

## FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR VETERINARE

### FACTORS THAT INFLUENCING VETERINARY DRUG'S METABOLISATION

Prof. univ. dr. Romeo - Teodor Cristina

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Acceptat 01.11.07

**Cuvinte cheie:** *metabolizare, medicamente veterinare, factori*  
**Key words:** *veterinary drug metabolisation, factors*

#### Rezumat

Lucrarea este o rememorare pentru practicienii veterinari, a principalilor factori care influențează rata de metabolizare a medicamentelor a.u.v. Dintre factorii fiziologici (farmacocinetici) esențiali sunt prezentați fluxul sanguin și cei urinari, legarea de proteinele plasmatică, inducția și inhibiția enzimatică.

Dintre factorii legați de animal (farmacodinamici), cei mai importanți sunt: specia, individualitatea, vârsta, sexul, gestația, alimentația, factorii genetici, starea de sănătate, iar dintre factorii exogeni, este amintită influența ritmului circadian, a compușilor chimici exogeni și a factorilor de stres.

#### Abstract

The paper wants to make a recall for the vet practitioners, of the main veterinary drug's metabolism rate influencing factors. Among the most important physiological factors (pharmacokinetics), sanguine flow and urinary ones, plasmatic proteins binding, enzymatic induction and inhibition are essential.

Between the animal's bounded factors more important are: species, individuality, age, sex, pregnancy, alimentation, genetic factors, and health status and from exogenous factors, daily rhythm, influences of chemical compounds and of the stress are presented.

Dintre factorii esențiali care pot influența rata metabolizării medicamentelor cei fiziologici, cei legați de animal și cei exogeni sunt aceia care în mod particular pot modifica acest proces.

### 1. Factorii fiziologici (farmacocinetici)

#### 1.1. Fluxul sangvin renal

Deoarece o hemodinamică eficientă este esențială pentru funcția renală normală, această funcție (hemodinamica) va influența cel mai mult rata de excreție a medicamentelor prin faptul că ultrafiltrarea la nivel glomerular este dependentă de presiunea de filtrare.

La animalul sănătos, rinichiul primește circa 25% din output-ul cardiac, convertește circa 1/5 din acesta în ultrafiltrat glomerular, după care reabsoarbe aproape 99% din volumul filtrat.

Capacitatea de perfuzare, aflată în relație cu greutatea sa, cuplată cu capacitatea de concentrare a tubilor contorți expun rinichiul la risc toxic. Pentru un medicament care este eliminat masiv prin

excreție, rata fluxului sangvin prin rinichi este o determinantă importantă a existenței sale în organism, (ex. digoxina și gentamicina).

#### 1.2. Solubilitatea în ultrafiltrat

Medicamentele cu caracter hidrofil sunt cel mai frecvent excretate prin urină, în stare nemodificată, în timp ce farmaconii liposolubili pot fi supuși unei metabolizări (spre a forma compuși mai hidrosolubili înainte de a fi excretați).

Ocazional (cazul quinolonelor și acetilsulfamidelor vechi) un metabolit este mai puțin solubil decât farmaconul parental în ultrafiltratul acid concentrat din tubul contort proximal.

În acest caz există riscul precipitării medicamentului în tubii contorți cu consecințe de împiedicare a funcției renale.

Această situație poate fi evitată prin alcalinizarea urinei, prin administrarea nerestricționată de apă și prin utilizarea mixturilor sulfamidice.

Acestea permit realizarea aceluiași efect terapeutic la o doză redusă din fiecare sulfamidă din mixtură și favorizează o

reducere a concentrației fiecărei sulfamide în ultrafiltrat. Probabilitatea de precipitare depinde de concentrația fiecărui medicament în parte și nu de concentrația totală de sulfamide (un exemplu al principiului solubilităților independente).

Corespunzător cu multitudinea de compuși chimici care sunt administrați organismului ca farmaconi (sau toxice), există numeroase posibilități de **biotransformare**, ceea ce conduce la formarea de metaboliți inactivi sau activi.

Când se petrece o modificare a unei substanțe toxice în sensul scăderii intensității efectului, se vorbește de **detoxifiere**.

Iar în cazul în care o substanță este modificată în organism în sensul transformării ei într-un toxic, atunci acest proces este numit **intoxicare** (ex: transformarea metanolului în formaldehidă, a insecticidului dietil-p-nitrofenil-tiofosfat în dietil-p-nitrofenil-fosfat etc.).

La fel se întâmplă și în cazul multor medicamente, care sunt primar inactiv, ele devenind active din punct de vedere farmacologic abia după transformarea metabolică sau ciclizare (ex: clordiazepoxidul, un antidepresiv), opiaceele, Levadopa, Enalapril, probenzimidazolicile etc.).

