

CUPRINS

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

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

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

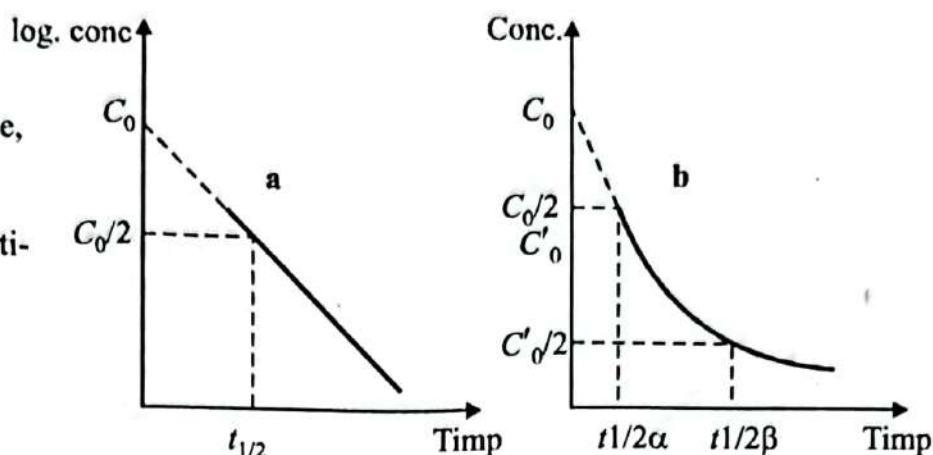
6.4.3. Mecanismele fiziologice de protecție contra agresiunii radicalilor liberi ai oxigenului	352
6.4.4. Farmacologia metabolismului radicalilor liberi ai oxigenului	353
6.5. Acțiunea farmacodinamică la nivel celular	353
6.5.1. Acțiunea la nivelul membranei celulare.....	353
6.5.2. Acțiunea la nivelul veziculelor și al granulelor intracitoplasmatiche	356
6.5.3. Acțiunea la nivelul organelor 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. Situația 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 morbidităților 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 FARMACOINFORMATOLOGIE (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

Fig. 3.16. Cinetica în modele compartimentate, după administrare intravasculară:

a – model monocompartmentat; *b* – model bicompartimentat.



Difuziunea, din compartimentul central în compartimentul periferic, este considerată ca fiind relativ rapidă; este caracterizată prin constanta de epurare alfa (α) și $T_{1/2}$ primar (al fazei alfa).

Eliminarea în compartimentul central este considerată ca fiind relativ lentă; este caracterizată prin constanta de epurare beta (β) și $T_{1/2}$ secundar (al fazei beta).

Concentrația scade biexponențial, corespunzător fazei alfa și respectiv fazei beta.

3.6.2.1.2.1. Relația ce exprimă concentrația în compartimentul central se poate scrie:

$$C_C = A_1 \times e^{-\alpha t} + A_2 \times e^{-\beta t},$$

unde: A_1, A_2 = constante proprii medicamentului respectiv;

α, β = constante de epurare (clearance);

α = constanta de epurare, corespunzătoare procesului de difuziune (relativ rapid);

β = constanta de epurare, corespunzătoare procesului de eliminare (relativ lent);

t = timpul.

Constanta β este dată de ecuația:

$$\beta = Cl/Vd \text{ și } T_{1/2} = \frac{0,693}{\beta},$$

unde: Cl = clearance;

Vd = volum de distribuție determinat în faza β ;

$T_{1/2}$ = timpul de înjumătățire în faza β .

3.6.2.1.2.2. Timpul de înjumătățire în modelul bicompartimentat.

Deoarece concentrația plasmatică scade biexponențial, există un $T_{1/2}$ primar (al fazei alfa) determinat de viteza de difuziune și un $T_{1/2}$ secundar (al fazei beta) determinat de viteza de eliminare. Prin $T_{1/2}$ plasmatic se înțelege acest $T_{1/2}$ secundar, exprimat prin formula:

$$T_{1/2} \beta = \frac{\ln 2}{\beta} = \frac{\ln 2 \times Vd}{Cl}.$$

Tabelul 3.6 (continuare)

Cutanată	Antibiotice Chimioterapice	Antimicrobian și antimicotic
	Antiinflamatoare	Antiinflamator

Există căi de administrare care sunt abordate exclusiv pentru efecte locale la nivelul căii. Exemple: căile oculară, vaginală, uretrală, intraseroase, intraarticulare, intraventriculară.

Unele medicamente pot produce efecte nedorite la nivelul căii de administrare (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7

Exemple de efecte nedorite la nivelul căii

Calea	Medicamente	Efect local
Orală	Antibiotice cu spectru larg	Dismicrobism intestinal Candidoze
	Antiosteoporotice aminobifosfonați	Eroziuni și ulcerații esofagiene
	Antispastice parasimpatolitice	Constipație
Bucală, vaginală	Antibiotice cu spectru larg și corticosteroizi	Dismicrobism Candidoze

Asocierile de medicamente pot genera interacțiuni farmacocinetice cu repercusiuni asupra absorbției:

- negative;
- pozitive.

În foarte multe cazuri, interacțiunile medicamentoase, în etapa absorbției, au repercusiuni negative.

Unele asocieri au efecte pozitive și sunt urmărite pentru efectul benefic asupra vitezei de absorbție a unor medicamente.

Exemple

- asocierea sărurilor de fier cu vitamina C favorizează absorbția fierului *per os*;
- asocierea infuziilor subcutanate cu hialuronidază favorizează difuzia interstițială și absorbția.

3.2.1.3. Factori ce influențează absorbția

Sunt:

- factori generali;
- factori particulari.

3.2.1.3.1. Factori generali

- Factori ce influențează dizolvarea (a se vedea 2.2.2)
- Factori ce influențează trecerea prin membrane (a se vedea 3.1)