

LBRIS

We know  
books

Dr. **OANA ANDREIA COMAN**

Profesor universitar

Disciplina de Farmacologie și Farmacoterapie  
UMF „Carol Davila“, București

# **FARMACOLOGIE**

**pentru**

**ASISTENȚI MEDICALI**

**și**

**BALNEO-FIZIOKINETOTERAPEUȚI**



EDITURA MEDICALĂ  
București, 2023

## CUPRINS

<b>PREFAȚĂ</b> .....	5
<b>I. Farmacologie generală</b> .....	9
I.1. Farmacocinetică generală .....	9
I.2. Farmacodinamie generală.....	15
I.3. Farmacotoxicologie generală .....	21
I.4. Medicamentele la femeia însărcinată și efectele lor asupra produsului de concepție.....	27
I.5. Utilizarea medicamentelor pe parcursul alăptării .....	32
I.6. Medicamentele la copii.....	33
I.7. Medicamentele la vârstnici .....	36
I.8. Elemente de farmacologie clinică.....	39
<b>II. Farmacologia sistemului nervos vegetativ</b> .....	49
II.1. Sistemul colinergic .....	49
II.2. Sistemul adrenergic.....	55
<b>III. Farmacologia sistemului nervos central</b> .....	61
III.1. Anestezicele generale .....	61
III.2. Anestezicele locale.....	63
III.3. Sedativele, hipnoticele și anxioliticele .....	66
III.4. Antipsihoticele .....	71
III.5. Antidepresivele .....	73
III.6. Antiparkinsonienele .....	75
III.7. Anticonvulsivantele.....	77
III.8. Miorelaxantele .....	79
III.9. Alte medicamente psihoactive .....	80
III.10. Analgezicele opioide .....	82
<b>IV. Influențarea sistemului autacoid și a funcției hormonale</b> .....	89
IV.1. Histamina și antihistaminicele.....	89
IV.2. Glucocorticoizii.....	91
IV.3. Preparatele de insulină .....	97
IV.4. Antidiabeticele orale.....	99
IV.5. Prolactina și bromocriptina .....	101
IV.6. Hormonii sexuali .....	102
IV.7. Contraceptivele hormonale sistemice.....	106
<b>V. Medicația metabolică</b> .....	107
V.1. Calciul și fosfații .....	107
V.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase .....	108
V.3. Medicația osteoporozei .....	112
V.4. Vitaminele și mineralele .....	114

<b>VI. Medicația antiinflamatoare și antireumatică</b> .....	123
VI.1. Analgezicele, antipireticele și antiinflamatoarele nesteroidiene .....	123
VI.2. Medicamente cu acțiune specifică în poliartrita reumatoidă .....	132
VI.3. Medicația antigutoasă .....	134
VI.4. Medicația bolilor articulare degenerative .....	135
<b>VII. Medicația aparatului cardiovascular și renal</b> .....	139
VII.1. Medicația insuficienței cardiace .....	139
VII.2. Antiaritmicele .....	142
VII.3. Antianginoasele .....	145
VII.4. Antihipertensivele și diureticele .....	148
VII.5. Tratamentul reacțiilor anafilactice .....	155
VII.6. Soluțiile saline, substituenții de plasmă și alte substanțe cu acțiune coloid-osmotică .....	157
<b>VIII. Medicația aparatului respirator</b> .....	163
VIII.1. Antiastmaticile .....	163
VIII.2. Antitusivele și expectorantele .....	168
<b>IX. Medicația aparatului digestiv</b> .....	171
IX.1. Antiulceroasele .....	171
IX.2. Prokineticele .....	173
IX.3. Antispasticele .....	174
IX.4. Antivomitivile .....	175
IX.5. Antidiareicele .....	176
IX.6. Laxativele și purgativele .....	177
<b>X. Medicația sângelui</b> .....	181
X.1. Antianemicele .....	181
X.2. Antitromboticele .....	184
X.3. Hemostaticele .....	187
X.4. Medicația hipolipemiantă .....	188
<b>XI. Medicația aparatului genito-urinar</b> .....	191
XI.1. Ocitocicele .....	191
XI.2. Tocoliticele .....	195
XI.3. Medicamentele utilizate în boli ale vezicii urinare .....	196
XI.4. Medicația disfuncției erectile la bărbați .....	199
<b>XII. Noțiuni generale privind distrugerea fizică și chimică a micro- organismelor – dezinfectantele, antisepticele și sterilizantele</b> .....	201
<b>XIII. Chimioterapicele antimicrobiene și antivirale</b> .....	207
XIII.1. Chimioterapicele antibacteriene .....	207
XIII.2. Chimioterapicele active în tricomoniază și giardioză .....	225
XIII.3. Chimioterapicele antifungice .....	226
XIII.4. Chimioterapicele antivirale .....	230
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	235
<b>INDEX</b> .....	237

