

Prof. Dr. **AURELIA NICOLETA CRISTEA**

Membră a Academiei de Științe Medicale

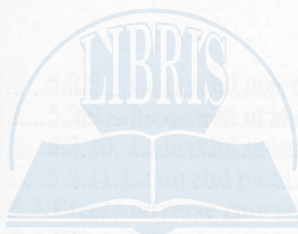
Catedra de Farmacologie și de Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București

FARMACOLOGIE GENERALĂ

Ediția a II-a
revizuită și adăugită



EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, R.A.



CUPRINS

Prefață la ediția I.....	17
Prefață la ediția a II-a.....	19
1. FARMACOLOGIE GENERALĂ. NOȚIUNI INTRODUCATIVE.....	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. Distribuția medicamentelor în organism.....	95
3.3.1. Transportul medicamentelor în sânge.....	96
3.3.2. Difuzarea medicamentelor în țesuturi.....	103
3.3.3. Distribuția 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 metaboliți.....	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 FARMACOFARMACOLOGIE (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

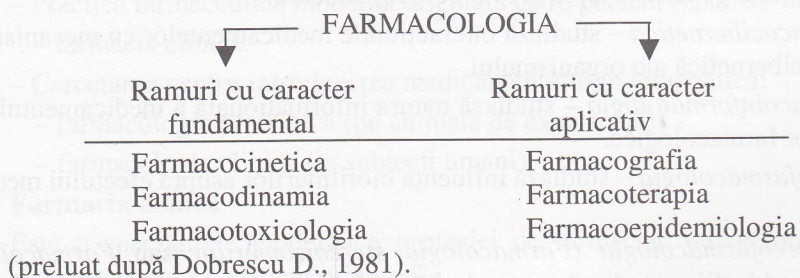
– Medicament (definiția O.M.S.) – este o substanță sau un produs destinat sau utilizat pentru studierea sau modificarea unui sistem fiziologic sau a unei stări patologice, în interesul subiectului căruia i se administrează.

– 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].



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 amestecătură racemică a unui medicament, precum și consecințele biofarmaceutice și farmacoterapeutice derivate.

Gerontofarmacologia – studiază particularitățile farmacologice la indivizii vârstnici.

1.2. ȘTIINȚA DE GRANIȚĂ CU FARMACOLOGIA

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

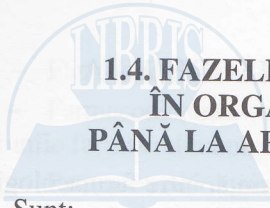
Sunt următoarele:

- 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:

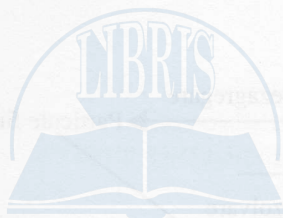
- absorbția;
- distribuirea;
- epurarea.

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 plasmatică.
- 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**

