

## Elemente teoretice ale teraputicii veterinare

### Theoretical elements of veterinary therapeutics

<sup>1</sup>Romeo T. Cristina, <sup>2</sup>Ivo Schmerold, <sup>1</sup>Cosmin I. Tuns

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara, <sup>2</sup>Veterinarmedizinische Universitat Wien

#### Rezumat

În referatul de față sunt descrise, sintetic și într-o manieră logică, principalele elemente de terapeutică veterinară.

În prima parte se face referire la noțiunea de doză precum și la factorii care influențează stabilirea acesteia, cu prezentarea elementelor legate de: greutate și suprafața corporală, interval terapeutic, talia animalului, factorii genetici, variațiile specifice, anatomia aparatului digestiv, factorii legați de vârstă, sex, gestație, momentul administrării, toleranța și intoleranța la medicamente, precum factorii care pot influența răspunsul la medicație (răspunsul diminuat / amplificat, toxicitatea administrărilor etc.).

În continuare sunt prezentați factorii esențiali care determină frecvența administrărilor: clearance-ul medicamentelor, concentrația, rata de administrare, efectul administrărilor repetate și stabilirea frecvenței etc.

Nu sunt omise nici elementele care descriu: efectul de platou, cinetica de ordin zero, reziduurile medicamentoase, relația doză-efect, efectul de prim pasaj, latența și intensitatea, raporturile risc-beneficiu în terapie spre deplina înțelegere a noțiunilor de către medicii practicieni.

**Cuvinte cheie:** terapeutică veterinară, elemente teoretice.

#### Abstract

The present essay describes, logically and in a synthetic way, the main elements of veterinary therapeutics.

The first part refers to the concept of dose and the main factors affecting its establishment, presenting the elements related to: weight and body surface area, the therapeutic range, animal's size, genetic factors, specific variations, digestive tract's anatomy, factors related to age, sex, pregnancy, time of administration, tolerance and intolerance to medications, and factors that may influence response to the medication (diminished / amplified response, dose administrations' toxicity, etc.).

Following are revealed the key factors that determine the administration's, frequency like: drug's clearance, drug's concentration, administration rate, repeated-dose effect and the frequency establishing, etc.

There are no missing also the elements that are describing: the plateau effect, zero-order kinetics, drug residues effect, the dose-effect relationship, the first-pass effect, latency and intensity, the risk-benefit ratio in the veterinary therapy, to full understanding of the concepts by the vet practitioners.

**Key words:** veterinary therapeutic, theoretical elements

### TEORIA DOZEI

**Doza** este cantitatea de medicament folosită la o administrare.

Atunci când substanța medicamentoasă se metabolizează sau este eliminată **rapid** din organism se impune administrarea repetată în cursul unei zile (ex: sulfamidele clasice, betalactaminele, cofeina, pentetrazolul).

Dacă însă medicamentul se elimină mai **greu** sau se cumulează în organism, atunci administrările vor fi mai rare (o dată pe zi sau la 2-3 zile) (ex: antibiotice retard, hormoni etc.).

În cazul terapiei antiparazitare tratamentul se poate reduce doar la una-două administrări (ex: ivermectine, dectomax, benzimidazole, imidazotiazolice, tetrahydro-pirimidine etc.) la interval de o lună.

**Doza este unul dintre factorii decisivi ai efectului medicamentos.**

În funcție de cantitatea administrată, o serie de medicamente pot avea chiar acțiuni diferite. De exemplu, rădăcina de Ipeca

(Radix Ipecacuanhae) în doze foarte mici este eupeptic și tonic gastrointestinal (în special la rumegătoare), în doze mari este vomitiv la speciile la care poate declanșa voma (carnivore, omnivore) și ruminator la bovine, ovine și caprine. Încercând și o altă definiție, prin doză înțelegem **cantitatea de medicament care produce un anumit efect farmacodinamic.**

**Doza optimă** reprezintă cantitatea de medicament administrată pe o anumită cale și care produce o intensificare a răspunsului organismului, deci are un efect terapeutic.

Doza optimă (cel mai adesea exprimată în **g. sau mg/kgcorp**) reprezintă și cantitatea de produs medicamentos care ajunge la concentrația plasmatică, având o rată de distribuție specifică. Ea se stabilește pe baza concentrației plasmatice.

Limita de siguranță sau indexul terapeutic (IT) și rata de eliminare ( $T_{1/2}$ ) a medicamentului reprezintă factorii care limitează mărimea dozei și durata timpului de

acțiune. Din punct de vedere al intensității efectului se disting mai multe tipuri de doze:

a) **doză efecă (DE)** (doza terapeutică) este cea care produce efectul farmacodinamic util, eficient;

b) **doză toxică (DT)** care determină apariția fenomenelor toxice;

c) **doză letală (DL)** care produce moartea animalului.

d) **doză prag** (sin. doză subliminală) care este cantitatea de medicament care nu produce efecte vizibile (eventual la nivel celular).

**Regimul dozelor** este administrarea unor doze succesive la un anumit interval de timp.

Regimul dozelor depinde de: mărimea dozei și are rolul de a menține frecvența administrării, numărul dozelor, calea de administrare, durata tratamentului și concentrația plasmatică la niveluri terapeutice (**Concentrația Minimă Inhibitorie CMI sau MIC Minimum Inhibitory Concentration**).

**Concentrația stabilă** reprezintă timpul în care concentrația rămâne la un anumit nivel de la o administrare la alta (faza de platou).

- **Forma farmaceutică și calea de administrare.** De exemplu, fosfatul de tilmicozină (Micotil) este indicat în tulburările respiratorii la bovine administrat și se administrează s.c. Dacă medicamentul se administrează i.v., acesta va determina moartea animalului.

- **Frecvența administrărilor** - depinde de: farmacodinamia, farmacocinetica, eficacitate și timpul de înjumătățire a medicamentului.

- **Durata tratamentului** - poate fi printr-o administrare unică sau poate dura, zile, săptămâni sau chiar luni

Determinarea dozelor se face științific, în funcție de finețea mijloacelor de investigație și de natura efectului urmărit<sup>1</sup>.

Pentru fiecare specie de animal trebuie calculată doza necesară pentru ca medicamentul administrat să aibă un efect terapeutic benefic.

**Dozele medicamentoase calculate pentru o anumită specie de animale, pot fi extrapolate și altor specii.**

Există mai multe metode de a ajusta doza medicamentoasă de la un animal la altul sau de la o specie la alta (vezi Calculele în medicina veterinară din numărul trecut).

<sup>1</sup> Experimentarea medicamentelor pretinde stabilirea celor trei tipuri de doze cunoscute și, în special, DL<sub>50</sub> (doza letală pentru 50% din animalele de experiență) și a DE<sub>50</sub>. În cadrul dozei efecă există mai multe trepte: doza minimă activă (DE<sub>25</sub>), care induce efectul medicamentos la 25% din animale, doza medie activă (DE<sub>50</sub>) și doza maximă (DM), care reprezintă cea mai mare cantitate de medicament tolerată de organism fără a produce efecte toxice. Intervalul dintre DE<sub>25</sub> și DM reprezintă zona maniabilă a medicamentului.

## Greutatea corporală

Ajustarea dozei se face pe baza masei corporale. Deficiența majoră este reprezentată de riscul subdozării la animalele mici și de cel al supradozării la animalele mari

## Suprafața corporală

Este o metodă mai precisă, deoarece suprafața corporală crește odată cu greutatea corporală: Un cub cu latura de 1 cm = volum de 1 cm<sup>3</sup> = suprafața de 6 cm<sup>2</sup>

Un cub cu latura de 2 cm = volum de 8 cm<sup>3</sup> = suprafața de 24 cm<sup>2</sup>

Dacă volumul (greutatea corporală) crește de 8 ori, suprafața corporală va crește de 4 ori.

Limita de siguranță a unui medicament reprezintă relația între beneficiu (eficiență) și risc (toxicitate). Se stabilește în decursul procesului de testare a produsului pe animale de laborator și specii țintă.

## Intervalul terapeutic

**Indicele terapeutic** al unui medicament este o măsură a securității medicamentului.

Termenul de **domeniu de siguranță**, pe care un medicament îl garantează în utilizarea sa, înseamnă de fapt intervalul terapeutic.

Măsurile cantitative pentru intervalul terapeutic, deduse din experimente pe animale de laborator, sunt reprezentate de raportul dintre diferitele puncte de pe curba de letalitate și de pe curba doză – efect.

Indicele terapeutic se definește ca :

$$I.T. = \frac{DL_{50}}{DE_{50}};$$

Cu cât valoarea acestui raport este mai mare, respectiv cu cât sunt mai îndepărtate curbele una de cealaltă (doză-letalitate, doză-efect), cu atât intervalul terapeutic este mai mare (adică securitatea medicamentului crește). Această mărime are un mare dezavantaj pentru că redă exact relațiile existente doar în cazul în care cele două curbe sunt paralele. În cazul în care curbele nu au exact aceeași înclinație, indicele I.T. definit mai sus nu mai reprezintă o măsură exactă a intervalului terapeutic<sup>2</sup> (2, 4, 7, 12).

În timp ce în cazul experimentelor pe animale se poate determina intervalul

<sup>2</sup> Din motivele de nesiguranță pe care le dau experimentele pentru determinarea DL<sub>10</sub> și DE<sub>90</sub> în comparație cu experimentele pentru determinarea DL<sub>25</sub> și DE<sub>75</sub>, se consideră că cel mai avantajos criteriu de apreciere îl reprezintă raportul DL<sub>25</sub>/DE<sub>75</sub>; în orice caz, raportul DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub> redă o situație falsă, deoarece cele două substanțe prezintă aceeași valoare a acestui raport.

terapeutic, în **terapia clinică** se determină **curba doză-toxicitate** (efecte secundare importante), care este un criteriu de apreciere formal la fel de bun ca și curba de letalitate.

Cantitățile de medicament se pot prescrie pentru o singură **administrare (per dosis)**, pentru 24 de ore (**pro die**) sau pentru întreg tratamentul (**pro cura**), iar exprimarea dozelor se face de regulă în grame.

Calculul dozei se efectuează cel mai corect pe **kg greutate vie**, ținând cont de specie, sex, vârstă, rasă, stare fiziologică și individualitate. Pentru unele medicamente (ex: chimioterapice, sulfamide, antibiotice etc.) se folosește inițial doza de atac (care este mai mare), urmată de doza de întreținere pe toată durata tratamentului.

Prin **doză de atac** se înțelege doza masivă (de obicei de antibiotic) administrată la începutul unui tratament cu scopul de a crea concentrația sigur inhibantă a metabolismului bacterian.

Un răspuns satisfăcător poate fi așteptat doar în cazul în care medicamentul atinge locul unde va acționa, într-o concentrație adecvată.

La hotărârea cantității de medicament care trebuie administrată, alături de factorii generali care au fost deja expuși, mai trebuie adăugate considerații legate de tratamentul individualizat al fiecărui animal (1, 3, 8, 12).

### Talia animalului

Dozarea este în general corelată cu **talia animalului (greutatea corporală)**, deoarece aceasta este un indicator convenabil al volumului de distribuire. În cadrul unei specii, talia este un criteriu practic pentru atingerea unei anumite concentrații tisulare de medicament la fiecare individ.

În orice caz, trebuie estimată și **starea de îngrășare a animalului**<sup>3</sup>.

Când medicamentul în cauză nu pătrunde în țesutul adipos, atunci nu este necesară mărirea dozei, dar în cazul în care farmaconul este liposolubil, creșterea dozei este necesară, pentru a se acoperi și proporția de medicament care va fi sechestrată în țesutul adipos.

Această situație poate fi exemplificată de susceptibilitatea raselor de ogari (animale slabe) la supradozarea cu tiobarbital.

Greutatea penelor, a animalelor bolnave, slăbite, toate trebuie, de asemenea, luate în calcul. Nu sunt de neglijat nici aspectele legate de stabilirea dozei la animalele cu **stare de întreținere proastă, obosite** sau în diferitele **stadii evolutive ale bolilor**.