O importanță mare o prezintă cuplarea cu acidul glucuronic activat.

Grupările hidroxil ale alcoolilor și fenolilor, grupările carboxil, amino și amidice sunt conjugate cu acidul glucuronic, ceea ce conduce la creșterea hidrosolubilității.

În figura 1. este redată schema metabolizării clorpromazinei, cu scopul de a demonstra faptul că există o **succesiune de etape** în metabolizarea medicamentelor.

Reacțiile care au loc sunt de hidroxilare, demetilare, oxidare și în final, de glucuronare (conjugare).

Acest ultim pas va crește hidrosolubilitatea și va ușura astfel eliminarea.

Se cunosc câteva căi principale de descompunere:

- **scindarea și arderea până la CO<sub>2</sub> și apă** (ex: etanolul);
- **descompunerea parțială prin decarboxilare sau dezaminare** (ex: catecolaminele, alfa - metil - dopa, histamina, serotonina) sau prin **N-demetilare** (ex: clorpromazina, morfina, petidina).
- **oxidare** (ex: clorpromazina) sau **reducere** (ex: nitrazepamul);
- **hidroliză spontană sau fermentativă** (ex: succinilcolina, anestezicele locale de tip esteric);
- **cuplarea la acizi** (ex: acetilarea sulfamidelor, cuplarea cu acidul glucuronic).

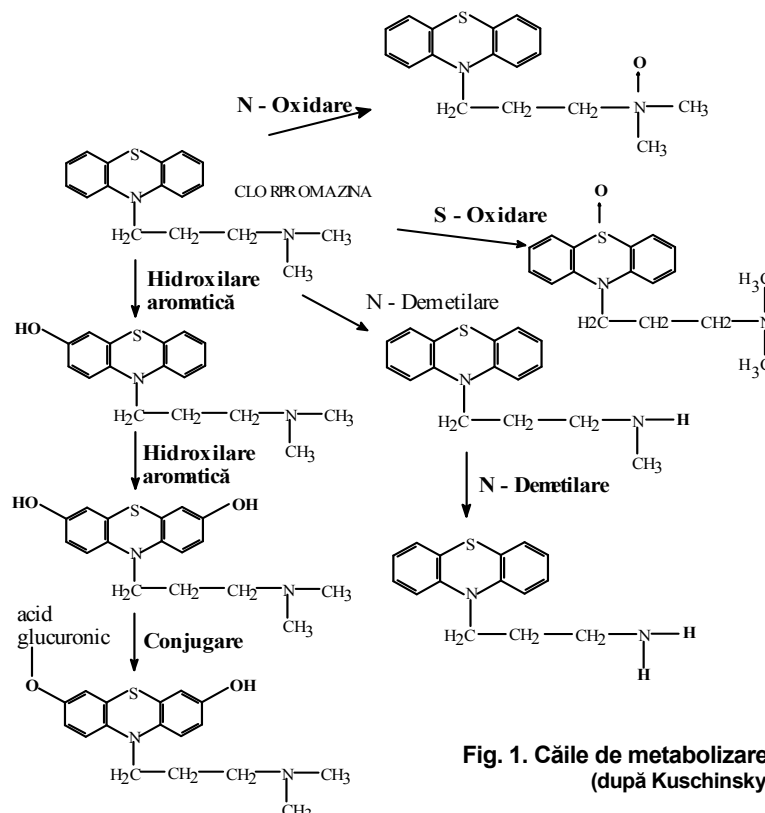


Fig. 1. Căile de metabolizare a clorpromazinei (după Kuschinsky, 1989)

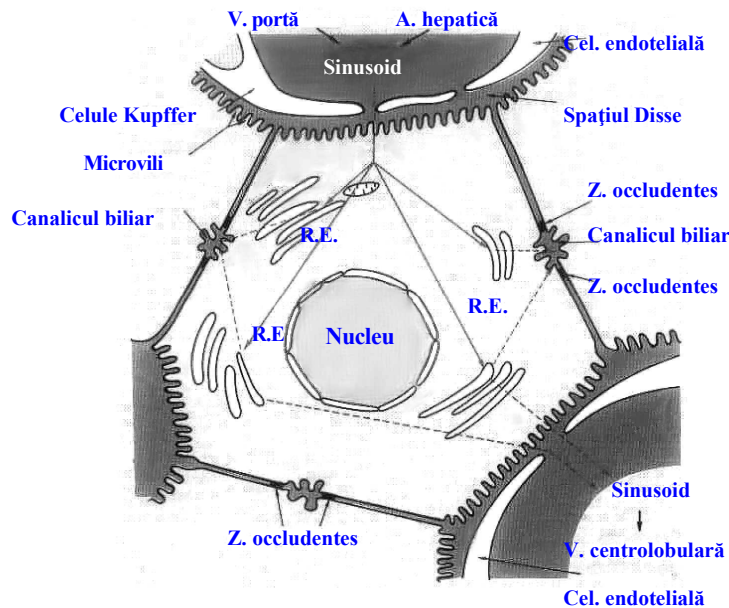


Fig. 2. Reprezentarea cuplării și scindării medicamentelor lipofile în celula hepatică (după Kuschinsky, 1989)

### 1.3. pH-ul urinar

pH-ul urinar poate influența metabolizarea într-o mare măsură. Excreția renală a medicamentelor slab acide sau bazice este strâns legată de pH-ul urinar.

