

Mic ghid de elemente practice ale teraputicii veterinare

Small practical guide elements veterinary therapeutics

Romeo T. Cristina

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară din Banat "Regele Mihai I al României" din Timișoara
Facultatea de Medicină Veterinară

Cuvinte cheie: act terapeutic veterinar; reușită; factori principali.

Keywords: veterinary therapeutic act; success; main factors.

Rezumat

În realizarea unui tratament reușit la animale există numeroși factori care trebuie analizați de către medicul veterinar. Aceste elemente adesea neglijate fac diferența dintre a avea sau nu succes în actul terapeutic. Din aceste considerente în prezentul referat de educație continuă s-a dorit o rememorare utilă a principalelor aspecte practice legate de: formularea medicamentului, regimul dozelor, limita de siguranță (IT), contra-indicațiile, reacțiile adverse, interacțiunile medicamentoase, dar și de asocierile de bună natură care stau la îndemâna practicienilor din teren.

Abstract

In achieving a successful treatment in animals there are many factors that must be examined by a veterinarian. These elements, often neglected, are the difference between being or not successful in their therapeutical management. For these reasons, in this LLL paper it was envisaged a remembrance of useful major practical issues related to: drug formulation, dosage regimens, safety limit, counter-indications, side effects, drug interactions etc., and the associations of good nature which are reach practitioners in the field.

Introducere

Aplicarea unui plan terapeutic reușit trebuie axat pe elementele de farmacologie și simptomatologie, având rolul final de a selecta cel mai potrivit medicament destinat unui anumit proces fiziopatologic, având ca scop normalizarea funcționării organismului sau eliminarea unui agent patogen. Această selecție trebuie să țină cont de alegerea unui medicament adecvat, specific speciei și bolii și un anumit regim al dozelor.

Alegerea unei terapii raționale nu este posibilă fără un diagnostic precis.

În acest context, **terapia medicamentoasă rațională** trebuie să țină cont de:

- formularea medicamentului,
- regimul dozelor,
- limita de siguranță (IT),
- contra-indicațiile,

- reacțiile adverse,
- interacțiunile medicamentoase, dar și de asocierile de bună natură care stau la îndemâna practicienilor.

1. Terapia medicamentoasă rațională

1.1. Formulările medicamentoase

Acestea pot fi de mai multe categorii:

- **formule cu denumirea protejată** – cele care aparțin unei anumite companii farmaceutice care deține patentul (licența) de fabricație și, ca urmare nu pot fi copiate de către alte companii;
- **formule cu nume generic** – sunt cele ale căror patent a expirat, putând fi produse și de alte companii;
- **medicamente folosite în afara indicațiilor (*Extra label*)** – la recomandarea medicului veterinar (care este

răspunzător!), un anumit medicament poate fi utilizat și în afara indicațiilor producătorului;

- **medicamente de uz uman** – care pot fi folosite în terapia veterinară, pe răspunderea medicului veterinar și doar la speciile ale căror produse și subproduse nu intră în consumul uman;
- **compoziții medicamentoase neînregistrate** – sunt utilizate pe riscul medicului veterinar și al proprietarului (medicamente aflate în faza de testare clinică).
- **medicamente prohibite** – sunt cele care sunt interzise a fi utilizate la anumite specii de animale sau la toate.

În practica medicală veterinară este frecventă situația în care animalului bolnav trebuie să i se administreze două sau mai multe substanțe medicamentoase, fie separat, fie asociate în aceeași formă farmaceutică. **Cu cât numărul de substanțe medicamentoase administrate concomitent este mai mare, cu atât crește riscul apariției fenomenelor de incompatibilitate.**

În cazul interacțiunilor și incompatibilităților medicamentoase efectele pe care acestea le au asupra animalului se pot manifesta prin:

- **anihilarea reciprocă (totală sau parțială) sau diminuarea efectului** substanțelor asociate și implicit instalarea eșecului terapeutic;
- **efecte negative** asupra animalului manifestate prin înrăutățirea sau agravarea stării generale, iar uneori chiar moartea animalului prin apariția de produși toxici.

1.2. Interacțiunile și incompatibilitățile

Pot apărea înainte de pătrunderea medicamentelor în organism și sunt datorate unor fenomene de natură fizico-chimică:

- precipitare,
- hidroliză,
- lichefiere,
- efervescentă,
- schimbarea culorii,
- oxidări, etc.

Acest tip de interacțiuni sunt mai frecvente în cazul soluțiilor injectabile, care se amestecă în seringă sau în cazul preparării de perfuzii intravenoase (electroliti, vitamine, antibiotice, etc.).

În acest context se impune rememorarea unor termeni esențiali pentru înțelegerea noțiunilor de terapii.

Dintre aceștia amintim:

- **Afinitatea** – este tendința unui medicament de a se combina cu un anumit tip de receptor.
- **Eficacitate** – este efectul maxim pe care îl poate produce un medicament.
- **Potențialul** - Doza care trebuie administrată pentru a produce un efect particular. Este influențată de afinitatea medicamentului pentru anumiți receptori și de procesele farmacocinetice care determină concentrația medicamentului la locul procesului patologic. Cu cât doza necesară este mai mică cu atât medicamentul este mai activ (are un potențial terapeutic mai mare). Potențialul unui medicament variază invers proporțional cu doza. Potențialul unui medicament poate fi relativ, dacă nu se compară două medicamente cu același mecanism de acțiune. Poate fi adevărat când se compară două medicamente cu același mecanism de acțiune (benzimidazoli).
- **Antagonismul** – este un medicament care blochează producerea răspunsului de către un medicament agonist (interacționează cu receptorii altui medicament).
- Există două tipuri de antagonism: competitiv și necompetitiv.
 - **Antagonismul competitiv:** este un mecanism reversibil - creșterea concentrației determină diminuarea efectului antagonist (atropină-agentul antimuscarinic; propranolol - medicamente β adrenergice; spironolactone - aldosteron);
 - **Antagonismul necompetitiv:** aici se îndepărtează receptorul. Creșterea dozei medicamentului agonist nu va

- îndepărta efectul determinat de medicamentul antagonist (fenoxibenzamină - aspirină).
- **Selectivitatea** – este capacitatea preferențială de a produce un efect particular (ex. heparina - anticoagulant). Calea de administrare determină selectivitatea pentru un medicament neselectiv (de ex. sulfatul de magneziu – administrat oral are efect purgativ, iar administrat IV determinând o are efect anestezic general).
 - **Specificitatea** – este suma efectelor multiple produse de un medicament printr-un singur mecanism de acțiune.
 - Un medicament cu specificitate care acționează asupra unui singur receptor poate produce efecte multiple datorită localizării în diferite organe a receptorilor (ex: acepromazina, un tranchilizant fenotiazinic):
 - **seđație** (crește recircularea dopaminei în creier);
 - **antiemetic** (deprimă activitatea chemoreceptorilor);
 - **hipotensiv** (blochează receptorii α -adrenergici);
 - **antispaștic** (musculatura netedă la nivel GI - acțiune anticolinergică);
 - **hipotermie** (interferează cu centrul de termoreglare din hipotalamus).

1.3. Asocierile de medicamente

Asocierea medicamentelor influențează efectele farmacodinamice ale medicamentelor prin interacțiunile care au loc între substanțele active. Medicamentele pot fi asociate într-un singur preparat sau pot fi administrate separat. Prin asocieri se urmărește cel mai adesea:

- intensificarea acțiunii unui medicament;
- extinderea acțiunii unui medicament;
- diminuarea sau anularea acțiunii unei asocieri medicamentoase.

Interacțiunile de ordin farmacodinamic pot fi:

- **sinergice** - când medicamentele acționează în același sens (ex.: lincomicină-spectinomycină → mycoplasma).
- **antagoniste** - când medicamentele acționează în sens contrar (efecte histaminice – antihistamine).

- Interacțiunile sinergice pot fi catalogate în două categorii:
- **adiția** - când efectele celor două sau mai multe substanțe medicamentoase se însumează (analgetice antiinflamatorii – antipiretice).
- **Potențarea** - când efectul global este mai mare decât suma efectelor parțiale (ex: lincomicină → Gram pozitivi și Mycoplasma; spectinomycină → spectru Gram negativ și Mycoplasma; asocierea lincomicină+spectinomycină → spectru Gram pozitiv, Gram negativ și Mycoplasma).

Interacțiunile antagoniste pot fi:

- **parțiale** - când efectul global este mai mic decât suma efectelor parțiale (ex: antiinflamatoriile nesteroidice – diuretice, heparina - aspirinaetc).
- **totale** - atunci când efectul global este nul (ex: atropină, pilocarpină)

2. Interacțiunile medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase sunt modificări ale naturii și intensității răspunsului terapeutic al unui medicament față de un alt medicament administrat la un moment dat sau concomitent, la un animal.

Rezultanta interacțiunii va fi, fie o creștere, fie o diminuare a substanței active sau metabolitului specific la locul acțiunii biologice și atunci vor fi denumite **interacțiuni farmacocinetice** sau instalate prin alte mecanisme și atunci se vor denumi **interacțiuni farmacodinamice**.

Acestea mai sunt numite și incompatibilități “**de tip fiziologic**” și sunt rezultatul asocierii corespunzătoare sau necorespunzătoare a substanțelor active utilizate în scop terapeutic (sau deturnate de la efectul terapeutic dorit).

În general acest tip de incompatibilități aparțin medicului veterinar care, din neatenție sau necunoaștere, le provoacă. (de aici și denumirea de **iatropatii: iathros = terapeu, pathos = suferință**).

Incompatibilitățile farmacodinamice sunt legate de acțiunea farmacodinamică produsă de substanța medicamentoasă.

Aceste interacțiuni s-ar putea clasifica în două categorii:

- cele care apar în afara organismului (denumite și iatropatii de tehnică terapeutică);
- cele care apar în interiorul organismului. Acest tip de interacțiuni se pot împărți în:
 - schimbări în parametrii *farmacocinetici* a unui medicament, determinați de prezența altui produs medicamentos;
 - alterări ale *farmacodinamiei* unui medicament, datorită prezenței altui produs medicamentos.

Uneori, prin simpla amestecare a două substanțe în seringă (sau ulterior administrării pe cale venoasă) se poate ajunge la precipitarea medicamentelor sau la formarea de noi compuși inactivi sau toxici.

În terapeutică veterinară este destul de obișnuit de-a se administra animalului mai multe medicamente care se administrează fie separat, fie simultan.

De obicei, **media de medicamente administrate este de 2-3**, în unele situații, un preparat asociind mai multe substanțe active într-o condiționare unică.

În anumite situații, administrările atrag după sine riscul terapeutic manifestat, prin reacțiile adverse. De asemenea, asocierile din preparatele farmaceutice sunt în proporții fixe care nu permit întotdeauna ajustarea dozei.

Numărul de asemenea formulări fiind tot mai utilizat în medicina veterinară, asocierile terapeutice capătă noi valențe, constatându-se pe lângă interacțiunile dorite și așteptate și unele nedorite, nocive pentru animale.

Interacțiunile se pot clasifica în:

- cele care apar înainte de absorbție, ca urmare a fenomenelor fizico-chimice;
- farmacocinetice;
- farmacodinamice.

2.1. Interacțiunile de ordin farmacocinetic

Farmacocinetica unui medicament poate fi modificată la toate nivelurile: absorbție, distribuție, metabolizare, excreție, acestea cu implicații importante legate de eficacitatea terapeutică (prin influențarea disponibilului de substanță la locul de acțiune).

Medicamentele asociate își pot modifica comportarea farmacocinetică la nivelul

proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție.

Modificările care apar pot duce la diminuarea eficacității terapeutice sau la apariția de reacții adverse, deoarece modificările farmacocinetice influențează disponibilul de substanță la locul de acțiune.

Interacțiunile farmacocinetice care determină modificarea disponibilității la locul de acțiune sunt, în general, antrenate de scăderea ratei absorbției sau de creșterea ratei metabolismului sau excreției.

Creșterea biodisponibilității în biofază poate fi determinată de interacțiuni farmacocinetice ca: modificarea ratei de cuplare la proteine, blocarea metabolismului sau a excreției renale

Farmacocinetica unui medicament poate fi modificată la toate nivelurile: absorbție, distribuție, metabolizare, excreție, acestea cu implicații importante legate de eficacitatea terapeutică (prin influențarea disponibilului de substanță la locul de acțiune).

2.1.1. Interacțiunile asupra absorbției

Modificările proceselor de absorbție a medicamentelor de către alt medicament sau substanța activă pot fi urmarea: inactivării, formării de complexe neabsorbabile în intestin, interferării proceselor enzimatică din tubul digestiv și din ficat.

Acestea pot avea implicații asupra: cantității absorbite și / sau asupra vitezei de absorbție.

a) Cantitatea absorbită este reprezentată de secvența absorbită (S_a) dintr-o doză totală (D) și dă indicații asupra modificărilor survenite asupra biodisponibilității.