La aceste categorii dozele terapeutice vor fi menținute dar se vor administra fracționat.

Variația dozelor în funcție de calea de administrare la animale este redată în Tabelul 1.

**Tabelul 1.**  
**Variația dozei în funcție de calea de administrare**  
(după W. Cooke, 1994)(5).

Calea de administrare	Etalon	Doza majorată (%)	Doza micșorată (%)
Orală (p.o.)	1	-	-
Rectală (p.r.)	-	150-200	-
Subcutanată (s.c.)	-	-	75-50
Intramusculară (i.m.)	-	-	75-50
Intravenoasă (i.v.)	-	-	50
Intraperitoneală (i.p.)	-	-	50
Intratraheală (i.t.)	-	-	50

Tot în acest context **individualitatea** animalului poate influența efectul tratamentelor (ex: uzul stricninei la animale nervoase poate induce intoxicații, apomorfina la porci, la unele rase ca Landrace, Duroc poate produce voma, iar la altele nu) (4, 7).

### Factorii genetici

Unele familii sau rase ale unei specii pot fi mai sensibile la acțiunea unor medicamente.

Acest fapt poate fi câteodată explicat prin absența unor enzime specifice, (ex: deficiența în glucozo-6-fosfat dehidrogenază la unele rase se asociază cu creșterea toxicității unor medicamente cum este primaquinol, un antimalaric) (4).

Astfel de anomalii au condus la apariția unei noi ramuri, **farmacogenetica**.

Atunci când răspunsul la un medicament este anormal din punct de vedere calitativ sau cantitativ, se spune că intervine **idiosincrazia**.

Acest fenomen apare de exemplu, ocazional, la oile tratate antiparazitar (impunându-se efectuarea probei biologice pe un lot martor înainte de tratarea întregii turme).

Câteodată idiosincrazia poate fi explicată din punct de vedere genetic.

### Susceptibilitatea

Este termenul cel mai utilizat pentru a descrie un răspuns anormal din punct de vedere cantitativ și este demonstrată de așa-numitul **hiperreactiv** (adică un pacient deosebit de sensibil la acțiunea unui medicament). Astfel de variații depind frecvent și de **ratele de eliminare atipice**.

### Mutațiile

pot conferi câteodată unei populații o rezistență mărită la un medicament (cum ar fi rezistența unor ectoparaziți la organofosforice, a nematodelor la antihelmintice benzimidazolice) (6).

<sup>3</sup> Țesutul adipos nu are rol în metabolizarea medicamentelor.

## Variațiile specifice

Între speciile de animale domestice, există câteva exemple de rezistență sau sensibilitate extremă la medicamente (ex: cazul pisicilor care sunt foarte sensibile la dezinfectantele fenolice și la insecticidele organoclorurate și, pe de altă parte, sunt de-a dreptul stimulate, decât depresate, de substanțe morfinice administrate în aceleași doze ca cele utilizate la câini).

Asemenea variații, de multe ori explicate pe baza diferențelor interspecifice în ceea ce privește detoxifierea medicamentelor, pledează împotriva vechii practici de extrapolare directă, pe baza greutății corporale, a dozelor de la o specie la alta.

În prezent, se consideră că medicamentele de uz veterinar sunt evaluate corect, cu privire la speciile la care se pot administra.

**Specia animalului** influențează efectul unor medicamente, fiind incriminați factori genetici sau morfopatologici.

Sunt specii care reacționează diferit la același medicament (ex: **câinele** reacționează la morfină prin starea de hipnoză sau vomă, în timp ce **pisica și rumegătoarele** mari vor reacționa la același medicament prin surescitare și hiperreactivitate).

La vacă alcoolul este bine suportat ca narcotic, în timp ce calul este sensibil, iar cloralhidratul, care este foarte **eficient la cal**, este greu suportat de către **vacă**.

Apomorfina la câine produce vomă în mod constant, în timp ce la porc acțiunea este inconstantă.

Unele medicamente vomitive la omnivore și carnivore pot fi ruminatorii la rumegătoare.

Tot aici reamintim sensibilitățile de specie ale **porcului și păsărilor** la sare, ale rumegătoarelor mari la mercuriale și al pisicii la fenolice.

Dozele care se administrează **rumegătoarelor** vor fi mărite cu **20-40%** comparativ cu cele de la cabaline, cunoscând faptul că medicamentele stagnează și uneori chiar suferă descompuneri în prestomacele rumegătoarelor. În cazul raselor perfecționate, efectul medicamentelor poate fi modificat datorită **factorilor genetici sensibilizanți** pentru unele substanțe medicamentoase (ex: caii Pur sânge arab, iepurii Supercuni, câinii Cocker etc.). cabalinele și câteva rase de câini sunt sensibile la Ivomec-ul injectabil, datorită permeabilității barierei hemato-meningeale întâlnite frecvent la unii indivizi (4, 7).

În cazul utilizării unor medicamente comune de uz uman și veterinar, dozele pentru animale vor fi:

Tabelul 2

**Corespondența dozelor animal-om**  
(după Suci, 1990)(11).

Specia animalului	Majorarea dozei de la om
Vacă	x 24
Cal	x 16
Oaie	x 3
Capră	x 3
Porc gras	x 3
Câine	Egală cu cea de la om
Pisică	½ din doza de la om

De exemplu, dacă s-ar lua etalon un om adult (70 kg) atunci doza necesară este echivalentă cu doza pentru **un câine** de 10 kg.

Deși **rumegătoarele mici** (circa 40 kg) sunt de patru ori mai grele decât câinele, de exemplu, vor avea nevoie de doze doar de două ori mai mari.

**Un porc** (aprox. 100 kg) va primi o doză, nu de zece ori mai mare ci doar de patru ori mai mare comparativ cu câinele.

**Un cal** (400 kg) va suporta doze mărite doar de zece ori mai mari decât pentru câinele din exemplu, iar rumegătoarele mari (100-400 kg) vor fi tratate cu doze de 10-15 ori mai mari (Stătescu, 1986).

După cum s-a văzut, **cu cât speciile au talie mai mică pot suporta doze mai mari raportate per kg corp**. De exemplu, **o pisică** de 2 kg nu va primi, așa cum ar fi de așteptat, 20% din doza câinelui din exemplul nostru (10 kg) ci mult mai mult, 50%, la fel și păsările (2 kg) care vor lua 40-50% din doza convenită câinelui (4, 7, 11).

## Anatomia aparatului digestiv

Acesta reprezintă cazul special al variațiilor interspecifice al speciilor tratate.

**La rumegătoare**, rata pasajului alimentar este lentă, iar conținutul intestinal este mare, în comparație cu rata de absorbție. Ca atare, timpul disponibil pentru absorbție este foarte mare, în timp ce volumul mare al conținutului intestinal diluează foarte mult medicamentul administrat pe cale orală, încetinindu-i astfel rata de absorbție. O altă problemă o constituie **compartimentul** în care pătrunde medicamentul administrat pe cale orală. Această pătrundere este influențată de activitatea gutierei esofagiene.

**Medicamentele cu caracter slab alcalin tind să se acumuleze în sucumul ruminal slab acid, care are un volum foarte mare la speciile rumegătoare.**

## Vârsta

Animalele foarte bătrâne și cele foarte tinere necesită în general administrarea unor

doze în general diminuate datorită posibilității prezenței disfuncțiilor organice.

La cele **bătrâne** aceste disfuncții sunt în general de ordin **degenerativ**, la nivel hepatic și renal. Acestea vor primi **dozele diminuate cu 20-40%** fiind cunoscut (ca și la tineret), că unele sisteme enzimatică pot fi diminuate ca activitate sau chiar abolite (4, 7).

La animalele **tinere** funcțiile de excreție și metabolică **nu sunt în întregime dezvoltate** (ex: cloramfenicolul este toxic pentru purceii sugari datorită absenței echipamentului enzimatic adecvat).

**Animalele tinere**, sugarii în general vor beneficia de doze diminuate cu **30-40%** (tineretul animalelor de talie mică) sau chiar cu **50-70%** (tineretul de până la 1 an al animalelor de talie mare).

Sunt cunoscute situații când, în comparație cu adulții, tineretul este mai rezistent la dozele terapeutice (ex: barbituricele la purcei).

Acestea vor primi dozele diminuate cu 20-40% fiind cunoscut (ca și la tineret), că unele sisteme enzimatică pot fi diminuate ca activitate sau chiar abolite.

Starea de întreținere, tipul alimentației, lumina, temperatura, ventilația, tipul de exploatare, carențele vitaminice, minerale și dezechilibrele hormonale, stresul etc. sunt, de asemenea, factori importanți care modifică efectul medicamentelor (1, 4, 7, 8).

Dozele de administrat pe categorii de vârstă sunt redată în Tabelul 3.

**Tabelul 3.**

**Dozele pe categorii de vârstă**  
(după Balaci cit. Suci, 1990)(11).

Specia	Categoria	Doza preconizată
<b>Cabaline</b>	3 - 15 ani	1 doză
	15 - 20 ani	¾ doză
	20 - 25 ani	½ doză
	Mânji 2 ani	½ doză
	Mânji 1 an	1/12 doză
	Mânji 2-6 luni	1/24 doză
<b>Bovine</b>	3-8 ani	1 doză
	10 - 15 ani	¾ doză
	15-20 ani	½ doză
	Vitei 4 - 8 luni	1/8 doză
<b>Ovine și caprine</b>	Vitei 1-4 luni	1/16 doză
	Peste doi ani	1 doză
	1-2 ani	½ doză
	Miei și iezi 6 -12 luni	¼ doză
<b>Suine</b>	Peste 1,5 ani	1 doză
	8 - 18	½ doză
	Tineret 4-9 luni	¼ doză

### Gestația și sexul

Gestația presupune contraindicații în utilizarea anumitor medicamente (ex: purgative sau corticosteroizi, care induc avortul).

Tragedia thalidomidei, (medicament utilizat în anii 70' și de către femei gravide, ca sedativ și care a antrenat numeroase modificări fetale) a conferit o nouă dimensiune acestei stări fiziologice, efectele teratogene fiind cercetate și luate în considerare în procesul de evaluare a fiecărui nou medicament (și de uz veterinar).

Eliminarea unor medicamente prin lapte constituie un alt exemplu al riscului de toxicitate legat de sexul animalului.

Rata de metabolizare a anumitor medicamente diferă în funcție de sex.

În cazul femelelor dozele vor fi diminuate **cu 5-10%**, iar în cazul **celor gestante cu 15%**.

De asemenea, la femelele gestante nu se vor administra medicamente cu acțiune în sfera genitală sau medicamente puternic active în sfera digestivă (purgativele drastice) deoarece acestea cresc riscul de avort (mai ales la vaci și iepi în a doua jumătate a gestației) (4, 7).

### Momentul administrării și patologia

Un medicament administrat pe cale orală este mult mai rapid și complet absorbit dacă segmentul digestiv anterior este gol, dar de multe ori este mai iritant pentru țesut (de aici indicațiile "a se administra cu 1 oră înainte (sau după) masă", *ante cibum* etc.).

Recunoașterea existenței ritmului circadian în cadrul unor funcții fiziologice și-a găsit deja aplicarea în administrarea medicamentelor. În general, animalul bolnav are capacitatea de detoxifiere a medicamentelor diminuată.

Orice stare patologică ce afectează direct ficatul și/sau rinichii este foarte importantă (ex: afecțiunile hepatice conduc la prelungirea acțiunii pentobarbitalului, disfuncția renală extinde durata de acțiune a fenobarbitalului etc.) (7, 9, 10).

Rata **pasajului intestinal**, mărită sau diminuată, va modifica perioada absorbției și, implicit, proporția de doză absorbită.

