

C. BIOTRANSFORMARILE MEDICAMENTELOR (METABOLIZAREA)

Transformările metabolice suferite de majoritatea medicamentelor în organism se datoresc activității unor sisteme enzimatică; numai un număr mic de medicamente se elimină ca atare. În urma metabolizării pot rezulta inactivări, detoxificări parțiale sau totale, chiar toxice.

Locul transformărilor metabolice: la locul de administrare (tub digestiv, sînge), la locul unde își exercită acțiunea medicamentului sau la locul de eliminare. Medicamentele pot suferi transformări în toate țesuturile, dar o importanță deosebită o au: ficatul, rinichiul și splina. Insuficiența funcțională a organelor esențiale pentru desfășurarea proceselor metabolice poate duce la acumularea medicamentelor și, în consecință, la apariția efectelor toxice.

Transformările suferite de medicamente condiționează în bună parte: acțiunea farmacodinamică, indicațiile terapeutice, explică apariția unor efecte secundare nedorite, toxice, acumulări etc.

Tipurile de transformări metabolice: oxidarea, hidroxilarea, hidroliza, reducerea, conjugările, sulfoconjugarea, glicuroconjugarea, glicocoloconjugarea, acetilarea, metilarea, mercaptarea.

Metabolizarea medicamentelor poate varia în funcție de specie animală, ca urmare a diferențelor calitative și cantitative privind sistemele enzimatic responsabile (fePURELE, comparativ cu omul, este mult mai puțin sensibil la acțiunea atropinei, poate mânca frunze de beladonă, datorită prezenței în cantitate mare a enzimei atropinesteraza).

D. ELIMINAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

Medicamentele pătrunse în organism se pot elimina ca atare (în număr mic), sau după ce au suferit diferite transformări metabolice.

Căile de eliminare:

Calea renală. În mod normal se elimină la acest nivel toate substanțele hidrosolubile, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară (sau prin ambele fenomene).

Calea pulmonară. Este calea de elecție pentru eliminarea substanțelor gazoase și volatile care difuzează la nivel alveolar. Prin secrețiile bronșice se pot elimina: iodurile, benzoații, derivații de amoniu, cu producerea unor efecte locale de mărire și fluidificare a secreției bronșice (utilizate în scop expectorant).

Calea digestivă, în cavitatea bucală eliminarea se face prin secreția salivară (sărurile de Hg, Bi, Pb, ioduri, alenloizi etc.). Unele

metale dau naștere la sulfuri insolubile care în condiții nesatisfăcătoare de igrină precipită pe coxetul dinților, formind așa-numitul lizereu gingival de culoare variabilă (după metal).

În cavitatea gastrică, prin secreția glandelor gastrice se elimină bromul, iodul, morfina și derivații săi. De aceea, în cazul unei intoxicații cu morfina, pe orice cale s-ar fi administrat, se fac spălături i stomacale, morfina fiind excretată în proporție de 40—90%.

La nivel intestinal se elimină toate substanțele insolubile administrate oral, care nu se absorb în tubul digestiv (cărbone, carbonat de calciu etc.), inclusiv cele solubile, dar neabsorbabile (sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu etc.) și alte substanțe care după ce ajung în circulația generală revin în intestin prin secreția biliară (circulația enterohepatică) și prin secreția glandelor intestinale gros (purgativele antrachinonice, metale grele, morfina). Eliminarea definitivă se face prin fecale.

Calca cutanată. Pielea are o importantă funcție de eliminare. Completează eliminarea renală; în cazul unei insuficiențe renale i se poate substitui. Eliminarea se face la nivelul glandelor sudoripare pentru: arsen, ioduri, bromuri, metale grele, uleiuri volatile, eter, produse de metabolism (uree, acid uric), vitaminele B₁, B₂, E. La nivelul părului și al unghiilor se acumulează arsenul.

Glandele mamare. Reprezintă o cale de eliminare cu o deosebită importanță în perioada de lactație. Prin secreția lăctată se pot elimina substanțe care modifică gustul și mirosul laptelui, opresc activitatea glandelor mamare sau produc efecte toxice asupra sugarului (iodurile, alcoolul, morfina, barbituricele etc.).