Astfel, *acizii slabi se elimină mai bine când urina este alcalină, iar bazele slabe în urina acidă.*

Atunci când eliminarea este redusă (din cauza unor condiții nefavorabile de pH), vor fi activate procesele de metabolizare (pentru a face mai solubile substanțele), crescând astfel rata compușilor conjugați.

### 1.4. Legarea de proteinele plasmatic

Substanțele medicamentoase cuplate cu proteinele plasmatic nu pot fi metabolizate decât după ce se desfac din legăturile lor și se transformă într-o fracțiune liberă.

Ca urmare, timpul de înjumătățire este cu atât mai lung cu cât medicamentul va avea un procent mai ridicat de cuplare.

### 1.5. Inducția enzimatică

Inducția enzimatică este stimularea activității enzimelor hepatice sub acțiunea substanțelor xenobiotice (nebiologice) inclusiv sub cea a medicamentelor, pesticidelor, etc.

Metabolizarea medicamentelor are și rolul de a facilita eliminarea lor din organism.

Afectarea metabolizării va duce la modificarea duratei de acțiune a medicamentelor.

Fenilbutazona, diazepamul, fenobarbitalul accelerează metabolizarea altor substanțe prin stimularea sistemului enzimatic microzomial hepatic.

Acești inductori *măresc viteza de metabolizare*, prin creșterea ratei de sinteză a enzimelor.

Până în prezent se cunosc peste 200 de substanțe care sunt considerate inductori enzimatici (și numărul lor este în permanentă creștere) având structuri chimice foarte diverse.

Între structura chimică și efectul inductiv nu se poate stabili o corelație.

Aceste substanțe aparțin unor grupe de hipnotice (mai ales barbiturice), anestezice volatile, sedative, tranchilizante, analgezice, excitante ale sistemului nervos central, antiinflamatoare, antihistaminice, insecticide, hormoni steroizi.

Cel mai studiat inductor enzimatic în farmacologie este fenobarbitalul, care este considerat prototipul acțiunii enzimatic.

Aceasta pentru că fenobarbitalul favorizează activitatea metabolică pentru un număr mare de substanțe medicamentoase.

În tabelul 1 sunt redate câteva dintre principalele substanțe medicamentoase cu

activitate recunoscută inductoare enzimatică (unele dintre ele utilizate și în medicina veterinară).

De asemenea s-au descris și fenomene de *autoinducție enzimatică*, prin care unele medicamente, în special după administrări repetate, își stimulează propria lor metabolizare.

**Tabelul 1.**

**Medicamente care acționează prin stimularea metabolismului altor substanțe medicamentoase**

	Barbital	Hexobarbital
	Cloralhidrat	Metilfenobarbital
1. Hipnotice, narcotice fixe	Cloretonă	Pentobarbital
	Etanol	Pernocton
	Eunarcon	Pirimidonă
	Fenobarbital	Uretan
2. Narcotice volatile și gazoase	Eter etilic	Metoxifluran
	Halotan	Protoxid de azot
3. Excitante S.N.C.	Bemegrid	Nicetamidă
4. Tranchilizante minore	Clordiazepoxid (Napoton)	Meprobamat
5. Neuroleptice	Clorpromazină	Promazină
6. Analgezice	Acetanilidă	Aminofenazonă
7. Antiinflamatoare	Fenilbutazona	
8. Antihistaminice	Clorclicizina	Difenhidramina
	Aldrin	Dieldrin
9. Insecticide	Clordan	Heptaclorepoxid
	D.D.T.	H.C.H.
	Clortestosteron	Metilttestosteron
	Cortizon	Nortestosteron
10. Hormoni steroizi	Dezoxicorticosteron	Prednisolon
	Ergosterol oxidat	Progesteron
	Estradiol	Testosteron

Majoritatea enzimelor responsabile de biotransformare se află în ficat, mai precis în reticulul endoplasmic (RE), adică în microzomi. Aceste enzime pot fi înmulțite de către o serie de farmaci din diferite clase chimice chiar și atunci când farmakonul respectiv interacționează doar cu o enzimă a RE.