**Hipoalbuminemia** reduce capacitatea de cuplare a medicamentului.

**Insuficiența cardiacă** va fi acompaniată de insuficiența hepatică și renală.

**Enteritele** reduc perioada de tranzit intestinal și deci, poate reduce absorbția medicamentelor.

**Circulația periferică** este inadecvată în stările de șoc de orice origine împiedicând astfel absorbția injectiilor s.c. etc.

### Toleranța și intoleranța

Când un medicament este administrat regulat pe o perioadă îndelungată de timp, de multe ori este necesară creșterea dozei pentru a menține același nivel al răspunsului (7, 9, 10).

De obicei toleranța la un medicament dispare odată cu întreruperea tratamentului (ex: câinii pot manifesta toleranță la efectul narcotic al barbituricelor).

Toleranța totuși, reprezintă o situație destul de rară în medicina veterinară, deoarece perioadele prelungite de tratament nu sunt prea frecvente (1, 10).

Rezistența la acțiunea anumitor medicamente poate apare din alte motive (ex: când un medicament este un antigen specific, iar anticorpii pentru acesta pot fi produși, inactivându-l; rezistența (de origine metabolică) a populațiilor trichostrongiliene de a rezista la doze terapeutice de benzimidazole (6).

Pe de altă parte depleția receptorilor poate reduce capacitatea de răspuns a țesutului țintă.

Dacă subiectul este un hiperreactiv efectul dorit al medicamentului va fi prea intens, doza utilizată trebuind să fie redusă.

Menținerea efectelor secundare nedorite la un nivel acceptabil poate necesita reducerea dozei, chiar dacă aceasta va reduce (sau nu) efectul dorit.

De ex. voma este un efect advers care ar putea explica inutilitatea unui remediu administrat oral.

Oxidul de magneziu administrat oral poate provoca o purgație violentă, reducându-i astfel valoarea de remediu în carența magneziană.

### Indicațiile terapeutice

Această apreciere este pur terapeutică și include ajustarea dozei în funcția de natura bolii și mai ales în funcție de agentul cauzal (ex: tratamentul fasciolozei acute necesită doze mai mari ale aceluiși medicament decât în forma cronică).

De multe ori utilizarea dozelor crescute este similară cu creșterea pericolului de toxicitate, în detrimentul efectelor benefice mărite.

Anumite antibiotice sunt așa de toxice încât administrarea lor sistemică se face doar în caz de urgență (ex: polimixina).

Alte urgențe necesită o stabilire atentă a dozării medicamentului, în legătură cu efectul dorit (ex: barbituricele sunt capabile să inducă niveluri de depresie ale S.N.C. pornind de la sedare până la eutanasiu).

Dependența dozei letale de amfetamină la șoareci în funcție de temperatura mediului este deja cunoscută însă se cunosc și alte exemple valabile pentru anestezicele volatile (ex: utilizarea cloroformului pentru a induce anestezia la animale mari în atmosferă deschisă, timpul necesar este strâns dependent de temperatură) (3, 4, 7).

### Terapia medicamentoasă concomitentă.

Utilizarea concomitentă a mai multor remedii necesită introducerea mai multor variabile în calculul dozelor, datorită posibilității apariției interacțiunilor dintre componente administrate și pacient.

Înainte de descoperirea agenților specifici, puternici, aflați astăzi în uz, era o practică uzuală utilizarea remediilor conținând un număr mare de componente. În prezent utilizarea mai multor medicamente este justificată doar în cazul în care aceasta asigură o eficacitate sau siguranță mărită.

Considerăm că utilizarea produselor de tip "shot-gun" sau polifarmacia (terapia cu substanțe active asociate fără un diagnostic de certitudine) este un simplu substituent al diagnosticului cert, profesionist, având unele implicații nedorite (1, 4, 7).

### Răspunsul amplificat

Pentru a reduce incidența toxicității medicamentului se pot administra concomitent unul sau mai multe medicamente care produc un asemenea răspuns.

Răspunsul final poate fi cantitativ egal cu suma răspunsurilor așteptate în cazul administrărilor independente: aceasta reprezintă însumarea medicamentoasă.

Însumarea este exemplificată prin utilizarea preparatelor combinate de streptomycină și dihidrostreptomycină și implică faptul că medicamentele componente au același mod de acțiune. În cazul în care răspunsul este mai mare decât cel explicabil prin simpla însumare, avem de-a face cu apariția potențării sau sinergismului.

Sinergismul este exemplificat de utilizarea combinațiilor de penicilină și streptomycină.

O explicație pentru potențarea acțiunii este cea că două medicamente pot acționa secvențial în producerea aceluiși efect (ex: pirimetamina și o sulfamidă inhibă secvențial sinteza acizilor nucleici la coccidii) (7).

### Răspunsul diminuat

În terapia plurimedimentoasă se întâmplă ca uneori răspunsul observat să fie mai mic decât suma răspunsurilor componentelor, caz în care se petrece un antagonism între medicamentele utilizate (3, 9, 10).

Uneori antagonismul poate fi explicat prin faptul că un medicament interferează sau determină chiar acțiunea contrară a celuilalt, adică antagonismul este de multe ori dependent de un mecanism care implică o incompatibilitate de ordin farmacologic sau

fiziologic. Utilizarea combinației ce conține o sulfamidă bacteriostatică și un antibiotic bactericid, exemplifică această posibilitate prin aceea că penicilina atinge efectul antibacterian maxim când microorganismul se multiplică rapid. Sulfamida împiedică diviziunea celulară reducând astfel eficacitatea antibioticului. Inducerea enzimatică deja citată ca mecanism ce cauzează toleranța produce și ea o scădere a efectului medicamentos în timp (10).

### Incompatibilitățile

Acestea reprezintă o problemă clasică a farmaceuticii și farmacologiei. Componentele unei asocieri pot fi incompatibile fizic (ulei și apă) sau chimic, când reacționează între ele (ex: acizii și bazele sau agenții oxidanți și reducători). De multe ori, necesitatea unei administrări, tentează clinicianul să combine remediile. Atâta timp cât nu se cunoaște dacă remediile nu interacționează, administrarea concomitentă este contraindicată (4, 7, 10).

### Toxicitatea amplificată

Toxicitatea unui medicament poate crește de mai multe ori, în funcție de situație.

Două medicamente ale căror căi de degradare sunt identice, pot intra în competiție în cazul în care, calea metabolică are capacitate limitată.

Acest fapt se concretizează în rate de inactivare mai mici decât cea utilă, a unuia sau a ambelor medicamente, în funcție de afinitatea lor relativă.

Dacă unul dintre ele prezintă un interval terapeutic mic, este favorizată toxicitatea. Un animal care a fost expus inductorilor enzimelor microzomale, poate produce cantități de intermediari de reacție care vor depăși capacitatea de conjugare. Acest fapt poate să conducă și el la creșterea toxicității.

Competiția pentru situsurile de cuplare este un alt mecanism care poate determina creșterea riscului de toxicitate a medicamentelor care se cuplează masiv la proteine (ex: derivații cumarinici anticoagulanți, fenilbutazona și cloralhidratul).

Medicamentele al căror timp de înjumătățire plasmatic este mult mai scurt decât timpul de înjumătățire biologic, așa-numitele medicamente "hit-and-run" (lovește și fugi) (medicamente care ating niveluri plasmatice foarte rapid, dar se elimină la fel de rapid) determină apariția unor răspunsuri mărite la alte medicamente (ex: organofosforicele măresc răspunsul la colinomimetice timp de mai multe săptămâni, prin diminuarea rezervei de colinesterază a animalului) (4, 7).

Un exemplu de incompatibilitate farmacodinamică este utilizarea adrenalinei ca stimulant cardiac la un animal anesteziat cu un medicament care sensibilizează cordul la acțiunea adrenalinei (ex: ciclopropanul).

Depleția de potasiu va fi urmată de creștea cardiotoxicității digitalicelor. De asemenea, expunerea la substanțele chimice din mediul înconjurător sau medicația aplicată de proprietar pot provoca clinicianului veterinar probleme identice în esență (4, 7).

### Toxicitatea diminuată

Un exemplu obișnuit de toxicitate scăzută poate fi premedicația cu tranchilizante înainte de inducerea anesteziei.

Aceasta simplifică procesul de inducție și va reduce doza de barbituric necesară, deci are valoare în reducerea riscurilor anesteziei.

Atunci când se administrează sulfamide, posibilitatea ca metaboliții sulfamidelor să cristalizeze în tubii contorți este mult mai diminuată, prin utilizarea asocierilor de sulfamide în locul unei singure substanțe, într-un dozaj echivalent.

Antidotismul în intoxicații exploatează atât interacțiunile farmacocinetice (scăderea absorbției și favorizarea eliminării) cât și farmacodinamice (antagonismul competitiv) în beneficiul pacientului (10, 12).

### FACTORII CARE DETERMINĂ FRECVENȚA ADMINISTRĂRILOR

În tratamentul bolilor, problema inițială este atingerea unui răspuns adecvat. Acest fapt depinde de concentrația potrivită de medicament din biofază.

Un efect terapeutic adecvat cere de multe ori ca medicamentul să acționeze pe o perioadă mai lungă de timp.

O durată satisfăcătoare a acțiunii poate fi atinsă uneori prin tehnici care vor modifica rata absorbției medicamentelor (cum ar fi de exemplu formulările care asigură o eliberare încetinită a principiului activ sau utilizarea unor implanturi). În orice caz, de cele mai multe ori este necesară extinderea duratei de acțiune prin administrări repetate de medicament (1, 4).

### Clearance-ul medicamentelor

Factorii care implică administrările repetate au fost deja expuși în cadrul metabolizării și excreției.

În esență, cu cât timpul de înjumătățire este mai scurt, cu atât medicamentul va fi eliminat mai rapid din organism și cu atât mai scurt va fi intervalul dintre administrări (atunci când este

necesară menținerea unui nivel constant al efectului). Deoarece, părerea că, există un interval standard între administrări este eronată, mărirea dozelor administrate repetat va fi variabilă în funcție de avantajele pe care le presupune (1, 9, 10).

De exemplu, o doză de atac inițială, urmată de doze zilnice de întreținere este un regim utilizat frecvent în terapia cu sulfamide (fig. 1a).

Prin această metodă prima doză trebuie să atingă nivele terapeutice maxime (incluzând saturarea situsurilor de pierdere libere) în timp ce dozele următoare înlocuiesc în permanență proporția din doza de atac care s-a pierdut în intervalul dintre administrări.

În acest fel, concentrația plasmatică este atinsă rapid și va fi menținută la un nivel compatibil, cu efecte bacteriostatice continue.

Atunci când stocarea medicamentelor în organism, inclusiv cuplarea la proteinele plasmatică, contribuie semnificativ la scăderea concentrației plasmatice a fracțiunii libere, eventuala saturare a situsurilor de stocare, va conduce rapid la creșterea concentrației sanguine, în condițiile ajustării corecte a mărimii dozei sau a frecvenței de administrare (ex: administrările i.v. progresive de tiopental sodic).

Dacă, în plus, fie degradarea fie excreția farmaconului este înceată, situația devine și mai periculoasă dacă dozele repetate sunt prea mari sau prea frecvente, comparativ cu timpul de înjumătățire (4, 7, 10).

Cuplarea la proteinele plasmatică va deprima și ea rata de inactivare și excreție, iar extensivitatea sau puterea de cuplare pot varia considerabil pentru același medicament la mai multe specii sau în cadrul unei familii de medicamente, atunci când se testează pe indivizi diferiți.

Dacă acești factori acționează de așa manieră încât, o doză de medicament nu este eliminată înainte de următoarea administrare, concentrația medicamentului în organism va crește cu fiecare doză succesivă. Acest proces este cunoscut drept cumulare și este reprezentat în figura 1b.

Dezavantajul evident al cumulării este că se pot înregistra creșteri ale concentrației până la niveluri toxice (1, 8, 10).

