASPECTE GENERALE

2.1.1.1. Definiții ale biodisponibilității

Wagner J. G. [275], fondatorul Biofarmaciei, a definit biodisponibilitatea (Bd) **ca fiind un parametru farmaceutic specific fiecărui medicament, parametru ce poate fi exprimat prin două variabile:**

- cantitatea de substanță activă eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică și
- viteza cu care substanța activă este eliberată și absorbită.

Definiția O.M.S. (Organizația Mondială a Sănătății): biodisponibilitatea este **cantitatea de substanță activă absorbabilă (potențial).**

Definiția F.D.A. (Food and Drug Administration): biodisponibilitatea este **cantitatea de substanță activă eliberată, absorbită și care ajunge la locul de acțiune, manifestându-și efectul terapeutic.**

Definiția A.P.A. (American Pharmaceutical Association): biodisponibilitatea este **cantitatea de substanță activă absorbită și nemodificată.**

În sinteză, biodisponibilitatea (disponibilitatea biologică) exprimă cantitatea de substanță activă, precum și viteza cu care aceasta este cedată de medicament, este absorbită în organism, ajunge la locul de acțiune și își manifestă efectul biologic.

2.1.1.2. Bioechivalența medicamentelor

2.1.1.2.1. Postulatul bioechivalenței

Multe decenii, prescrierea medicamentelor și eliberarea lor s-au făcut conform postulatului echivalenței. Postulatul echivalenței prevedea că doza indicată pe eticheta medicamentului este și doza absorbită de organism.

Observațiile făcute de-a lungul ultimilor 30 de ani, observații care s-au dovedit a fi semnificative statistic, au semnalat apariția unor insuccese terapeutice din cauza subdozărilor sau a unor accidente datorate supradozărilor, ca urmare a utilizării unui medicament, în aceeași posologie (doze și ritm de administrare), diferind: fie indivizii

la care este administrat, fie formularea preparatului sau tehnologia de preparare, fie numai șarjele. Aceste observații au infirmat postulatul echivalenței.

A fost introdus postulatul bioechivalenței, care stabilește că doza indicată pe etichetă nu este egală cu doza absorbită și care este fondat pe un nou parametru farmaceutic al formei farmaceutice, și anume biodisponibilitatea.

Conform postulatului bioechivalenței, pot fi considerate bioechivalente numai preparatele cu aceeași biodisponibilitate.

2.1.1.2.2. Tipurile de echivalență

Sunt: chimică, farmaceutică, farmacologică, terapeutică, biologică (bioechivalență).

Echivalența chimică: echivalență între medicamente care conțin aceeași substanță activă, în aceeași doză, dar în forme farmaceutice diferite.

Echivalența farmaceutică: echivalență între medicamente cu aceeași substanță activă, aceeași doză, același tip de formă farmaceutică, dar cu substanțe auxiliare diferite sau/și tehnologie diferită.

Echivalența farmacologică: echivalență între medicamente cu același efect farmacologic, chiar dacă substanța activă diferă, cu condiția ca ambele structuri să se metabolizeze în organism la aceeași structură chimică activă (ex.: promedamentele sau „prodrugurile”).

Echivalența terapeutică: echivalență între medicamente cu aceeași eficacitate terapeutică la același individ, în același dozaj, indiferent dacă medicamentul prezintă numai echivalență chimică, farmaceutică sau farmacologică.

Echivalența biologică (bioechivalența): echivalență chimică și farmaceutică, plus biodisponibilitate identică între cele două preparate.

Bioechivalente sunt considerate două preparate farmaceutice cu substanțe active echivalente chimic care, administrate la același individ, în aceeași posologie, realizează concentrații plasmatice și tisulare echivalente în timp.

Practic, două produse farmaceutice cu substanță medicamentoasă identică sunt considerate bioechivalente (decî înlocuibile la bolnav, fără risc), dacă biodisponibilitatea lor este diferită nesemnificativ (< 5%).

2.1.1.3. Importanța biodisponibilității pentru farmacoterapie

2.1.1.3.1. Consecințele farmacoterapeutice ale modificării biodisponibilității în cursul unui tratament sau ale unei bioinechivalențe a preparatelor farmaceutice administrate

Consecințele sunt de ordin terapeutic: modificarea efectului în privința parametrilor acestuia (latența, durata și intensitatea efectului).

Dar pot fi chiar și consecințe toxicologice: efecte adverse, intoxicații.

În administrarea unei singure doze, dacă scade viteza de absorbție sunt afectate mai ales efectele medicamentelor simptomatice (ex.: analgezice, spasmolitice, hipnotice), medicamente cu debut rapid.

Dacă administrarea se face în doze repetate și, prin modificarea biodisponibilității, scade cantitatea absorbită și deci scade concentrația sanguină, la starea de echilibru, este afectat efectul terapeutic al medicamentelor administrate cronic (ex.: antihipertensive, antidiabetice etc.).

