



Farmacologia generală (farmacocinetica, farmacogenetica și farmacodinamia)

Bacinski Nicolae

dr.hab.șt.med., profesor universitar

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică



Farmacologia nu este o dogmă, ea necesită studiu zi de zi

- Aud și uit
- Văd și îmi aduc aminte
- Fac și înțeleg

Confucius

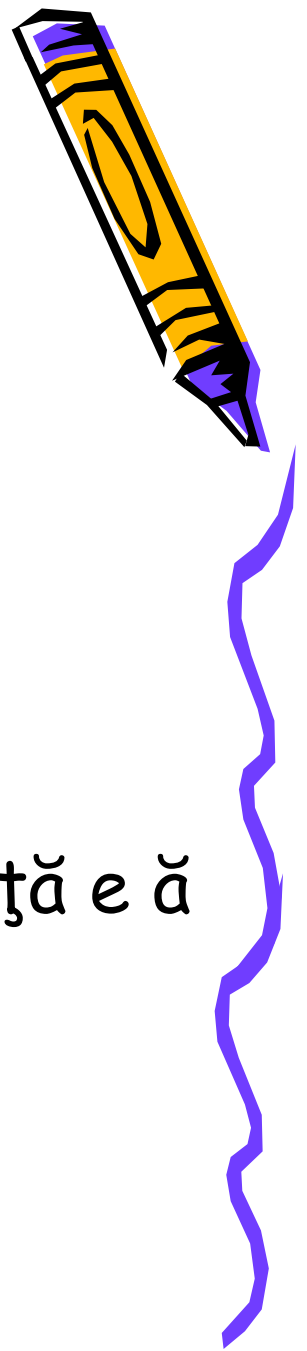
Oricine se oprește din a învăța este bătrân.

Nu contează dacă ai 20 sau 80 ani.

Oricine continuă să învețe rămâne tânăr.

Cel mai bun lucru pe care poți să-l faci în viață e ă
îți menții mintea tânără

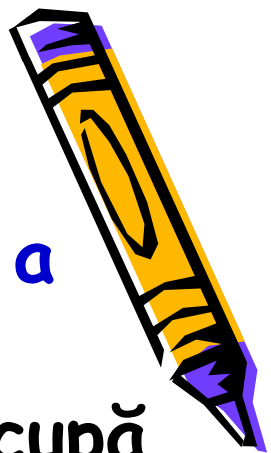
Henry Ford



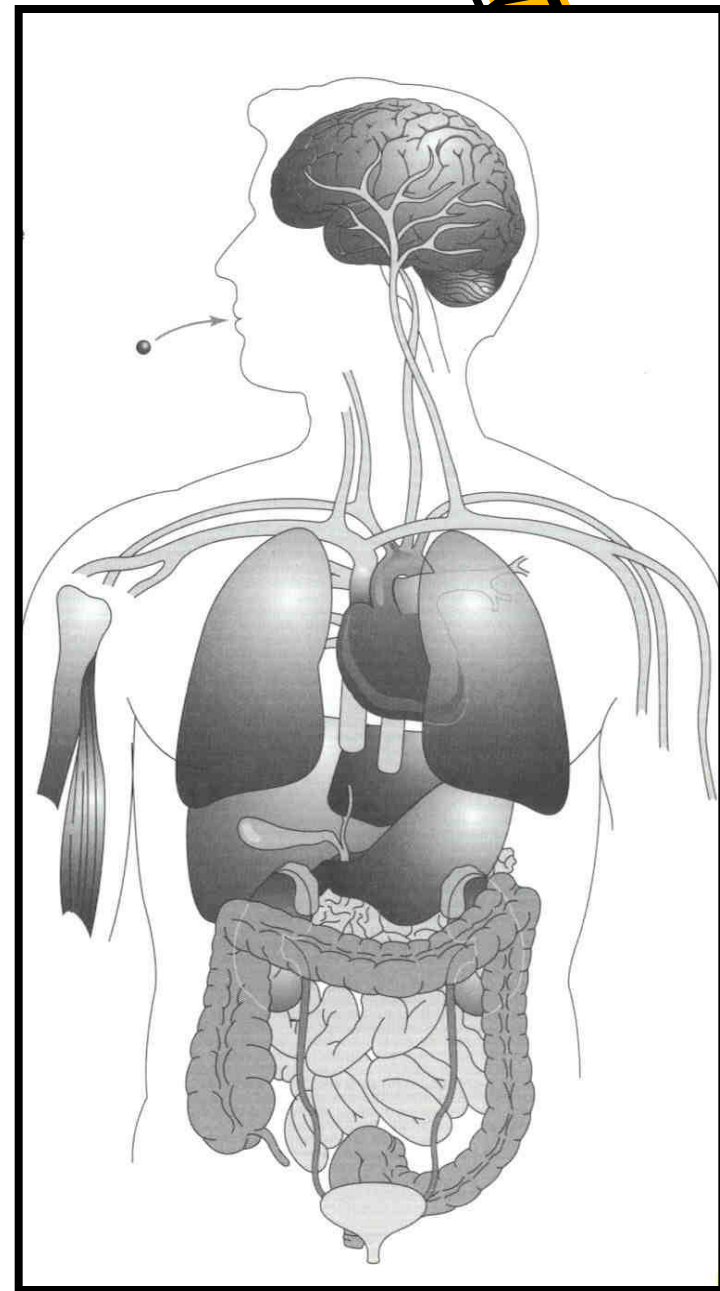
* FARMACOCINETICA

(PHARMACON - medicament, KINEO - a mișca)

este o parte a farmacologiei care se ocupă cu studiul proceselor ce asigură mișcarea medicamentelor prin mediile biologice ale organismului viu și anume, ea caracterizează **mecanismele de absorbție, distribuție, biotransformare și eliminare** a medicamentelor din organism, studiind dependența de aceste procese a eficacității și inofensivității medicamentelor



Absorbția
Distribuția
Metabolismul
Excreția



Parametrii farmacocineticii

1. Biodisponibilitatea (B_d);
2. Volumul aparent de distributie (V_d);
3. Concentratia plasmatica (C_{pl});
4. Clearance-ul medicamentului (Cl).
5. Timpul de injumatatire ($T_{1/2}$);
6. Coeficientul de eliminare (K_e)



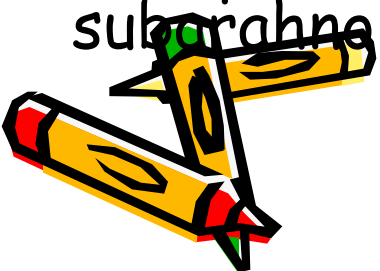
Căile de administrare.

I. fără afectarea pielii:

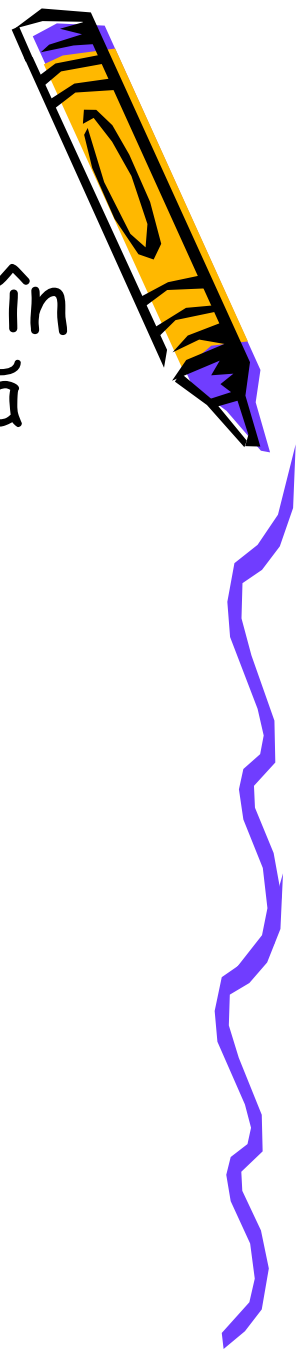
- a) **prin tubul digestiv** (enterală (internă, orală), sublinguală (perlinguală), transbucală, rectală);
- b) **topică sau locală** (cutanată (transdermală), oculară, auriculară, electroforeză);
- c) **intracavitare** (inhalatorie, intravaginală, intrauretrală, intranazală).