Glandele lacrimale. Prin secreția lacrimală se elimină unele substanțe (iodurile, arsenul, mercurul, bromurile, unele antibiotice etc.), care, în unele cazuri, produc fenomene iritative, alteleori — efecte terapeutice la nivelul globului ocular.

EFECTELE MEDICAMENTELOR 2

A. MODALITĂȚILE ȘI LOCURILE DE ACȚIUNE

Modificările determinate de medicament în organism se numesc *acțiuni* sau *efecte farmacodinamice*; ele reprezintă răspunsul organismului la stimulul medicamentos. Acțiunea unui medicament în funcție de locul unde se produce poate fi locală sau generală; iar după tipul de acțiune (efectele care predomină), este considerată principală sau secundară.

Acțiunea locală se manifestă acolo unde se aplică medicamentul (medicamentele topice).

Acțiunea generală sau la distanță devine evidentă după absorbția medicamentului și este consecința diferitelor modificări produse de substanțele administrate asupra unor țesuturi, organe, aparate, sisteme.

Primul răspuns pe care numai anumite celule îl dau la contactul cu medicamentul administrat în doze minime) constituie *acțiunea selectivă (electivă)*, considerată ca o preferință a unui grup specific de celule receptoare, restul celulelor rămânând indiferente la prezența medicamentului. Citeva exemple: cofeina are acțiune selectivă excitantă la nivelul scoarței cerebrale, stimulează funcțiile superioare psihice, motorii și senzitivosenzoriale; apare un flux de idei mai limpede, mai rapid, dispar somnul și starea de oboseală; glicozizii digitali au acțiune selectivă pentru fibra miocardului, careia îi cresc forța de contracție (efect util în insuficiența cardiacă congestivă) etc.

Acțiunea principală (primară) este caracteristică sau predominantă pentru medicament; de exemplu, acțiunea excitantă (cofeina) sau inhibantă (bromurile) a S.N.C., tonocardiacă (glicozizii digitali) etc.

Acțiunea secundară sau *efectele secundare* apar în urma unor modificări funcționale, mai mult sau mai puțin evidente, produse de medicament în organism, și depind de doză și individ. Efectele secundare pot fi determinate de: acțiunea principală, de exemplu, glicozizii digitali crescând forța de contracție a miocardului (acțiune principală), circulația sanguină se intensifică, țesuturile sînt mai bine oxigenate, ceea ce va restabili diureza normală (acțiune secundară); extinderea *acțiunii* medicamentului asupra mai multor țesuturi, organe, aparate, sisteme, cum este cofeina, care

mai produce și bronhodilatație, stimularea activității cardiace, creșterea diurezelor, efecte analgezice. Uneori efectele secundare sînt utile terapeutic, alteori, nedorite (*efecte adverse*).

Răspunsul celulelor venite în contact cu medicamentul este net limitat de funcțiile lor specifice. Medicamentul nu creează funcții noi celulei, ci numai stimulează sau inhibă activitatea specifică celulei. Gradul de stimulare sau de inhibare este dirijat prin dozare. Administrînd o substanță inhibitoare a S.N.C. (fenobarbital), cînd doza, se obține sedafie → somnolență → somn profund → anestezie generală (narcoză), care poate permite efectuarea unei intervenții chirurgicale. Invers, cu o substanță excitantă a S.N.C. (cofeina), mărînd treptat doza, se ajunge de la stimularea abia perceptibilă la convulsii accentuate.

Locuri de acțiune. Medicamentele își pot exercita acțiunea: la locul de administrare; în sînge; la locul de elecție; în altă parte decît organul care răspunde (efedrina stimulează respirația, intensifică circulația, crește tensiunea arterială prin acțiunea excitantă asupra centrilor respiratori și vasomotori din bulbul rahidian); la locul de eliminare (urotropina, albastrul de metilen, neoxazolul etc., utile în infecții urinare).

B. FACTORII PRINCIPALI CARE INFLUENȚEAZĂ ACȚIUNEA MEDICAMENTULUI

Activitatea medicamentului poate fi influențată de o serie de factori, unii dependenți de medicament (structură chimică, factori tehnologici etc.), alții care țin de mediu și de individ.

Structura chimică. Mici modificări în structura chimică a medicamentului determină efecte farmacodinamice variate sau inactivarea. De ea depinde cinetica medicamentului în organism și, în consecință, acțiunea farmacodinamică.