Creșterea sau scăderea acesteia va induce mărirea sau micșorarea ariei de sub curba "concentrație plasmatică - timp":

$$AC_p = \frac{D \times S_a}{CI}$$

În cazul administrărilor de multiple doze la intervale de timp (T) se va modifica și concentrația în platou (sau "concentrația constantă"):

Interacțiunile dintre medicamente pot determina modificarea cantității de substanță absorbită sau viteza de absorbție. Creșterea cantității absorbite poate determina (inițial) o creștere a eficacității terapeutice, dar, în același timp, și o creștere a riscului de reacții toxice.

Scăderea cantității absorbite poate duce la diminuarea sau anularea eficacității terapeutice. Modificarea vitezei de absorbție afectează timpul de realizare a concentrației maxime (instalarea efectului) și valoarea acesteia (intensitatea efectului).

$$C_c = \frac{A_{Cp}}{T} = \frac{D \times S_a}{C_l \times T}$$

Creșterea cantităților absorbite vor determina mărirea efectului dar, implicit, și a riscului terapeutic (ex: reacții toxice), cu importanță mai ales pentru medicamentele cu indice terapeutic mic. De aceea, scăderea cantităților absorbite va duce la anularea eficacității terapeutice.

b) Viteza de absorbție Modificarea acestui parametru nu influențează A_{Cp} (nici în cazul dozelor unice, nici repetate), fiind modificate însă: timpul de realizare al concentrației maxime și valoarea acesteia, situație care va antrena modificarea timpului de instalare a efectului (și a gradului său de intensitate).

Scăderea vitezei absorbției poate avea importanță clinică (datorită întârzierii efectului), atunci când se așteaptă efect rapid (ex: terapia cu analgezice), reducerea fluctuațiilor putând fi dezavantajoasă în uzul de antibiotice (care presupun niveluri înalte ale concentrației plasmatic).

Interacțiunile farmacocinetice din faza de absorbție se realizează, deci, în principal, prin modificarea valorilor absorbției și, ca urmare, prin cantitatea de substanță activă care ajunge la locul acțiunii. Mecanismele prin care aceste procese devin viabile sunt:

- deplasarea medicamentelor de pe situsurile de cuplare cu proteinele plasmatic;
- inducția sau inhibiția enzimatică (modificarea biotransformării).

Rezultatul va fi modificarea timpului de înjumătățire al medicamentului ($t_{1/2}$).

Absorbția la nivel digestiv a unui medicament poate fi accelerată prin intervenția unui al doilea medicament (ex: fenacetina, paracetamolul, vitamina B₁₂ vor fi mult mai rapid absorbite în prezența sorbitolului, epinefrina administrată i.m. concomitent cu un anestezic local va prelungi absorbția, acestuia prin efectul vasoconstrictor local).

Cele mai multe interacțiuni în absorbție sunt modificări ale uneia din fazele implicate și asupra mecanismelor obișnuite ale absorbției.

2.1.2. Influența tubului digestiv asupra absorbției

În general, în intestin, sărurile metalelor (ex: Ca⁺², Mg⁺², Al⁺³, Fe⁺³) pot produce în prezența altor medicamente, combinații complexe greu solubile și deci, slab absorbitive (ex: tetraciclinele pulberi administrate în lapte sau hrănirea tineretului concomitent cu lapte; neajunsul acesta se poate înlătura prin distanțarea administrărilor de lapte la 2-3 ore după administrarea tetraciclinelor).

Administrarea tetraciclinei concomitent cu preparate pe bază de hidroxid de aluminiu (ex.: antacidele, pansamentele digestive) va determina scăderea netă a nivelului plasmatic al tetraciclinelor (până la 90%), datorită formării de complecși chelatați.

Administrarea **anionilor** cu afinitate crescută pentru moleculele acide pot influența și ei absorbția (mai ales grăsimi, hormoni tiroidieni, glicozide cardiotonice, săruri de fier, varfarină, fenilbutazonă, vitaminele A, D, E, K etc.).

Anticolinergicele și **opiaceele** întârzie evacuarea gastrică încetinind semnificativ absorbția altor medicamente administrate oral.

Datorită alterării peristaltismului, pot întârzia faza de dizolvare a unor comprimate.

Sunt însă și situații când, datorită unei staționări prelungite în intestin unele medicamente se pot absorbi corect.

Metoclopramida (stimulator al evacuării gastrice), accelerează absorbția

paracetamolului dar va diminua concentrația gastrică a digoxinei.

Neostigmina (anticolinesterazic) poate modifica rata absorbției la multe medicamente cu care se asociază, tot datorită stimulării peristaltismului intestinal.

Barbituricele (în special fenobarbitalul) diminuează efectul antimicotic al griseofulvinei (prin reducerea absorbției intestinale, probabil datorită stimulării secreției bilei, care va mări rata peristaltismului și deci, va scurta perioada de contact a griseofulvinei cu segmentul cu absorbabilitate maximă).

Purgativele saline scad gradul de absorbție prin diluarea conținutului intestinal și accelerarea tranzitului.

Flora digestivă poate modifica activitatea la numeroase substanțe active, datorită transformărilor biochimice la care le supune.

Antibioticele pot acționa direct asupra florei intestinale și astfel indirect, să modifice concentrația plasmatică a altor medicamente (ex: creșterea efectului anticoagulantelor prin distrugerea florei producătoare de vitamina K la administrările concomitente de cloramfenicol, neomicină, sulfamide orale și derivații de penicilină).

Administrările concomitente de antibiotice cu spectru larg pot produce în unele cazuri enterite (și astfel, datorită absorbției reduse, pot scădea efectul anticoagulantelor).

Enzimele pot fi inhibitate și ele de medicamente. Astfel, absorbția acidului folic are loc în prezența glutamaților (de origine alimentară) rezultați din hidrolize.

Difenilhidantoina sau nitrofurantoina pot împiedica această hidroliză, rezultatul fiind scăderea ratei absorbției acidului folic.

Asocierile cu medicamente **adsorbante** (ex: cărbunele medicinal, caolinul, bentonita, pulberea de lemn dulce etc.) sau mucilaginoase pot determina interacțiuni de natură fizico-chimică, care vor întârzia mult absorbția datorită reținerii principiilor activi pe moleculele acestora și cedării lor treptate (caolinul reduce absorbția lincomicinei); substanțele antacide cu cationi polivalenti reduc absorbția tetraciclinelor, tensioactivele pot crește toxicitatea unor medicamente greu solubile, prin solubilizare.

În cazul administrărilor parenterale sunt posibile interacțiuni de obicei utile terapiei.

Medicamentele cu administrare subcutanată vor fi absorbite mai rapid prin asocierea cu medicamentele vasodilatatoare sau prin adiția substanțelor care cresc permeabilitatea țesutului conjunctiv (ex: hialuronidaza).

Întârzierea ratei absorbției la medicamentele care se administrează subcutanat sau intramuscular se realizează prin asocierea cu substanțe macromoleculare greu absorbabile (ex: polivinilpirolidona sau cu unele vasoconstrictoare (ex: adrenalina, procaina).

Unele interacțiuni medicamentoase pot duce la **scăderea permeabilității țesutului conjunctiv** (ex: estrogenii pot conduce la creșterea conținutului de acid hialuronic din substanța fundamentală și, astfel, vor micșora viteza de absorbție a unor medicamente asociate).

Influența pH-ului. Sucurile digestive și intestinale pot influența absorbția într-o manieră imprevizibilă prin pH (care favorizează ionizarea medicamentelor, cel acid pentru medicamentele bazice și cel alcalin pentru cele acide).

Există mai multe mecanisme prin care absorbția unor asocieri medicamentoase este afectată: variația pH-ului sucurilor gastric și intestinal. Substanțele alcalinizante scad absorbția medicamentelor slab acide.

Adsorbția. Medicamentele insolubile (ex. caolin, cărbune activ, fosfat de calciu) pot adsorbi pe suprafața lor medicamentul care le este asociat și astfel să-i afecteze acestuia din urmă absorbția.

Formarea complexelor. Tetraciclinele formează complexe reversibile sau ireversibile chelatare, cu ionii metalici (mai ales cu calciul, aluminiul, fierul, furosemidul formează cu hidroxidul de magneziu un complex neresorbabil).

Modificarea motilității gastro-intestinale. Majoritatea medicamentelor sunt absorbite la nivel gastrintestinal și de aceea este importantă viteza cu care ele ajung la acest nivel.

Există medicamente care accelerează tranzitul micșorând absorbția (metoclopramid, bicarbonat de sodiu) sau care întârzie tranzitul

intestinal (atropină, analgezice morfinice, hidroxid de aluminiu și magneziu).

Competiția pentru același sistem de transport. În caz de asociere a substanțelor medicamentoase care sunt transportate de către același sistem de transport activ membranal, acestea intră în competiție pentru situsurile de legare pe proteinele plasmatiche de transport.

Prin saturarea acestor situsuri poate apărea o reducere reciprocă a absorbției substanțelor fixate la acest nivel (fenitoina împiedică absorbția acidului folic).

Influențarea metabolizării intestinale.

Există enzime la nivelul mucoasei intestinale care pot metaboliza unele medicamente, cum este cazul clorpromazinei, care este metabolizată în proporție de 50% la acest nivel.

Afectarea debitului sanguin intestinal.

Există substanțe medicamentoase cu un grad ridicat de liposolubilitate și care traversează foarte repede bariera intestinală.

În acest caz debitul sanguin de la nivelul intestinal constituie un factor limitator al absorbției. În cazul asocierii cu un produs care scade sau crește fluxul sanguin la nivel intestinal, absorbția poate să scadă sau să crească.

Efectele toxice asupra tractului digestiv.

Diferitele medicamente sau durata administrării unui medicament pot duce la fenomene toxice sau de malabsorbție.

Este frecventă situația în care administrarea îndelungată de antibiotice duce la distrugerea populației bacteriene intestinale, fapt ce afectează sinteza vitaminei K.

În cazul asocierii tratamentului cu antibiotice și anticoagulante orale pot apărea cazuri de hemoragii. Tratamentul oral îndelungat cu neomicină determină atrofia vilozităților intestinale și, în consecință, procese de malabsorbție.

Absorbția medicamentelor administrate pe alte căi. Substanțele vasodilatatoare favorizează absorbția medicamentelor injectate subcutanat sau intramuscular.

Substanțele vasoconstrictoare reduc absorbția substanțelor injectate (ex.: lidocaina - adrenalina; procaina - adrenalina).

2.1.3. Interacțiunile asupra distribuției

Dacă un medicament este legat într-o proporție mare de proteine în plasmă, atunci deplasarea sa de către o substanță medicamentoasă asociată, capabilă să o deplaseze competitiv, va duce la creșterea relativ mare a concentrației libere a primei substanțe medicamentoase în plasmă. Urmarea va fi potențarea efectului, datorită faptului că, fracțiunea liberă nelegată de proteine este aceea care are acțiune farmacocinetică (deoarece are acces la farmacoceptori).

Fenomenul opus se poate obține prin oprirea administrării medicamentului care l-a deplasat pe primul. Substanța medicamentoasă care este deplasată trebuie să fie legată, obligatoriu, în proporție mare de proteinele plasmatiche.

O deplasare cu 5% a unei substanțe medicamentoase legate doar 20% la proteine va duce la o modificare a concentrației libere de la 80% la 5% (deci un efect neglijabil).

Pe de altă parte, modificarea cu 1%, în cazul unei substanțe medicamentoase legată 90% la proteinele plasmatiche (ex: varfarina) va conduce la o concentrație liberă de la 1% la 2% (deci o dublare a ei).

Aceste modificări sunt importante numai în cazul existenței în plasmă a unor cantități mari de medicament pentru că, dacă majoritatea cantității medicamentului se găsește în țesuturi, chiar și deplasarea totală de pe proteinele plasmatiche va avea un efect redus.

Din acest motiv doar medicamentele care posedă un volum aparent de distribuție scăzut (V_d) vor fi afectate (ex: varfarina, hipoglicemiantele, fenitoina).

Dintre cele mai întâlnite substanțe medicamentoase care pot deplasa alte substanțe medicamentoase de pe proteinele plasmatiche enumerăm: sulfamidele, salicilații, cloralhidratul (metabolitul său: acidul tricloracetic), fenilbutazona, oxifenilbutazona etc.

Atropina și d-tubocurarina, de exemplu, deplasează prin competiție la nivelul receptorilor colinergici mediatorul chimic de la

nivelul terminațiunii postganglionare parasimpatice și de la nivelul plăcii motorii.

Guanetidina deplasează prin competiție noradrenalina, la nivelul terminațiilor adrenergice.

Nalorfinele prezintă antagonism competitiv cu morfina la nivelul receptorilor celulari.

Acidul folic este competiționat de către metotrexat.

Fenilbutazona deplasează varfarina de pe proteine dar, în același timp, inhibă și metabolizarea unui izomer (S) activ al varfarinei, ceea ce va determina hipotrombinemie și risc hemoragic.

Fenilbutazona și sulfafenazolul vor deplasa tolbutamida de pe proteinele plasmaticе, inhibând metabolizarea sa (ceea ce indică hipoglicemie).

Acidul valproic scade nivelul plasmatic al fenitoinii prin deplasarea sa de pe proteine și accelerarea metabolismului fracțiunii libere. Deci, pentru ca medicamentele să fie implicate în interacțiuni de deplasare de pe proteine (în așa fel încât deplasarea să fie semnificativă din punct de vedere clinic) acestea trebuie să posede, pe lângă un grad mare de legare de proteine, un volum aparent de distribuție (V_d) redus și un indice terapeutic scăzut.