II. prin afectarea pielii (parenterală):

- a) **intravasculare** (intravenoasă, intrarterială, intracardiacă, intralimfatică);
- b) **extravasculare** (subcutanată, intramusculară);
- c) **intraseroase** (intraperitoneală, intrapleurală, intrapericardică, intraarticulară, intraventriculară, subarahnoidiană).



*Absorbția



- Pentru a ajunge la locul de acțiune în organism medicamentele trebuie să treacă printr-un șir de membrane biologice:

pielea,

mucoasele,

pereții capilarelor,

structurile celulare.



Biodisponibilitatea (Bd)

- Cantitatea substanței active din doza administrată într-o anumită formă medicamentoasă, ce ajunge în sistemul sanguin sau la locul acțiunii și viteza acestui proces.

$$B = C_{po}/C_{iv} \times 100\%$$

- în care C_{po} -notează concentrația plasmatică după administrarea orală,
- iar $C_{i/v}$ - concentrația plasmatică după administrarea intravenoasă

☐ Bd absolută;

☐ Bd relativă;

☐ Bd relativă optimă



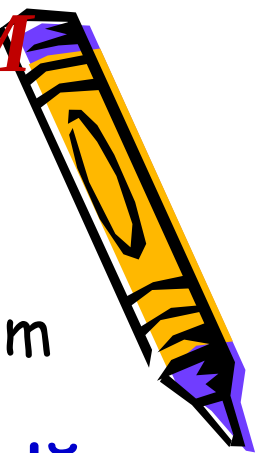
* *Mecanismele de absorbție și transport a M* *prin membrane și bariere: (dupa manual)*

1. Transportul simplu (pasiv) - are loc fără utilizarea mecanismelor de transport și fără consum de energie.

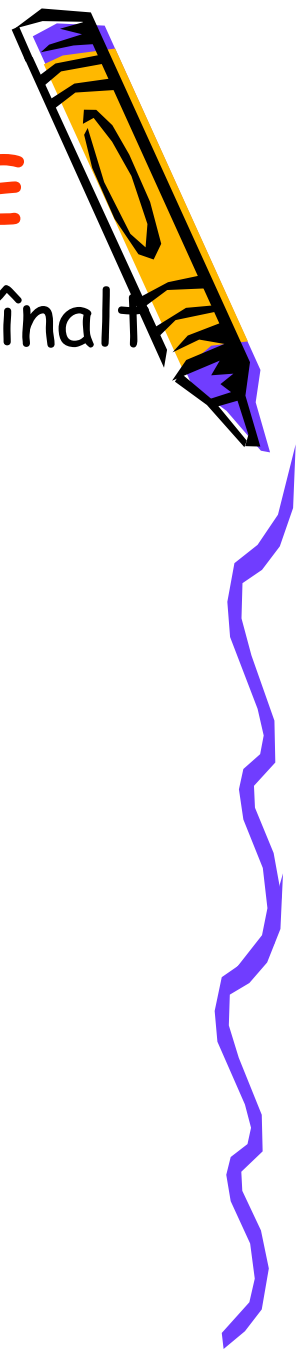
La rândul său este divizat în: **filtrare, difuziune simplă**

2. Transportul specializat (activ) - care decurge cu ajutorul mecanismelor de transport și uneori cu consum de energie.

este divizat în: **difuziune facilitată,
difuziunea de schimb,
transportul activ,
pinocitoza.**



REGULI GENERALE DE TRANSPORT PRIN MEMBRANE



1. Foarte ușor trec moleculele cu coeficient înalt de repartiție lipide /apă.

2. Ușor trec substanțele cu:

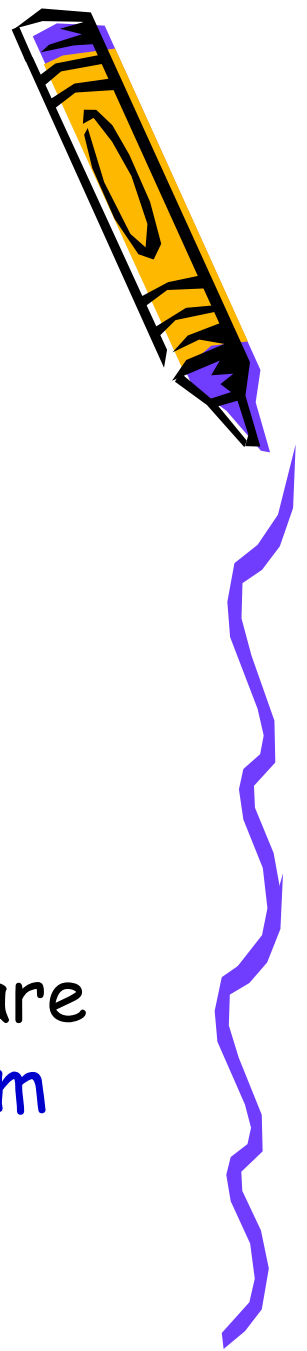
- masă moleculară mică;
- lipofilitate mare;
- nedisociate.

3. Greu trec substanțele:

- ❖ cu masă moleculară mare;
- ❖ cuplate cu proteinele;
- ❖ ionizate (disociate).



* Distribuția substanțelor medicamentoase



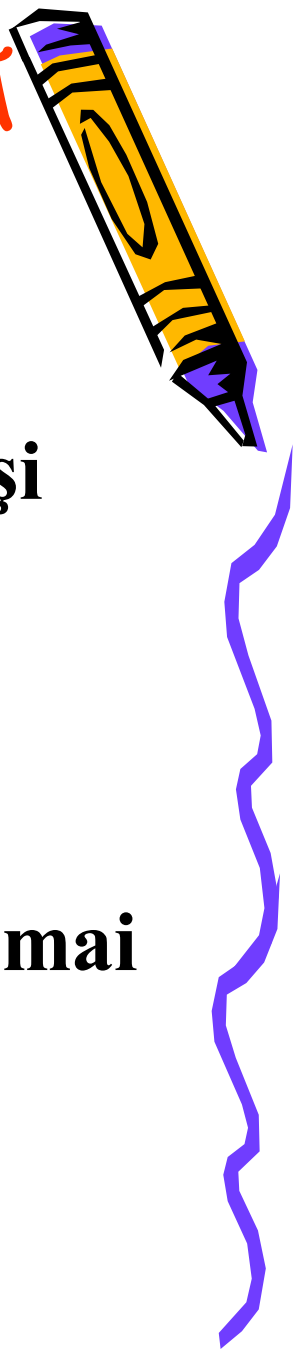
- După absorbție substanțele medicamentoase nimeresc, de regulă, în circuitul sanguin sistemic, iar apoi sunt distribuite în organe și țesuturi.
- Caracterul distribuției substanțelor medicamentoase este determinat de o mulțime de factori, în dependență de care medicamentele vor fi **distribuite uniform** sau **neuniform**.



FRAȚIA LIBERĂ ȘI CUPLATĂ

Liberă:

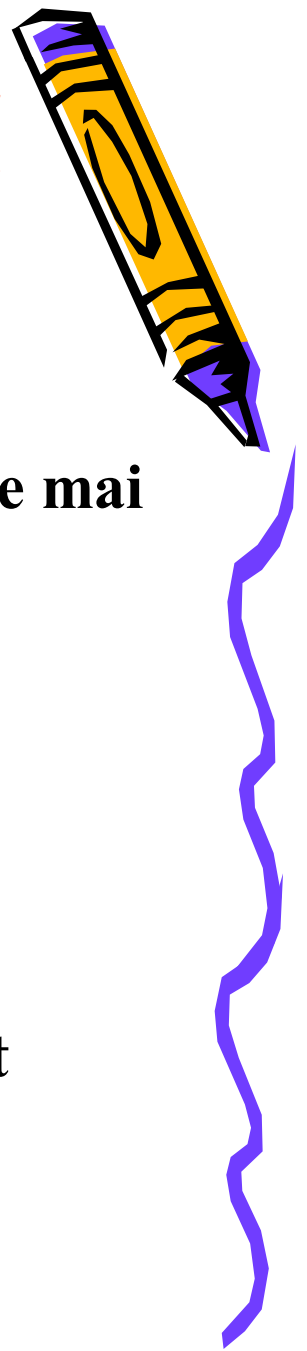
- responsabilă de efectul farmacologic;
- capabilă să penetreze prin membranele și barierele fiziologice;
- se supune biotransformării;
- se poate elimina mai rapid;
- determină o latență mai mică, o potență mai mare și o durată mai scurtă de acțiune.