Toxicitatea cumulativă este proprie compușilor cu timp de înjumătățire care depășește intervalul dintre administrări și atunci când mărirea dozei permite fenomenului de cumulare să progreseze peste nivelul terapeutic, (intrând astfel în intervalul de concentrație toxică). Fenilbutazona de exemplu, este un medicament care suferă astfel de

modificări ale cineticii în funcție de mărirea dozei.

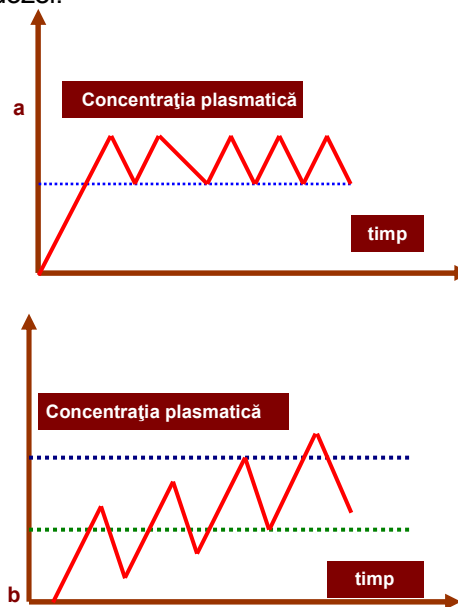


Figura 1.

(a) nivelul plasmatic probabil obținut inițial prin administrarea unei doze de atac, care atinge concentrația plasmatică dorită, iar apoi, prin administrarea unor doze de întreținere mai mici; (b) atunci când nivelul obținut prin administrarea unei doze nu revine la valoarea inițială până la administrarea următoarei doze, concentrația poate crește succesiv cu fiecare doză – astfel se poate produce fenomenul de toxicitate cumulativă. (după Brander, 1991) (4).

### Stabilitatea concentrației

Pe lângă factorii amintiți anterior, frecvența administrărilor poate exercita o influență considerabilă nu numai asupra duratei de acțiune a medicamentelor ci, și asupra calității acțiunii medicamentelor.

Acțiunea multor medicamente, (ex: a sulfamidelor) depinde de prezența lor și de locul de acțiune, nu doar pe o perioadă adecvată și la o concentrație potrivită pe întreaga perioadă a tratamentului, în comparație cu un medicament de tipul penicilinei, ce trebuie să fie prezentă la o concentrație adecvată în mod intermitent pe parcursul unei perioade de utilizare cu o durată similară.

În general, stabilitatea mai mare a concentrației este atinsă atunci când doza *pro die* este administrată în mai multe reprize pe parcursul a 24 h decât dacă este administrată în doze unice (9).

În orice caz, instalarea efectului este mult mai tardivă atunci când se utilizează dozele divizate, deoarece trece un interval mai mare de timp până când este atinsă o concentrație potrivită la locul de acțiune (1, 9, 12).

Această întârziere poate fi evitată prin începerea terapiei cu o doză mai mare (de atac), în locul unei doze normale (de



întreținere). Evitarea întârzierii în instalarea efectului medicamentos necesar imediat, de o intensitate terapeutică maximă, este motivul clinic pentru utilizarea schemei terapeutice de tip doză de atac - doză de întreținere (4, 7).

### Stabilirea ratei de dozare

Pe lângă faptul că farmacocinetica a contribuit mult la dezvoltarea farmacologiei prin cercetări matematice și descrierea căilor urmate de medicamente în organism, ea are și o ramură cu valoare aplicativă: *terapeutică rațională*, care înseamnă aplicarea celui mai bun program de administrare în ceea ce privește mărirea dozei și frecvența de administrare, cât și utilizarea unor medicamente cu mod de acțiune cunoscut în întregime (4, 7).

După s-a văzut, rata de absorbție, distribuție și eliminare se poate cuantifica experimental și, de asemenea, prin intermediul conceptului de *volum aparent de distribuire*, se poate estima nivelul medicamentului în organism, în orice moment în care este cunoscută concentrația plasmatică. Utilizând acești parametri farmacocinetici și făcând anumite presupuneri, pe baza calculelor, este posibilă emiterea unor recomandări raționale cu privire la mărirea dozei și a frecvenței de administrare (2, 9).

### Stabilirea mărimii dozei

Dacă un medicament acționează rapid și exercită un efect observabil imediat la un animal, determinarea dozei este posibilă doar prin continuarea administrării medicamentului, până la atingerea nivelului dorit al răspunsului.

Titrația dozei în funcție de răspuns este ușoară, de pildă, în cazul administrării anesteziacilor i.v. Singura cerință prealabilă este cunoașterea exactă a intensității efectului dorit, înainte de începutul administrării.

În cazul unui medicament al cărui efect se manifestă încet sau nu poate fi cuantificat din punct de vedere clinic, poziția adoptată este oarecum diferită.

Această metodă oarecum empirică nu oferă un moment clar al realizării efectului dorit, iar doza optimă este greu de stabilit. În orice caz, recomandările bazate pe această metodă și modificate pe baza experiențelor practice (bune sau rele) au constituit mult timp suportul terapiei medicamentoase veterinare (3, 5, 8).

Recomandări bazate pe datele farmacocineticii se pot face doar când este posibilă identificarea acelei concentrații plasmatică care ar conduce la terapia cea mai eficientă. Pentru unele grupe de medicamente, concentrațiile pot fi prevăzute pe baza studiilor

“*in vitro*” (ex: este posibilă identificarea concentrației la care agenții antimicrobieni inhibă dezvoltarea culturilor bacteriene).

Aceasta, multiplicată cu un factor cu indice de siguranță adecvat (**de cele mai multe ori = 5**) va fi concentrația necesară în fluidele organismului (4, 7).

Pentru alte grupe de medicamente, studiul se bazează pe măsurarea concentrației plasmatică, în momentul în care se presupune că s-a atins nivelul dorit al răspunsului. În fiecare caz calculul dozei care ar presupune atingerea acestei concentrații se face după relația:

$$D = C_{pd} \times V_d \quad \text{ec. 1}$$

unde:

$$\begin{aligned} D &= \text{doza (mg)}, \\ C_{pd} &= \text{concentrația plasmatică dorită (mg l}^{-1}\text{)}, \\ V_d &= \text{volumul aparent de distribuire (l)}. \end{aligned}$$

Atunci când medicamentul nu se administrează i.v., s-ar putea să fie necesară aplicarea unui factor de corecție care să ia în calcul biodisponibilitatea incompletă a dozei.

Recomandările cu privire la mărirea dozei, bazate pe această metodă sunt ideale din punct de vedere teoretic, deoarece animalul va fi expus unei cantități minime de medicament (absolut necesară pentru realizarea efectului dorit). Datorită acestei metode, eficiența este maximă, iar riscul apariției efectelor secundare toxice este minim.

Cu toate că multe intervenții terapeutice necesită doar o singură doză de medicament, în alte cazuri este necesară menținerea pe o perioadă de timp a nivelului răspunsului produs de prima administrare.

*Eutanasia i.v.* exemplifică prima situație, în timp ce aditivii furajeri, promotori de creștere, urmează cel de-al doilea principiu de administrare.

### STABILIREA FRECVENȚEI DE ADMINISTRARE

O doză unică va avea o durată de acțiune determinată de: **mărirea dozei, de constanta ratei de eliminare și de volumul aparent de distribuire** ale medicamentului în organism.

Dacă se mai cunoaște și **concentrația plasmatică minimă necesară** pentru efectul terapeutic, va fi posibilă calcularea timpului necesar scăderii concentrației inițiale până la acest nivel. Cunoșcând timpul de înjumătățire plasmatic, este posibilă calcularea proporției dozei care va rămâne în organism.

Efectul înjumătățirii cantității de medicament din organism asupra concentrației plasmatică, odată cu trecerea fiecărui interval de înjumătățire este redat în figura 2.

Este evident că intensitatea răspunsului determinat de o doză unică de medicament va varia continuu, deoarece, întâi concentrația va crește până la un nivel maxim, apoi va scăde.

Când este necesar un efect susținut este evident că trebuie menținută concentrația constantă la nivelul receptorilor (2).

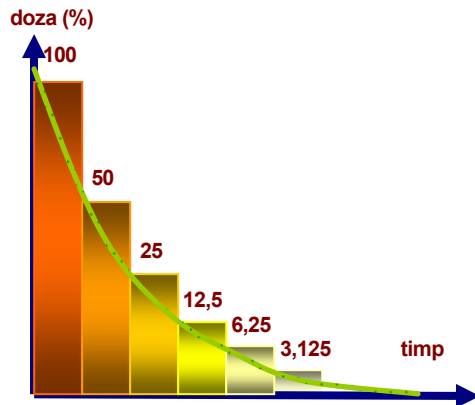


Figura 2.

Eliminarea a jumătate din cantitatea de medicament din organism până la sfârșitul unei perioade de înjumătățire va conduce la scăderea exponențială drastică, a procentului din doză care mai există în organism (după Brander, 1991)(4).

### Stabilirea ratei de perfuzare intravenoasă

Atunci când este necesar un efect terapeutic de intensitate constantă, cerința poate fi satisfăcută cel mai bine prin perfuzarea i.v. a medicamentului, atâta timp cât este necesar, la o rată potrivită.

Doza poate fi calculată după ecuația amintită la mărimea dozei (ec. 1), iar rata i.v. potrivită, după cum urmează.

Rata la care medicamentul este pierdut din organism poate fi cel mai util exprimată drept *clearance total*, atunci când se cunoaște sau se poate afla concentrația plasmatică dorită ( $C_{pd}$ ):

$$R = C_{pd} \times V_d \times \beta \quad \text{ec. 2}$$

Unde:

R = rata de pierdere a medicamentului ( $\text{mg h}^{-1}$ ).

Deci, pentru a menține la nivel constant o concentrație deja atinsă a medicamentului în organism este necesară doar **perfuzarea medicamentului cu o rată orară egală cu rata de eliminare**.

### Efectul de platou

Atingerea unei concentrații platou stabile este posibilă și fără a se administra o doză de atac. Dezavantajul este acela că, timpul necesar pentru terapie poate fi incompatibil cu dezideratul unui rezultat favorabil terapeutic.

Când un medicament este perfuzat i.v. la o rată constantă potrivită (și este eliminat printr-o cinetică de prim ordin), concentrația plasmatică a medicamentului crește până la platoul dorit și

se va menține pe tot parcursul perfuziei. Platoul poate fi atins dacă există o potrivire între rata de perfuzare și cea de eliminare (1, 4, 10).

Cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp crește progresiv atâta timp cât perfuzarea continuă de medicament determină creșterea progresivă a concentrației plasmatice.

Acest fenomen rezultă din cinetica de prim ordin a eliminării, care presupune capacitatea de eliminare a unei fracțiuni constante în unitatea de timp, din cantitatea progresiv crescătoare de medicament prezent<sup>4</sup>.

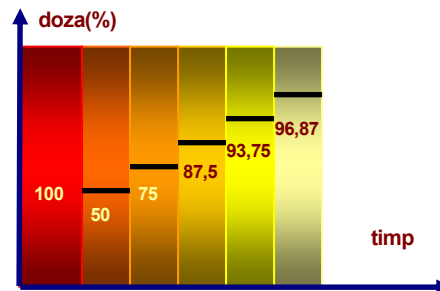


Figura 3.

Acumularea unui medicament în organism atunci când este injectat la o rată constantă de 100 unități/perioadă de înjumătățire (după Brander, 1991)(4).

Cunoscându-se concentrația platou dorită, rata de perfuzare constantă necesară pentru a o atinge poate fi calculată prin ecuația 2.

La sfârșitul perfuziei timpul necesar efectuării eliminării va depinde doar de valoarea  $\beta$  a medicamentului.

Timpul necesar atingerii concentrației platou și cel necesar eliminării complete sunt aproximativ egali cu  $6 \times t_{1/2}$ .

Atingerea progresivă a concentrației platou este ilustrată în figura 3, în care cantitatea totală a medicamentului din organism reprezentată pe fiecare interval de înjumătățire este egală cu cantitatea perfuzată pe durata de înjumătățire plus rezidul din perfuzarea de până atunci (4).