# I. FARMACOLOGIE GENERALĂ

## I.1. Farmacocinetică generală

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

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

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

**Transportul activ** se face cu ajutorul unei molecule transportatoare specifice care formează un complex cu medicamentul și îl trans-

portă de o parte în cealaltă a membranei. Trecerea se face cu consum de energie, chiar împotriva gradientului de concentrație și are un caracter saturabil, adică există un număr maxim de molecule care pot fi transportate.

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

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

Factorii care influențează absorbția medicamentelor țin pe de o parte de forma farmaceutică a medicamentului în sine, iar pe de altă parte de alți factori cum ar fi alimentele administrate concomitent. Acestea întârzie sau micșorează absorbția, așa cum sunt produsele lactate care formează chelați neabsorbabili cu tetracilinele sau cu sărurile de fier. Uneori administrarea imediat după mese este favorabilă pentru medicamentele iritante gastric, cum ar fi aspirina sau alte anti-inflamatorii – antireumatice.

În ceea ce privește forma farmaceutică, cel mai rapid și mai complet se absorb soluțiile și alte forme lichide (siropuri, poțiuni etc.). De aceea, uneori este recomandată dizolvarea comprimatelor în apă înainte de a fi administrate (ex. aspirina sau comprimatele efervescente). Există anumite capsule care eliberează lent substanța activă, prelungindu-i absorbția și implicit durata de acțiune. Ele se numesc „preparate retard” sau cu eliberare prelungită. Există și comprimate „retard” cu diverse structuri. Aceste comprimate fie prezintă în interior substanța activă în diferite învelișuri ale unui nucleu alcătuit tot din substanță activă, astfel

Încât aceasta se eliberează în etape succesive și asigură un efect prelungit; fie comprimatul este sub forma unui mozaic de granule, unele cu eliberare imediată a substanței active, de exemplu în stomac, altele cu eliberare mai tardivă a substanței active, în intestinul subțire, fapt ce le conferă un efect prelungit; alteori, substanța activă se găsește în ochiurile unei matrice inerte (care nu este compusă din medicament), din care se eliberează treptat substanța activă.

De reținut că astfel de forme farmaceutice (de multe ori semnalate în numele medicamentului sub forma unor expresii cum ar fi: „cu eliberare modificată“, „cu eliberare prelungită“, sau prescurtări de tip MR, SR) trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate în gură, divizate mecanic sau dizolvate în apă sau în alte lichide înainte de administrare.

Unele medicamente se aplică pe **mucoasa bucală** pentru efect local antiseptic, antibiotic, antiinflamator, sub formă de comprimate pentru supt, soluții, aerosoli buco-faringieni. Pe **cale sublinguală** se pot administra medicamente pentru a se obține un efect sistemic rapid și intens. Un exemplu binecunoscut este nitroglicerina care se administrează sub formă de comprimate sublinguale sau aerosoli bucali în crizele de angină pectorală.

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

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

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

Mult mai des se utilizează administrarea direct pe mucoase (nazală, bucală, rectală, vaginală) pentru acțiuni locale, de tip antiseptic, antimicrobial, antimicotic, antiinflamator, anestezic etc.

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

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

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

De asemenea, trecerea unei anumite substanțe de la mamă la embrion sau făt este condiționată de traversarea barierei fetoplacentare,

informație importantă pentru alegerea medicamentelor care se pot administra în timpul sarcinii (vezi capitolul I.4).

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

**Eliminarea** medicamentelor din organism se face, în majoritatea cazurilor, prin metabolizare hepatică și/sau excreție renală.