Urmarea aceste induceri enzimatică este o descompunere mai rapidă și mai facilă a aceluși farmakon.

Modificarea funcției hepatice poate avea consecințe deosebit de importante atunci când activitatea enzimatică intensificată se manifestă și asupra unor substanțe proprii organismului (ex: hormoni sexuali, corticosteroizi) sau asupra unor substanțe necesare din punct de vedere vital (ex: vitamina D). Concentrația acestora poate scădea sub limitele fiziologice.

De asemenea este posibilă accelerarea metabolizării altor farmaci care nu sunt implicați în procesul de inducere enzimatică.

Inductori enzimatici cunoscuți sunt: barbituricele, psihofarmacologii, rifampicina, clorfenotanul, HCH, tolbutamida, unele substanțe carcinogene etc.

În cazul ultimelor se cunosc substanțe care provoacă o inducere enzimatică diferită din punct de vedere calitativ față de inducerea provocată de barbiturice.

Se vorbește astfel, de o inducere "tip *fenobarbital*" și una "tip *metilcolantren*".

Un sistem enzimatic important, care este activat de către mecanismul de inducere tip fenobarbital este o oxidază plurifuncțională care oxidează legăturile organice.

Oxidaza terminală a sistemului este citocromul P-450.

## 1.6. Inhibiția enzimatică

În general medicamentele lipofile și pesticidele reduc aflusul sanguin hepatic, determinând reducerea ratei metabolizării.

Există și unele substanțe care inhibă activitatea enzimelor microzomale hepatice, cum ar fi: cloramfenicolul, ketoconazolul, cimetidina, piperonil-butoxidul, piperonil-sulfoxidul, sesamexul (insecticide) etc. Ele sunt asociate la insecticide pe care le potențiază, scăzându-le capacitatea de metabolizare în organismul insectelor.

Administrarea de durată a unui alt insecticid, clortionul, a avut ca rezultat o inhibiție pronunțată a enzimelor microzomale din ficatul de șobolan.

Pe lângă aceste posibilități de descompunere care sunt generale și nespecifice, mai există o serie de *mecanisme specifice* pentru anumiți farmaci, în cadrul cărora sunt implicate o serie de substanțe proprii organismului. Astfel, de exemplu, acetilcolina este hidrolizată de către acetilcolinesterază, noradrenalina, sub acțiunea O-metiltransferazei va fi metilată, ambele substanțe fiind în astfel inactivate.

Pulmonul deține o anumită capacitate de inactivare a substanțelor proprii organismului (serotonină, noradrenalină) sau de sinteză a lor (ex: angiotensina II, prostaglandine E și F). De asemenea, o serie de farmaci amfifili se acumulează în pulmon (ex: neurolepticele, timolepticele) și astfel dispar trecător sau definitiv din circulație (eliminare presistemică).

## 2. Factorii legați de animal farmacodinamici

### 2.1. Specia

Studiile comparative pe diferite specii de animale au relevat o varietate mare a căilor de metabolizare. Diferențierile sunt legate în

special de evoluția pe scară filogenetică dar sunt evidente și în cadrul aceluiași grupe de specii. Astfel, la mamifere se observă diferențe destul de mari în viteza de metabolizare și căile de biotransformare sau conjugare.

*Iepurii* (unele rase) dispun de cantități importante de tropinesterază, ceea ce explică rezistența deosebită a acestei specii la atropină.

*Pisicile* prezintă o activitate redusă a unor glucuronil-transferaze hepatice, având drept consecință o deficiență în formarea glucurono-conjugatilor.

La *câini* și *vulpi* acetilarea sulfamidelor se face la N<sub>1</sub> (azotul amidic) și nu la N<sub>4</sub> (azotul aminic), cum se produce la celelalte specii.

Cea mai importantă trăsătură a deosebirilor de specie în metabolism este reprezentată de aspectele cantitative.

Astfel, la animale se observă variații nu numai în ce privește natura sistemelor enzimatic pe care le posedă, ci mai ales în distribuția cantitativă a activității acestora. În consecință, vor apare variații în căile de metabolizare, atât în procesele de biotransformare cât, mai ales, în cele de conjugare.

Se cunosc deja diferențele specifice ale metabolizării nematodicidelor din grupa benzimidazolicelor la speciile ovină și caprină (aceasta din urmă reclamă, de exemplu, doze dublate de albendazol pentru aceleași genuri parazitare).

Necunoașterea acestor aspecte poate conduce la instalarea rezistențelor.

Tot o consecință de ordin metabolic (lipsă de sistem enzimatic) poate fi considerată sensibilitatea deosebită a *pisicii* la produsele fenolice.