Afinitatea pentru proteinele plasmaticе poate fi modificată prin legarea altui medicament. Aspirina, în afara faptului că se leagă reversibil de albumina serică, o și acetilează.

Albumina acetilată va prezenta o mare afinitate pentru fenilbutazonă (și o afinitate ceva mai mică fenfenamic). În acest fel este posibil ca efectul unei asemenea interacțiuni să se manifeste mult timp după ce o substanță care a produs-o (în cazul de față, aspirina) s-a eliminat.

Fixarea reversibilă constituie o condiție a acțiunii medicamentului, legarea ireversibilă determinând în special acțiuni toxice. Există și posibilitatea ca medicamentele să se fixeze și pe alte molecule ("situsuri silențioase"), în acest caz legarea fie că nu determină efect farmacodinamic, fie că se produce un efect deosebit de cel farmacodinamic, putând să apară efecte secundare favorabile sau nefavorabile (reacții adverse).

Fixarea medicamentului pe locuri de fixare "silențioase" și "locuri de pierdere", altele decât receptorii farmacologici nu este urmată de efect, deoarece substanța nu ajunge în concentrație eficientă la receptorii specifici.

Dacă însă se va asocia o altă substanță cu afinitate mai mare față de "locurile de pierdere", aceasta va "deplasa" primul medicament. Substanța astfel dislocată va acționa asupra receptorilor specifici. Interacțiunile la nivelul receptorilor farmacologici depind de natura substanțelor și a receptorului considerat.

Acțiunile acetilcolinei de tip muscarinic (M-colinergice) sau de tip nicotinic (N-colinergice) pot fi antagonizate prin antagoniștii corespunzători.

Efectele asupra receptorului de tip muscarinic (M) pot fi blocate de substanțe M-colinolitice: alcaloizii din solanacee ca atropina și scopolamina sau sintetice. După administrarea atropinei pot apărea efecte secundare ca: tulburări de vedere (midriază, fotofobie, paralizia acomodării), creșterea presiunii intraoculare, inhibarea peristaltismului intestinal, atonie vezicală, creșterea tonusului sfincterului vezical, tahicardie, stimularea SNC).

Blocarea receptorilor M-colinergici cu apariția unor efecte secundare similare poate determina, de asemenea, neurolepticele fenotiazinice, unele antihistaminice și colinoliticele.

Efectele **atropinei** pot fi antagonizate prin anticolinesterazice (considerate a fi parasimpatomimetice indirecte) care vor determina acumularea acetilcolinei.

În cazul fenomenelor centrale determinate de atropină, acestea pot fi antagonizate de fizostigmină, care poate penetra în SNC. În aceste cazuri, utilizarea fenotiazinelor este contraindicată deoarece potențează efectele M-colinolitice.

Curarizantele antidepolarizante se fixează pe receptorii N-colinergici și împiedică interacțiunea acestora cu acetilcolina. În urma acestui blocaj competitiv se produce paralizia musculaturii scheletice și apnee. Astfel acționează de exemplu tubocurarina.

Unele **antibiotice aminoglicozidice** (ex: streptomycină, neomicina, kanamicina,

gentamicina) pot produce de asemenea unele fenomene în caz de supradozare.

Curarizantele depolarizante (ex: decametoniul, succinilcolina) acționează similar cu acetilcolina, depolarizând receptorii din placa terminală.

Efectul curarizantelor **antidepolarizante** este antagonizat noncompetitiv de către anticolinesterazicele reversibile (ex: piridostigmină, neostigmină). În cursul decurarizării, după aceste medicamente, pot apărea reacții colinergice (care pot fi prevenite prin administrare de atropină).

Anticolinesterazicele nu antagonizează ci **potențează** acțiunea curarizantelor depolarizante, acetilcolina acumulată acționând sinergic cu acest tip de curarizante.

Dintre unele **narcotice volatile** (ex: fluorexenul, halotanul, metoxifluranul, etc.) și d-tubocurarină există un **sinergism de acțiune**, care permite reducerea dozei blocante de curarizant. În intoxicațiile cu anticolinesterazice ireversibile (ex: compușii organofosforici) atropinizarea în doze mari antagonizează efectele de tip M ale acetilcolinei. Tratamentul trebuie completat rapid prin administrarea reactivatorilor de colinesterază (ex: pralidoximă) care intră în competiție cu toxicul,

pe care îl fixează și îl îndepărtează de pe enzimă.

Cel mai eficient sunt antagonizate efectele toxice de la nivelul musculaturii striate, apoi cele muscarinice. Reactivarea nu mai este posibilă dacă se produce consolidarea legăturii dintre toxic și centrul esterazic al enzimei ("îmbătrânirea enzimei").

Receptorii adrenergici pot fi stimulați prin agoniști sau blocați prin antagoniști adecvați.

Blocarea **receptorilor histaminergici** de tip H_1 inhibă sau reduce bronhoconstricția, diareea, înroșirea tegumentului, hipotensiune sau colaps, fără a influența secreția gastrică ce are loc prin stimularea receptorilor tip H_2 .

Din acest motiv, antihistaminicele de tip H_1 , (ex: prometazina), se pot utiliza cu scop profilactic în timpul probei de exploatare a funcției secretorii a stomacului cu histamină. Concentrația din țesuturi depinde de capacitatea medicamentului de a penetra endoteliul capilarelor, deci de a stabili legături cu proteinele plasmatică și de a difuza prin membrane.

Practic, distribuția medicamentelor variază în funcție de proporția între diferite organe și țesuturi (tabelul 1.)

Tabelul 1.

Proporția distribuției în diferite organe și țesuturi

Organ / țesut	Cal	Câine	Capră	Vacă	Om
Sânge	8,60	-	4,70	7,80	-
Creier	0,21	0,51	0,29	0,06	2,00
Cord	0,66	0,82	0,48	0,37	0,47
Pulmon	0,89	0,89	0,88	0,71	1,40
Ficat	1,30	2,32	0,95	1,22	2,60
Splină	1,11	0,26	0,25	0,16	0,26
Rinichi	0,36	0,61	0,35	0,24	0,44
Intestine	5,80	3,90	6,40	3,80	1,70
Conț. intestinal	12,30	0,72	13,90	18,40	1,40
Piele	7,45	9,30	9,20	8,30	3,70
Mușchi	40,10	54,50	45,50	38,50	40,00
Oase	14,60	8,70	6,30	12,70	14,00
Tendoane	1,71	-	-	-	2,00
Tesut adipos	5,10	-	-	18,09	18,10
Greutate medie	380,00	16,00	39,00	620,00	70,00

Modificarea fluxului sanguin la nivel hepatic afectează biodisponibilitatea unor substanțe medicamentoase care sunt metabolizate de către ficat (noradrenalina administrată intravenos scade clearance-ul hepatic al lidocainei).

Deplasarea de pe proteinele plasmatică

Competiția devine critică când locurile de legare de pe macromoleculele proteice devin aproape saturate (ex. fenilbutazona → anticoagulante orale; antiinflamatorii nesteroidice → sulfamide antidiabetice;

sulfamide antibacteriene → anticoagulante orale).

Concentrația plasmatică terapeutică va depinde de:

- mărirea dozei;
- intervalul între administrări;
- forma medicamentoasă;
- calea de administrare;
- distribuția sistemică;
- rata de absorbție;
- gradul de absorbție;
- gradul de legare de proteinele plasmatică;
- rata de eliminare.

Legarea de proteinele plasmatică are rol în limitarea distribuției și influențează eliminarea medicamentului din organism. Această legătură este reversibilă constituind un rezervor de SA (atunci când se eliberează receptorii specifici).

De exemplu, ceftiofurul este metabolizat în desfluorilceftiofur care are o afinitate mare de legare de proteinele plasmatică determinând creșterea $T_{1/2}$ de la 1 oră la 10 ore.

Proteina plasmatică de care se leagă majoritatea medicamentelor este albumina. Hipoalbuminemia (sindromul nefrotic) determină creșterea cantității de medicament plasmatic liber (cu peste 80% pentru fenilbutazon, furosemid, ceftiofur).

Cuantificarea distribuției se realizează prin măsurarea ratei și gradului de distribuție a medicamentului într-o perioadă de timp. Concentrația plasmatică scade relativ rapid după administrarea i.v. și de aceea rata de distribuției va depinde de capacitatea medicamentului de a se distribui din sistemul circulator, în lichidele extracelulare și țesuturi.

Injumătățirea timpului de distribuție este timpul necesar ca 50% din substanța activă aflată în plasmă să fie distribuită în afara sistemului circulator.

Rata de distribuției (RD) se calculează după formula:

$$RD = \frac{C_m(T)}{C_p}$$

Unde:

$C_m(T)$ reprezintă cantitatea medicamentului din corp

(T) – timpul

C_p reprezintă concentrația plasmatică a medicamentului

Rata de distribuție este necesară din punct de vedere practic pentru calcularea dozei care trebuie administrată pentru a obține un efect terapeutic:

$$D = C_p \frac{RD}{BD}$$

2.1.4. Interacțiunile asupra metabolizării

La acest nivel interacțiunile se datorează inducției sau inhibiției enzimatică.

Interacțiuni prin inducție enzimatică

Inducția enzimelor provoacă creșterea clearance-ului și diminuarea concentrației plasmatică a substanțelor medicamentoase. În mod normal, aceste medicamente sunt biotransformate sub acțiunea enzimelor respective. Consecința acestei inducții enzimatică se manifestă prin diminuarea sau anularea efectelor terapeutice.

Interacțiuni prin inhibiție enzimatică

Există medicamente care inhibă enzimele metabolizante (cloramfenicol, fenilbutazonă, estrogenii, imidazolii, unele sulfamide) și ca urmare este redus clearance-ul hepatic și crește concentrația substanțelor care, în mod normal, ar fi fost metabolizate sub acțiunea enzimelor respective. Medicamentele pot influența metabolismul unor substanțe endogene (ex: bilirubină, hormoni steroizi, etc.).

Uneori diferite substanțe din mediu pot interfera metabolismul medicamentelor (ex: insecticidele sau alte substanțe înrudite utilizate în agricultură).

Experiențele efectuate in vitro sau in vivo, pe animale, precum și observațiile clinice la om, au confirmat existența acestor relații complexe. Experimental s-a demonstrat că există mai multe tipuri de acțiuni ale agenților care modifică biotransformarea medicamentelor asociate.

Astfel, unele substanțe acționează *bifazic*, în sens contrar, într-o prima etapă, determină *inhibiția* apoi, în faza a doua, *stimularea metabolismului*. Alte medicamente sau substanțe produc o inhibiție simplă sau o stimulare simplă a biotransformării medicamentului asociat.

Intensificarea biotransformării se realizează fie prin **stimularea** enzimelor care participă la metabolizare, fie prin **inducerea sintezei** acestora.

Enzimele "xenobiotice" care intervin în metabolizarea majorității medicamentelor sunt reprezentate mai ales de sistemul "oxigenazelor cu funcții mixte microzomale" (localizat în special în ficat).

Acest sistem, în general, nu are specificitate de substrat și poate biotransforma un număr mare de medicamente, cu structură chimică diferită.

Sub acțiunea medicamentelor există posibilitatea inducerii biosintezei proteinelor enzimatice, deci a enzimelor acestui sistem.

Inductorii enzimatici care pot fi considerați specifici sunt:

- Narcoticele (eter, cloroform, halotan, protoxid de azot, hidroxidionina);
- Hipnoticele și sedativele (barbiturice, cloralhidrat, paraldehida);
- Neurolepticele și tranchilizantele (clorpromazina, meproamat, derivații de benzodiazepină);
- Antidepresivele triciclice;
- Analgezicele euforizante (morfina);
- Analgezicele antiinflamatoare (aminofenazona, fenazona, ac. acetilsalicilic, fenilbutazona);
- Anticonvulsivantele (fenitoina, primidona, trimetadona, carbamazepina);
- Antihistaminicele (clorciclizina, meclizina, difenhidramina, feniramina);
- Hormonii (corticosteroidi, ACTH, tiroxina);
- Insecticidele (HCH, DDT, clorfenotan);
- Alte medicamente și substanțe: etanolul, cofeina, nicetamida, tolbutamid, probenecid, oleurile eterice (metanol, camfor, timol, borneol), nicotina, hidrocarburile ciclice aromatice (3,4-benzpiren, 3-metilcolantren, 1,2,5,6-dibenzantracen) etc.

Inductorii enzimatici stimulează și sistemele oxigenazelor microzomale (NADPH-citocrom P-450 reductaza, citocromul P-450), activitatea UDP-glucuroniltransferazei, precum și a glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei.

Inductorii nespecifici pot stimula propriul lor metabolism sau metabolismul altor compuși chimici (medicamente, substanțe endogene, ca de exemplu hormoni androgeni, glucoză, etc.).