Fracția liberă și cuplată

Cuplată:

- este neactivă farmacologic;
- reprezintă un “depozit” sanguin;
- are o latență și durată mai mare de acțiune, intensitate mai redusă a efectului;
- se metabolizează și se elimină mai lent;
- limitează procesele de difuziune prin membranele și barierele fiziologice și distribuția;
- crește hidrosolubilitatea preparatelor liposolubile cu consecințe pozitive;
- poate căpăta proprietăți antigenice;
- la proporția de cuplare cu proteinele peste 90% se pot constata interacțiuni medicamentoase.



Volumul aparent de distribuție (Vd)

• volumul ipotetic al lichidului biologic din organism necesar pentru distribuirea uniformă a substanței medicamentoase în concentrație egală cu cea plasmatică.

Se calculează cu formula:

$$Vd = D \text{ (mg sau mg/kg)} / C \text{ (mg/l)} \Rightarrow Vd \text{ (l sau l/kg)}$$

Importanta practica:

$$D \text{ incarcare} = Vd \times C$$

Clearance-ul plasmatic al M din formula $t_{1/2}$

Concentrația plasmatică (Cpl)



- exprimă disponibilul (cantitatea) de medicament capabil să provoace efect farmacologic

Distingem:

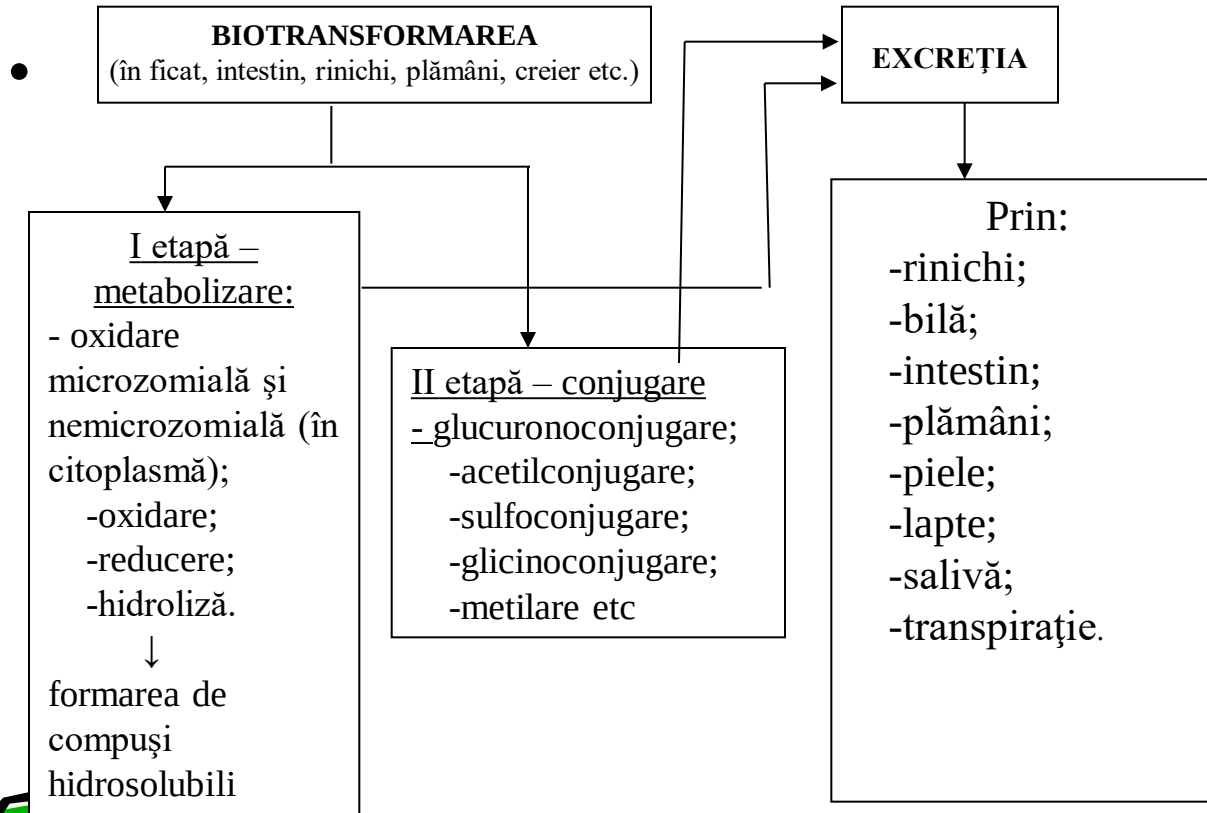
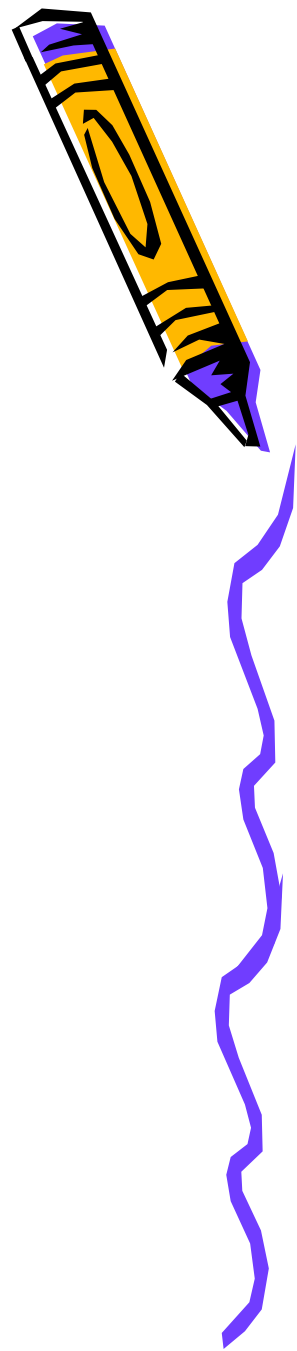
- Cpl minimă
- Cpl maximă
- C_{ss} - concentrația plasmatică în echilibru (staționară stabilă)
- Cpl tox - concentrația plasmatică toxică
- Permite calculul:

$$\text{➤ } D \text{ încărcare} = V_d \times C;$$

$$\text{➤ } D \text{ întreținere} = Cl \times C$$

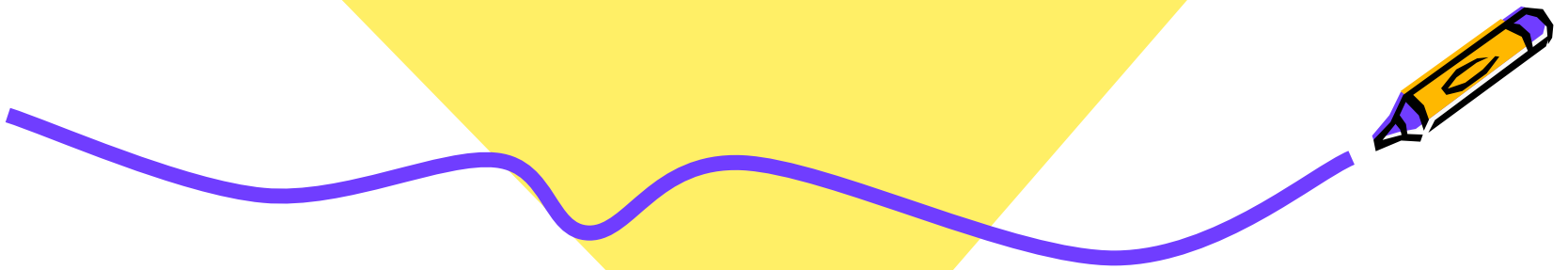


EPURAREA MEDICAMENTELOR





BIOTRANSFORMAREA MEDICAMENTELOR



- *Se deosebesc 2 tipuri de reacții de biotransformare a substanțelor medicamentoase în organism:
- **transformarea metabolică (nesintetică)** - asigurată de reacțiile de oxidare, reducere, hidroliză.
- **conjugare (sintetică)** - asigurată de reacțiile de
- glucuronoconjugare; glutathionconjugare;
- acetilare, sulfatare, metilare etc.