Procesul de metabolizare a medicamentelor se desfășoară, în principal, în ficat. Sunt interesate mai ales substanțele liposolubile, care pot pătrunde în hepatocit și care, în urma proceselor metabolizante se transformă în molecule mai polare, adică neliposolubile, care astfel se pot elimina renal. Prin metabolizare se realizează, de cele mai multe ori, bioinactivarea sau transformarea substanțelor active în substanțe inactive biologic. Sunt situații, mai rare însă, în care unele medicamente sunt inactive ca atare, ele necesitând activarea la nivel hepatic. Un exemplu este prednisonul, un derivat glucocorticoid care, fiind inactiv ca atare, necesită activare în ficat. Nu se poate administra local, pe tegumente sau mucoase, sau intraarticular, pentru efecte antiinflamatorii locale, deoarece este inactiv ca atare.

Principalele enzime care participă la metabolizarea medicamentelor aparțin complexului citocromului P450. Activitatea acestor enzime poate fi modificată, în sens stimulator sau inhibitor, de anumite medicamente. Se descrie fenomenul de **inducție enzimatică**, adică de stimulare a activității cu creșterea acțiunii metabolizante a acestor enzime. Multe medicamente au efect inductor enzimatic, dintre care sunt de menționat barbituricele (fenobarbitalul etc.), unele antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), rifampicina, spironolactona. Asocierea substanțelor inductoare enzimatică cu alte medicamente le stimulează acestora din urmă metabolizarea, le scade nivelul plasmatic și deci eficacitatea. Un exemplu în acest sens ar fi asocierea rifampicinei, utilizată ca antituberculos și nu numai, cu anticoncepționalele orale. Va rezulta, după mai multe zile de tratament combinat, o favorizare a metabolizării estrogenului din asociația estro-progestativă, cu risc de apariție a unei sarcini nedorite.

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

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

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

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

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

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

## I.2. Farmacodinamie generală

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

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

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

Efectul unei substanțe asupra unui sistem biologic este dependent de doză (fig. I.2.1). Se poate astfel stabili o **relație doză-efect** în care efectul este cu atât mai intens cu cât doza este mai mare, până când se obține un efect maxim. Acesta reprezintă de fapt intensitatea de acțiune a unui medicament. Dacă se reprezintă semilogaritmically relația doză-efect se va obține o curbă sigmoidă (fig. I.2.2) în care se poate figura **intensitatea de acțiune** a unui medicament prin proiecția pe ordonată a înălțimii curbei.

Tot pe această curbă se poate obține **valoarea DE<sub>50</sub>**, care reprezintă doza ce produce jumătate (50%) din efectul maxim al substanței respective.

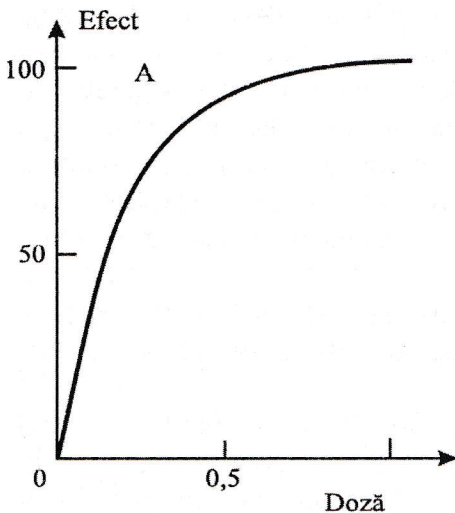


Fig. I.2.1. Curba doză - efect al unei substanțe medicamentoase.

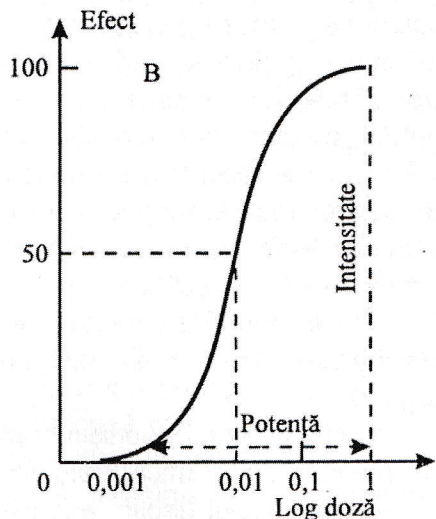


Fig. I.2.2. Curba sigmoidă log (doză-efect) al unei substanțe medicamentoase.