Din categoria **inductorilor nespecifici** care își pot stimula propria biotransformare (**autoinducție**), în urma administrării repetate, menționăm: fenobarbitalul, glutetimida, meproamatul, hexobarbitalul, pentobarbitalul, carbamazepina, fenitoina, etanolul, clorpromazina, antidepresivele triciclice, fenilbutazona, aminofenazona, clorciclizina, tolbutamida, probenecidul, halotanul, rifampicina, DDT.

În **tabelul 2.** sunt enumerate câteva medicamente care stimulează metabolismul altor medicamente sau substanțe. Pentru ca un medicament să acționeze inductor trebuie să fie liposolubil, să fie administrat în doze adecvate, timp de mai multe zile în șir.

Efectul inductor apare după câteva zile sau săptămâni și se menține câtva timp și după încetarea administrării inductorului.

În urma inducției enzimatice se produce intensificarea metabolismului, cu apariția unor metaboliți care, în general, sunt mai puțin activi sau sunt inactivi din punct de vedere farmacodinamic.

Pentru obținerea efectului terapeutic inițial va fi necesară **creșterea dozei**. Astfel se poate explica apariția toleranței la unele medicamente (ex: tranchilizante).

Anticonvulsivantele de tipul fenobarbitalului și a fenitoinii, în urma intensificării metabolismului vitaminei D, pot determina carență vitaminică și instalarea rahitismului sau a osteomalaciei.

Acetazolamida poate grăbi apariția osteomalaciei, agravând acțiunea fenitoinii și a fenobarbitalului.

Barbituricele, prednisonul, prometazina, unele antihistaminice cresc biotransformarea fenilbutazonei, determinând reducerea timpului de înjumătățire.

Efectele interacțiunii, prin stimularea biotransformării, pot apărea tardiv. Din acest motiv, mai ales în cazul asocierii unor medicamente noi, sunt greu de prevăzut.

Tabelul 2.

Medicamente care stimulează biotransformarea altor medicamente sau substanțe

Inductorul	Medicamente sau substanțe ale căror metabolism este stimulat
Fenobarbital și alte barbiturice	ac. salicilic, fenazona, aminofenazona, fenilbutazona, barbiturice, fenitoina, clorpromazina, dismetilimipramisa, anticoagulante de sinteză (indirecte), digitoxina, digoxina, testosteron, androsteron, estradiol, progesteron, anticoncepționale orale, hidrocortizon, dexametazona, tiroxina, chinina, cloramfenicol, doxicilina, gliseofulvina, ciclofosfamida, bilirubina
Fenitoina	Fenazona, corticosteroidi, hormone sexuali, tiroxina, anticoagulante indirecte, digitoxina, doxicilina, vitamina D
Fenilbutazona	Corticoizi, hormone sexuali, aminofenazona, digitoxina, digoxina
Fenazona	Anticoagulante indirecte, benzipren
Haloperidol	Anticoagulante indirecte, benzipren
Meprobamat	Meprobamat, anticoagulante indirecte
Diazepam	Diazepam
Clorciclizina	Hormoni steroizi
Prometazina	Fenilbutazona
Prednison	Fenilbutazona, ciclofosfamida
Tolbutamina	Fenilbutazona
Spirolactona	Fenazona, anticoagulante indirecte, hexobarbital, cortisol
Rifampicina	Rifampicina, fenazona, tolbutamina, hexobarbital, metadona, digitoxina, anticoagulante de sinteză, hormone steroizi
Gliseofulvina	Anticoagulante de sinteză
DDT	Corticosteroidi, hormone sexuali, tiroxina

Inhibarea metabolizării medicamentelor poate duce la prelungirea și exagerarea efectului farmacodinamic și / sau la apariția unor efecte adverse. Inhibiția enzimelor care intervin în biotransformarea medicamentelor poate avea diferite forme, mai ales în inhibarea activității sau sintezei lor. Multe interacțiuni de acest tip afectează enzimele microzomale

hepatice, dar există și posibilitatea interacțiunii cu alte sisteme enzimatic.

Blocarea sintezei enzimatic este mai rar întâlnită decât inducția. Interacțiunile medicamentoase determină cel mai des inhibiție prin competiție, față de același sistem enzimatic (tabelul 3).

Tabelul 3.

Interacțiuni prin inhibiția biotransformării medicamentelor și consecințele clinice la animale

Medicament cu metabolism inhibat	Inhibitor	Consecințe
Fenitoină	Anticoagulante indirecte, PAS, Cicloserină, Fenilbutazona, Clorpromazina, Diazepam, Halotan, Carbamazepin, Estrogeni, Sulfafenazona	Tulburări neurologice Hiperplazie gingivală
Bishidroxicumarina	Cloramfenicol, Feniramidol, Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Clorpromazina, Chinidina, Etanol, Steroizi anabolizanți	Accidente hemoragice
Tolbutamina	Cloramfenicol, Fenilbutazona, Probenecid, Salicilați, Paracetamol, Sulfafenazol, Anticoagulante indirecte, Cloramfenicol, Dicumarol, Ac. aminosalicilic, Testosteron, Progesteron, Hidrocortizon	Hipoglicemie
Clorpromazina Hexobarbital		Hipoglicemie Prelungirea acțiunii
Fenobarbital Promazina	Fenitoina Dietilstibestrol Progesteron	Diverse acțiuni adverse Prelungirea efectului
Perfenazina	Nortriptilina	Prelungirea efectului
Fenazona	Fenilbutazona Ac. nalidixic	Prelungirea timpului de înjumătățire
Fenilbutazona Oxifenilbutazona	Steroizi anabolizanți	Prelungirea efectului Reacții adverse
Etimorfina Ciclofosfamida	Estradiol Cloramfenicol Prednison	Prelungirea efectului Diminuarea efectului Reacții adverse

Cloramfenicolul de exemplu, inhibă biotransformarea fenitoinii, fenobarbitalului, dicumarolului, ciclofosfamidei etc., determinând prelungirea timpului de înjumătățire și apariția unor reacții adverse grave.

Procaina poate potența paraliza muscularii striate produse de succinilcolină, prin competiție față de pseudocolinesteraza plasmatică.

Cercetările farmacocinetice efectuate pe animale nu reușesc să pună în evidență întotdeauna efectul inhibitor asupra sistemelor enzimatic care intervin în metabolizarea lor.

De asemenea, unele dintre medicamente au efecte mai reduse și nu se pot evidenția schimbările în biotransformare ca și în cazul reacțiilor evidente descrise în acest capitol.

2.1.5. Interacțiunile asupra excreției urinare

Rata de eliminare ($T_{1/2}$) a unui medicament constituie principalul factor de determinare a duratei efectului farmacologic, determinând intervalul între doze (două sau mai multe administrări succesive). Orice stare patologică care afectează mecanismele de eliminare influențează $T_{1/2}$. Rata de eliminare sau timpul de înjumătățire se calculează după formula:

$$T_{1/2} = 0,693 \frac{RD}{CL_{org}}$$

unde

RD este rata de distribuție,
 CL_{org} este clearance-ul organismului,
 0,693 este o constantă.

Clearance-ul organismului reprezintă volumul de plasmă supus fenomenului de clearance, în vederea eliminării medicamentului, prin diverse procedee într-o unitate de timp și se măsoară în (ml/min)/kgcorp.

$$CL_{org} = CL_R + CL_{NR}$$

Unde:

CL_R este clearance-ul renal și
 CL_{NR} este clearance-ul non-renal.

Excreția unui medicament este legată de: filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și de secreția tubulară. S-a constatat că mulți farmaci se elimină prin mai multe mecanisme.

Medicamentele libere, nefixate pe proteinele plasmatic, se elimină prin filtrare glomerulară. Ultrafiltrarea poate să fie sau să nu fie urmată de resorbție tubulară.

Formele neionizate, liposolubile ale medicamentelor se pot resorbi la nivelul membranei tubilor renali.

Un factor important care intervine în dirijarea resorbției îl constituie pH-ul urinei tubulare:

- în urina acidă, medicamentele acizi slabi se află sub formă neionizată liposolubilă (HX), care difuzează ușor din tubul renal spre plasmă, având un *clearance* scăzut (tabelul 4);
- în urina alcalină, ele se află sub formă ionizată ($X^- + H^+$) nedifuzibilă, care se elimină prin urină. În cazul medicamentelor baze slabe, situația se prezintă invers.

pH-ul urinei poate varia având valori de 4,5-8, modificările acestuia influențând considerabil resorbția tubulară și, consecutiv, excreția renală a medicamentelor (tabelul 5).

În cazul medicamentelor care sunt **acizi slabi** (cu pKa 3 - 7) (ex: anticoagulantele, acidul nalidixic, barbituricele, indometacinul, fenilbutazona, salicilații, streptomina, sulfamidele, penicilina etc.) excreția va scădea dacă urina este acidă și va crește dacă urina devine alcalină.

Medicamentele baze slabe (cu pKa 7,5 - 10,5) (ex: antihistaminicele, antipirina, cofeina, nicotina, petidina, procaina, teofilina, etc.) prezintă o excreție urinară crescută în cazul *urinei acide*. În urina alcalină, eliminarea acestora se diminuează.

Tehnic există posibilitatea influențării pH-ului urinei, în vederea modificării eficacității și diminuării toxicității unor medicamente. Dintre medicamentele care pot determina schimbarea pH-ului urinar amintim bicarbonatul de sodiu, care *alcalinizează urina*, precum și acidul ascorbic și clorura de amoniu, care produc *acidifierea urinei*.

Alcalinizarea urinei este necesară în cazul administrării sulfamidelor care acetilează (ex: sulfatiazolul, sulfadiazina, etc.) pentru a evita cristalizarea intratubulară a acestora.

În urina cu pH alcalin, crește solubilitatea sulfamidelor. În intoxicația cu barbiturice,

sulfamide sau salicilați se impune, deci, alcalinizarea, pentru grăbirea eliminării.

Unele medicamente devin mai active în tratamentul unor afecțiuni ale aparatului urinar dacă se asigură un pH optim, de exemplu un pH alcalin, în cazul antibioticelor aminoglicozide, eritromicinei, rimfapicinei sau acid (pH 5,5 sau mai scăzut), acidului nalidixic, nitrofurantoiniei, cefalosporinelor, tetraciclinelor (doxiciclina, în special).

Metenamina devine, de asemenea, activă la pH acid, transformându-se în formaldehidă. În cazul secreției tubulare, eliminarea medicamentelor necesită intervenția unui mecanism de transport activ, cu consum de energie. Se cunosc mai multe sisteme de transport pentru medicamente: unul pentru cele acide și altul pentru cele bazice.

Tabelul 4.

Interacțiunea medicamentelor la nivelul sistemelor de transport activ din tubii renali

Medicamentul	Interacționează cu:
Sulfamide	Penicilina G, Tolbutamina
Probenecid	Penicilina G, Ampicilina, Oxacilina, Carbenecina, Cefalotina, Indometacin, Clorotiazina
Salicilați	Probenecid, Fenilbutazona, Sulfirpirazina, Penicilina, Metotrexat
Fenilbutazona	Penicilina G, Tolbutamina, Acetohexamida
Oxifenilbutazona Aminofenazona	Penicilina G Penicilina
Derivați cumarinici	Clorpromazina
Sulfpirazina	Salicilați

În faza eliminării pot apărea interacțiuni competitive pentru același transportor.

Astfel, dacă două medicamente de același tip concurează pentru același sistem de transport activ poate rezulta inhibiția reciprocă sau medicamentul care are o afinitate mai mare sau o concentrație mai ridicată va împiedica secreția celuilalt. În aceste condiții va crește concentrația plasmatică, eficacitatea și/sau

toxicitatea medicamentului a cărei eliminare este inhibată.

Un exemplu deja clasic îl constituie probenecidul care blochează secreția tubulară a penicilinei. Astfel, va crește concentrația plasmatică (3-6 ori) și se va prelungi timpul de înjumătățire biologică a penicilinei de 2 – 2,5 ori.

Acest efect este utilizabil în caz de infecții în care sunt necesare doze mari de penicilină (asocierea penicilină - probenecid este contraindicată în afecțiunile renale)

Asocierea furosemidului cu derivații acidului salicilic, în urma competiției pentru mecanismele de eliminare renală, poate duce la intoxicație, chiar în cazul administrării unor doze reduse de salicilați.

Modificarea echilibrului hidroelectrolitic poate influența acțiunea farmacodinamică, eficacitatea și/sau toxicitatea.

Hipopotasemia, care poate apărea consecutiv administrării unor diuretice, determină intensificarea acțiunii glicozizilor cardiotonici. În același timp, hipopotasemia reduce sau antagonizează efectul antiaritmie al chinidinei, procainamidei, lidocainei etc.

Derivații piralidinici (ex. fenilbutazona) determină retenție de Na și apă, putând determina apariția edemelor, antagonizând efectul diureticelor. Diminuarea concentrației de sodiu, după unele diuretice, mărește toxicitatea sărurilor de litium.

Datorită faptului că lichidul intracelular este mai acid, în raport cu plasma, concentrația medicamentelor baze slabe va fi mai ridicată în mediul intracelular, iar a celor cu caracter acid slab va fi mai redusă.

Modificarea pH-ului plasmatic poate schimba raportul dintre concentrația intracelulară și cea extracelulară a medicamentului.

De pildă, un medicament acid, în condiții de acidoză, devine mai puțin ionizat și poate penetra intracelular.