Amfetamina la *iepure*, suferă în cea mai mare parte procese de dezaminare oxidativă, în timp ce, la alte specii, o pondere importantă o au procesele de hidroxilare.

De exemplu, o sulfamidă a.u.v. retard Sulfadimetoxina (Madribon) se metabolizează prin *acetilare* în proporție de 80% la vacă, 20% la capră, 80% la iepure și 10% la om.

## 2.2. Individualitatea

În practica veterinară se va ține seama și de tipul de activitate nervoasă a animalelor, care poate influența rata metabolizării

medicamentelor (ex: uzul stricninei în doze terapeutice la animale poate fi urmat de intoxicații; apomorfina la porci produce la unele rase vomă, iar la altele nu).

## 2.3. Vârsta

Nou-născuții, dar mai ales prematurii, pot fi puși în pericol prin administrarea de medicamente, deoarece enzimele hepatice sunt în cantități foarte mici sau nu sunt încă sintetizate, iar capacitatea de eliminare pe cale renală este limitată.

Acest lucru este valabil și în cazul administrării antepartum de medicamente la mamă, acestea trecând în circulația fetală înainte de naștere.

În cazul vârstei înaintate eliminarea farmaconilor nu este împiedicată doar de funcționarea renală redusă ci și de viteza scăzută de desfășurare a proceselor metabolice în ficat, ceea ce va atrage după sine o evaluare corectă a dozei necesare.

În timp ce procesele de conjugare se desfășoară în continuare fără nici un impediment, procesele de dezalchilare și de hidrolizare vor fi încetinite.

Conjugarea oxazepamului, de exemplu, nu va fi influențată, în timp ce demetilarea și hidroxilarea diazepamului la desmetil-diazepam, respectiv oxazepam sunt puternic încetinite.

La fel se întâmplă și în cazul demetilării și inactivării petidinei.

Trebuie luat în considerare faptul că la animalele în vârstă volumul în care are loc difuzarea medicamentelor este mai mic.

Așadar, viteza de eliminare a medicamentelor este direct dependentă de funcționalitatea secretorie și metabolică a ficatului, rinichiului și pulmonului.

Orice modificare a funcției acestora conduce la un nivel sanguin mai ridicat și cu tendință mai mică de scădere față de cazul funcționării normale a acestor organe.

De aici va rezulta un efect îndelungat, eventuale efecte toxice și tendința de acumulare a medicamentelor.

La animalele foarte tinere și cele nou-născute capacitatea redusă de metabolizare, induce adesea sensibilitatea la medicamente și implicit, apare pericolul de intoxicație.

De exemplu, enzimele oxidative lipsesc din microzomii celulelor hepatice la feteși.

Ele încep să se formeze din prima zi de la naștere și ating limitele de la adult după o lună la șobolan și două luni la copii.

În mod similar și capacitatea de sintetizare a compușilor de conjugare este redusă, putând chiar lipsi în cazul acidului glucuronic, glicinei și glutatationului.

Cloramfenicolul poate produce la nou-născuți cianoză și colaps cardiovascular, datorită acumulării prin deficit de conjugare și întârziere a eliminării.

În tabelul 2. sunt redate diferențele de toxicitate la șobolani nou-născuți, comparativ cu adulții, pentru câteva medicamente.

Se poate observa că animalele tinere au o sensibilitate de două până la zece ori mai mare decât cele adulte. Una dintre cauzele acestei diferențe este deficiența în enzimele de metabolizare.

La nou-născuți medicamentele percutanate se absorb mai repede, iar cele orale au rate de absorbție diferite datorită peristaltismului neregulat și permeabilității ridicate a aparatului digestiv.

Medicamentele sunt mai ușor distribuite în țesuturi și organe datorită conținutului bogat în apă al organismului.

Metabolismul hepatic nu este dezvoltat fapt ce întârzie eliminarea medicamentului, iar filtrarea glomerulară ajunge maximul după 3-4 săptămâni.

Tabelul 2

**Toxicitatea acută la medicamente a șobolanilor nou-născuți și adulți**  
(Yeary, Benish și Finkelstein, cit. Cristina, 2006)

Medicament	DL <sub>50</sub> pe cale orală (mg/kg)	
	Nou născuți (1-3 zile)	Adulți
d-Amfetamina	80	140
Aspirina	560	1500
Paracetamol	420	2400
Meprobamat	350	1500
Fenobarbital	120	320
Dicumarina	70	700

Metabolismul hepatic crește progresiv de la naștere până la vârsta adultă, după care scade progresiv.

La animalele în vârstă absorbția și distribuția medicamentelor orale este mai lentă, pH-ul gastric crește iar tranzitul intestinal, motilitatea GI și suprafața de absorbție scade. etabolizarea și eliminarea medicamentelor este redusă datorită clearance-ului renal și hepatic redus.