Un alt parametru care se descrie pentru un medicament este **potența**, care reprezintă de fapt domeniul dozelor sale eficace, fiind figurată prin proiecția curbei pe abscisă. Potența unui medicament este cu atât mai mare cu cât sunt necesare doze mai mici pentru a obține un anumit efect. Cu alte cuvinte, medicamentele potente vor putea atinge o intensitate maximă de acțiune la doze mai mici decât altele.

În general, există medicamente care au aceeași intensitate de acțiune (curbele lor sigmoide doză-efect ating aceleași valori maxime), dar au potențe diferite (sunt active în doze diferite). Aceste medicamente se deosebesc de fapt prin afinitatea lor pentru **receptorii farmacologici**. Aceștia sunt molecule endogene (macromolecule proteice) care leagă în mod specific anumite substanțe active cu care formează complexe. Formarea acestor complexe este posibilă datorită existenței pe suprafața macromoleculi receptoare a unui situs receptor pe care se poate lega stereospecific molecula endogenă sau exogenă. Capacitatea unui medicament de a se lega specific de un receptor reprezintă afinitate și este esențială pentru formarea complexului medicament-receptor. Legăturile sunt în majoritatea cazurilor labile, ceea ce permite medicamentului să se lege și să se desfacă de pe receptori foarte repede. Substanțele care se fixează pe receptori se comportă diferit. Unele se cuplează cu receptorii, adică au **afinitate** pentru aceștia și îi activează, producând un efect farmacologic. Această activare semnifică existența unei **activități intrinseci**. Substanțele care au afinitate și activitate intrinsecă se numesc **agoniste** ale receptorilor farmacologici. Alte substanțe se fixează pe receptori, deci au afinitate, dar nu îi acționează, adică nu au activitate intrinsecă. Acestea sunt **antagoniste** sau **blo-cante**. Dacă două substanțe au afinitate pentru aceeași populație de receptori, ele intră în competiție între ele pentru sediul de legare de pe macromolecula receptoare. În această competiție „învinge” substanța a cărei concentrație și respectiv afinitate pentru receptorul respectiv este mai mare. Astfel se poate antagoniza acțiunea unui medicament sau bloca un eventual efect toxic.

Există și o altă categorie de substanțe agoniste, și anume **agoniștii parțiali**, care la doze mici au efect agonist, iar la doze mari efect antagonist.

Comparativ cu agoniștii deplini, agoniștii parțiali produc un efect de o intensitate mai mică, datorită unei activități intrinseci mai mici. În prezența agonistului deplin, agonistul parțial poate avea un efect antagonist.

Receptorii farmacologici sunt macromolecule proteice cu structuri morfofuncționale diverse, fiind localizați fie în membrana celulară – receptori membranari, fie intracelular – în citoplasmă și respectiv în nucleu. În general, macromoleculele receptoare sunt de 4 tipuri structurale: receptori - canale ionice, receptori enzimatici, receptori cuplați cu proteinele G (receptori în serpentină) și receptori nucleari.

*Receptorii canale ionice* sunt structuri transmembranare de tip polipeptidic care străbat structura lipidică a membranei de 4 sau 5 ori și includ sau mărginesc un canal ionic (de sodiu, potasiu, calciu, clor etc.). Exemple de astfel de receptori sunt: receptorul colinergic nicotinic pentru acetilcolină, care este un canal pentru sodiu, sau receptorul GABA care include un canal pentru clor. Acționarea situsurilor de legare ale canalului determină în general deschiderea acestuia, cu depolarizare și excitație prin pătrunderea ionilor respectivi. Uneori poate apărea chiar hiperpolarizare și inhibiție (cum se întâmplă pentru canalele de clor sau de potasiu) sau chiar închiderea canalului, cu blocarea transmisiei impulsului. Perioada de latență de la fixarea agonistului pe un canal ionic până la răspunsul celular este foarte scurt (de ordinul milisecundelor), de aceea medicamentele care acționează pe astfel de receptori au efect rapid.