INFLUENȚA ASUPRA ENZIMELOR HEPATICE

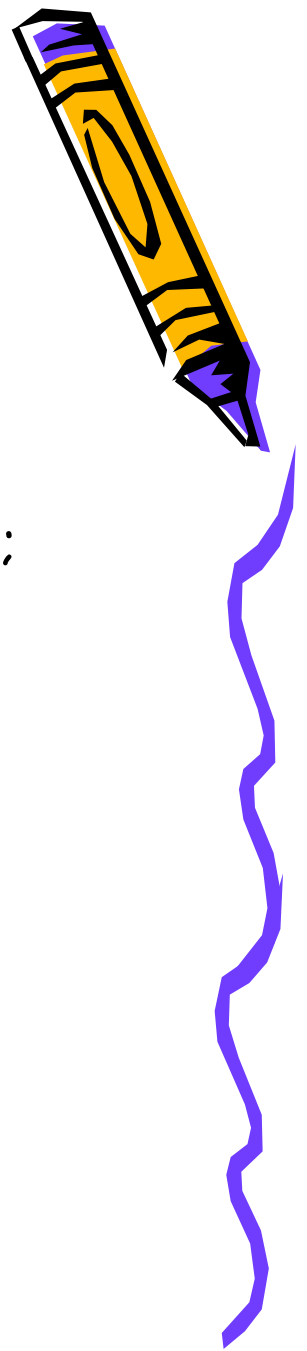


Inductorii:

- antibiotice (rifampicină, grizeofulvină);
- hipnotice (barbiturice, glutetimidă, cloralhidrat);
- antiepileptice (fenobarbital, fenitoină, carbamazepină);†
- ranchilizante și neuroleptice (diazepam, clordiazepoxid, lorpromazină);
- antiinflamatoare (fenilbutazonă);
- antidiabetice (tolbutamidă).



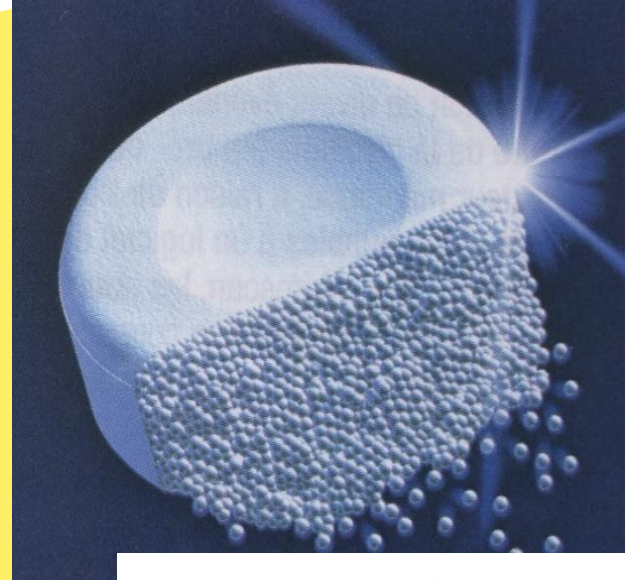
INFLUENȚA ASUPRA ENZIMELOR HEPATICE



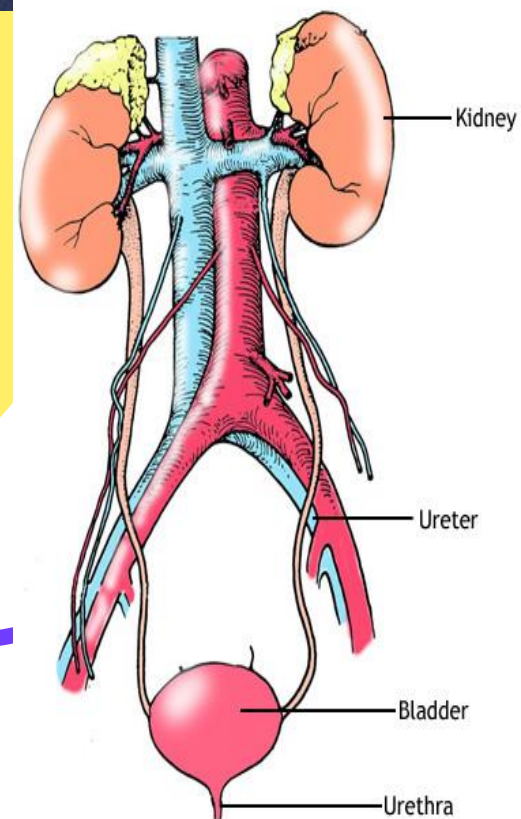
Supresorii:

- antibiotice (cloramfenicol, eritromicină) ;
- analgezice-antipiretice (paracetamol, acid acetilsalicilic);
- H₂-antihistaminice (cimetidină);
- antituberculoase (izoniazidă);
- anticoncepționale orale;
- antidepresive triciclice și inhibitorii MAO;
- chimioterapice (metronidazol, sulfamide);
- antihipertensive (hidralazină, beta-AB);
- disulfîram;
- hipolipemiente (clofibrat).





ELIMINAREA MEDICAMENTELOR



Clearance-ul medicamentelor

este o măsură a vitezei de eliminare (V) a unei substanțe medicamentoase, relativ la concentrația medicamentului (c) în lichidele biologice:

Se poate calcula după formula:

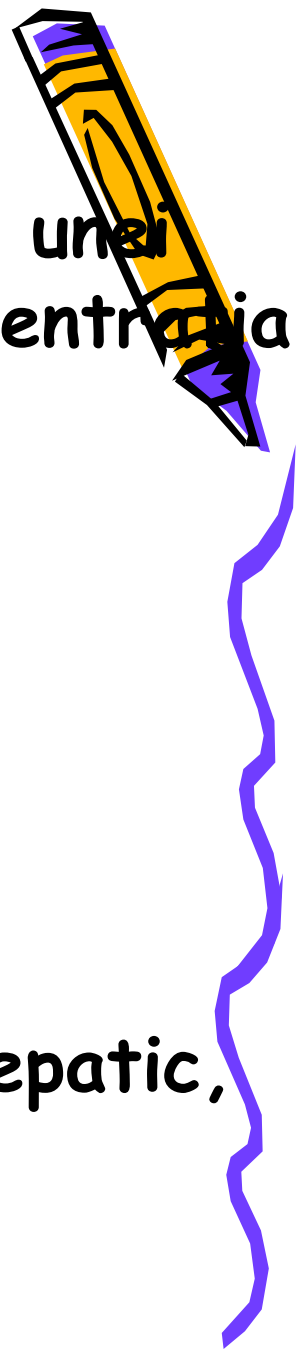
$$Cl = V/C$$

V = viteza de epurare a M

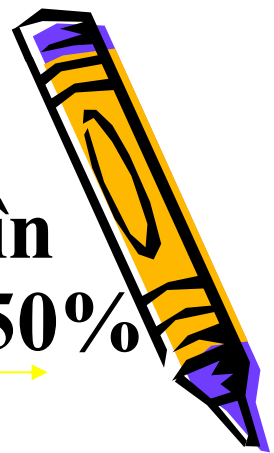
C = concentrația M în lichidul biologic

Poate fi definit:

- ❖ Clearance-ul plasmatic;
- ❖ Clearance-ul unui organ (renal, hepatic, al altor organe);
- Clearance-ul sistemic total.