În **intoxicația cu barbiturice**, de exemplu, datorită deprimării centrului respirator, se poate produce acidoză respiratorie.

În acest caz, alcalinizarea mediului intern cu bicarbonat de sodiu va determina acumularea extracelulară și va facilita eliminarea renală a toxicului.

Tabelul 5.

Influența pH-ului asupra absorbției, distribuției și eliminării unor medicamente

Procesul	Medicamente acizi slabi	Medicamente baze slabe
Absorbția gastrică Absorbția în intestinul subțire	Relativ redusă Relativ lentă	Relativ lentă Relativ rapidă
Raportul concentrație plasmatică/ concentrație intracelulară	Ridicat	Scăzut
Clearance renal în: urina acidă urina alcalină	redus ridicat	ridicat redus

3. Interacțiunile de ordin farmacodinamic

Un efect *farmacodinamic* (sin. *acțiune farmacologică*) este suma răspunsurilor organismului oglindite funcțional, după administrările de medicamente. Interacțiunea organism – medicament va avea ca finalitate amplificarea sau diminuarea unor funcții specifice ale organismului cu caracter (în general) reversibil, cantitativ și nu are ca rezultat crearea unor noi funcții fiziologice.

Apariția unui efect “*vizibil*” este legat de existența unei doze minime de medicament.

Încercând o clasificare a efectelor farmacodinamice, acestea vor fi:

Efect principal - care este răspunsul cel mai vizibil apărut după administrarea unui medicament (ex: narcoza după administrarea unui narcotic, vindecarea unei bacterioze post tratament cu antibiotice etc.).

Efect secundar - este răspunsul sau răspunsurile (mai puțin intense) care pot însoți un efect principal (ex: efectul sedativ, hipnotic chiar al antihistaminicelor). În general efectele secundare nu sunt dorite în practica terapeutică veterinară, ele fiind dăunătoare (vezi reacțiile adverse).

O altă clasificare se referă la **modificările funcționale** pe care le poate determina în organism un medicament:

Efect stimulant - va fi atunci când un medicament crește starea funcțională a unui organ, aparat sau sistem, *direct*, prin stimuli excitanți îndreptați spre acestea sau *indirect*, prin blocarea sau diminuarea unei funcții

inhibitoare (ex: adrenalina stimulează receptorii cardiaci beta-adrenergici rezultând tahicardie, modificare care poate fi realizată și prin inhibarea receptorilor cardiaci M-colinergici de către atropină).

Digitalina poate stimula miocardul (deci activitate stimulantă) dar poate, în același timp, să scadă conductibilitatea fasciculelor (Hiss) (deci activitate inhibitoare).

Efect deprimant – este realizat de către medicamentele care au capacitatea de-a reduce starea funcțională a unui organ, aparat sau sistem prin inhibare propriu-zisă sau prin excitarea unei funcții inhibitorii: paralizia terminațiilor nervoase adrenergice catecolaminice (tahicardie) se poate realiza prin administrarea guanetidinei.

Rezultatul fiziologic va fi instalarea bradicardiei. În același timp acetilcolina poate realiza același efect indirect prin excitarea receptorilor cardiaci M-colinergici (cu rol bradicardic).

Unele medicamente pot determina efecte depressoare care vor aboli (paraliza) funcția vizată.

Această medicație este apelată atunci când în practică se constată exagerarea unor funcții în cursul unor boli (ex: substanțele depressoare SNC în cazul excitațiilor anormale, substanțele antispasmodice, antidiareice, astringente etc.).

Legat de această clasificare, **modificarea fiziologică** se poate exprima printr-un:

Efect direct – când substanța activă acționează asupra obiectivului în mod direct (ex: excitarea centrilor bulbari de către CO₂ sau excitarea centrilor nervoși corticali de către cafeină);

Efect electiv – care se produce când medicamentele acționează de-o manieră specială, electiv, doar asupra unui organ sau funcții (ex: digitalicele acționează electiv asupra cordului și funcției acestuia).

În realitate doar puține medicamente posedă această funcție electivă, ele influențând în general și alte organe sau sisteme ale organismului (ex: aceeași digitală are efecte și asupra SNC și rinichiului) și, de aceea, nu se poate vorbi de un efect electiv propriu-zis.

Poate mai corectă ar fi exprimarea: efect **preponderent** sau **dominant**.

Efect indirect- se caracterizează prin inducerea aceleiași modificări (ca în cazul acțiunii directe), dar printr-o altă manieră.

Cofeina, de exemplu, poate determina vasoconstricție printr-o acțiune directă, dar poate determina și o “vasoconstricție indirectă” prin stimularea centrului vasomotor bulbar. Deci cofeina reduce diureza atât prin acțiune directă (asupra rinichiului), cât și indirect (acțiunea asupra aparatului cardio-vascular).

O clasificare a efectelor poate viza **localizarea**:

Efect local – este identificabil la locul administrării și care se consideră că nu ajunge în patul vascular. Cele mai cunoscute categorii de medicamente “producătoare” de efecte locale sunt topicele (formulările cutanate). Desigur că această clasificare este pur teoretică, deoarece și medicamentele topice au efecte mai mult decât locale, prin interacțiunile țesuturilor adiacente pielii, care pot determina efecte și asupra acestor teritorii vecine.

Efecte generale – se produc odată cu pătrunderea medicamentelor în circulația generală, care apoi, datorită distribuției, vor determina efecte de diferite intensități în toate țesuturile și organele.

Stricnina, de exemplu, declanșează efecte generale, prin excitarea SNC-ului, adrenalina, prin acțiunea sa hipertensivă, papaverina prin acțiunea sa antispasmodică.

Desigur, medicamentele cu acțiune generală pot acționa local (ex: activitatea iritantă locală a cloralhidratului, folosit uzual ca narcotic). În funcție de activitatea specifică, antibacteriană, antipatogenă sau simptomatică, efectele pot fi:

Efect etiotrop – care se referă la acțiunea medicamentelor asupra agenților patogeni care acționează împotriva agenților etiologici ai bolilor (ex: chimioterapicele, antibioticele, antiparazitarele). În medicina veterinară terapia etiotropă se consideră a fi cea mai rațională.

Efect antipatogen – este urmarea acțiunii medicamentelor asupra mecanismelor patogenice instalate ale unei boli. Deci, se referă la alte cauze ale unei boli, diferite de agenții etiologici (ex: hipovitaminoze,

hipomineraloze, histaminemia etc.) care sunt combătute prin medicația specifică (vitamine, oligominerale, calciu, antihistaminice etc.).

Efect simptomatic este cel produs consecutiv intervenției medicamentoase asupra simptomatologiei unei boli. În acest fel rezultatul va fi creșterea rezistenței organismului, chiar dacă cauza ei nu va fi combătută (ex: cofeina previne colapsul prin creșterea presiunii sanguine scăzute, produsele opiacee suprimă durerile acute care pot instala șocul).

Tot efecte simptomatice (indirecte) pot fi determinate de administrarea produselor **imunostimulante** (extracte tisulare, polidin, iodisept, vaccinuri etc.) în procesele imunosupresoare.

Efectele farmacodinamice sunt legate de distribuția numerică a receptorilor pe care o substanță activă se poate fixa, de durata acestei fixări și de proprietățile substanțelor medicamentoase. De asemenea, se cunoaște că un singur medicament poate intra în relație cu mai multe tipuri de receptori, a căror stimulare conduce la efecte diferite, uneori chiar opuse (ex: adrenalina produce vasodilatație la doze mici, prin legarea la receptorii beta, și vasoconstricție la doze terapeutice, prin legarea receptorii alfa).

Un efect farmacologic va apare mai întâi la nivel invizibil, celular, această activitate fiind urmată de modificări care se pot amplifica la nivel metabolic (care interesează toate componentele celulare în egală măsură) și doar apoi se va prefigura ca **efect farmacologic global**.

Când unele sisteme fiziologice sunt deprimare de unele medicamente, structurile morfologice analoge au capacitatea, într-o primă fază, de a se putea adapta prin accentuarea funcționalității proprii. În situația întreruperii administrării medicamentului respectiv, aceste mecanisme de compensare vor persista (**fenomenul rebound**), aceasta fiind explicația sindromului de abțință la morfinice.

Efectul medicamentos depinde în primul rând de structura chimică a substanței medicamentoase, de cantitatea administrată (doză), forma de condiționare și calea de administrare. O serie de factori dependenți de

organism (specie, vârstă, sex, starea fiziologică, individualitate) care au fost amintiți deja la metabolizarea medicamentelor.

În lucrarea *Receptură. Calcul și interacțiuni medicamentoase în medicina veterinară* de același autor sunt redate principalele interacțiuni medicamentoase din medicina veterinară.

3.1. Asocierile sinergice

Asocierile de "bună natură" poartă denumirea de *sinergism medicamentos*.

Sinergismul prezintă avantaje și dezavantaje:

Avantaje:

- efect terapeutic decelabil și la doze mici;
- reducerea incidenței efectelor adverse;
- obținerea unor condiționări eficiente.

Dezavantaje:

- pot potența efectul unor medicamente cu activitate deprimantă asupra SNC.

3.1.1. Sinergismul simplu

Este rezultanta sumării efectelor medicamentelor asociate care urmărește îmbunătățirea și extinderea efectului medicației sau lărgirea spectrului de activitate.

Sinergismul medicamentos (*sin = împreună, ergon = acțiune*) are importanță practică directă pentru că, prin "asocieri gândite", se poate obține același efect terapeutic dar cu doze mult mai mici, astfel reducându-se incidența reacțiilor adverse.

Sinergismul poate fi **direct** și se mai numește și **sumație** (sau **adiție**).

El determină **efecte finale (E)** care pot fi cel mult egale cu suma algebrică a efectelor parțiale a două medicamente asociate A și B (**E < A + B**).

Acest fenomen este frecvent întâlnit în cazul medicamentelor care au aceeași acțiune și același mecanism de acțiune (ex: sumația efectelor sulfamidelor Suzotril, Ametosulfon etc., sumația efectelor analgezicelor – aminofenazonă, fenacetină, efectul parasimpaticomimeticilor care produc intensificarea funcției digestive, mioză,

scăderea presiunii intraoculare etc., narcoticele care produc narcoza prin depresia encefalului, bulbului sau măduvei).

Sinergismul direct este caracteristic substanțelor active înrudite ca mod de acțiune care-și exercită mecanismul asupra aceleiași "ținte". În cazul acestui tip de sinergism (sumația sau adiția) medicamentele asociate nu se influențează reciproc, rata fixării pe receptori fiind egală.

Lărgirea spectrului de activitate se poate realiza prin asocierea unor antibiotice (penicilină + streptomycină, ampicilină + cloxacilină, gentamicină + vancomycină) sau antiparazitare (ex: rafoxanid + tiabendazol, oxiclozamid + tetramisol, albendazol + levamisol etc.) între ele.

În situația în care **nu au același mecanism** de acțiune și au "ținte" morfologice diferite, se vorbește de **sinergismul indirect** (ex: pilocarpina și purgativele saline).

Un exemplu de sinergism indirect este cel dintre atropină și adrenalina, ambele intens midriatice dar prin activități și "**sedii morfologice**" diferite: atropina, prin paralizarea musculaturii circulare a irisului, inervată de filetele parasimpatice (midriază pasivă) și adrenalina prin activarea musculaturii radiare a irisului, inervată de această dată de simpatic (midriază activă).

Efectele induse de sinergismul indirect sunt mai intense.

3.1.2. Potențarea medicamentoasă

Este tot un tip de sinergism medicamentos dar în care se urmărește un efect final intensificat, superior sumei efectelor parțiale determinate de medicamentele asociate A și B (**E > A+B**). De fapt, potențarea este o superadiție de efecte a unor medicamente aparținând unor clase terapeutice diferite care pot avea efecte asemănătoare (ex: asocierea sulfamidelor + potențializatorii conduce la **amplificarea de 5-10 ori** a activității antibacteriene, Trifadoxinul = Sulfadoxin + Trimetoprim în proporție de 5:1 are activitate de 8-10 ori mai puternică decât a fiecărui component în parte.

Sulfaveridinul este o asociere de Sulfaquinoxalină și Etoxidiaveridină cu efect anticoccidian excelent; sulfatul de magneziu potențează acțiunea hipnotică a cloralhidratului, penicilinele sunt potențate de unele sulfamide etc.).

Potențarea mai poate urmări **intensificarea efectelor** unui component al asocierii prin intermediul altui component al asocierii (acesta neavând același efect)(ex: neurolepticele potențează narcoticele: Droperidolul potențează analgezia Fentanilului în NLA).

Prin potențare, dozele uzuale ale unui medicament **pot fi scăzute, efectul obținut în urma asocierii fiind identic sau mai amplu** (ex: asocierea terapeutică între atropină și papaverină determină aceleași efecte ca dozele terapeutice individuale, chiar și la 50% dintr-o doză terapeutică medie pentru atropină și 33% dintr-o doză terapeutică medie pentru papaverină).

Asocierile de potențare sunt cele mai utile în medicina veterinară, sinergismul clinic fiind adesea apelat în cazurile de terapie veterinară.

În concluzie, asocierile de potențare pot fi urmarea următoarelor mecanisme:

- inhibarea inactivării unor medicamente (ex: potențarea activității acetilcolinei și a esterilor colinei prin anticolinesterazice);
- antagonizarea biosintezei unui component esențial al metabolismului (ex: sulfamidele și potențializatorii inhibă biosinteza acidului tetrahidrofolcic microbial);
- sensibilizarea unor substraturi la acțiunea ulterioară a unor medicamente (ex: clorpromazina determină modificări ale SNC care vor sensibiliza neuronii la activitatea unor inhibitori ai SNC).

3.1.3. Asocierile de atenuare

Acestea **nu sunt foarte frecvente** în medicina veterinară și sunt folosite în special în cazul medicamentelor cu acțiune "prea drastică" (ex: activitatea intens iritantă și purgativă a uleiului de croton este diminuată de uleiul de floarea soarelui sau a uleiului de ricin, cunoscute ca având o activitate mai "blândă").

3.1.4. Asocierile indifferente

Sunt realizate între medicamente care nu se influențează reciproc.

Acest tip de asociere este frecvent întâlnit în cazul preparatelor magistrale sau tipizate.

3.1.5. Asocierile antagoniste

Efectele farmacodinamice consecutive asocierilor medicamentoase pot avea și caracter antagonic, fiind supuse sinergismului.

Sinergismul clinic este efectul cumulat al tuturor medicamentelor administrate unui animal, unde, deși mecanismele de acțiune și proprietățile farmacodinamice sunt diferite, folosirea în asociere va duce la tratarea eficientă a unui animal (ex: asocierea în atonia prestomacelor a cofeinei, vasoperifului și purgativelor saline).

Antagonismul este reprezentat de activitatea contrară, opusă, a două sau mai multe medicamente, care-și anulează parțial sau total acțiunea farmacodinamică.

Această situație reclamă prezența unui agonist (care influențează efectul farmacodinamic) și a unui antagonist (care influențează efectul produs de un agonist în sensul diminuării sau anihilării)

Interacțiuni antagoniste pot surveni la cuplarea pe receptorii celulari sau în diferite procese enzimatică (ex. sulfamidele sunt antagonizate competitiv de APAB sau de substanțele cu structură chimică asemănătoare ce derivă din acest compus – procaina, anestezina; administrarea concomitentă a unui antibiotic bacteriostatic și a unuia bactericid reprezintă un antagonism medicamentos).

Antagonismul medicamentos clinic poate fi clasificat ca fiind:

Direct, posibil atunci când două sau mai multe substanțe acționează în sens contrar, dar asupra aceluiași obiectiv morfologic (ex: musculatura circulară a irisului poate fi paralizată de către atropină, instalându-se midriaza, în timp ce ezerina acționează asupra aceleiași musculaturi determinând stimularea ei și instalarea, în final, a miozei).

Indirect, realizabil atunci când substanțele cu activitate contrară acționează asupra unor

obiective morfologice diferite (ex: pilocarpina contractă pupila prin stimularea musculaturii circulare a irisului, în timp ce adrenalina dilată pupila acționând, de această dată, asupra musculaturii radiare a irisului).

În funcție de intensitatea acțiunii farmacodinamice se cunoaște un antagonism:

Unilateral, atunci când una din substanțele active antagonice are o activitate farmacodinamică mai intensă. Este situația cea mai obișnuită în terapia veterinară (de obicei substanțele de presoare posedă o activitate mai puternică decât a celor excitante).

Bilateral, când substanțele antagonice au activitate la fel de intensă.

Aceste două tipuri de antagonism mai sunt denumite și **antagonism fiziologic sau farmacodinamic**.

Tot antagonism este și **cel fizic și cel chimic**, forme care apar, de obicei, în urma unei reacții fizice sau chimice directe (agonist-antagonist), când unele medicamente se întâlnesc în organism (ex: EDTA are capacitatea de a fixa metale grele, acizii în contact cu alcalii în stările de acidoză ale tubului digestiv, albuminele în contact cu sărurile metalelor grele, taninul în prezența alcaloizilor etc.).

Un caz particular poate fi cel al **ambivalenței farmacodinamice** când două substanțe care posedă mai multe însușiri farmacodinamice pot fi atât antagoniste cât și sinergice (ex: papaverina este sinergică cu morfina când este vorba de analgezie, dar este cu acțiune antagonică asupra sfincterelor digestive pe care morfina le contractă, iar papaverina le relaxează; narcotina și morfina sunt sinergice ca activitate asupra durerii, dar sunt antagonice în ceea ce privește centrul respirator, pe care narcotina îl stimulează, iar morfina, dimpotrivă, îl deprimă).

Organismul ca un "tot unitar" primește "informații" din exterior și interior, administrarea de medicamente fiind un "**stimul**" reglat prin feed-back.

Când unele medicamente "deprimă" sistemele fiziologice sau substraturile morfologice dependente se vor adapta, în prima fază prin accentuarea funcționalității în cazul

suprimării administrării medicamentelor respective, mecanismele de compensare rămânând prezente.

În afară de antagonism fizic și chimic, considerate și de tip farmaceutic, antagonismul (după unii autori) mai poate fi clasificat și în **antagonism biologic**.

Acesta la rândul său se poate subîmpărți în:

1. **Antagonism competitiv**
2. **Antagonism non-competitiv**
3. **Antagonism funcțional**
4. **Antagonism fiziologic**

Antagonismul competitiv

Se produce când agonistul și antagonistul acționează asupra aceluiași receptor efector. **Antagonismul competitiv este specific, reversibil și reciproc.**

Antagonismul non-competitiv.

În această situație antagonistul nu se va fixa pe același receptor cu agonistul sau va acționa pe zone diferite ale receptorului.

Administrările excesive de corticoizi deprimă major corticosuprarenala. Rezultatul va fi depresia hipotalamo-hipofizară care va avea ca rezultat depleția corticotropinei. Odată cu scăderea concentrației sanguine de corticoizi, secreția corticotropinei va fi reluată acest mecanism se cunoaște sub denumirea de **rebound** și este frecvent în cazul abstenenței la droguri.

În evaluarea relației receptor – medicament sunt esențiale afinitatea și activitatea intrinsecă (adică "atracția" dintre receptor și medicament precum și capacitatea receptorului stimulat de a determina efecte farmacodinamice).

Agonistul posedă ambele calități enunțate mai sus, în timp ce antagonistul va poseda afinitate doar față de receptor și va bloca efectul agonistului (ex: acetilcolina va acționa asupra receptorilor specifici muscarinici (M) sau nicotinici (N) determinând efecte a-adrenomimetice (asupra receptorilor alfa) sau alfa-adrenomimetice (asupra receptorilor alfa), histamina, de exemplu, activează receptorii H₁ și H₂). Acest tip de antagonism nu prezintă specificitate între agonist și antagonist (neexistând analogie structurală).

Antagonismul non-competitiv este de mai multe feluri:

a. Inhibarea stimulanzilor. Unele medicamente cu efect puternic blocant, nespecific, inhibă acțiunea farmaconilor stimulanți pentru anumite efecte (ex: papaverina antagonizează serotonina, histamina sau acetilcolina prin relaxarea musculaturii netede contractate (mecanism miotrop) și nu, cum era de așteptat, la nivelul receptorilor specifici; efectul convulsivant al stricninei se poate contracara prin blocarea nervilor motori cu anestezice locale sau prin blocarea joncțiunilor neuro-musculare cu curarizante).

b. Inhibarea alosterică. Se referă la modificări care au loc în preajma receptorului (consecutiv cărora conformația spațială a acestuia se va modifica). În această situație, agonistul fie nu va mai acționa, fie nu se va mai putea produce decât o interacție parțială a acestuia cu receptorul. În general acest tip de inhibiție se petrece la nivel enzimatic.

c. Fixarea prin legături covalente. Este tot un tip de antagonism non-competitiv, poate fi considerată și fixarea prin legături puternice (covalente) pe receptorii farmacologici. Aceste procese sunt în mare parte cu caracter ireversibil (ex: anticolinesterazicele).

Antagonismul funcțional

În acest caz agonistul și antagonistul acționează pe receptori diferiți ai aceluiași organ. Este vorba, de fapt, de o acțiune ca agoniști pe diferiți receptori în sens contrar (ex: interacțiunea dintre grupurile bacteriostatic-bactericid; primul grup împiedică multiplicarea bacteriană, în timp ce al doilea interferează și împiedică faza de creștere bacteriană, sau histamina contractă musculatura netedă bronșică, în timp ce izoprenalina va relaxa (prin mecanism β -adrenergic) aceeași musculatură, acționând asupra acelorași receptori (histaminergici).

Antagonismul fiziologic

Este diferit de cel funcțional pentru că agonistul și antagonistul acționează asupra unor țesuturi diferite (ex: creșterea debitului cardiac poate fi contracarat de substanțele hipotensoare, care vor reduce rezistența

periferică). Pentru înlăturarea efectelor adverse și toxice ale medicamentelor (prin supradozări), recunoașterea tipurilor de antagonism sunt foarte importante, antagonismul putând evolua și determina incompatibilitățile de diverse tipuri (farmacodinamice, de administrare etc.).

4. Reacțiile nedorite la medicamente

Numeroasele condiționări care abundă pe piață, uzul lor tot mai frecvent și mai masiv atrag după sine numeroase reacții nedorite, de obicei datorită nerespectării principiilor generale ale terapiei:

- aplicarea unei terapii necorespunzătoare;
- neanalizarea relației risc-beneficiu a terapiei;
- nemonitorizarea răspunsului terapeutic;
- neanalizarea impactului și efectul bolii asupra farmacodinamiei și farmacocineticii medicamentului.

Reacțiile adverse pot fi **predictibile** sau **nepredictibile**.

Cauzele care pot determina apariția reacțiilor adverse pot fi: folosirea medicamentelor umane, index terapeutic mic, diverse combinații medicamentoase.

Apar mai frecvent la animalele tinere sau bătrâne, obeze sau emaciate, gestante, cu hepatopatii sau/și nefropatii.

Clasificarea reacțiilor adverse este:

- **Eficacitate scăzută** (limitată);
- **Efecte secundare** extinderi ale proprietăților farmacodinamice, datorită mecanismului de acțiune;
- **Reacții alergice** nu pot fi anticipate, nu sunt legate de mărimea dozei. Apar datorită formării unor metaboliți ce se combină cu substanțe endogene, determinând apariția alergeniului. Se manifestă printr-o reacție la nivelul pielii, anemie hemolitică, reacție anafilactică etc.

- **Reacții adverse ce se aseamănă cu reacțiile alergice** - apar frecvent datorită administrării necorespunzătoare a medicamentului (viteză mare de administrare i.v. cu modificări la nivel cardiovascular și pulmonar);

- **Reacții toxice** – sunt determinate de mecanisme complexe care nu sunt legate de efectul farmacologic al medicamentului (aminoglicozidele - nefrotoxice);

- **Reacții de idiosincrazie** - acestea nu pot fi clasificate, apar ca surprize terapeutice, la un număr mic de animale și au substrat genetic.

În cazul apariției reacțiilor adverse trebuie luate următoarele măsuri:

- menținerea funcțiilor vitale;
- continuarea tratamentului (când este posibil);
- schimbarea medicamentului (când se impune);
- asigurarea eliminării medicamentului;
- administrarea de medicamente antagoniste sau a antidoturilor;
- asigurarea funcțiilor hepatice și renale.

4.1. Reacțiile adverse

Reacțiile adverse sunt efecte nedorite sau chiar periculoase, declanșate consecutiv unei posologii inadecvate administrată la animale, adesea însoțite de reacții imunitare (figura1).

În medicina veterinară frecvența reacțiilor adverse este mai redusă ca în medicina umană dar dezvoltarea fără precedent a pieței medicamentului veterinar face tot mai probabilă instalarea mai frecventă a acestor reacții. În prezent, la animale, se apreciază o frecvență a reacțiilor adverse de 5 – 8%.

Clasificarea reacțiilor adverse. Cele mai frecvente sunt reacțiile adverse de tip:

- toxic;
- idiosincrazic;
- alergic;
- mutagen – teratogen;
- cancerigen.

În ultima perioadă, la unele specii de animale (câine, cal, pisică) s-au identificat reacții adverse de tip **toleranță** și (la câinii și porcii "vamali" pentru depistarea narcoticelor), **dependentă**.

4.1.1. Reacțiile adverse de tip toxic

Supradozarea medicamentelor duce aproape întotdeauna la fenomene toxice, manifestate prin tulburări funcționale și mai apoi viscerele care pot avea evoluții letale.

Reacțiile toxice apar, în general, în cazul supradozării medicamentelor cu indice chimioterapeutic mic (ex: chimioterapice, antihelmintice, purgative, diuretice), care administrate, depășesc adesea efectul primar sau pot fi determinate și de către fenomene care nu derivă din efectul primar (ex: afectarea organului auditiv și vestibular de către antibioticele aminoglicozidice) de obicei la produse apărute mai demult pe piață (ex: florosilul la porc nu se admite a fi administrat în apă sau hrană umedă datorită toxicității mărite a florosilului în apă (1 : 25); santonina în parazitoze la porc, Neguvonul oral în nematodoze la cal etc.).