Există însă și multe excepții.

De exemplu la câine funcția de oxidare atinge maximul la 8 săptămâni după naștere și dispăre după înțârcare.

La rumegătoare apare o modificare a metabolismului când din prerumegătoare devin rumegătoare, datorită schimbării nutrienților.

Astfel, de exemplu, cantitatea de ceftiofur administrată va fi metabolizată în *dis-fluorilceftiofur* cantitatea metabolitului fiind mult mai mare la rumegătoare decât la prerumegătoare.

## 2.4. Sexul

La animalele de experiență s-a constatat existența unor *diferențe legate de sex* în metabolizarea substanțelor.

*Femelele* metabolizează mai lent o serie de medicamente și sunt mai susceptibile la intoxicații. Studiile efectuate pe șobolani au arătat că masculii au capacitate mai mare de metabolizare pentru unii alcaloizi, piramidon, morfină, hexobarbital și pentobarbital.

De exemplu, șobolancele sunt mult mai sensibile la sulfatul de stricnină comparativ cu masculii: 82% din femele mor la o doză de 2mg/kgc sulfat de stricnină, comparativ cu 30% masculi. La doza de 1,5 mg/kgc vor muri numai 68% femele și nici un mascul (Suciu, 1990).

Acest fenomen nu s-a constatat la om sau la alte specii de animale de laborator, și se pare că se datorează diferențelor de sex dintre citocromii care catalizează hidroxilarea microzomală.

## 2.5. Gestația

În perioada de gestație, terapia poate avea riscuri asupra embrionului și fătului.

La gestante pH-ul gastric crește și scade motilitatea gastro-intestinală și legarea medicamentelor de proteinele plasmatic.

Poate fi afectată absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentului

Fluidele materne sunt ușor mai alcaline decât ale fătului ceea ce determină ca medicamentele bazice (atropina, propranolol, eritromicina, trimetoprim) se concentrează în făt.

Medicamentele acide difuzează greu placenta (penicilina, aspirina, furosemidul) de aceea, terapia în perioada de gestație poate afecta nidația, determină avort, efecte mutagene și retardare fetală.

Administrarea majorității medicamentelor în timpul gestației este contraindicată, deoarece acestea vor traversa bariera placentară și vor ajunge în circulația fetală.

Se cunoaște deja faptul că femelele gestante metabolizează mai greu substanțele medicamentoase.

La șobolance și iepuroaice în gestație avansată, glucurono-conjugarea (una dintre căile majore de metabolizare) este redusă la jumătate.

Cauza probabilă este nivelul ridicat de progesteron și pregnandiol (considerați inhibitori ai glucuronil-transferazelor).

Constatări similare s-au făcut și asupra sulfo-conjugării (o reducere considerabilă a biotransformărilor prin oxidare s-a observat în cazul fenacetinei și aminofenazonei, la femelele gestante).

## 2.6. Alimentația

Activitatea enzimatică de metabolizare a medicamentelor este dependentă de starea nutrițională a animalului.

Subalimentația, reducerea aportului proteic, stările carentiale (lipsa în săruri minerale și vitamine) scad capacitatea de metabolizare.

Enzimele microzomale sunt cele mai frecvent afectate de factorii alimentari. În cazul interacțiunilor medicamente – alimente, intervin pe de o parte proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor, iar pe de altă parte cantitatea și calitatea alimentelor.

Poate fi afectată absorbția medicamentului la nivelul tubului digestiv, procesul de metabolizare, pasajul hepatic și eliminarea acestuia din organism.

Prin întârzierea golirii stomacului sub acțiunea alimentelor, va fi întârziată absorbția medicamentelor și deci o instalare mai lentă a efectului acestuia.

Reducerea cantității de substanță medicamentoasă după administrarea orală determină o diminuare a eficacității acesteia, fapt care se poate datora modificării pH-ului gastro-intestinal, formării de chelați, etc.

De exemplu, în cazul administrării orale de penicilină, diazepam, codeină, aciditatea gastrică crescută diminuează absorbția acestor medicamente.

O alimentație cu un conținut ridicat în lipide are ca efect stimularea secreției biliare și prin aceasta crește biodisponibilitatea substanțelor active liposolubile (griseofulvina, albendazolul, mebendazolul, etc.).

Consumul de apă după medicație sau dizolvarea medicamentului în cantități mari de apă poate crește gradul de absorbție intestinală a acestuia.

Acest fenomen este des folosit pentru dezagregarea și dizolvarea formelor farmaceutice solide.

Totodată crește viteza de golire a stomacului și se realizează o mai bună distribuție a medicamentului.