*Receptorii enzimatici* sunt polipeptide constituite dintr-un situs receptor extracelular și dintr-o porțiune intracelulară – citoplasmatică, cu funcție enzimatică. Fixarea agonistului, în general o moleculă hormonală, pe situsul receptor extracelular determină modificări sterice în conformația receptorului, cu activarea proprietăților enzimactice ale porțiunii intracelulare și declanșarea de efecte metabolice și funcționale. Astfel de receptori enzimatici sunt descriși pentru insulină, EGF (factorul de creștere a epidermului), PDGF (factorul de creștere derivat din plachete) etc.

*Receptorii cuplați cu proteinele G* aparțin familiei „receptorilor în serpentină” și sunt denumiți astfel deoarece lanțul polipeptidic al receptorului traversează membrana celulară și formează 7 segmente transmembranare. Situsul de legare al medicamentului se află de obicei pe porțiunea extracelulară în zona segmentului III transmembranar, iar pe ansa a 3-a intracelulară interacționează cu proteinele G. Prin activarea situsului receptor extracelular se produc modificări conformaționale cu activarea proteinelor G, a căror funcție este dependentă de GTP. Activarea acestor proteine declanșează o amplificare a efectului generat de stimularea receptorului, ea acționând prin modificarea activității unui element efector, care poate fi o enzimă sau un canal ionic. Există mai multe tipuri de proteine G, în funcție de enzimele a căror funcție o influențează. Proteinele Gs și Gi modifică funcția adenilatcicla-

zei (Gs o stimulează, iar Gi o inhibă). Proteinele Gq stimulează activitatea fosfolipazei C. Aceste enzime, la rândul lor, acționează asupra unor metaboliți cu funcții importante la nivel celular și anume sistemul adenzinmonofosfatului ciclic (AMPc) și respectiv al inozitoltrifosfatului ( $IP_3$ ), care funcționează ca adevărați mesageri secunzi, deoarece mesagerii primi sunt de fapt moleculele de medicament care acționează pe receptori.

Adenilatciclaza este o enzimă intracelulară care catalizează transformarea adenzintrifosfatului (ATP) în adenzinmonofosfat ciclic (AMPc), care ulterior este metabolizat în adenzinmonofosfat (AMP) de către fosfodiesterază. AMPc este un mesager secund care activează unele proteinkinaze intracelulare care, la rândul lor, declanșează procese de fosforilare cu apariția unui răspuns celular specific (fig. 1.2.3).

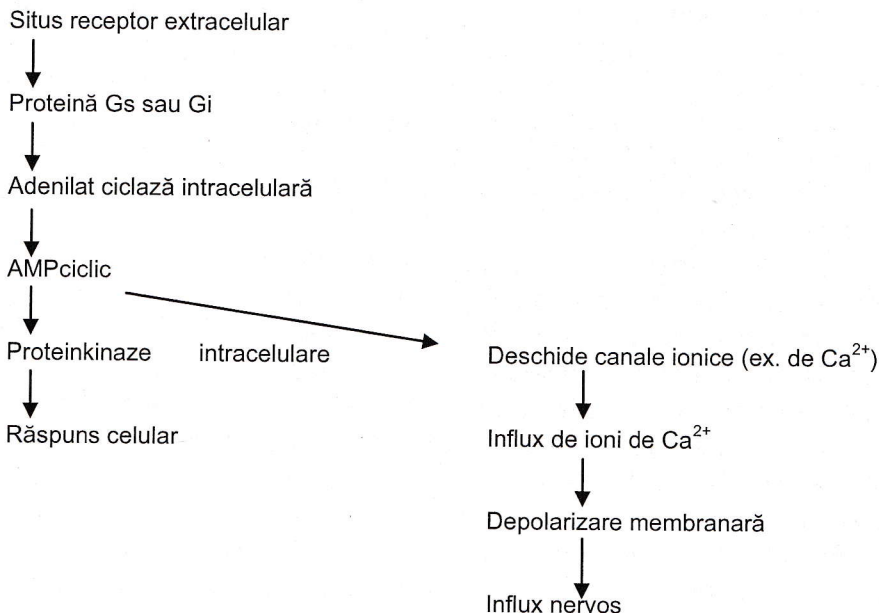


Fig. 1.2.3. Secvența răspunsurilor la activarea receptorilor cuplați cu proteine G care folosesc ca mesager secund AMP-ul ciclic.