Timpul de injumatatire



Reprezintă timpul în care concentrația M în organism se micșorează de 2 ori sau cu 50% →

Se poate determina în două moduri:

- grafic, din curba concentrației plasmatice timp;
- Prin calcul după formula

$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / Cl$$

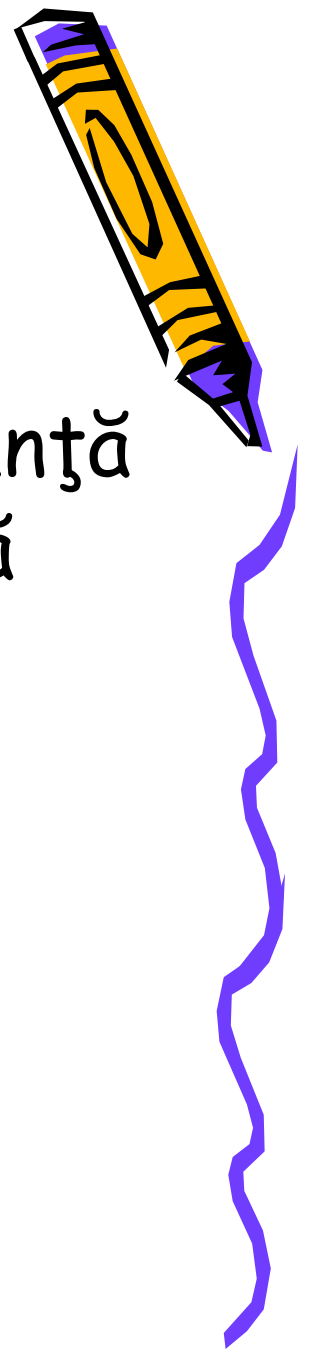
Importanta practica:

Calculul C plasmatica stabile sau de echilibru (platou) = $4 \times t_{1/2}$

Determinarea regimului de dozare – intervalul între administrările preparatului



Coeficientul de eliminare (K_e)

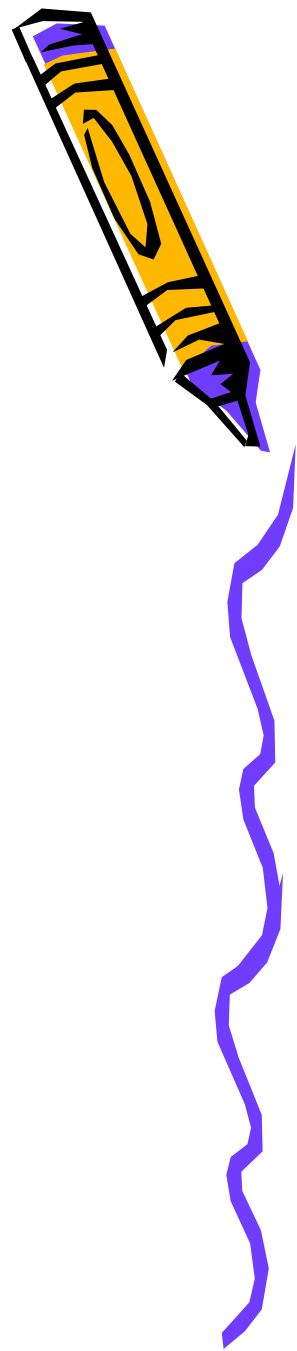


- Cantitatea sau procentul de substanță din doza administrată ce se elimină din organism în 24 ore



Căile de eliminare a medicamentelor

1. Eliminarea pe cale renală;
2. Eliminarea pe cale respiratorie;
3. Eliminarea pe cale cutanată;
4. Eliminarea pe cale digestivă:
 - a) prin secreția salivară;
 - b) prin mucoasa gastrică;
 - c) prin secreția biliară;
5. Eliminarea prin laptele matern.



Calea renală de eliminare a medicamentelor

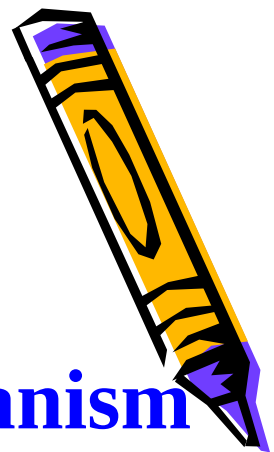
Principala cale de eliminare a M din organism

Depinde de:

- starea funcțională a rinichiului;
- pH-ul urinar.

Eliminarea renală implică trei mecanisme:

1. Filtrarea glomerulară;
2. Reabsorbția tubulară;
3. Secreția tubulară activă.

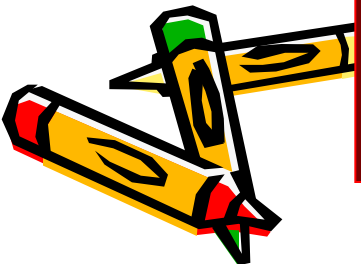
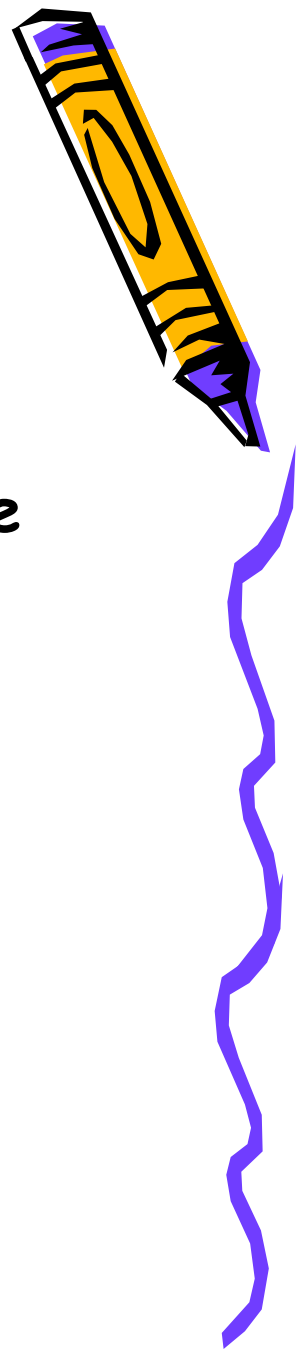


Modificarea eliminării renale (E.R.):

- a) E.R. poate fi accelerată în intoxicații;
- b) E.R. poate fi încetinită: în stări patologice

Factorii care influențează viteza de E.R.:

- ✓ diureza,
- ✓ pH-ul urinar;
- ✓ mecanismul de eliminare;
- ✓ % de legare de proteinele plasmaticice;
- ✓ vârsta;
- ✓ stările patologice.