Prin scăderea vitezei de absorbție, este posibil să apară și efecte adverse locale, medicamentele rămânând mai mult timp la locul de administrare (ex.: antibiotice cu spectru larg de acțiune, ca tetraciclina).

Exemple de medicamente la care se înregistrează diferențe semnificative în biodisponibilitate, între diferitele produse farmaceutice: digoxină, acid acetyl-salicilic, tetraciclina, cloramfenicol.

Din punct de vedere clinic, variațiile de biodisponibilitate pot fi semnificative pentru substanțe medicamentoase care au un indice terapeutic de siguranță mic sau/și se absorb limitat (ex.: digoxina, fenitoina).

Consecințe grave ale bioinechivalenței produselor farmaceutice în timpul unui tratament și chiar epidemii de intoxicații au fost semnalate (Australia și Suedia), la produse cu fenitoină, la care biodisponibilitatea variază și cu forma de cristalizare a substanței.

2.1.1.3.2. Reguli privind substituirea medicamentelor

– Farmacistul poate să înlocuiască un medicament cu altul, cu condiția ca medicamentele să aibă aceeași substanță activă și să fie bioechivalente.

– Nu se recomandă substituirea în anumite cazuri: substanțe active cu indici terapeutici mici, medicamentele se adresează unor maladii cu mortalitate mare (ex.: antianginoase, cardiotonice, antidiabetice), substanțe cu particularități deosebite de farmacocinetică, medicamente retard.

2.1.2. TIPURILE DE BIODISPONIBILITATE ȘI MODALITĂȚILE DE DETERMINARE

Determinarea biodisponibilității se bazează pe criteriile:

- farmacocinetic;
- farmacoterapeutic.

Criteriul farmacocinetic: se evaluează concentrația substanțelor active în lichidele biologice ale organismului (sânge, urină, salivă, bilă, l.c.r.), la diferite intervale de timp de la administrare.

Criteriul farmacoterapeutic: se determină efectul farmacodinamic, la diferiți timpi de administrare.

Se trasează pe grafic:

- curba variației concentrației sanguine în funcție de timp (v. fig. 2.1);
- curba variației efectelor în funcție de timp.

Dacă se fac ambele determinări, se înscrie pe grafic curba efectelor în funcție de concentrația sanguină.

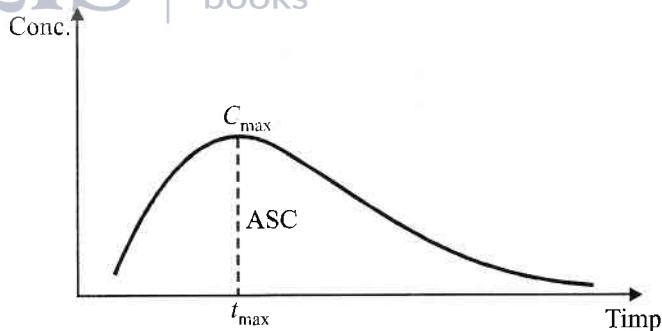


Fig. 2.1. Curba variației concentrațiilor plasmatice în timp, după administrare extravasculară (grafic numeric); determinarea concentrației maxime ($C_{\max}$) și a timpului concentrației maxime ($t_{\max}$).

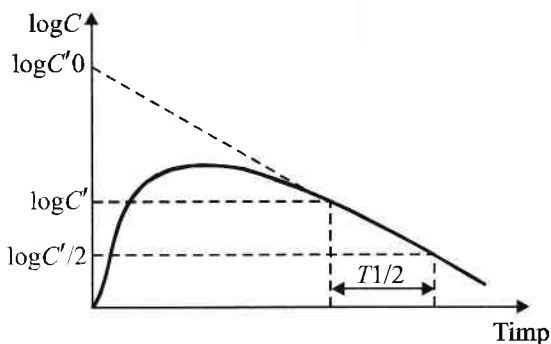


Fig. 2.2. Curba variației concentrațiilor plasmatice în timp, după administrare extravasculară (grafic semilogaritm); determinarea timpului de înjumătățire ($T1/2$).

Pe aceste curbe se pot determina respectiv următorii parametri:

- aria suprafeței de sub curbă (ASC), concentrația maximă ($C_{\max}$) și timpul necesar obținerii concentrației maxime ($t_{\max}$), timpul de înjumătățire $-T1/2$ (fig. 2.1 și fig. 2.2);
- timpul de debut al efectului (latența), efectul maxim, timpul efectului maxim, durata efectului;
- concentrația minimală eficientă ($C_{\min}$ sau CME), concentrația maximală eficientă ($C_{\max}$), concentrația medie eficientă (C_{ss}).