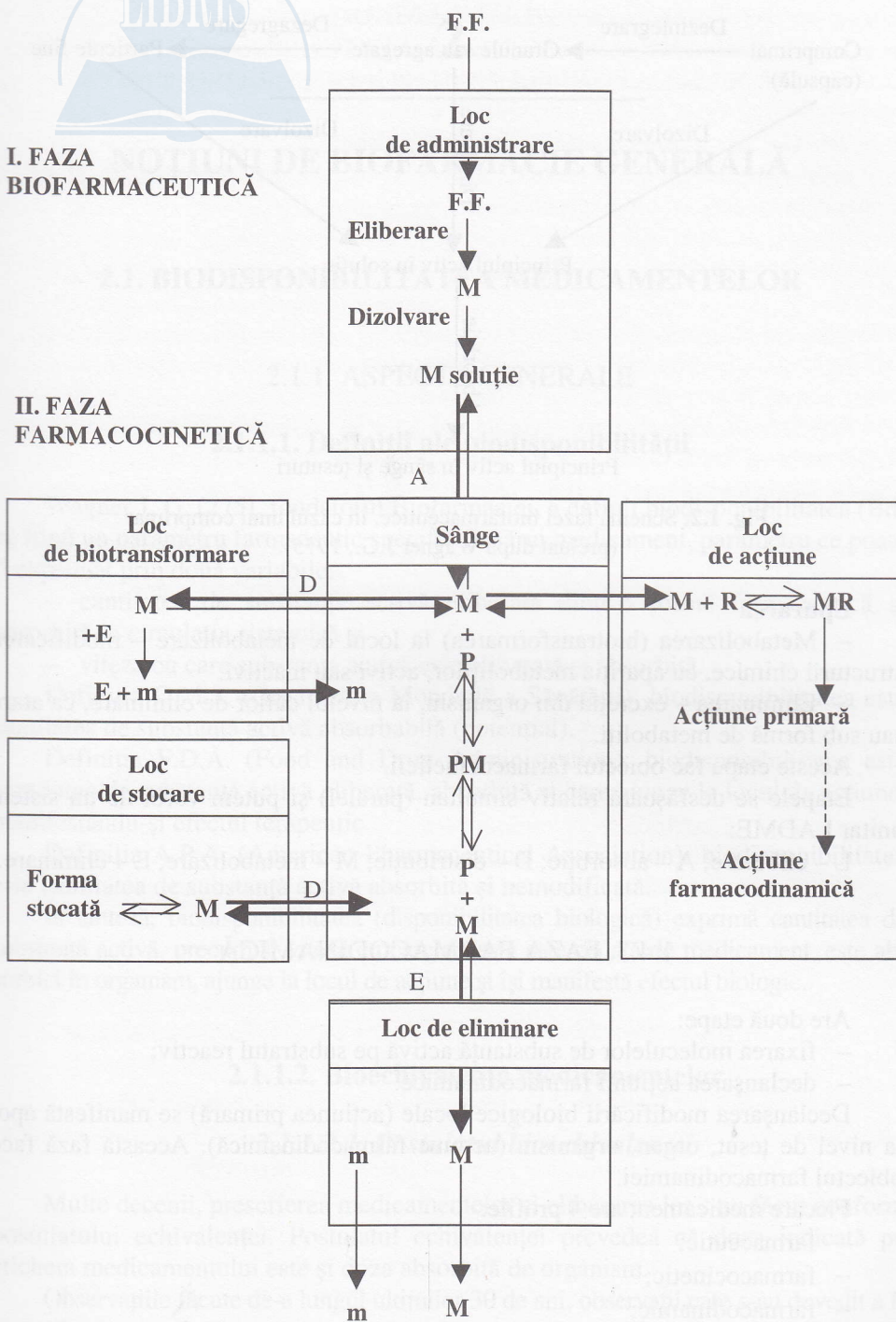


Fig. 1.1. Fazele și etapele evoluției medicamentului în organism.

Exemple de funcții chimice biotransformate prin fiecare tip de conjugare, în stadiul II, sunt date în tabelul 3.37.

Tabelul 3.37

Tipuri de funcții chimice biotransformate în stadiul II

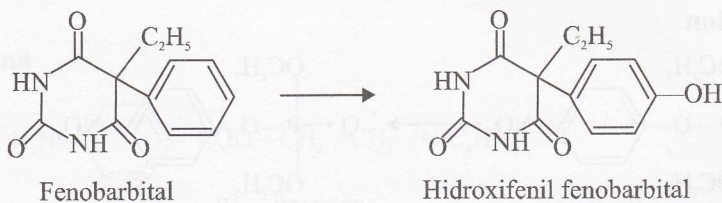
Reacția de conjugare	Tipul de funcție chimică
Glucuronoconjugare	alcooli, fenoli, glicozizi cardiotonici, hidroxil amine, sulfonamide, acizi carboxilici
Sulfat conjugare	alcooli, fenoli, steroizi, amine aromatice, sulfonamide
Acetilare	p-aminosulfonamide, hidrazine, amine
Metilări -O-, -S-, -N-	fenoli, amine, catecolamine
Glicin conjugare	acizi carboxilici
Glutation conjugare	hidroxilamine, nitroderivați, epoxizi (detoxifiere)
Glutamin conjugare	acizi carboxilici, (acizi fenil acetici, acizi indol acetici etc.)

Exemple de structuri chimice medicamentoase, biotransformate prin reacțiile biochimice din stadiul I, sunt prezentate în figura 3.9.

Exemple de structuri chimice medicamentoase, biotransformate prin reacțiile de conjugare din stadiul II, sunt prezentate în figura 3.10.