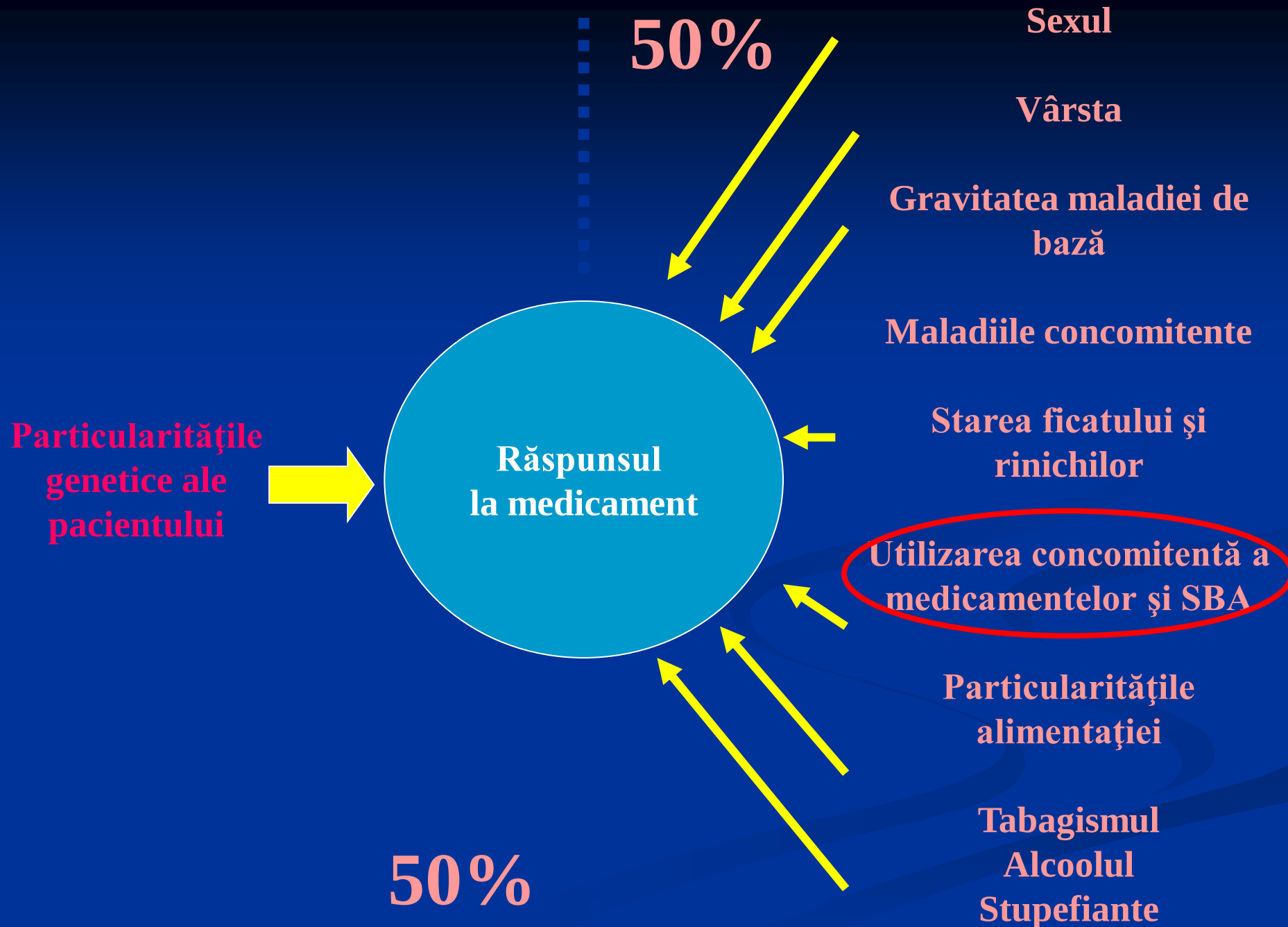


*** Farmacogenetica** este un compartiment al farmacologiei care studiază influența factorilor genetici asupra sensibilității organismului față de substanțele medicamentoase administrate si invers.

Cu alte cuvinte este un compartiment al farmacologie care studiază acțiunea medicamentelor asupra organismului în prezența unor dereglări enzimatice congenitale (enzimopatii).

Enzimopatie - este o dereglare anormalică congenitală (lipsă, diminuare sau accelerare) a activității unor enzime ale organismului.





Poftim
genotipul
meu!



TIPURILE DE METABOLIZATORI

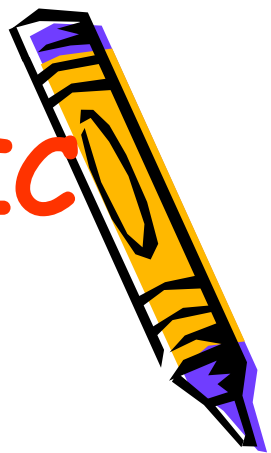


- **Metabolizatori activi** - persoane la care activitatea enzimelor ce participă în metabolismul medicamentelor nu este modificată (majoritatea populației);
- **Metabolizatori "lenți"** - purtătorii de mutații ale genei ce determină inhibarea sintezei sau sinteza unei alte enzime neeficiente, ce participă la metabolismul preparatelor. În acest caz efectul medicamentului va fi mai mare ce va necesita micșorarea dozei;
- **Metabolizatori "rapizi" sau "superactivi"** - persoane la care activitatea enzimelor este mai mare ca de obicei și care contribuie la micșorarea sau absența efectului la preparatul respectiv. În acest caz dozele vor fi mai superioare ca cele terapeutice medii.



POLIMORFISMUL GENETIC

- Butirilcolinesteraza sau pseudocolinesteraza
- N-acetiltransferaza (NAT1 și NAT2)
- Glucozo-6-fosfatde-hidrogenaza (G-6-FDG).
- Enzima de conversie a angiotensi-nei (ECA).
- Catalazei



- ***Insuficiența congenitală a colinesterazei** plasmatice
Ca rezultat este diminuată metabolizarea unei substanțe medicamentoase miorelaxante curarizante (**suxametoniul**).
În condiții obișnuite suxametoniul, relaxează diafragma și mușchii intercostali, timp de 5-7 minute.
În rezultatul metabolizării insuficiente a lui durata relaxării și apneei se prelungește până la 4-6 ore și mai mult.
- **Dificitul enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenazei**, apare o eritroliză intravasculară la utilizarea **remediilor antimalarice (clorochinei, primachinei), acidului acetilsalicilic, acidului nalidixic, cloramfenicolului, furazolidonei** etc. Dificitul enzimei date provoacă o scădere a cantității glutatationului redus din structura membranelor eritrocitare, ca rezultat ele devin mult mai fragile la acțiunea substanțelor sus numite.



- *** Insuficiena catalazelor** din țesuturile organismului la unele persoane, provoacă lipsa efectului specific (de formare a spumei pt curățirea plăgilor) la prelucrarea plăgilor cu **peroxidul de hidrogen**.
- **Insuficiența N-acetiltransferazei hepatice** - ca rezultat este diminuată metabolizarea remediei - antituberculos (**isoniazid**). Persoanele cu astfel de enzimopatie sunt numiți "acetilizatori lenti". Ca rezultat după o singură administrare a isoniazidei, cu urina se elimină 6-7% din cantitatea medicamentului administrat. La acești pacienți apar: amețeli, cefalee, grețuri, vomă, dureri retrosternale, iritabilitate, insomnie, tahicardie, polineurită



FARMACODINAMIA

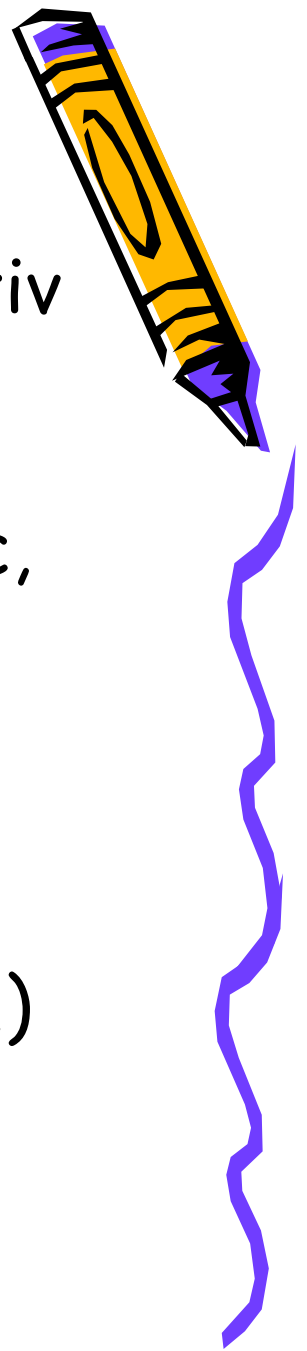
- **FARMACODINAMIA** - ramură a farmacologiei generale ce studiază locul și mecanismul de acțiune, efectele biologice ale medicamentelor (ce face medicamentul cu organismul).
- **Acțiune farmacodinamică** - rezultatul interacțiunii medicament – organism, care se manifestă prin fenomene fizice, chimice, biochimice și fiziologice, caracterizate prin modificarea unor funcții fiziologice sau/și diminuarea sau înlăturarea unor tulburări ale acestor funcții.
- **Acțiune primară** - interacțiunea inițială la nivel molecular, de ordin chimic, fizico-chimic sau biochimic dintre moleculele de medicament și moleculele componente ale materiei vii.
- **Efect farmacodinamic global** - rezultatul complexului de reacții declanșate în organism de acțiunea primară, al refelectării acesteia într-o formă integrată la nivelul sistemelor (răspunsul organismului la medicament)