Calitatea medicamentului. Se referă la calitatea materiei prime, a formulării de către medic, a preparării (foarte importantă fiind biodisponibilitatea, deci cedarea substanței active din forma farmaceutică), a eliberării și a conservării.

Mediul extern (microclimat și macroclimat). *Microclimatul* este mediul ambiant în care trăiește individul acasă sau la locul de muncă (acțiunea unui medicament antireumatismal va fi frînată într-un mediu umed etc.). *Macroclimatul* este format din factorii climatici: temperatura, lumina, electricitatea, umiditatea, presiunea, care pot interfera acțiunea medicamentului în mod favorabil sau defavorabil, mai ales în anumite afecțiuni denumite meteorotrope, al căror studiu constituie *meteoropatologia* (unele afecțiuni reumatismale, articulară, musculare etc.).

Doza (v. cap. II) care, la rîndul ei, suferă influența următorilor factori : stările individuale obișnuite și cele temporare, calca de administrare, ritmul de eliminare, asociațiile medicamentoase.

Stările individuale obișnuite :

Virsta : în general, copiii reacționează mai puternic la medicamente comparativ cu adulții ; există chiar substanțe la care copiii au o deosebită sensibilitate, de aceea sînt contraindicate sub anumite vîrste (morfină la copilul sub 3 ani, cloramfenicolul la nou-născut, medicamentele bazate pe *Atropa belladonna* la copiii sub 5 ani etc.). Bătrînii au și ei un anumit grad de sensibilitate pentru unele medicamente, de aceea li se administrează $3/4-1/2$ din doza adultului.

Masa : raportul dintre masa corpului și cantitatea de medicament prescrisă determină concentrația care poate fi realizată în organism. Doza activă se poate calcula pe kilocorp. Excepție fac bolnavii care prezintă acumulări de lichide (edematoși), de grăsime (obezii).

Sexul : sensibilitatea femeilor la medicamente este explicată prin constituție, diferențele organice și particularitățile fiziologice care le creează periodic sau temporar funcții sau stări speciale (menstruație, graviditate, leuzie), cînd sînt deosebit de reactive la medicamente. În general, la femei se dau doze mai mici decît la bărbați.

Stările individuale temporare :

Digestia și postul (momentul administrării medicamentului) se referă la timp, dimineața sau seara, la masă, înainte de masă, după masă (v. cap. III).

Regimul alimentar, deoarece există afecțiuni și medicamente care impun o anumită alimentație fără de care nu se obține efectul terapeutic dorit, uneori apărînd reacții secundare nedorite (boala hipertensivă, reumatismală, hiperaciditatea gastrică etc., tratamentele medicamentoase care impun regim alimentar fără sarc deoarece favorizează producerea edemelor).

Munca și repausul : oboseala crește toxicitatea medicamentelor. **Anumite perioade fiziologice :** menstruația, sarcina, lactația accentuează sensibilitatea femeii la medicamente.

Factorul psihic, a cărui importanță a fost demonstrată asigurînd un bolnav că primește medicamentul prescris, dar, în realitate i s-a administrat un preparat „placebo” (din substanțe inactice farmaco-dinamice, asemănător ca prezentare ; s-a constatat apariția efectelor caracteristice medicamentului activ (efect placebo).

Calea de administrare :

Intensitatea acțiunii unui medicament administrat în doze egale crește de la calea orală la cea subcutanată → intramusculară → in-

travenoasă (cea mai puternică). Unele substanțe pot avea chiar acțiuni diferite (după calea de administrare : sulfatul de magneziu per os este purgativ, iar parenteral deprimă sistemul nervos central).

Ritmul de eliminare și fenomenul de acumulare :

Un dezechilibru între absorbție și ritmul de eliminare în timpul unor administrări repetate duce la fenomenul de acumulare, manifestat prin apariția unor efecte intense, sau a pericolului de intoxicație și care poate avea drept cauze : *eliminarea mai lentă decît absorbția* (consecință unei insuficiențe funcționale a organului de eliminare (un blocaj renal) sau urmarea unei acțiuni selective cu fixare greu reversibilă (glicozizi digitali) acumulăți la nivelul miocardului) ; *absorbția defectuoasă* care va determina o acumulare pe suprafața absorbantă (datorată fie unor forme farmaceutice : pilule, comprimate, drajeuri, cu dezagregare necorespunzătoare, fie unei alterări pasagere a funcției absorbante) ; în ambele situații, la un moment dat, se poate produce o absorbție în masă (mai multe doze), urmată de efecte evidente de supradoză.