### Efectul administrărilor repetate

Cu toate că **perfuzarea i.v. continuă de medicament** oferă cel mai precis control asupra nivelului medicamentului în organism și este esențială pentru medicamentele cu un interval terapeutic mic și pentru cele cu eliminare rapidă, este relativ rar **utilizată și posibil de efectuat** în medicina veterinară. Se cunoaște și posibilitatea atingerii unui efect de platou aproximativ prin **administrări repetate**, iar dacă mărimea dozei și intervalul de administrare sunt menținute constante, concentrația plasmatică

<sup>4</sup> O concentrație în platou este caracterizată de timpul necesar pentru atingerea ei (dependent de  $\beta$  și  $V_d$ ) precum și de concentrația plasmatică la care se instalează (dependentă de rata de perfuzare fixată).

medie dorită poate fi atinsă și menținută pe o perioadă dorită (1, 4).

Deci, cantitatea de medicament din organism și concentrația plasmatică vor fi maxime, **imediat după fiecare administrare și minime imediat înainte de următoarea doză.**

Pomind de la ideea că nivelul concentrației minime nu este incompatibilă cu scopul terapeutic și că peak-ul concentrației nu implică risc toxicologic, oscilațiile concentrației plasmatice sunt întru totul acceptabile.

Aceste oscilații pot fi micșorate prin divizarea dozei zilnice de întreținere în doze egale mai mici administrate la intervale fixe mai scurte, adică o apropiere de principiul perfuzării.

Atunci când dozele sunt administrate la intervale egale cu timpul de înjumătățire constant ratei de eliminare va fi cel care determină timpul necesar pentru atingerea platoului, iar mărimea dozei va determina media concentrației platou.

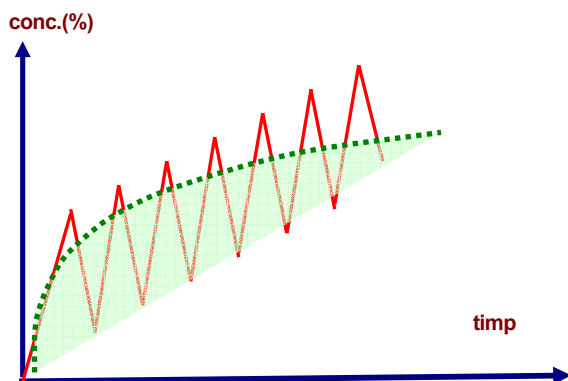
Acest regim de administrare este ilustrat în figura 4 și arată că nivelul mediu al concentrației platou va fi de **circa 1,5 (de fapt 1,44)** ori mai mare decât concentrația maximă atinsă de doza inițială, dacă se menține aceeași doză și în cazul administrărilor ulterioare, la un interval egal cu timpul de înjumătățire (4).

**Concentrația plasmatică în intervalul de stabilitate** va fi dată de formula:

$$C_{p_{oc}} = \frac{1,44 fD}{V_d} \quad \text{ec. 3}$$

unde

$C_{p_{oc}}$  = concentrația plasmatică medie în platou, iar  
fD = doza biodisponibilă.



**Figura 4.**

Fluctuațiile concentrației plasmatice a unui medicament care este administrat cu o rată constantă la intervale egale cu timpul de înjumătățire. Se observă că după circa patru administrări se obține o concentrație medie relativ constantă (după Brander, 1991)(4).

Desigur că în practică este destul de dificil de administrat la un interval de timp egal cu timpul de înjumătățire pe toată perioada tratamentului (zi și nopți: multe medicamente

au timpul de înjumătățire între 0,5 și 4 ore). **Cum poate fi adecvată atunci o terapie bazată pe administrările zilnice?**

Un răspuns este acela că multe remedii sunt astfel formulate încât absorbția, departe de a fi instantanee, **este prelungită.**

Acest fapt prelungeste perioada de acțiune peste cea anticipată, doar pe baza timpului de înjumătățire.

De exemplu penicilina cristalină are  $t_{1/2} = 30-60$  minute și, ca atare, este preparată sub formă de procainpenicilină suspensie, astfel încât o injecție la 24 h este compatibilă cu o perioadă de concentrație terapeutică plasmatică suficientă (12).

Altă situație este aceea în care medicamente relativ lipsite de toxicitate (cum ar fi penicilina G) sunt administrate într-o doză mult mai mare decât cea teoretic necesară.

Astfel va trece o perioadă mai mare de timp până la scăderea concentrației plasmatice sub nivelul minim eficace.

Relația dintre perioada de activitate și cea de administrare **nu este liniară ci logaritmică.**

Aceasta este ilustrată în figura 5 unde mărirea de 4 ori a dozei conduce doar la dublarea perioadei de activitate, pornind de la ideea că este valabilă cinetica de prim ordin, adică fiecare dublare a dozei conduce la extinderea doar cu 50% a perioadei de activitate.

Penicilina G mai demonstrează și că, pentru anumite medicamente, prezența continuă în volumul de distribuție la o concentrație stabilă nu este necesară.

De fapt, s-a stabilit faptul că expunerea intermitentă la penicilină G ar fi preferabilă sau că este chiar necesară pentru a avea succes terapeutic.

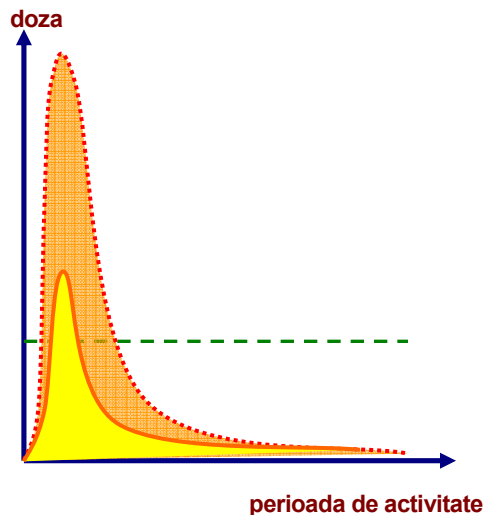
Acest lucru este perfect adevărat pentru toate medicamentele a căror perioadă de acțiune depășește prezența lor în plasmă (adică acelea al căror timp de înjumătățire farmacologic este mai mare decât timpul de înjumătățire chimic, prin cuplare ireversibilă la enzime sau receptori) (4, 7, 10).

Problema contrară (față de dispariția efectului, datorită unei frecvențe de administrare prea mici a medicamentului cu timp de înjumătățire redus) este cea a administrărilor prea frecvente a medicamentelor cu timp de înjumătățire mare, care favorizează acumularea lor într-o proporție prea mare în organism (4, 7, 9, 10).

Amândouă situațiile constituie exemple de cazuri în care cumularea unor doze succesive este inadecvată pentru rezultatul dorit.

Tendința de acumulare a medicamentelor poate fi exprimată printr-o valoare numită **raportul de cumulare**<sup>5</sup>.

Așa cum a reieșit din figura 3, pentru orice medicament administrat în doze fixe și la intervale egale cu timpul de înjumătățire, raportul de cumulare este 2, iar **nivelul de cumulare este acceptabil**.



**Figura 5.**

Atunci când operează cinetica de prim ordin, o dublare a duratei efectului se obține prin mărirea de patru ori a dozei administrate (Brander, 1991) (4).

Administrarea la intervale mai mari decât timpul de înjumătățire elimină virtual posibilitatea de cumulare.

La intervale mai mici decât timpul de înjumătățire, indicele crește rapid, cumulearea se produce într-un grad mai mare, iar concentrația în platou are un nivel mai mare, atâta timp cât nu se reduce mărirea dozei.

Indicele de cumulare care exprimă consecințele alegerii unui anumit interval de administrare este ca atare, un al doilea factor de care depinde concentrația plasmatică medie din stadiul de echilibru.

Unele consecințe practice ale acestor caracteristici sunt următoarele:

- medicamentele care au un **timp de înjumătățire scurt** (4 h) pot fi administrate în doze de întreținere recomandate și pe baza unui interval convențional fix (ex: o dată la 8 ore) astfel încât **nu vor conduce la cumulare** sau vor atinge o concentrație platou insuficient de ridicată pentru a produce efecte toxice;
- medicamentele cu **timp de înjumătățire mare** (ex: digoxin, fenobarbital, oxitetraciclină etc.), dacă sunt administrate în doza de întreținere recomandată și la aceeași frecvență

(mai mică decât timpul de înjumătățire) **se vor acumula la niveluri periculoase** sau vor necesita un timp îndelungat pentru a atinge un nivel în platou acceptabil în cazul administrării lor la intervale egale cu cel de înjumătățire.

Această ultimă problemă este rezolvată prin abandonarea dozei fixe și administrarea unei **doze inițiale**, mai mare, care să ridice rapid nivelul plasmatic până la concentrația terapeutică (4, 7).

Aceasta va fi urmată de **doza convențională (de întreținere)** pentru a menține concentrația la nivelul dorit.

Sulfamidele și antibioticele sunt două grupe de medicamente pentru care instalarea rapidă a efectului este necesară, dar care au un timp de înjumătățire lung și limite de siguranță înguste și, ca atare, sunt administrate după această schemă (**doza de atac + doze de întreținere**).

Dacă se cunoaște doza de întreținere, **doza de atac** poate fi calculată astfel:

$$D_1 = \frac{D_m}{\beta \times t_{int}} \quad \text{ec. 6}$$

unde:

- $D_1$  = doza de atac,
- $D_m$  = doza de întreținere,
- $\beta$  = constanta ratei de eliminare,
- $t_{int}$  = intervalul dintre administrări.

### Stereospecificitatea acțiunii

Presupusa acțiune a unui anumit medicament se bazează pe legarea preferențială a unei substanțe la un anumit partener molecular de reacție, adică la un receptor.

Afinitatea deosebită a unui farmakon la receptorul "propriu" presupune că el are o configurație care se potrivește foarte bine, adică între cei doi parteneri există **complementaritate**.

Datorită acestui motiv, substanțele stereoisomere, adică cele a căror secvențialitate atomică este aceeași însă au structură spațială diferită, posedă complementarități diferite față de locul de acțiune și, ca atare, au proprietăți farmacologice diferite (4, 7).

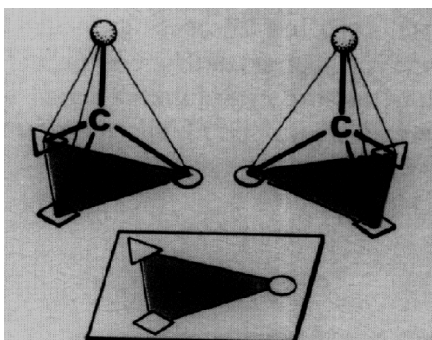
O formă de stereoisomerie importantă în farmacoterapie este **enantiomeria**.

Aceasta este izomeria în care structurile spațiale a două substanțe (cei doi enantiomeri) sunt **simetrice față de un plan ("imagine în oglindă")**, iar imaginile lor nu sunt "congruente".

Enantiomeria se bazează pe faptul că într-o moleculă există un atom de carbon care poartă patru substituenți diferiți.

În figura 6 este reprezentată schematic o astfel de pereche de enantiomeri (7).

<sup>5</sup> Acesta este definit ca raport între: *cantitatea de medicament din organism după prima administrare și cea din timpul peak-ului (vârfului plasmatic) din platou.*



**Figura 6.**

*Stereoselectivitatea ocupării receptorilor. Doar unul din cei doi enantiomeri (cel din stânga) deține caracteristici de complementaritate cu situsul de cuplare al receptorului. (după Kuschinsky, 1989 cit Cristina) (7).*

Distanțele dintre un anumit atom și atomii învecinați sunt identice la ambii enantiomeri.

De aceea enantiomerii sunt comparabili între ei în aproape toate proprietățile chimice și fizice. Ele se diferențiază însă din punct de vedere al **activității lor optice**, pentru că ei rotesc planurile de polarizare al unui fascicul de lumină polarizată în sensuri diferite.