$$FD = M + R = MR + Ef$$

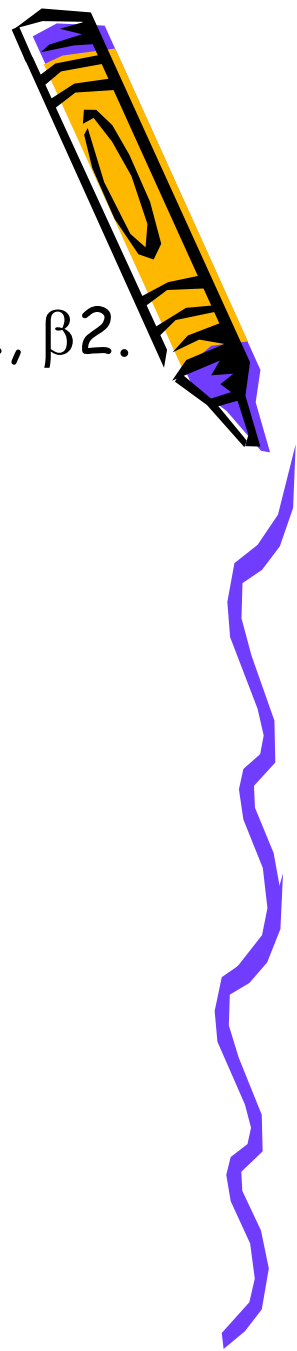


FARMACORECEPTORII

- macromolecule proteice capabile să lege specific substanțe active cu moleculă relativ mică, formând complexe care comandă anumite efecte biologice.
- **Tipuri** - după agonistul endogen, fiziologic, specific (mediatorul chimic):
(M, N, D, alfa, beta, 5-HT, H etc.)
- **Subtipuri** - după substanțele exogene, agoniste și antagoniste, elective
(M1,M5, N1,N2, D1-D5, H1 H2 etc.)



FARMACORECEPTORII



I. În dependență de natura receptorilor

Adrenergici: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$; $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$, $\alpha 2D$; $\beta 1$, $\beta 2$.

Colinergici: muscarinosensibili: $M1$, $M2$, $M3$, $M4$, $M5$;

Nicotinosensibili: Nm , Nn , Nc .

Opioizi: $\mu 1$, $\mu 2$, γ , κ , ϵ , δ .

Dopaminergici: $D1$, $D2$, $D3$, $D4$, $D5$.

Histaminergici: $H1$, $H2$.

Purinergici: $P1$, $P2$, RA , RI .

Vasopresinici: $V1$, $V2$.

GABAergici.



FARMACORECEPTORII

II. După repartiția în sinapse

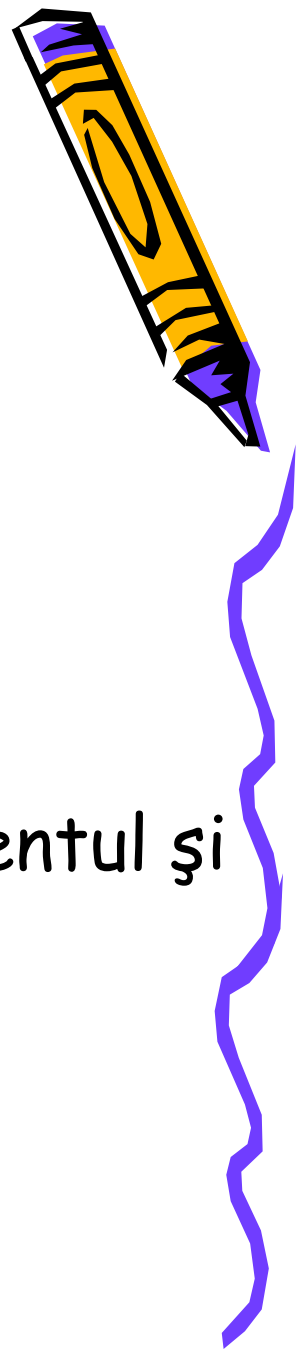
- presinaptici: α_2 , β_2 , D1, D2.
- postsinaptici - restul.

III. După localizare

- centrali; - periferici.

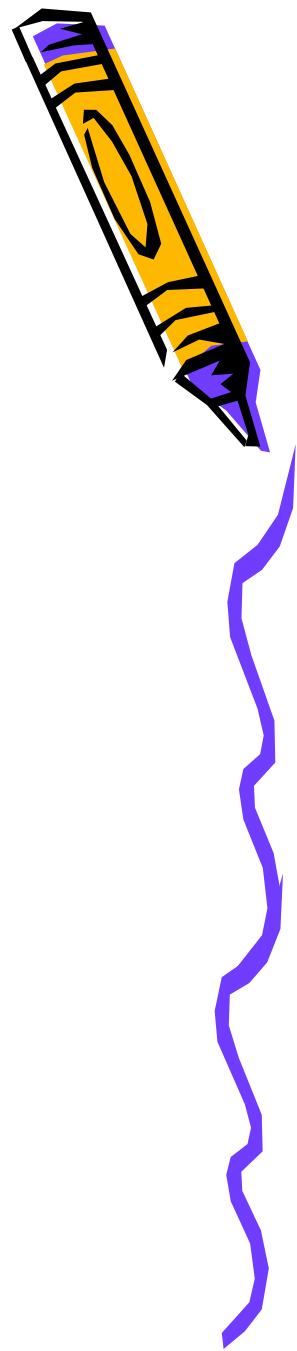
IV. După specificitate

- specifici - ce interacționează cu medicamentul și se produce efect farmacologic;
- nespecifici - la fel interacționează cu medicamentul, dar nu se produce efect farmacologic



PARAMETRII ACȚIUNII FARMACODINAMICE

- Sensul
- Selectivitatea
- Eficacitatea maximă (intensivitatea)
- Potența
- Latența acțiunii (timpul de debut al efectului)
- Timpul efectului maxim
- Durata acțiunii farmacodinamice



DOZA

Cantitatea de substanță medicamentoasă care produce un anumit efect biologic.

I. După durata tratamentului:

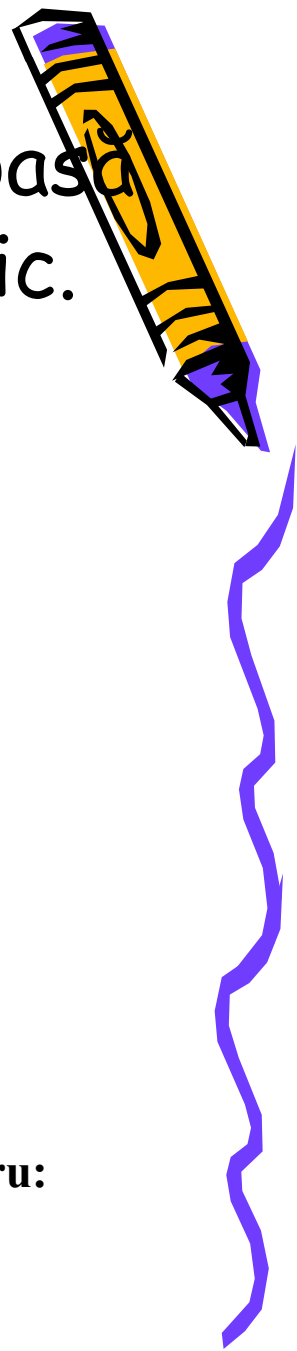
1. doza pentru o dată (priză);
2. doza pentru 24 ore (nictemerală);
3. doza pentru o cură.

II. După intensitatea efectelor biologice:

1. doze eficace:
 - minimă (DE25);
 - medie (DE50);
 - maximă (DM sau DE99)
2. doze toxice;
3. doze letale:
 - minimă (DL25);
 - medie (DL50);
 - maximă (DL100).

III. După modalitatea și viteza de realizare a stării de echilibru:

1. doza de atac (de încărcare);
2. doza de menținere (de întreținere).