Dieta săracă în lipide și acizi grași esențiali poate mări efectele farmacologice, dar și pe cele toxice ale unui produs medicamentos.

Malnutriția proteică și/sau lipidică crește riscurile de apariție a reacțiilor toxice la alimente.

## 2.7. Factorii genetici

Există diferențe individuale importante în capacitatea de metabolizare, condiționate de echipamentul enzimatic propriu fiecărui individ, așa-numiții: factori genetici sensibilizanți.

*Farmacogenetica* a studiat acești factori, mai ales la animalele de laborator.

În prezent se cunoaște că există (datorită polimorfismului enzimatic) indivizi care genetic metabolizează mai ușor o serie de medicamente, iar alții care metabolizează dificil (ultimii fiind susceptibili la intoxicațiile medicamentoase).

Existența factorilor genetici sensibilizanți s-a constatat mai ales în cazul raselor perfecționate (ex: caii pur sânge arab, oile Merinos, porcii Landrace, iepurii Supercuni, câinii Cocker etc.).

## 2.8. Starea de sănătate

Funcționalitatea normală a organelor de metabolizare, în special a ficatului, reprezintă o condiție esențială a desfășurării acestui proces.

În afecțiunile hepatice se remarcă o reducere a enzimelor oxidative microzomale și o capacitate scăzută de sinteză a unor compuși sulfat și glucurono-conjugați.

La animalele cu afecțiuni hepatice, reducerea afluxului de sânge determină metabolizarea lentă a medicamentelor.

În acest caz nu se recomandă administrarea de lincosamidele,  $\beta$ -lactamaze, macrolide și cloramfenicol.

Cloramfenicolul de exemplu se metabolizează cu dificultate în cazul bolilor hepatice, în special în ciroze, producând frecvent accidente hematopoietice, ca urmare a unei capacități reduse de

glucurono-conjugare, fiind doar câteva motive ale interzicerii la animalele de rentă (fig. 3.)

Afecțiunile renale scad clearance-ul renal al creatininei, apar frecvent acumulări ale medicamentelor ce pot determina reacții adverse și în final fenomene de intoxicație.

În caz de uremie, legarea de proteinele plasmatică și metabolismul hepatic scade considerabil.

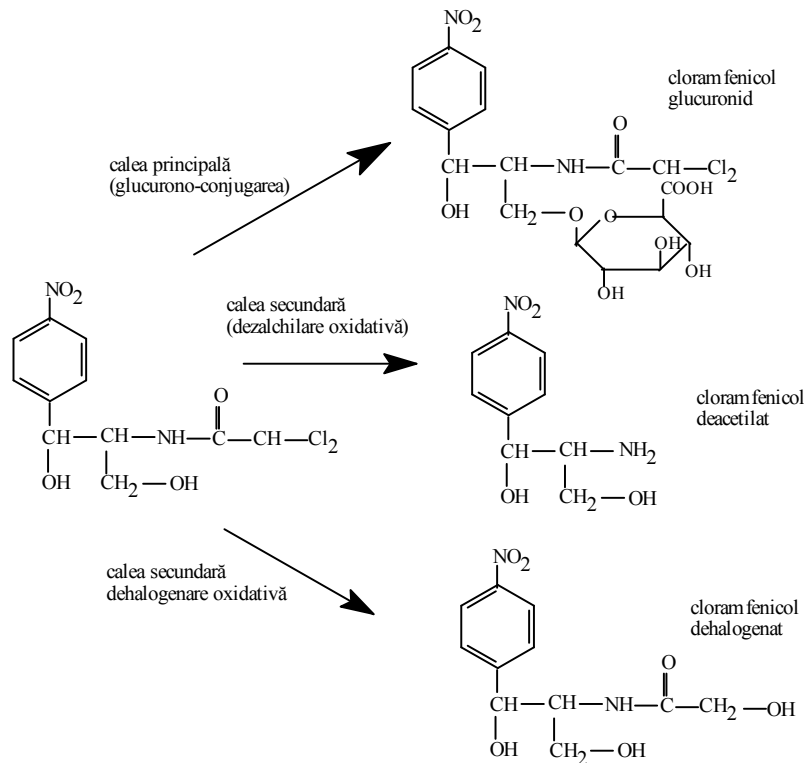


Fig. 3. Metabolizarea cloramfenicolului

### 3. Factorii exogeni

#### 3.1. Ritmul circadian

Deși la începuturi, *cronofarmacologia* a evidențiat deja diferențe în metabolizarea medicamentelor legate de ritmul circadian la subiecții umani.

Astfel, s-a descoperit că metabolizarea cea mai activă se semnalează noaptea în jurul orei 2, iar cea mai scăzută ziua pe la ora 14.