Fasciculul de lumină polarizată va fi rotit către **dreapta de către forma (+, dextrogiră)** și către **stânga de către forma (-, levogiră)**.

Independent de sensul rotirii luminii polarizate, este posibilă caracterizarea ambilor enantiomeri cu ajutorul a două sisteme de clasificare.

Clasificarea se face raportând substanțele la **D- (dextrogire) și L- (levogire)** glicerinaldehidă, obținându-se **seria D și seria L**.

Luând în considerație situarea substituenților la atomul de carbon asimetric precum și numărul lor, este posibilă o clasificare după sistemul R - S.

La sinteza chimică a unei substanțe cu atom de carbon asimetric, nerealizată într-o succesiune de etape, rezultă de cele mai multe ori un **amestec<sup>6</sup>** (racem), în care enantiomerii au proporția de **1:1** și care, în mod corespunzător, **nu produc rotirea planului luminii polarizate**. În natură, sintezele controlate enzimatic se desfășoară **stereoselectiv**, astfel încât este sintetizat numai unul dintre enantiomeri: (-), D, R-adrenalină, (-), L, S-hiosciamină).

Când centrul asimetric al unei molecule - farmakon se găsește în zona de cuplare a acestuia cu receptorul, iar la legare participă

trei grupări legate de acest carbon asimetric, atunci doar unul dintre enantiomeri va prezenta complementaritate optimă cu receptorul (fig. 6).

Structura spațială diferită, influențează și complementaritatea la enzimele care participă la metabolizarea medicamentului, astfel încât transformarea metabolică a enantiomerilor se va desfășura pe diferite căi, în mod stereoselectiv (4, 7).

Așa se întâmplă, de pildă cu enantiomerul (mai activ) (-), S al varfarinei (anticoagulant oral) care va fi descompus în ficat mai ales la nivelul ciclului cumarinic, în timp ce enantiomerul (+), R va fi modificat mai ales la nivelul lanțului de atomi de carbon. Astfel, eliminarea formei S se va produce mai rapid.

Este de reținut că un alt farmakon cu acțiune diferită, administrat concomitent, poate interveni în metabolizarea celor doi enantiomeri (4, 7).

Aceste exemple clarifică faptul că enantiomerii unei substanțe pot avea caracteristici farmacodinamice și farmacocinetice diferite. Administrarea unui preparat racemic reprezintă, de fapt, administrarea concomitentă a două substanțe cu efecte mai mult sau mai puțin diferite (cei doi enantiomeri), fiind comparabilă cu administrarea unui preparat combinat.

Chiar dacă unul din enantiomeri este total inactiv din punct de vedere farmacologic, administrarea sa reprezintă introducerea (inutilă) uneori a unei substanțe străine în organism.

### Cinetica de ordinul zero

În descrierea cineticii absorbției și eliminării și a consecințelor acestora asupra mărimii dozei și asupra frecvenței, s-a pornit până acum de la ideea că acestor procese li se aplică cinetica de ordinul I. Una dintre caracteristicile acesteia este aceea că timpul de înjumătățire pentru procesul influențat (de obicei eliminarea) este dependent de doză. Când se aplică cinetica de ordin zero, se vehiculează mai degrabă o **cantitate constantă** decât o fracțiune constantă în unitatea de timp.

S-a presupus de asemenea că în momentul în care constanta ratei pentru un anumit medicament și la un anumit individ s-a stabilizat, atunci ea va rămâne nemodificată<sup>7</sup>.

O astfel de schimbare dramatică ce apare în timpul unui tratament ar produce inevitabil

<sup>6</sup> Separarea celor doi enantiomeri presupune dispunerea de tehnologie avansată, datorită faptului că enantiomerii se aseamănă foarte bine din punct de vedere fizico-chimic. De aceea, substanțele farmaceutice de sinteză care conțin atomi de carbon asimetrici se găsesc de cele mai multe ori ca preparate farmaceutice sub formă de racem ( $\beta$ -blocante, anticoagulante orale, antiinflamatorii acide, etc).

<sup>7</sup> Oricum afecțiunile organice pot modifica aportul organismului la clearance-ul total al medicamentului și, astfel, se poate deduce că aceste fenomene ar putea determina modificarea cineticii de ordinul I în cinetică de ordin zero.

devierea concentrației plasmatice inițiale, cu consecințe nedorite (ex. absorbția inadecvată, acțiunea medicamentoasă excesivă sau chiar toxicitatea) (1, 4, 10, 12).

De asemenea este posibil ca un medicament a cărui eliminare este strâns dependentă de procesele de transport prin carrier, să fie manevrat printr-o cinetică de ordinul I până când carrier-ul se saturează, moment în care cinetica devine de ordin zero<sup>8</sup>.

### Reziduurile medicamentoase

Existența reziduurilor medicamentoase în lapte sau în țesuturile comestibile ale animalelor de măcelărie constituie o preocupare de interes sanitar public.

Reziduurile pot apare, nu doar datorită proprietăților fizico-chimice ale substanțelor în sine ci, și datorită eficacității acelor dispozitive farmaceutice și bioingineresti care încearcă să mărească timpul de înjumătățire plasmatic al medicamentelor în cauză (boluri cu eliminare secvențială sau continuă, implanturi etc).

Atenția specialiștilor s-a concentrat până acum asupra problemelor create de persistența îndelungată a organocloruratelor în depozitele adipoase și de efectele nedorite asupra speciilor de măcelărie (ex: păsări de carne, suine etc).

Organocloruratele au un coeficient de partaj apă-grăsime foarte înalt, astfel încât cantități însemnate pătrund rapid în grăsimile organismului unde rămân stabile din punct de vedere chimic datorită protecției asigurate de aceste țesuturi și de unde sunt puse în libertate foarte încet.

Această problemă, împreună cu persistența anumitor substanțe chimice cum ar fi bifenilii policlorinați, precum și realizarea faptului că laptele care conține antibiotice (ex: betalactamine) poate induce fenomene de sensibilizare la oameni, au concentrat atenția asupra potențialului toxic al reziduurilor agrochimice, inclusiv al medicamentelor.

Reziduurile de pesticide în produsele lactate și a antibioticelor, promotorilor de creștere, în carne au fost depistate tot mai frecvent. Acestea și preocuparea generală pentru siguranța consumatorilor expuși regulat și inevitabil la substanțele chimice au condus la

definirea unei mărimi numită *limită zilnică admisă* (denumită în original ADI = acceptable daily intake, Pugh, 1991 (4)<sup>9</sup>.

Pentru a reduce la minim pericolul implicat de reziduurile din alimentele de origine animală, se obișnuiește ca, pentru anumiți compuși și preparate să se *definiească o perioadă numită perioadă de așteptare, de interzicere sau de retragere* (noi opinăm pentru "*perioadă de interzicere*") care trebuie să treacă de la ultima administrare a medicamentului până la sacrificarea animalului sau până la introducerea în consumul uman a laptelui sau ouălor (4, 7).

Această problemă este foarte delicată în cazul implanturilor hormonale sau a altor formulări cu eliberare lentă. Astfel de agenți sunt administrați uzual prin implantarea unei pelețe solide de principiu activ sub pielea pavilionului auricular sau în alte zone accesibile, acestea fiind detașate de carcasă la sacrificarea animalului. Oricum, variațiile sunt considerabile, pe de-o parte, datorită influenței exercitate de tehnica de implantare asupra ratei de absorbție și, pe de altă parte, datorită utilizării implanturilor într-un mod diferit de cel recomandat de producător (ex: în doze sau cu frecvență mărite).

Temerile mai există și datorită faptului că implanturile nu sunt întotdeauna absorbite complet în perioada de așteptare premergătoare sacrificării (circa 60 zile) și de multe ori se întâmplă ca animalele să fie sacrificate înainte de trecerea acestui interval (cazul sacrificărilor de necesitate).

Solubilizarea implantelor este foarte înceată și, ca atare, acțiunea medicamentelor continuă pe parcursul a mai multe săptămâni<sup>10</sup>.

În mod diferit, *promotorii de creștere antimicrobieni* sunt incluși în furaje într-o concentrație constantă și în proporții variabile în funcție de perioada din ciclul de îngrășare.

<sup>9</sup> Valoarea acestei cantități pentru om reprezintă consumul zilnic al unei substanțe prin intermediul alimentelor care, pe un termen nelimitat, nu poate produce efecte nedorite. Acesta depinde de *toxicitatea cunoscută* a substanțelor și se calculează în modul următor:

$$ADI = \frac{NEL \times 70}{100} \quad \text{ec. 7}$$

în care NEL = cantitatea ineficace (mg kg<sup>-1</sup>) (NEL = "no-effect level") dedusă din administrări pe cale orală a substanței la rozătoare de laborator, pe termen lung. Factorul 70 este derivat din media greutatei corporale umane (în kg, omul adult este considerat la 70 kg), iar 100 este un factor arbitrar de securitate (acesta poate crește până la 2000 în cazul substanțelor cancerigene).

<sup>10</sup> Oricum, variațiile sunt considerabile, pe de-o parte, datorită influenței exercitate de tehnica de implantare asupra ratei de absorbție și, pe de altă parte, datorită utilizării implanturilor într-un mod diferit de cel recomandat de producător (ex: în doze sau cu frecvență mărite). Temerile mai există și datorită faptului că implanturile nu sunt întotdeauna absorbite complet în perioada de așteptare premergătoare sacrificării (circa 60 zile) și de multe ori se întâmplă ca animalele să fie sacrificate înainte de trecerea acestui interval (cazul sacrificărilor de necesitate).

<sup>8</sup> Acest fenomen se petrece când concentrația medicamentului în organism crește ca o consecință a pătrunderii continue sau a unei doze prea mari. Aceste două situații apar la perfuzarea i.v. la o rată prea mare sau în cazul fenilbutazonei la cabaline. Îndată ce cinetica de ordin zero începe să opereze, dacă următoarele doze rămân neschimbate și se administrează la același interval, pot provoca o creștere neașteptat de rapidă a concentrației medicamentului în organism. În ambele situații analiza dinamicii concentrației plasmatice va evidenția motivul rezultatului terapeutic neașteptat și va permite astfel modificarea în sens rațional a terapiei.

Datorită acestei metode, se ating concentrații stabile în organism. Dacă se administrează apoi un furaj neaditivat, statusul stabil începe să scadă cu o rată dependentă de timpul de înjumătățire al medicamentului și, de multe ori, perioada de așteptare este de doar câteva zile.

În cazul acestui tip de promotori de creștere, cercetarea reziduurilor se extinde și asupra identificării metaboliților excretați și a efectelor lor asupra organismelor din mediul înconjurător. În concluzie, este important de evidențiat că, din punct de vedere teoretic, “un proces cinetic de ordinul I nu va conduce niciodată la eliminarea completă a unui medicament, deoarece eliminarea unei proporții fixe de medicament presupune ca o proporție constantă de medicament să rămână în organism. Se poate spune că un medicament cu un astfel de comportament este redus simplu la o concentrație nesemnificativă din punct de vedere farmacologic” (Brander, 1991).

Eliminarea completă devine ca atare un termen aflat în relație cu incapacitatea unei tehnici analitice de a pune în evidență medicamentul (4, 8, 9).

Atâta timp cât tehnica analitică dobândește o acuratețe tot mai mare (unele au deja precizie de ordinul femtogramului ( $10^{-15}$ )), capacitatea de estimare certă a timpului de clearance crește<sup>11</sup>.

Din cele expuse până acum, trebuie să fie evident că, pentru a oferi credibilitate, acest interval trebuie stabilit *pentru fiecare cal în parte, pentru fiecare remediu, pentru fiecare regim de administrare și pentru fiecare cale de administrare*, utilizând un sistem analitic compatibil din punct de vedere al preciziei cu cel utilizat de laboratoarele de testare anti-doping. Acest fapt este bine exemplificat de detectarea *substanțelor dopante* la caii de curse la care, perioada de retragere pentru fenilbutazonă a crescut, de-a lungul anilor de la 48 h la 8 zile. Acest fenomen se petrece când concentrația medicamentului în organism crește ca o consecință a pătrunderii continue sau a unei doze prea mari (4, 7).