Principiile de dozare la copii

1. după greutate : Formula Hamburgien:

$$D_{\text{copil}} = G / 70 \times D_{\text{adult}}$$

G - masa corpului

În obezitate:

- greutatea reală în cazul medicamentelor liposolubile;
- greutatea ideală în cazul medicamentelor hidrosolubile.

2. După suprafața corpului

$$D_{\text{copil}} = S(\text{m}^2) / 1,73 \text{m}^2 \times D_{\text{adult}}$$

S - suprafața corpului

3. tabele speciale

- Îndeosebi până la 1 an și pentru prepara-tele cu un indice terapeutic mic.



Principiile de dozare la copii

4. "dozis-factor" - "dozis-factor" raportul dintre suprafață și greutate -

- 6 luni = 1,8;
- 1- 6 ani = 1,6;
- 6 - 10 ani=1,4;
- 10 - 12 ani=1,2.

Mai întâi Dadult/70kg, apoi se înmulțește cu "dozis-factor" și cu greutatea copilului la vârsta respectivă.

5. raportul față de doza adultului

Dacă Dadult =1,0, atunci

până la 1 an - 1/40 - 1/12 Dadult ;

2 ani - 1/10;

6 ani - 1/4;

3 ani - 1/8;

8 - 10 ani - 1/3;

4 ani - 1/6;

11 - 14 ani - 1/2;

5 ani - 1/5;

15 - 16 ani - 2/3.



PARAMETRII DE SECURITATE



1. Indicele terapeutic (IT)

$IT = DL50/DE50$ (în condiții experimentale)

$IT = DE50 / DT50$ (în terapeutică)

Dacă: $IT > 10$ - SM poate fi folosită în terapeutică

$IT < 10$ - SM poate fi utilizată numai dacă nu sunt altele cu IT mai mare

2. Factorul de securitate cert (Fs) $Fs = DL1/DE99$

3. Limita de securitate standard (LSS)

$LSS = DL1 - DE99/DE99 \times 100$

4. Zona manubilă terapeutic (diapazonul terapeutic)

intervalul dintre DE25 și DE99 (DM)



ACȚIUNEA NEGATIVĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN TIMPUL SARCINII

Embriotoxică - acțiune asupra zigotei și blastocitului până la implantare

- 1-3 săptămâni
- Estrogenii, progestativele, antimetaboliții (mercaptopurina, fluoruracilul), salicilații, dezoxicorticosteronul, barbituricele, sulfamidele etc.



ACȚIUNEA NEGATIVĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN TIMPUL SARCINII



Teratogenă - acțiune în perioada organogenezei

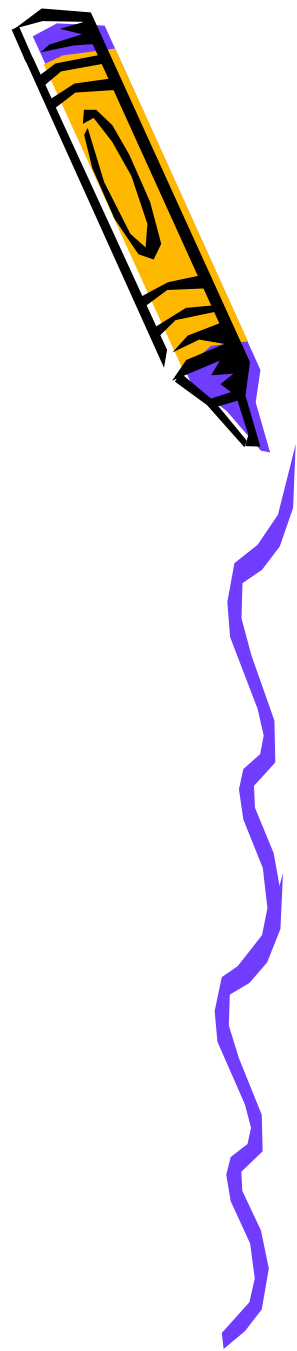
- 4-10 săptămâni
- I grup - foarte periculoase (absolut contraindicate gravidelor): talidomidul, metotrexatul, trimetoprimul, androgenii, anticoncepționalele.
- II grup - periculoase: antiepilepticele, dopanul, sarcolizina, antidiabeticele orale, alcoolul etilic, progesteronul.
- III grup - mai puțin periculoase: salicilații, cloramfenicolul, tetraciclinele, antituberculoasele, neurolepticele, propranololul.



ACȚIUNEA NEGATIVĂ A REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ÎN TIMPUL SARCINII

Fetotoxică - acțiune asupra fătului
caracteristică substanței date

- Mai des în ultimele săptămâni
- Indometacina - provoacă închiderea ductului arterial înainte de naștere.
- Aminoglicozidele - efect ototoxic.
- β - adrenomimeticele - dereglează metabolismul glucidic.



REAȚIILE ADVERSE LA ÎNTRERUPEREA BRUSCĂ A TRATAMENTULUI



- **Efect "rebound" (de ricoșet)** - se declanșează la întreruperea unui tratament de lungă durată cu antagoniști farmacologici: H₂-antihistaminice; β -adrenoblocante; colinoblocante centrale.
- **Sindrom de retragere** - se declanșează la întreruperea bruscă a unui tratament cu agoniști farmacologici dintr-un sistem modulator sau inhibitor: opioide de tip morfină; barbiturice; benzodiazepine.
- **Insuficiență funcțională** - se declanșează la întreruperea unui tratament de durată cu un hormon natural sau de sinteză utilizați ca medicație fiziopatologică, la doze farmacologice: glucocorticoizii.



EFECTELE REMEDIILOR MEDICAMENTOASE LA ADMINISTRAREA REPETATĂ



Cumularea

- Materială - diminuarea metabolismului și eliminării preparatului în rezultatul patologiei ficatului și rinichilor sau supradozării în raport cu viteza epurării lui din organism (de exemplu - barbituricele, anticoagulantele indirecte, glicozidele cardiace etc.).
- Funcțională - când majorarea efectului curativ și apariția efectelor toxice precedă acumularea materială a preparatului.

Toleranța - micșorarea treptată sau dispariția completă a efectului substanței datorită:

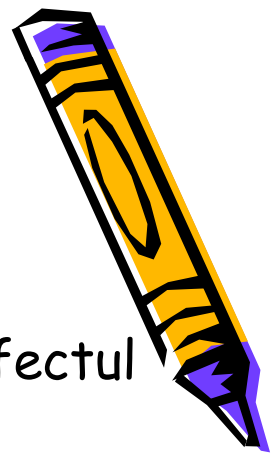
- micșorării reactivității receptorilor;
- sporirii metabolizării;
- declanșării mecanismelor reglatoare homeostatice, ce compensează efectele provocate de preparat.

Dependența medicamentoasă

- Psihică sau /și fizică, caracterizată prin manifestări de comportament și alte reacții, care necesită nevoia de a utiliza substanța continuu sau periodic pentru a căpăta efecte psihice benefice sau a evita suferințele privațiunii.
- **Sensibilizarea** - formarea anticorpilor care la administrarea repetată se va dezvolta reacție alergică, inclusiv de tip imediat



EFECTELE MEDICAMENTELOR LA ADMINISTRAREA ASOCIATĂ



Sinergism

- Sumație - la administrarea concomitentă a două preparate efectul lor se sumează.
- Potentare - când efectul la administrarea a două preparate e mai mare decât suma lor.

Antagonism - micșorarea efectului la administrarea concomitentă a preparatelor:

- direct - acționează asupra aceluiași receptor;
- indirect - acționează asupra diferitor receptori;
- chimic - substanțele conțin grupe chimice cu proprietăți opuse;
- fiziologic - acțiunea asupra aceluiași sau diferiți receptori cu efecte opuse;
- unidirecțional - când un preparat înlătură efectul altuia, iar cel din urmă nu înlătură efectul primului;
- bidirecțional - când preparatele concomitent înlătură efectul unul altuia la mărirea dozei sau concentrației.

Indiferență - când efectele preparatelor nu se modifică la administrarea concomitentă.



Mulțumesc pentru atenție !

Rădăcinile învățaturii sunt
amare, iar roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL