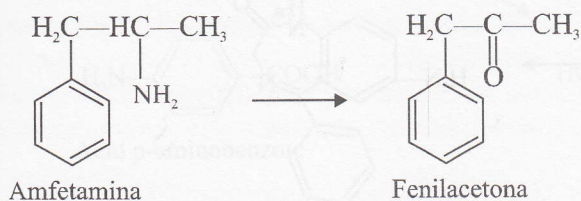
a) Hidroxilare aromatică

Fenobarbital



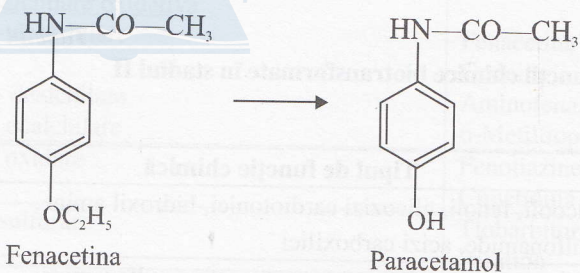
b) Dezaminare oxidativă

Amfetamină



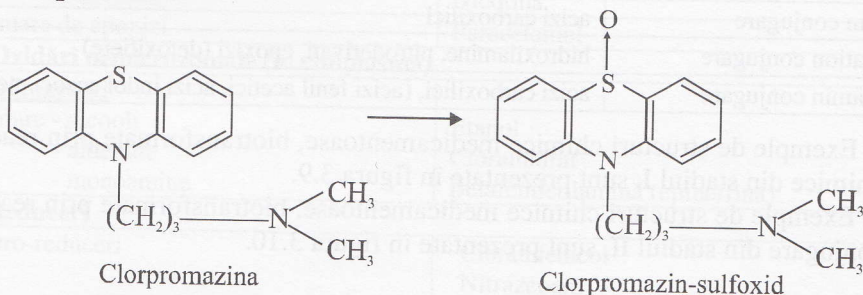
c) O-dealchilare

Fenacetină



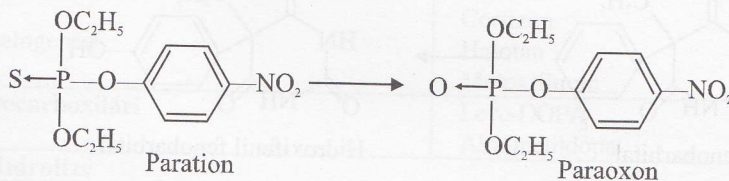
d) S-oxidare

Clorpromazină



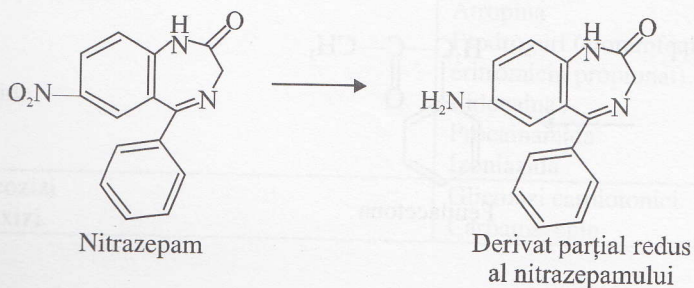
e) Desulfurare

Paration



f) Nitroreducere

Nitrazepam



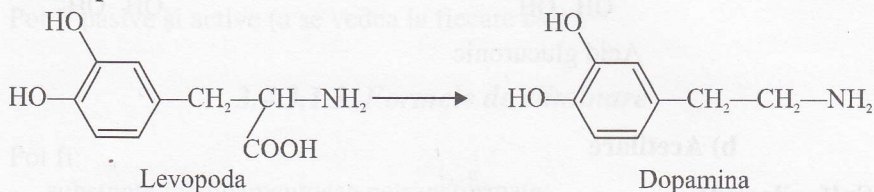
g) Carbonil reducere

Cloral hidrat



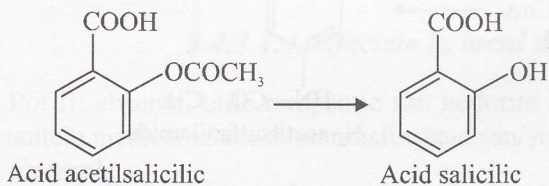
h) Decarboxilare

Levodopa



i) Hidroliză

Acid acetilsalicilic



Procaină

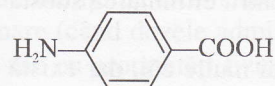
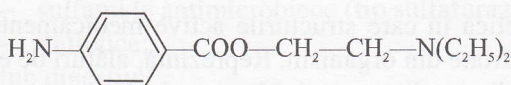


Fig. 3.9. Exemple de medicamente biotransformate în etapa I.