Asociațiile medicamentoase :

Asocierea substanțelor active prezintă consecințe practice cu importanță deosebită medicală și farmaceutică.

Asociațiile medicamentoase indifferente se formează prin gruparea unor substanțe active care nu își pot modifica efectele caracteristice.

Asociațiile medicamentoase atenuante, cînd una din substanțele asociate diminuează sau combate un efect nedorit produs de cealaltă substanță (Fehinizon drajeuri conține fenilbutazona, cu acțiune antireumatismală, și hidroxid de aluminiu, pansament gastro-duodenal, care va proteja mucoasa de acțiunea iritantă a fenilbutazoniei etc.).

Asociațiile medicamentoase sinergice (adjuvante) se obțin prin administrarea unor substanțe care acționează în același sens. Siner-gismul poate fi de sumare (aditiv) și de potențare.

— **Asociațiile sinergice de sumare** (aditive) au loc dacă efectele substanțelor active se adună, acțiunea totală fiind egală cu suma efectelor izolate. De exemplu, antinevralgicele sint o asociere de substanțe analgezice-antipiretice : fenacetină, acid acetilsalicilic, aminofenazonă, cofeină, salicilamidă, paracetamol, combinate în diferite formule (Codarin, Antinevralgic etc.) ; sau asocierea unor substanțe antispastice : atropină, papaverină, aminofenazonă, fenobarbital (Lizadon) etc.

— **Asociațiile sinergice de potențare** sînt denumite astfel deoarece acțiunea combinată a substanțelor asociate este cu mult mai mare decît aceea care s-ar putea calcula făcîndu-se suma efectelor izolate. De exemplu, administrarea unui diuretic acidifiant (Diurocard)

înaintea unui diuretic mercurial duce la eliminarea unui volum mai mare de urină decât acela rezultat printr-un tratament numai cu unul din medicamente.

Avantajele sinergismului: obținerea efectului dorit doar ca o parte din doza terapeutică a fiecărei substanțe asociate (doza terapeutică la acidul acetilsalicilic este de 0,50 g; în asociație medicamentoasă se utilizează 0,15 g); de aici decurge, pe lângă avantajul economic, creșterea limitei de siguranță, care devine mai mare dacă efectele toxice ale substanțelor asociate se exercită pe sisteme fiziologice diferite; uneori se asociază o substanță a cărei acțiune se instalează rapid, dar este de scurtă durată, cu o substanță a cărei acțiune se instalează lent, dar este de lungă durată; acțiunea lor sinergică se caracterizează prin instalare rapidă și de lungă durată (bicarbonatul de sodiu asociat cu carbonatul de magneziu etc.). Sinergismul explică diferența dintre acțiunea unui produs vegetal sau animal (cu compoziția complexă), și a principiilor sale active administrate separat. Prod. farm. în majoritatea lor sînt exemple de asociații medicamentoase.

Toleranța și intoleranța. *Toleranța* reprezintă capacitatea unui individ de a suporta fără simptome toxice anumite medicamente (toleranța înăscută) sau doze mari de medicamente: (toleranța dobîndită).

Toleranța înăscută (congenitală) poate fi: *individuală* (un bolnav suportă un medicament pe care-l ia pentru prima dată), *de specie* (anumite specii animale sînt relativ insensibile la unele toxice, de exemplu iepurii la alcaloizii plantei *Atropa belladonna*, organismul lor conținînd cantități mari de atropinesterază, enzimă care îi inactivează); *incruțată* (toleranța față de anumite substanțe duce uneori la o deosebită toleranță pentru compuşii înrudiți din punct de vedere chimic).

Toleranța dobîndită (cîștigată) numită, în general, *obîșnuință*. Este rezultatul administrării repetate care poate avea drept consecință diminuarea efectelor substanței medicamentoase, deci tendința de a mări doza. Medicamentul este administrat în continuare fără a mai fi necesar, deci se produce un anumit grad de dependență psihică față de medicament (la antinevralgice, somnifere, tranchilizante). Cu timpul pot apărea simptome de intoxicație cronică. Obîșnuința este un fenomen reversibil. Dacă se face pauză un anumit timp, organismul își revine sensibilitatea.