Cele două situații apar la perfuzarea i.v. la o rată prea mare sau în cazul fenilbutazonei la cabaline. Îndată ce cinetica de ordin zero începe să opereze, dacă următoarele doze rămân neschimbate și se administrează la același interval, pot provoca o creștere neașteptat de rapidă a concentrației medicamentului în organism.

În ambele situații analiza dinamicii concentrației plasmatice va evidenția motivul rezultatului terapeutic neașteptat și va permite astfel modificarea în sens rațional a terapiei.

Pentru a fi mai preciși, *perioada de detectare*, adică acea perioadă în care ultima doză administrată poate fi detectată, ceea ce este de mare interes în cursele de cai.

### Raporturile risc – beneficiu

Administrarea unei substanțe chimice la un animal nu este un proces lipsit de riscuri chiar și atunci când substanța este un farmakon care este încorporat într-un remediu potrivit formulat. Posibilitatea ca răspunsul la medicament să nu fie cel așteptat este în permanență prezentă, precum și posibilitatea ca el să producă afecțiuni imediate sau întârziate.

Înainte de începerea unui tratament, medicul trebuie să aleagă medicamentul despre care cunoaște că va produce o modificare avantajoasă a stării pacientului.

De asemenea, el trebuie să fie sigur că știe să utilizeze corect medicamentul pentru a obține nu doar *tipul* ci și *nivelul răspunsului* pe care dorește să-l obțină.

Mai trebuie să cunoască *dezavantajele* pe care le-ar putea implica terapia cu medicamentul în cauză sau *întreruperea* tratamentului. Dacă medicul dispune de toate aceste informații, el poate decide dacă avantajele utilizării, depășesc dezavantajele produse de administrarea sau neadministrarea lui. Acesta constituie *raportul risc – beneficiu*.

Dacă medicul veterinar hotărăște în *favoarea terapiei*, el poate lua o decizie și cu privire la *raportul cost – beneficiu*, în cazul animalelor de rentă. Evident că această decizie necesită o cunoaștere adecvată a informațiilor disponibile precum și capacitatea de a lua în considerare aceștia precum și alți factori.

Acești *“alți”* factori, includ gradul în care proprietarul animalului nu cunoaște riscurile terapiei sau dacă este tentat de a cere despăgubiri în cazul în care terapia este întreruptă și animalul moare.

Termenul de *pericol* este utilizat pentru a descrie natura oricărui dezavantaj al utilizării medicamentului (ex: reacțiile de hipersensibilizare la penicilină), iar termenul de *risc* este utilizat pentru a descrie probabilitatea ca pericolul să apară în cazul respectiv (4, 7).

Trebuie admis că numărul datelor disponibile în prezent, care să permită o decizie rațională cu privire la raportul risc-beneficiu, este mic. Ocazional, fenilbutazona, de exemplu, cauzează moartea la cai dar oare acest fenomen apare destul de frecvent pentru a

<sup>11</sup> Oricum afecțiunile organice pot modifica aportul organismului la clearance-ul total al medicamentului și, astfel, se poate deduce că aceste fenomene ar putea determina modificarea cineticii de ordinul I în cinetica de ordin zero.

descuraja utilizarea acestora în tratarea sau prevenirea traumatismelor?

**Dietilstilbestrolul (DES)** este un produs hormonal, utilizat ca promotor de creștere util, însă utilizarea lui a fost abandonată în UE de când s-au raportat cazuri de inducere a cancerului la om și animale (la fel și clenbuterolul). Răspunsul în acest caz este acela că utilizarea unui promotor de creștere necancerigen este net favorabilă (4).

Medicamentele anticanceroase *pot ele însele să producă cancer* și în aproape toate cazurile prezintă numeroase efecte secundare neplăcute.

Oxitetraciclina, de exemplu, a produs cazuri de colită fatală la cai, însă este ieftină, are spectru larg și un timp de înjumătățire mare (4)

Valoarea animalului va fi factorul care va determina clinicianul să caute un remediu alternativ, cu excepția cazului în care infecția pune în pericol viața animalului și se cunoaște că doar oxitetraciclina este eficientă.

În general, decizia dacă riscul este sau nu acceptabil este cu atât mai ușor de luat cu cât animalul este mai bolnav. În multe situații, pentru multe medicamente, riscul este mai mult decât neglijabil. Oricum, sunt de luat în seamă proprietățile chimice și toxicologice ale medicamentului. De pildă, un antihelmintic organofosforic este în general sigur la bovine, dacă este administrat în doza recomandată.

Oricum, dacă animalele au fost tratate extern cu un produs organofosforic în săptămânile precedente, riscul va fi mult mai ridicat. Un risc similar de interacțiune există între miorelaxantele centrale (succinilcolina) cu organofosforicele. Pericolele sunt variate, nu doar ca severitate, ci și în ceea ce privește ușurința cu care pot fi anticipate. Dacă ele depind de *acțiunea medicamentului* (adică sunt farmacodinamice) sau de *dispunere* (farmacocinetice) pot fi acumulate date despre incidența lor. Pericolele mai puțin previzibile sunt acelea care apar într-un mod întâmplător (cum sunt reacțiile alergice sau anafilactice).

Estimările mai exacte ale situației risc – beneficiu necesită mai multe date și există un semn de speranță deoarece în unele țări s-a început înregistrarea efectelor adverse care apar la animale, punându-se bazele "Farmacovigilenței veterinare", după modelul din medicina umană (9, 10).

### Relația doză - efect

Investigarea *variației răspunsului* în funcție de doză, a reprezentat unul din punctele de plecare ale farmacoterapeuției.

Recunoașterea acestei relații fundamentale a făcut posibilă dezvoltarea *biodeterminării cantitative* și care, mai târziu, a stimulat propunerile de descriere a consecințelor cantitative ale cuplării dintre medicament și receptor (1, 4, 7).

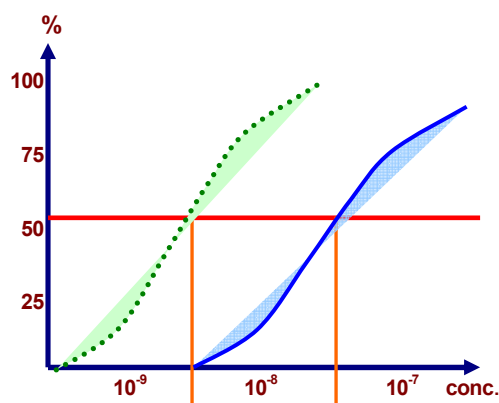
Demonstrarea existenței unei corelații între doză și efect este prima etapă în investigarea activității farmacologice a unui compus.

Se cunosc două tipuri de răspuns:

- în primul caz, răspunsul este un eveniment al cărui frecvență de *apariție într-o populație este dependentă de doză*;
- în al doilea, intensitatea răspunsului la *un individ este dependentă de doză*.

În testarea medicamentelor, un *rezultat pozitiv* reprezintă în mod convențional apariția unui răspuns de intensitate bine stabilită dinainte, în timp ce o creștere a dozei va determina ca un procent mai mare din efectivul tratat să răspundă cu aceeași intensitate (4, 7).

Adică răspunsul este *cuantal*.



**Figura 9.7**

Curba concentrație-efect pentru acetilcolină (curba punctată) și pentru arecolină (curba continuă) într-un experiment executat pe ileon de cobai. Pe abscisă: concentrația molară exprimată logaritmic; pe ordonată: efectul reprezentat în procente din efectul maxim posibil. (după Kuschinsky, 1989 cit. Cristina) (7).

Dependența efectului unui medicament de doză sau de concentrația lui este o funcție caracteristică pentru fiecare substanță.

Această funcție este reprezentată grafic printr-o curbă *doză - efect* din care se pot extrage următoarele trei valori: *afinitatea*, *mărimea efectului maxim posibil* ("activitatea intrinsecă") și *partea ascendentă a curbei*.

Pe *abscisă* se va trece: doza sau concentrația, în exprimare logaritmică, iar pe *ordonată*: reacția exprimată în procente din efectul maxim posibil. Pentru ilustrarea acestei funcții vom folosi două exemple clasice din medicina experimentală.

În figura 7 prezintă rezultatul unui experiment pe ileon izolat de cobai, două



substanțe fiind comparate din punct de vedere al **afinității și al activității intrinsece**.

S-a putut constata că una dintre substanțe (**acetilcolina**) posedă o afinitate mare, adică este mai eficientă în diluții mari decât cealaltă substanță (**arecolina**); aceasta din urmă având, pe de altă parte, o **“activitate intrinsecă”** mai ridicată, deoarece efectul ei maxim posibil este mai mare (4, 7).

Când două sau mai multe diluții ale aceluiași medicament sunt administrate secvențial aceluiași țesut, în volume crescând, pentru a obține pentru fiecare nivel al răspunsului de la minim la maxim, curbele corespunzătoare fiecărei diluții vor fi **paralele**. În cazul unei biodeterminări intervalul dintre curbe redă raportul concentrațiilor pentru diluțiile testate.

Pentru un răspuns cantal, atât curba doză-efect cât și curba doză logaritm - răspuns sunt **sigmoide**<sup>12</sup>.

La integrarea celor două tipuri de răspuns în contextul teraputic, se va obține un răspuns gradual prin măsurarea intensității crescând a răspunsului care se instalează la un animal atunci când se administrează doze crescând de medicament, însă datorită intervalului mare de variație interindividuală a răspunsului la o doză standard de medicament, această informație este relevantă doar pentru animalul cărui i s-a administrat medicamentul.

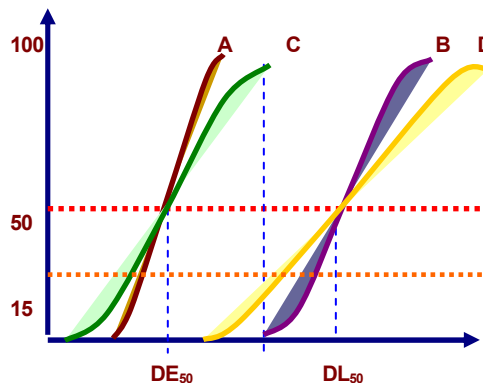
Curba cantală doză-efect va evidenția variația interindividuală menționată anterior atunci când frecvența crescândă de apariție a unui anumit eveniment bine stabilit sau a unui răspuns de o anumită intensitate în grupe standard de animale se produce la administrarea unei doze crescând (4, 7).

În acest caz, informația obținută este de valoare pentru populația din care fac parte grupurile de studiu, definind limitele intervalelor de dozare pentru remediul în cauză (4, 7).

Pentru a demonstra valoarea unei curbe doză-efect ca sursă de informații pentru teraputică, vom lua în considerare o astfel de curbă obținută din evaluarea unui anesteziec (figura 8).

**Potența unui medicament** este o proprietate determinată de comportamentul farmacocinetic, de capacitatea sa de a ocupa și apoi activa receptori și este reprezentată de distanța dintre axa verticală și piciorul curbei.

Potența are importanță practică doar când se ia în considerare ca relație cu intervalul dintre **curba doză efect** și **curba B – curba doză – letalitate** (curba în care este înregistrată ca efect moartea animalului) pentru același medicament.



**Figura 8**

Curbele doză – efect (A și C) și doză letalitate (B și D) pentru două anesteziec care au aceeași  $DE_{50}$  și aceeași  $DL_{50}$ , dar ale căror curbe au înclinații diferite. Aceste medicamente ar trebui să aibă același indice terapeutic, însă este evidentă superioritatea medicamentului A care are un raport terapeutic mai bun. (după Brander, 1991)(4).