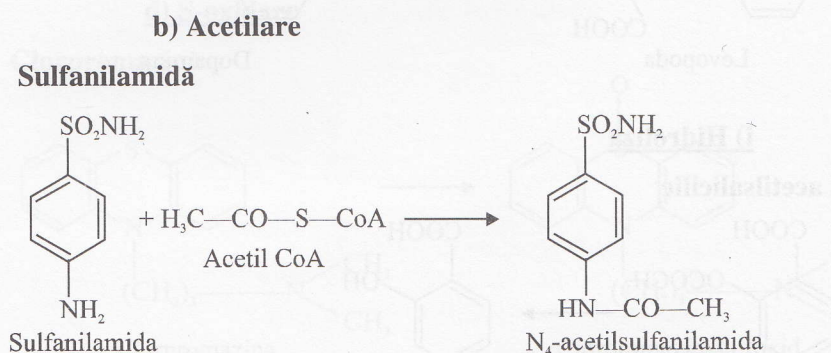
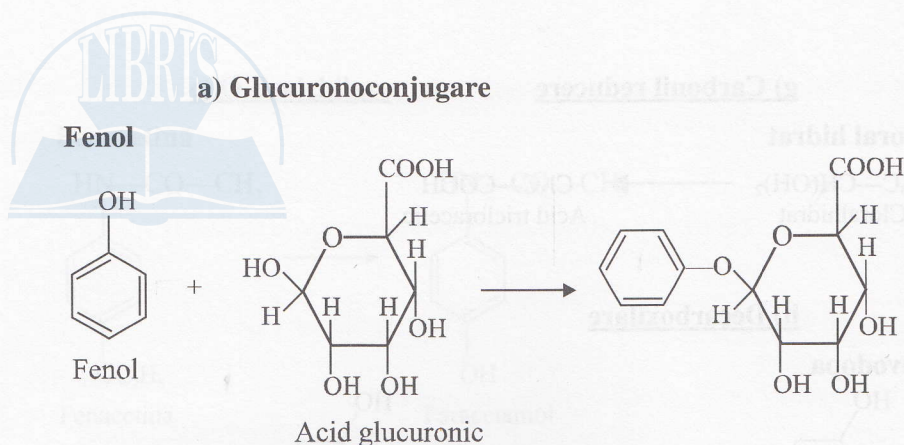


Fig. 3.10. Exemple de medicamente biotransformate în etapa II.

3.4.3. ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Este etapa farmacocinetică în care structurile active medicamentoase și metaboliții acestora sunt îndepărtate din organism. Reprezintă, alături de etapa de metabolizare, etapa de „epurare” a medicamentului în organism.

3.4.3.1. Aspecte generale

3.4.3.1.1. Căile de eliminare

Sunt căile fiziologice utilizate de organism pentru eliminarea substanțelor nocive sau inutile provenite din procesele metabolice.

Medicamentele se pot elimina simultan pe mai multe căi, dar există o cale de eliminare predominantă, selectivă, pentru fiecare substanță.

Căile fiziologice de eliminare sunt:

- renală, de elecție pentru substanțele hidrosolubile absorbite;
- digestivă, de elecție pentru substanțe neabsorbabile, administrate pe cale orală;

- respiratorie, de elecție pentru substanțele gazoase și volatile;
- cutanată, pentru substanțele volatile și lipofile;
- prin secreții, corespunzător mecanismelor specifice de secreție: lacrimi; salivă; secreție biliară; secreție lactată.

3.4.3.1.2. Mecanisme de eliminare

Sunt cele fiziologice, specifice fiecărei căi (aceleași care intervin pentru excreția produselor de metabolism).

Pot fi pasive și active (a se vedea la fiecare cale).

3.4.3.1.3. Formele de eliminare

Pot fi:

- substanțe medicamentoase netransformate;
- metaboliți.

Concentrațiile sunt în funcție de: structura chimică, doză, ritm de administrare, mecanismele de biotransformare implicate, specie, individ.

3.4.3.1.4. Efectele la locul de eliminare

Pot fi: absente, utile terapeutic sau nedorite (adverse). Ele pot fi produse de substanțele medicamentoase netransformate sau/și de metaboliți.

Exemple

– Substanțe medicamentoase netransformate, active farmacodinamic la nivelul căii de eliminare și utilizate în terapeutică pentru efectul la nivelul căii de eliminare:

- rinichi:
 - antibiotice și chimioterapice;
 - sulfamide antimicrobiene (tip sulfafurazol);
 - diuretice;
- tub digestiv:
 - purgative (ulei de parafină, sulfat de magneziu);
 - antihelmintice;
 - sulfamidele intestinale (tip ftalilsulfatazol);
 - antibioticele eliminate prin bilă (tetraciclină, rifampicină), în infecțiile biliare;
- glande bronșice: expectorante (benzoat de sodiu, ioduri, săruri de amoniu).

– Substanțe medicamentoase netransformate, cu efecte toxice la nivelul căii de eliminare (când dozele administrate sunt mari; în cazul substanțelor cu anumite structuri sau cu proprietăți fizico-chimice care le permit acumularea la nivelul căii de eliminare; în insuficiența funcțională a căii de eliminare):

- rinichi:
 - uleiurile eterice și diureticele mercuriale sunt iritante;
 - antibioticele aminoglicozide sunt nefrotoxice;