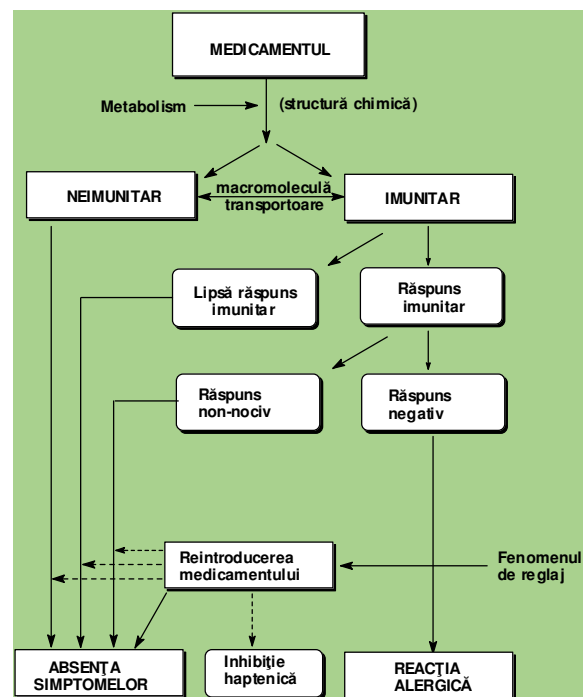


Figura 1. Răspunsul imunitar contra unui medicament

Doza totală la care apare efectul toxic al medicamentelor nu poate fi cuantificată cu mare precizie, toleranța individuală a animalului sau speciei putându-se situa, în limite foarte largi, în funcție de vârstă și funcționalitatea organelor de metabolizare și eliminare (în special funcția hepatică și renală).

Toleranța individuală diferită față de anumite efecte toxice este valabilă pentru toate substanțele. Un individ poate prezenta o slabă toleranță față de un anumit tip de medicament dar și o toleranță ridicată față de alt farmakon.

Un exemplu clasic de reacție toxică pentru medicina umană dar și veterinară (mai ales la

animalele de companie) este **reacția Herxheimer** bazată pe efectul produs de endotoxinele eliberate de un număr mare de microorganisme care mor sub acțiunea antibioticelor.

Reacția Herxheimer nu se poate produce în absența infecției bacteriene și nu trebuie să conducă la abandonarea tratamentului cu antibiotice.

În cazul în care este anticipată probabilitatea unei astfel de reacții, terapia se va începe (în mod contrar uzanței) cu doze mici. În general metaboliții bacterieni sunt considerați toxine primare, dar acestea pot conduce și la sensibilizări de tip alergic.

În anumite circumstanțe, antiinfecțioasele pot modifica flora bacteriană ubicuitară și astfel să determine suprainfecții sau chiar declanșarea unor boli infecțioase (efect întâlnit mai ales în cazul antibioticelor cu spectru larg). Aceasta va necesita intervenția măsurilor de antidotism, care vin să combată, să anihileze substanțele toxice necunoscute (antidoturi generale) sau cunoscute (antidoturi specifice) pătrunse în organismul animal.

4.1.2. Efectele neurotoxice

Antibioticele pot fi adesea neurotoxice. De exemplu, betalactaminele și polimixinele pot da stări de hiperexcitație și convulsii.

Cele mai cunoscute efecte neurotoxice sunt cele de la nivelul acustico-vestibular (tulburările acustice sunt urmarea afectării perechii a VIII-a, vestibulo-cochleare, de nervi cranieni, produse de streptomycină, kanamicină și neomicină, iar cele vestibulare, de gentamicină, streptomycină și kanamicină).

Polimixinele și cloramfenicolii pot afecta nervul optic și vor scădea astfel acuitatea vizuală.

Acidul arsanilic poate determina efecte neurotoxice grave asupra nervului optic.

Derivații barbiturici, în doze mari (Barbital, Ciclobarbitol, Fenobarbital, Pentobarbital, Inactin, Medinal etc.), pot avea activitate puternic deprimantă asupra sistemului nervos central.

La nivelul țesutului nervos s-a observat o scădere a consumului de oxigen de până la 50

% și o acțiune la nivelul bulbului (centrul respirator și termoreglator), unde se poate instala hipoxia. Se pare că acești produși au acțiunea legată de inhibarea lanțului respirator mitocondrial unde este blocată metabolizarea oxidativă a flavoproteinelor.

Neurolepticele fenotiazinice. Deprimă SNC. Clorpromazina poate inhiba (reversibil) acetilcolinesteraza și poate potența efectele toxice ale hipnoticelor, curarizantelor, erbicidelor, etanolului etc.

Rezerpinele, alcaloizii de *Rauwolfia* (Serpasil), sunt deprimanți ai SNC, au efecte hipotermizante și hipotensive (mecanism central și periferic) potențând activitatea hipnoticelor și narcoticelor.

Butirofenonele (*haloperidol, droperidol, azaperona*) Dau acțiune mai intensă decât a fenotiazinicelor legată de hipertermie și sindrom extrapiramidal și potențează acțiunea barbituricelor, narcoticelor și benzodiazepinelor.

Tranchilizantele difenilmetanice (*hidroxizina, benactizin*) deprimă centrul respirator din SNC.

De asemenea, poate avea acțiune m-colinolitice (cu efecte cardiovasculare și digestive). Potențează activitatea barbituricelor și opiaceelor. Efectele hidroxizinei sunt amplificate de către fenotiazinice.

Tranchilizantele carbamice (*meprobamatul*) în doze mărite pot exacerba activitatea miorelaxantă și să deprime SNC. Deprimă, de asemenea, centrul respirator și instalează paralizia musculaturii respiratorii. Hipnoticele sunt potențate de Meprobamat.

Benzodiazepinele (*Diazepam, Clordiazepoxid*) deprimă sistemul nervos central, și afectează vederea.

Benzodiazepinicele potențează acțiunea deprimantelor SNC, evoluțiile ulterioare fiind grave, urmate chiar de moarte.

Amfetaminele (excitante corticale) sunt excitante puternice ale SNC la animale, în doze uzuale, atenuează senzația de oboseală și măresc rezistența la efort fizic, dar uzul îndelungat cu doze crescute poate duce la instalarea epuizării și stării de oboseală; după încetarea fazei de stimulare inițială, poate avea loc deprimarea centrilor vitali, datorită funcționalității mult inferioare a celulelor nervoase. Amfetaminele potențează activitatea

antidepresoarelor triciclice. De asemenea, induc o hipoactivitate accentuată adrenomimetică (de aproximativ 100 de ori mai mică comparativ cu adrenalina).

Excitanții purinici (*cafeina, teobromina, teofilina*) în doze mărite afectează SNC, excitându-l.

Dozele toxice depind foarte mult de sensibilitatea individuală, fiind cuprinse, de exemplu, între 100 – 175 mg / kg la câine sau 75 – 150 mg / kg la pisică.

Excitanții medulari și bulbari (*stricnina*) excită reflectivitatea medulară, determinând scăderea pragului de excitabilitate, situație care va antrena declanșarea unor răspunsuri exagerate (ex: convulsii). În același timp stricnina blochează neuronii intercalari în activitatea lor de control a răspunsurilor. La nivelul bulbului, cel mai adesea are loc deprimarea centrilor vitali, iar la nervii periferici acțiunea va fi de tip curarizant (datorită scăderii cronaxiei).

Dozele letale în cazul stricninei sunt, în funcție de specie, de 10 ori mai mici în cazul administrărilor parenterale. Sensibilitatea este în ordine: 0,5 mg / kgc la bovine și cabaline; 0,75 mg / kgc la câine, 1 mg / kgc la om și porc și 2 mg / kgc la pisică.

Picrotoxina (excitant SNC) este puternic excitant al bulbului și mezencefalului.

De asemenea, picrotoxina excită formațiunile colinergice.

Analgezicele narcotice (*opiul, morfina*) pot acționa prin excitații ușoare urmate apoi de deprimare puternică a centrului respirator, hipotermie și mioză.

Creșterea toleranței la morfină este urmarea modificărilor cantitative în biotransformare și adaptării semnificative în răspunsul receptorilor și adaptarea centrilor nervoși la doze repetate (ex: toleranța la animale față de morfină poate fi de aproximativ 10 ori peste dozele letale la indivizi normali). Animalele tinere sunt mult mai vulnerabile la acțiunea morfinei, dar o dată cu vârsta (prin consolidarea barierei hemato-encefalice), rezistența la morfină crește.

Din acest considerent și dozele considerate toxice sunt foarte variabile (ex: doza letală la câine, în funcție de vârstă, variază i.v., s.c. între 110 – 220 mg/kgc în comparație cu dozele de la porc de 20-50 mg/kgc).

Derivații acidului salicilic, într-o primă fază prezintă o activitate excitantă asupra SNC, urmată apoi de o acțiune deprimantă.

Derivații pirazolonici (*aminofenazona, fenilbutazona*) pot deveni toxici pentru SNC.

4.1.3. Efectele hematotoxice

Unele **antibiotice** administrate în doze mari acționează direct prin mecanism medulotoxic (altele, în doze mici, pot fi hematotoxice) (ex: cloramfenicolul în doze mari produce deprimarea măduvei spinării și inhibarea hematopoezei).

Tulburările de tip hematotoxic se pot recunoaște prin anemie (chiar aplastică la cloramfenicol, (cloramfenicolul este deja interzis în uzul veterinar la animalele de rentă în țara noastră, dar pe motiv de reziduuri). streptomycină, leucopenie la cloramfenicol și novobiocină, granulocitopenie și agranulocitoză la cloramfenicol și ristocetină, trombocitopenie la rifampicină și novobiocină).

Hemoliza poate fi determinată de novobiocină și rifampicină.

Sulfamidele sunt puternic hemolizante și methemoglobinizante, tulburările de natură hematologică produse fiind urmarea deprimării medulare.

Tulburările hematologice mai frecvente sunt: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, care sunt manifestate clinic prin anemie severă.

Dintre **chimioterapice**, nitrofurantul și furazolidona dau cele mai frecvente efecte hematotoxice (trombocitopenie și agranulocitoză).

Diateza hemoragică este frecvent întâlnită consecutiv folosirii furazolidonei în avicultură.

Benzodiazepinele (ex. *Diazepamul, Clordiazepoxidul*) produc tulburări importante hematologice de tipul eozinofiliei, anemiei și trombocitopeniei. Dozele mari de acid salicilic la câine induc anemie prin suprimarea eritropoezei, hipotrombinemie și tulburările coagulării sângelui.

Consecutiv distrugerii mucoasei gastrice se produc ulcerații și hemoragii gastrice. Indirect, eliberările de histamină vor determina creșterea acidității și vasodilatație locală.

Tulburările hemoragice se pot constata și la pleoape și mucoase (edeme prin mecanism alergic).

Aspirina produce tulburări de coagulabilitate la nou-născuți. De aceea nu se administrează în ultima săptămână de gestație.

Fenacetina (derivat paraminofenolic) poate determina methemoglobinemie (metaboliți comuni cu anilina), formarea de sulfhemoglobină și, în final, anemie hemolitică.

În administrările care se fac la subiecți cu deficit enzimatic (în special glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza) se produce adesea methemoglobinemie și hemoliză masivă, chiar exitus.

Paracetamolul determină aceeași activitate ca fenacetina, dar acțiunea methemoglobinizantă este de 2-3 ori mai mică.

Fenilbutazona în exces determină hemoragii, reactivarea ulcerelor gastrice, tulburări hematologice.

4.1.4. Efectele dermatotoxice

Sulfamidele pot induce efecte toxice nedorite destul de frecvent (în general după utilizări îndelungate, 1-2 săptămâni se poate înregistra prurit intens, eritem, dermatite exfoliative, edeme angioneurotice în special peteșial și purpuric) care pot da reacții anafilactice grave.

Meprobamatul poate determina, în doze mărite, manifestări cutanate profunde de natură alergică.

Morfina determină erupții, urticarie, prurit.

Aspirina determină hipersensibilitate și reacții cutanate, edeme etc.

Aminofenazona și **fenilbutazona** produc, în doze crescute, manifestări alergice cutanate.

4.1.5. Efectele hepatotoxice

Antibioticele acționează hepatotoxic prin mecanisme de citoliză (ex: oxitetracilinele, clortetracilinele), steatoză (ex: tetraciline) sau colestatic (streptomocina, rifampicina, tetraciclina).

Acidul arsanilic, un chimioterapic utilizat frecvent în combaterea dizenteriei porcului și a numeroase enteropatii de la porc și păsări, produce chiar și la doze terapeutice ușor mărite

(300-400 mg/kg furaje) grave efecte hepatotoxice.

Chimioterapicele vor circula în țesuturi, mai ales la nivelul hepatocitelor, depășirea dozelor inducând: enterită, pareze și chiar paralizii la suine.

Carbamații tranchilizanți (ex. *Meprobamatul*) pot afecta morfo-funcțional țesutul hepatic.

Diazepamul (benzodiazepinele) produce tulburări hepatice, inițial șterse dar care se accentuează în cazul tratamentelor repetate cu doze mari.