**Figura 9.**

**Transformarea ocupării receptorilor în efect.** Interacțiunea dintre acetilcolină și receptorii specifici se traduce printr-o serie de procese în lanț care conduc la scurtarea celulei (după Kuschinsky, 1989, cit. Cristina)(7).

De reținut că cel mai puternic dintr-o serie de medicamente înrudite nu este neapărat și cel mai bun sau cel mai convenabil remediu!

O problemă importantă îl constituie faptul că nu se poate realiza cu exactitate măsurarea interacțiunii farmaconului cu receptorul, ci doar a efectului acestei interacțiuni (ex: o contracție musculară, diminuarea tonusului muscular sau modificarea unei secreții glandulare)(1, 2).

Între momentul cuplării unei anumite substanțe la receptor și momentul efectului se interpun o serie de procese (fig. 9).

<sup>12</sup> În farmacologie este convențional de a transforma date cu privire la doze în valori logaritmice, atunci când se reprezintă grafic relația cantală doză-efect. Un avantaj pentru cercetător este acela că răspunsurile de tip linear pot fi definite prin mai puține puncte de referință și sunt mult mai ușor de interpretat. De exemplu, nivelul dozei poate fi prezentat mult mai compact în unități logaritmice.

### Latența și intensitatea acțiunii

**Perioada de latență** este intervalul de timp scurs de la încheierea administrării și momentul în care concentrația de medicament la locul de acțiune este suficient de mare pentru ca medicamentul să fie capabil să-și exercite efectul caracteristic. În mod obișnuit, momentul acțiunii medicamentului se poate raporta la concentrația plasmatică a medicamentului.

Timpul necesar pentru a atinge acea concentrație va depinde doar de doi factori: **doză** și **constanta ratei procesului de absorbție**:

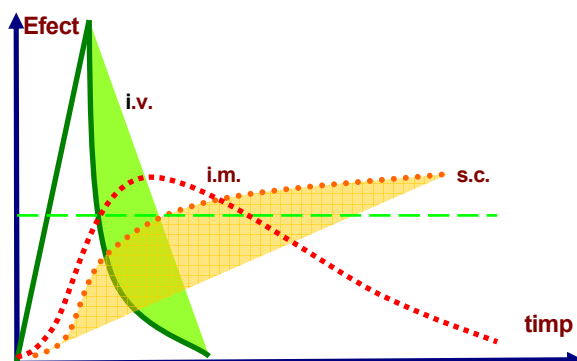
- **Doza**, determină concentrația la locul administrării influențând mărimea gradientului de concentrație în compartimentul central.

- **Constanta ratei**, definește fracțiunea de medicament care este absorbită de la locul de administrare în unitatea de timp.

**Absorbția prin difuzie** urmează cinetica de prim ordin, adică absorbția maximă va apare la scurt timp după administrare. Cu cât cantitatea de la locul administrării scade cu atât se va reduce cantitatea absorbită în unitatea de timp.

Tiparele generale ale concentrației plasmatice după administrările i.v., i.m. sau s.c. ale aceleiași doze sunt reprezentate în figura 10. Fiecare curbă ilustrează efectul căii de administrare și mărimea perioadei de latență, concentrația maximă care poate fi atinsă și durata acțiunii. Latența este micșorată prin utilizarea căii i.v. care este deci, ruta aleasă atunci când este necesară instalarea imediată și deplină a efectului (ex. în infecțiile acute).

Neconcordanța între cele trei curbe se datorează diferențelor dintre cantitățile de farmakon transferate de la locul de administrare, în compartimentul central pe unitatea de timp și efectele consecutive ratei de eliminare (1, 4, 7, 10).



**Figura 10.**

Există interdependență între (a) calea de administrare a unei doze standard de medicament, (b) perioada de latență, (c) concentrația maximă ce poate fi atinsă și (d) durata acțiunii.

Perioada de acțiune a medicamentului se încheie când concentrația medicamentului scade sub acest nivel.

(după Brander, 1991) (4).

Intensitatea efectului medicamentos indus s-a demonstrat ca fiind bine corelată cu concentrația plasmatică în momentul respectiv.

Figura 10 demonstrează faptul că, calea i.v. este foarte potrivită pentru inducerea unui răspuns de scurtă durată și de intensitate mare. De asemenea sugerează că, pentru a atinge un efect de durată cu aceeași intensitate pe alte căi injectabile este necesară administrarea unor doze mărite. Dacă acestea vor fi eficiente, depinde de rata maximă de absorbție de la locul injectării. Efectul direct pe care îl poate produce un medicament este de obicei limitat la acele țesuturi pe care este capabil să le penetreze în faza de distribuție. În această fază, cuplarea sau stocarea imediat reversibilă vor proteja medicamentul de fazele de biotransformare sau excreție, prelungindu-i astfel durata de acțiune. Pe de altă parte, cuplarea sau stocarea vor micșora concentrația farmaconului activ reducând astfel intensitatea efectului sau, în cazul redistribuirii, vor determina chiar încheierea acțiunii (1, 4, 7, 10).

### Durata acțiunii unui farmakon

În urma unei administrări i.v. unice, întreaga doză va fi prezentă imediat în compartimentul central și, ca atare, va fi expusă procesului de eliminare de prim ordin. Cu cât concentrația într-un asemenea proces este mai înaltă, cu atât proporția eliminată pe unitatea de timp este mai mare (concentrația scade exponențial și rapid). Durata mai mare pentru alte căi injectabile și concentrațiile maxime mai mici reflectă perioada de timp necesară unei absorbții complete. În această perioadă, fracțiunea neabsorbită nu este disponibilă pentru eliminare și, în timp ce absorbția continuă, ea poate înlocui în compartimentul central medicamentul liber eliminat, (extinzând astfel durata acțiunii). Atât pentru calea s.c. cât și i.m., **peak-ul** (vârful) plasmatic coincide cu acea perioadă în care rata introducerii medicamentului în compartimentul central coincide cu rata eliminării prin procesele de disponibilizare (4, 7, 10).

Aplicând constanta ratei de eliminare la cantitatea de medicament din organism se poate calcula **fracțiunea eliminată în unitatea de timp**. **Durata efectului medicamentos** va fi dependentă de timpul necesar pentru a scădea concentrația plasmatică sub valoarea minim activă. Aceasta la rândul ei este determinată de volumul de distribuție al medicamentului (cu cât volumul este mai mare cu atât și timpul de eliminare va fi mai mare) și de contribuțiile relative ale diferitelor mecanisme ale procesului de eliminare (1, 4).

Câteva durate tipice produse de combinația acestor factori sunt prezentate în **Tabelul 4**, în cazul medicamentelor eliminate pe cale renală<sup>13</sup>.

Exprimarea inconstanței în contribuția relativă a metabolismului și excreției se poate remarca în variațiile timpului de înjumătățire plasmatic, la o anumită specie și un anumit medicament. De exemplu, oxitetraciclina are timpul de înjumătățire ( $t_{1/2}$ ) de 6 h la câine și 10 h la cal, în timp ce  $t_{1/2}$  al cloramfenicolului este de 6 h la câine și doar de 1 h la cal (7).

*Aceasta subliniază inexistența siguranței când se extrapolează dozele de la o specie la alta pe baza greutatei corporale.*

**Tabelul 4**

**Influența asupra duratei acțiunii medicamentului, a distribuției și a mecanismului de excreție**  
(după Brander, 1991)(4).

Volum de distribuire	Mecanism de excreție	Timp de înjumătățire
Plasmă	Glomerulară + tubulară activă	3 minute
SEC	Glomerulară + tubulară activă	15 minute
Apa totală	Glomerulară + tubulară activă	50 minute
	Glomerulară	4 – 5 ore
SEC (afinitate de cuplare ridicată)	Glomerulară dar cu 99% reabsorbție	25 zile
	Glomerulară + tubulară activă	50 zile

Concentrația plasmatică este frecvent măsurată ca un *indicator al duratei de viață utilă a unui medicament în organism* și este de reținut că forțele care tind să altereze acest nivel operează în permanență. Aceste forțe pot fi împărțite în: cele care *tind să mărească concentrația* (absorbția, biotransformările activatoare și eliberarea medicamentului cuplat) respectiv, cele care *tind să scadă concentrația* (biotransformările de inactivare, stocare în țesuturi și excreția)(7).

### Efectul de prim pasaj

Acest efect explică și contribuie în aproape toate cazurile, la apariția diferențelor de biodisponibilitate ale unui medicament administrat. Absorbția intestinală (cu excepția celei sublinguale sau rectale), înainte de a ajunge în circulația sistemică, antrenează pasajul medicamentului prin circulația portă. Ca atare, el va fi expus extragerii din circulație și inactivării. Pentru unele medicamente (ex: griseofulvină) chiar și un singur pasaj hepatic, conduce la o pierdere extensivă de substanță.

De asemenea, la scăderea biodisponibilității mai contribuie și pierderile dinaintea și din timpul absorbției, ceea ce impune, pentru a asigura același succes terapeutic, necesitatea ajustării dozelor în cazul administrărilor parenterale (4, 7, 10).

*Aciditatea gastrică* distruge penicilina G, enzimele proteolitice atacă medicamentele de natură polipeptidică (ex: insulina). Tetraciclina formează compuși chelați cu calciul din lapte, iar penicilinaza secretată de E. coli, reduce disponibilitatea unor peniciline (ex: benzilpenicilina)(4, 7).

*Mucoasa intestinală* poate inactiva într-o măsură semnificativă unele medicamente administrate pe cale orală; prin hidroliză (ex: trinitratul de glicerină), prin decarboxilare (ex: levodopamina), sau prin formarea sulfatilor (ex: izoprenalina). Medicii veterinari trebuie să se asigure că instrucțiunile sunt înțelese clar de către proprietari, iar forma de administrare aleasă este cea mai convenabilă și compatibilă cu terapia aleasă. De asemenea, pericolul întreruperii administrărilor în momentul dispariției semnelor clinice, (înainte de încheierea unui tratament cu antibiotice) trebuie adus la cunoștința proprietarului.

### Bibliografie

1. **Baggot, J.D. (1997).** Principles of Drug Disposition in Domestic Animals, W.B. Saunders, U.K.
2. **Bennet, L.Z. (1984).** Pharmacokinetic bases for drug treatment, Raven Press, New York.
3. **Bogdan, Ingeborg (1984).** Farmacodinamie pentru medici veterinari. Ed. Ceres București.
4. **Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L., (1991).** Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics 5-th Edition Bailliere Tindall.
5. **Cooke, W. (1994).** Notes of Veterinary Pharmacology, Univ. of Liverpool.
6. **Cristina, R.T. (1997).** Rezistența trichostrongilidelor la antihelmintice. Teză de doctorat, F.M.V. Timișoara.
7. **Cristina R.T. (2000).** Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Brumar, Timișoara.
8. **Stătescu, C., Crivineanu, Maria, Crivineanu, V. (1999).** Farmacoterapie, farmacovigilență, farmacotoxicologie în medicina veterinară. Ed. Fundației România de Măine. București.
9. **Vlaicu, R. (1984).** Bazele etiopatogenetice clinice și farmacologice ale terapiei medicamentoase în Elemente de farmacie clinică, sub redacția I.Simiti, Ed. Dacia Cluj Napoca 14-37.
10. **Stroescu, V. (1996).** Bazele farmacologice ale practicii medicale. (I-II). Ed. Medicală București.
11. **Suciu, Gh. (1990)** Forme farmaceutice de uz veterinar, Ed. Dacia Cluj Napoca.
12. \*\*\* Pharmacokinetics (Drug Disposition) <http://cpharm.vetmed.vt.edu/>

<sup>13</sup> Nu există o limită superioară a exemplurilor din tabel, atâta timp cât clearance-ul renal poate fi nul, iar substanțele chimice stabile înalt lipofile nu pot fi deloc eliminate. Aceste exemple nu iau în considerare posibilitatea metabolizării, care poate fi de importanță majoră în eliminarea unor medicamente.