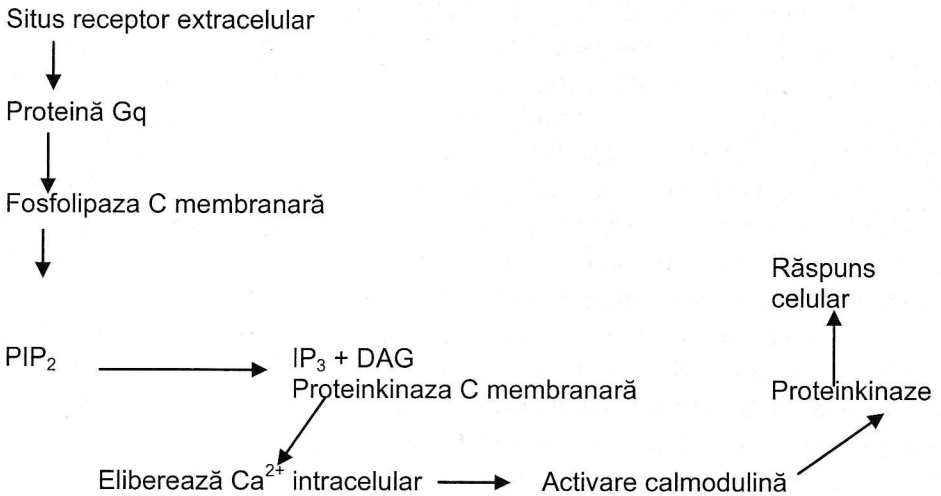
**Fosfolipaza C** este o enzimă membranară care hidrolizează fosfatidil-inozitol-difosfatul ( $PIP_2$ ) în inozitoltrifosfat ( $IP_3$ ) și diacilglicerol (DAG), care reprezintă un alt sistem mesager secund.  $IP_3$  eliberează calciul din depozitele intracelulare, cu activarea consecutivă a calmodulinei și ulterior a unor proteinkinaze, cu apariția unui răspuns celular specific (fig. 1.2.4).

Latența de acțiune a medicamentului ca și a substanțelor endogene care acționează prin intermediul receptorilor cuplați cu pro-

teinele G este mai lungă (de ordinul secundelor) datorită etapelor de activare în cascadă a multiplelor enzime și ioni implicați în declanșarea răspunsului celular.

Dintre receptorii cuplați cu proteinele G sunt de menționat receptorii adrenergici, muscarinici, serotoninergici, histaminergici etc.

A patra categorie de receptori aparține familiei receptorilor nucleari care au de fapt o componentă citoplasmatică efectoar/e pe care se află situsul receptor pentru medicamente sau hormoni endogeni (hormoni steroidieni, tiroidieni etc.). Complexul agonist-receptor este transportat activ în nucleu, unde interacționează cu ADN-ul, influențând sinteza de ARN mesager (în sens pozitiv sau negativ), cu modificarea sintezei unor proteine enzimatică și declanșarea unui efect farmacologic. Datorită complexității fenomenelor implicate, latența efectului medicamentelor care acționează prin intermediul receptorilor nucleari este foarte mare, de ordinul a minim 2 ore.



**Fig. 1.2.4.** Secvența răspunsurilor la activarea receptorilor cuplați cu proteine G ce folosesc ca mesageri secunzi inozitoltrifosfatul (IP<sub>3</sub>) și diacilglicerolul (DAG); PIP<sub>2</sub> – fosfatidil-inozitol-difosfat.

În același timp, durata efectului lor este în general mare, chiar și după eliminarea medicamentului din plasmă, datorită continuării acțiunii proteinelor enzimatică sintetizate sub influența respectivei substanțe active.

În general, acționarea receptorilor de către medicamente declanșează o succesiune de evenimente cu rol amplificator, fapt ce determină în final un răspuns celular corespunzător. Acționarea receptorilor mai