Determinarea ariei de sub curbă (ASC) (a se vedea și la cap. 3, punctul 3.6.2.2). ASC reprezintă cantitatea totală de substanță medicamentoasă din organism și se calculează ca sumă a trapezelor trasate sub curbă, între doi timpi de dozare, succesivi (fig. 2.3).

$$ASC_0^t = \sum \left[\frac{C_n + C_{n+1}}{2} (t_{n+1} - t_n) \right]$$

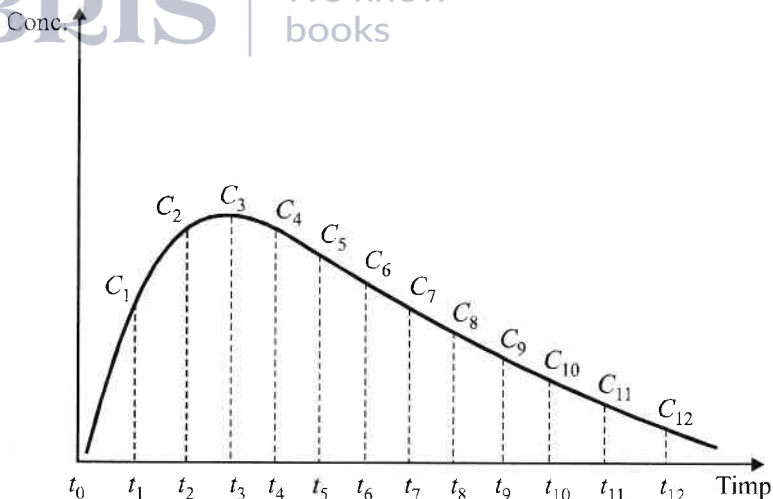


Fig. 2.3. Determinarea ariei de sub curbă (ASC).

Din punct de vedere al metodologiei de determinare, există trei tipuri de biodisponibilitate:

- absolută;
- relativă;
- relativă optimală.

2.1.2.1. Biodisponibilitatea absolută

Biodisponibilitatea absolută corespunde cantității de substanță activă care ajunge la locul de acțiune, în biofază.

Întrucât determinările în biofază sunt dificil de efectuat, biodisponibilitatea absolută se determină în plasmă, la nivelul circulației generale, arterială sau venoasă.

În consecință, biodisponibilitatea absolută corespunde fracțiunii de substanță activă, din forma farmaceutică de soluție apoasă, care după administrare ajunge în circulația sanguină generală.

Calea intraarterială este calea de referință absolută, cu biodisponibilitate maximă, întrucât substanța activă fiind introdusă direct în sângele circulației generale arteriale, etapa absorbției și primul pasaj (intestinal, hepatic și pulmonar) sunt depășite.

Dar calea intraarterială fiind o cale de administrare foarte rar utilizată în clinică, în mod obișnuit, calea intravenoasă este luată drept referință.

Biodisponibilitatea absolută se determină când se cercetează biodisponibilitatea unei substanțe active noi. Se compară biodisponibilitatea acestei substanțe, administrate în soluție apoasă pe diferite căi, cu biodisponibilitatea pe cale intravenoasă sau intraarterială (considerate căi de referință). Testările se efectuează pe același individ.

2.1.2.1.1. Estimarea globală a biodisponibilității absolute

Biodisponibilitatea absolută globală este calculată după formula:

$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.}} \text{ sau } F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.a.}},$$

unde: F = fracția de substanță activă absorbită *per os*,

ASC = aria de sub curbă;

$p.o.$ = *per os*;

$i.v.$ = intravenos;

$i.a.$ = intraarterial.

Dacă nu se poate utiliza aceeași doză pe ambele căi și dacă farmacocinetica substanței active este lineară, atunci formula se poate corecta cu dozele administrate, astfel:

$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.}} \times \frac{D_{i.v.}}{D_{p.o.}}, \text{ unde } D = \text{doza.}$$

Acest raport trebuie să fie cât mai aproape de 1. Se admit variații între 0,75 și 1.

Exemple

– Medicamente cu biodisponibilitate absolută foarte mare (90 – 100%) *per os*: litiu (antidepresiv), diazepam (tranchilizant), fenobarbital și fenitoină (antiepileptice), clonidină (antihipertensiv), sulfametoxazol (sulfamidă antimicrobiană), trimetoprim (chimioterapie antimicrobian), warfarină (anticoagulant), digitoxină (cardiotonic) (tabelul 2.1).

– Medicamente cu biodisponibilitate absolută redusă (25 – 50%) administrate *per os*: nifedipin și propranolol (antihipertensive), verapamil (antiaritmie), neostigmină (colinergic), oxacilină (antibiotic), morfină (analgezic).

Tabelul 2.1

Medicamente cu biodisponibilitate absolută, *per os*, foarte mare ($F > 90\%$)

Medicamente (Exemple)	Clasa chimică	F(%)
1	2	3
Amoxicilin	Penicilină	93 ± 10
Cefalexin	Cefalosporină	90 ± 9
Clordiazepoxid	Benzodiazepină tranchilizantă	100
Clorpropamid	Sulfamidă hipoglicemiantă	> 90
Clonidină	Imidazol antihipertensiv	100
Diazepam	Benzodiazepină tranchilizantă	100
Digitoxină	Glicozizi cardiotonici	> 90
Indometacin	Acid carboxilic heterociclic (AINS)	98