Acidul salicilic este periculos în administrări la pisică, specie la care determină hepatita toxică și leziuni gastrice (ex: doze de 30 mg / kgc, timp de mai multe zile a determinat la peste jumătate din indivizi, hepatită toxică).

Fenacetina și **paracetamolul**, în doze mărite și timp îndelungat, pot produce necroza hepatică (după o evoluție gravă).

Aminofenazona și **fenilbutazona** pot deveni hepatotoxice și să determine stază biliară, icter colestatic.

4.1.6. Efectele toxice respiratorii

Hipnoticele, în doze crescute, pot induce hipoventilație cu evoluție către apnee.

De asemenea, modificările parametrilor fiziologici respiratorii pot antrena bronșite și bronhopneumonii. La nou-născuți tulburările respiratorii sunt întotdeauna grave.

Fenotiazinicele pot deprimă centrul nervos și să inducă paralizii la nivel traheo-bronșic.

Analgezicele narcotice deprimă centrul respirator la excitantul fiziologic (CO₂) și produc spasmul musculaturii bronhiolice, adesea urmat de exitus.

4.1.7. Efectele nefrotoxice

Acestea sunt semnalate la aproximativ 40% din **antibiotice** (în special la oligozaharide și polipeptide). Acestea realizează concentrații renale de 10–50 ori mai mari decât uzual la nivel sanguin, fiind astfel afectată ultrafiltrarea glomerulară și reabsorbția tubulară.

Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: albuminuria, cilindriuria.

Cea mai mare nefrotoxicitate dintre antibiotice este provocată de: kanamicină, neomicină, bacitracină, gentamicină și polimixine. Tulburările din sfera renală determinate de sulfamide sunt recunoscute prin colici severe și sunt consecutive afectării nefronului (leziuni tubulare).

Paraclinic, efectele nefrotoxice produse de sulfamide sunt identificate prin hematurie, cristalurie și albuminurie.

Derivații barbiturici pot induce insuficiență renală, urmare a deshidratării și a șocului, moartea putându-se înregistra prin stop respirator (la 1-3 zile după administrări).

Când evoluțiile sunt mai îndelungate pot apărea complicații pulmonare. În cazul administrării la subiecți cu tulburări renale (manifestate hormonal) se poate înregistra retenția urinară.

Morfina și **opiul** scad diureza prin stimularea eliberării de hormon antidiuretic.

Derivații acidului salicilic determină dezechilibru hidroelectrolitic (hipokaliemie) asociat cu acidoza metabolică (asociată cu apariția corpurilor cetonice prin perturbarea ciclului acizilor carboxilici) și instalarea insuficienței renale funcționale.

Fenacetina poate determina efecte nefrotoxice în cazul tratamentelor de durată. Principalele modificări sunt: nefrita interstițială, necrozele papilare, pielonefrită consecutiv activității iritante a metaboliților la nivelul glomerulului. Nefrita abacteriană, prin asocierea factorului bacterian, devine nefrită bacteriană.

4.1.8. Efecte toxice cardio-circulatorii

Grupul medicamentelor barbiturice poate induce tahicardie, hipotensiune chiar (în formele grave) căderi de tensiune și starea de șoc (în special consecutiv hipoxiei).

De asemenea, în cazul anesteziei generale, pe lângă hipotensiune și tromboflebite se poate înregistra prelungirea acțiunii hipnotice.

Consecutiv activității substanțelor m-colinolitice și alfa-adrenolitice în exces, se poate instala tahicardia și, în final, hipotensiunea.

De asemenea, se poate instala insuficiența respiratorie acută (consecutivă hipoxiei). Mecanismul datorându-se inhibării oxidoreducerilor mitocondriale (în special a citocrom-oxidazei).

Tranchilizantele difenilmetanice determină, în asocierea cu anticoagulatele dicumarinice, manifestări hemoragipare, hipotensiune și tahicardie.

Tranchilizantele carbamice pot deveni toxice cardio-vasculare prin producerea de hipotensiune arterială. În evoluțiile grave se poate înregistra insuficiența circulatorie acută ca urmare a hipovolemiei și scăderii funcționalității miocardice. Uneori se poate constata deprimarea hematopoezei.

Stricnina, în doze mărite, acționează asupra centrilor autonomi ai cordului.

Morfina determină hipotensiune consecutiv deprimării centrilor cardiovasculari și capacității histamino-eliberatoare a morfinei.

4.2. Antidotismul

Este suma măsurilor utilizate pentru anihilarea toxicelor pătrunse în organism, precum și a efectelor acestora.

Substanțele folosite în combaterea efectelor toxice, ale acestor substanțe poartă denumirea de **antidoturi**.

Acestea pot fi reprezentate de o singură substanță sau de un amestec de substanțe, acțiunea lor bazându-se pe incompatibilitățile ce se stabilesc în raport cu substanța toxică.

În funcție de specificitatea lor față de toxice, antidoturile se clasifică în (**tabelul 6**):

- **antidoturi generale** - cu o sferă mai largă de acțiune, folosite atunci când nu se cunoaște cu exactitate substanța care a provocat intoxicația;
- **antidoturi speciale (specifice)** - care sunt bine stabilite pentru fiecare substanță toxică în parte și care se folosesc ori de câte ori natura intoxicației este cunoscută cu exactitate.

În cadrul antidotismului se integrează și o serie de măsuri preliminare, generale sau specifice, menite să ducă la îndepărtarea cât mai rapidă a substanțelor toxice neabsorbite

încă în organism, precum și eliminarea celor care au fost deja absorbite.

Astfel, medicul veterinar va lua următoarele măsuri.

- pentru toxicele care acționează la nivelul **pielei sau al mucoaselor aparente** se fac spălături cu apă sau apă și săpun, locul ștergându-se cu vată, tifon, pânză.
- Trebuie avut în vedere că nu în toate cazurile se pot face spălături cu apă și măsurile luate trebuie să fie în concordanță cu natura toxicului. Astfel: în arsurile cu fenoli, spălăturile cu apă vor agrava acțiunea fenolilor, ei fiind combătuți cu succes de folosirea unui ulei vegetal sau a alcoolului;
- substanțele toxice ajunse **în stomac** se vor îndepărta prin spălături gastrice sau substanțe vomitive (la carnivore și suine);
- pentru toxicele ajunse deja în **intestin**, se vor utiliza purgative care să grăbească tranzitul și evacuarea produșilor insolubili care apar (dar care ar putea pune în libertate substanțele toxice care se absorb, producând efecte grave pentru organism).
- Alegerea **purgativului** se va face cu atenție pentru a nu face asocieri care să favorizeze absorbția substanței toxice.
- în cazul în care toxicul **a ajuns deja în organism**, utilizarea de diuretice ar putea grăbi eliminarea lor pe cale renală.

Acțiunea antidoturilor se bazează, în general, pe:

- **incompatibilități fizico-chimice** asupra substanțelor ce nu au fost încă absorbite în organism;
- **incompatibilități farmacodinamice** pentru cele care au difuzat deja în țesuturi și organe.

În **tabelul 2** sunt redate cele mai utilizate antidoturi generale.

În afară de antidoturile generale se cunosc și câteva **antidoturi speciale** dintre care enumerăm:

Antidotum arsenici – constituit din două soluții ce se vor amesteca în momentul utilizării

și acționează prin precipitarea arseniților și arseniaților ca săruri insolubile:

1. Soluția formată din 90 g Fe_2Cl_3 în 220 ml apă.

2. Suspensia formată din 14 g MgO în 250 ml apă.

Doza: 1-2 lingurițe la câine; 1-4 linguri la porc (la fiecare 10-15 minute)

După fiecare administrare se va produce voma.

D.M.P (*dimercapto, 2-3-propanolul; B.A.L.*), antidot specific în intoxicațiile cu arsen sau compușii acestuia.

Acționează prin grupările tiolice din compoziția sa, de aceste grupări legându-se As, scutind astfel blocarea funcțiilor tiolice ale enzimelor din organism. D.M.P-ul s-a dovedit activ și în intoxicațiile cu Pb și parțial în cele cu Bi, Sb, Fe.

E.D.T.A. (*Edetamina*) sub forma compusului calcic este indicat în intoxicațiile cu Pb. Compusul cu cobalt are rezultate bune în intoxicațiile cu acid cianhidric sau cu sărurile acestuia.

Tiosulfatul de sodiu ($S_2O_3Na_2 \cdot 5H_2O$) este foarte indicat în cazul intoxicațiilor cu acid cianhidric (acesta fiind transformat în acid sulfocianic, de aproximativ 200 de ori mai puțin toxic).

Glucosa are și ea activitate în intoxicațiile cu HCN dând compuși mai puțin toxici.

P.A.M. (*alfa piridil aldoxin N-metil-iodura*) antidot specific în intoxicațiile cu substanțele organo-fosforice, prin activarea colinesterazei blocate de către toxic.

Numărul antidoturilor specifice constituie o listă foarte lungă, fiecare substanță toxică având unul sau multe antidoturi specifice.

De studiul lor în detaliu se ocupă toxicologia veterinară, care prin datele acumulate, prin problematica variată și vastă pe care o tratează și-a lărgit și îmbogățit permanent conținutul dovedindu-și pe deplin utilitatea.

Tabelul 6.

Antidoturi generale în medicina veterinară

Tipul antidotului	Compoziția și prepararea	Acțiunea	Mod de utilizare
Antidotul universal	Cărbune activate-2p, oxid de magneziu (calcinat)-1p,tanin-1p; se iau 10g și se adaugă până la 1.000 ml apă caldută, amestecându-se bine.	În intoxicații cu: metale grele, alcaloizi, acizi, arseniați și heteroizi.	Sub formă de breuvaj sau cu sonda;500-1000 ml la A.M.;100-200 ml la A.m.; 10-20 ml la a.m.; cu evacuarea stomacului prin spălături sau vomitive
Cărbune activat	Cărbune activat 10g în amestec cu o soluție 3% de sulfat de sodiu în apă.	În intoxicații cu: alcaloizi, toxice diverse.	Oral: 1000-2000 la A.M.;200-500 la A.m.; 100-2000 la a.m.; cu evacuarea stomacului în termen de o oră.
Apă albuminată	8 albușuri de ou în amestec cu 1000 ml apă (albuminați)	În intoxicații cu: sărurile metalelor grele, acizi, baze.	Oral: 3000-4000 ml la A.M., 800-1000 ml A.m., 200-500 ml a.m. cu evacuarea stomacului prin spălături
Lapte	Se folosește numai degresat (acționează prin albuminele conținute)	În intoxicații cu: sărurile metalelor grele, acizi, baze.	Oral,indiferent de cantitate cu evacuarea stomacului prin spălături.
Apă saponată	Se dizolvă 7.5 g săpun în 1000ml apă (precipită)	În intoxicații cu: sărurile metalelor grele, în special în intoxicațiile acute cu sulfat de cupru, acizi.	La fel ca la apa albuminată cu evacuarea stomacului prin spălături.
Taninul	Se dizolvă 10g acid tanic la 1000 ml apă (precipită)	În intoxicații cu: sărurile metalelor grele, alcaloizi (cu excepția morfinei) și heteroizi.	Oral: 1000-2000 ml A.M. 300-500 ml A.m. 50-150 ml a.m.
Oxidul de magneziu	Se suspendă 30-50 g oxid de magneziu la 1000 ml apă. Se agită bine înainte de utilizare (neutralizează, precipită).	În intoxicații cu: arseniți, arseniați.	Oral: 2000-3000 ml A.M. 500-1000 ml A.m. 150-200 ml a.m.
Soluția apoasă de iod iodurat (sol. Lugol)	Iodură de potasiu 1.0 g Iod metalic 0.5 g Apă până la 100+ ml (precipită)	În intoxicații cu:alcaloizi	Oral: 500-1000 ml A.M. 100-200 ml A.m. 50-100 ml a.m. Cu evacuarea stomacului prin spălături.
Soluția de acid picric	Acid picric 1.0 g Apă până la 1000 ml.	În intoxicații cu:alcaloizi	Oral: foarte amar. Se evacuează imediat prin spălături stomacale, substanța fiind extrem de toxică.
Antidot pt. sărurile metalelor grele	Într-un recipient se dizolvă sulfat feros 15.0 g în 100 ml apă. Într-un alt recipient se prepară suspensia formată din 40 g oxid de magneziu și 20 g cărbune activat. Cele două preparate se vor amesteca în momentul utilizării.	În intoxicații cu: sărurile metalelor grele.	Oral : cu evacuarea stomacului prin spălături

Bibliografie*

La baza acestui referat stă la bază o compilație din lucrările proprii

1. **Cristina R.T.** (2000). Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Brumar Timișoara.
2. **Cristina R.T.** (2006). Introducere în farmacologia și farmacia veterinară. Ed. Solness Timișoara
3. **Cristina R.T, Teușdea V.** (2008). Ghid de farmacie și terapeutică veterinară. Ed. Brumar Timișoara.
4. **Cristina R.T, Chiurciu V.** (2010). Elemente de farmacovigilenta si toxicovigilenta in medicina veterinara, Brumar Timișoara.
5. **Cristina R.T., Dumitrescu E** (2013). Elemente de farmacie pentru medicii veterinari. Ed. Brumar Timișoara.