— *Eufomania* sau *toricomania* este o obîșnuință cu dependență psihică (sete psihică, dorința invincibilă de a-și administra substanța) și organică (fizică) imperioasă. Toxicomanul caută să-și procure substanța care îi dă senzațiile euforice prin orice mijloace, treptat are nevoie de doze din ce în ce mai mari. Dependența psihică și, mai

ales, cea organică devin evidente la suprimarea administrării toxicului prin apariția unor tulburări grave care constituie sindromul de abstinență (apare și atunci cînd se dă un antagonist al toxicului). Eufomania produsă de stupefianțe (opiu, morfină, heroină, cocaină etc.) este dăunătoare atât individului cit și societății. De aceea distribuirea stupefiantelor se face sub control sever.

— *Tahifilaxia* sau obîșnuința acută este fenomenul de diminuare rapidă, pînă la dispariție, a răspunsului organismului la un medicament administrat la intervale scurte de timp (efedrina, extractele de lob posterior hipofizar).

De menționat că toleranța dobîndită se mai numește și *mitridatism*, de la Mythridentes, regele Pontului, care, de frica otrăvirii, se obișnuise să-și administreze cantități din ce în ce mai mari din principalele substanțe toxice (otrăvuri) ale antichității.

Intoleranța (innăscută sau dobîndită) este capacitatea unor indivizi de a prezenta fenomene anormale speciale, deseori grave (reacții paradoxale), după administrarea de medicamente în doze obișnuite, de obicei inofensive, sau chiar la contactul organismului cu substanțe în cantități extrem de mici (infinitezimale).

Intoleranța innăscută (congenitală), denumită idiosincrazie, se datorește unor particularități genetice și se manifestă, în general, cu prima doză de medicament.

Intoleranța dobîndită (cîștigată) considerată hipersensibilitate sau alergie apare în timpul vieții și poate avea un caracter temporar sau permanent. Reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic sînt relativ frecvente și se pot manifesta prin șoc anafilactic (care poate avea sfîrșit letal), crize astmatiforme, urticarie, cefalee, edeme, erupții cutanate (care pot merge pînă la dermatita exfoliativă gravă), febră, tulburări hematopoietice. *Alergia* este definită ca o stare latentă, potențială, creată de un contact prealabil al organismului cu agenți capabili să determine formarea unor anticorpi specifici care se fixează mai ales în celule. *Reacția alergică* (manifestarea alergiei) rezultă din recontactul organismului (alergizat) cu același agent alergizant.

Stărilor patologice. Unele boli pot modifica răspunsul la medicament în sensul accentuării intensității lui (insuficiența hepatică, renală etc.). Există substanțe a căror acțiune farmacodinamică principală se manifestă numai în prezența bolii: medicamentele analgetice-antipiretice scad numai temperatura ridicată peste normal, adică febra (acidul acetilsalicilic, aminofenazona etc.); glicozizii digitalici, diureticele mercuriale acționează numai în condiții patologice, cînd filtrarea renală este blocată, provocînd o eliminare masivă de urină, în condiții fiziologice normale nu pot fi considerate diuretice etc.

C. TOXICITATEA MEDICAMENTELOR

Patologia medicamentoasă cuprinde *efectele toxice sau adverse* rezultate prin utilizarea în terapeutică a unui număr foarte mare de medicamente (peste 20.000). Preocupările în acest domeniu au determinat înființarea, pe plan internațional în cadrul O.M.S., a *Comisiei Internaționale de Farmacovigilență*, cu corespondența lor pe plan național. La noi în țară funcționează Comisia pentru farmacovigilență, afiliată la O.M.S., avînd drept sarcini: analizarea reacțiilor adverse, stabilirea metodologiei de detectare a acestora, elaborarea de măsuri pentru evitarea reacțiilor adverse. Semnalarea și raportarea pe fișe tip a reacțiilor adverse constituie o obligație a fiecărui medic. Comisia informează corpul medical și farmaceutic asupra principalelor măsuri organizatorice, metodologice, ca și a reacțiilor adverse semnalate în diferite țări prin publicația „Farmacovigilență“.