Mai mult ca sigur aceste faze metabolice cunosc valori maxime și minime specifice și în cazul animalelor.

Cercetările pe această temă au demonstrat că reacția la medicamente poate

varia în timpul somnului (când în general este mai puțin intensă) dar este mai de durată.

Se pare că, în cazul somnului, efectul medicamentului va fi strâns legat de tipul de activitate nervoasă a animalului.

Acest lucru a fost demonstrat prin administrarea la animale din aceeași specie, de același sex, greutate și vârstă a unui depresor al SNC (hipnotic sau narcotic) când s-a constatat că intensitatea și durata efectului a fost diferită.

La majoritatea animalelor durata somnului narcotic a fost medie dar s-au identificat și câteva situații limită (somn prea lung sau prea scurt).

#### 3.2. Compușii chimici exogeni



Substanțele chimice din mediul exterior (ex. insecticidele, coloranții, aditivii furajeri, substanțele autooxidante etc.), ingerate de animale prin hrană și apa de băut, sau pătrunzând în organism pe alte căi, exercită o influență certă asupra proceselor de metabolizare.

Multe dintre ele au efecte de inducție enzimatică, mai ales după contacte repetate, când produc creșterea ratei de metabolizare a unor medicamente (de 2 până la 10 ori).

### 3.3. Factorii de stres

O serie de condiții adverse din mediu, ca frigul, umezeala, aglomerația, zgomotul, cresc activitatea enzimelor microzomale prin stimularea arcului hipofizo-suprarenalian.

Stresul crește cantitatea de acid ascorbic din suprarenală, fapt remarcat și în tratamentele cu fenobarbital, cunoscut ca inductor enzimatic.

În hipo- și avitaminoza ascorbică de exemplu, se observă reducerea metabolizării la numeroase medicamente, fapt care se remite după tratamentul cu vitamina C. Cantitățile mici de *radiații* (ionizante, în special) pot acționa ca factori de stres crescând activitatea sistemelor enzimice microzomale.

Radiațiile reduc rata de metabolizare a medicamentelor prin efectul lor asupra formării de NADPH și glucurono-conjugării.

### BIBLIOGRAFIE

1. **Baggot, J.D. (1997)** – Principles of Drug Disposition in Domestic Animals, W.B. Saunders, U.K.
2. **Bogdan, Ingeborg (1984)** – Farmacodinamie pentru medici veterinari, Ed. Ceres București.
3. **Boothe, D.M. (2001)** – Small animal clinical pharmacology and therapeutics. W.B. Saunders Company
4. **Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L., (1991)** - Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics 5-th Edition Bailliere Tindall.
5. **Cristina R.T. (2000)** Bazele farmacologiei veterinare. Ed. Brumar, Timișoara.
6. **Cristina, R.T. (2000)** – Introducere în farmacologia și terapeuica veterinară
7. **Hartsharn, E.A. (1973)** – Handbook of drug interactions, Hamilton Press.
8. **Kory, M. (1984)** - Interacțiuni medicamentoase în Elemente de farmacie clinică, sub redacția I.Simiti, Ed. Dacia Cluj-Napoca.
9. **Kovacs, I. (1990)** – Allatorvosi gyogyszertan, Allatorvosi Egyetem Kiado, Budapest.
10. **Kuschinsky, G., Lullmann, H. (1989)** – Kurzes lehrbuch der pharmakologie und toxikologie, Göerg Thieme Verlag
11. **Leucuța, S.E. (1989)** – Farmacocinetica în terapia medicamentoasă, Ed. Medicală București.
12. **Meyer Jones, N.H. Booth, L.E. McDonald, (1982)** - Veterinary Pharmacolgy and Therapeutics. V-th Edition, Ed. AMES, IOWA State Univ. Press.
13. **Steflea D. (1984)** - Reflectări crono-biologice în medicină, Ed. Medicală București.
14. **Stroescu, V. (1996)** - Bazele farmacologice ale practicii medicale (vol. I și II), Ed. Medicală București.
15. **Suciu, Gh. (1990)** - Forme farmaceutice de uz veterinar, Ed. Dacia Cluj Napoca.
16. **Szekeres, L. (1980)** – Orvosi gyogyszertan, Ed. Medicina, Budapest.
17. **\*\*\*** - Colecția La Semaine veterinaire, 2001-2006.

### web sites

18. [Antiinfective agents vetgate.ac.uk/browse/cabi](http://vetgate.ac.uk/browse/cabi)
19. [Drug Testing Medical Review Officer Manual www.drug-testing.i8.com](http://www.drug-testing.i8.com)
20. [Drug Testing: Federal Programs www.drugfreeworkplace.gov](http://www.drugfreeworkplace.gov)
21. [Pharmacokinetics \(Drug Disposition\) cpharm.vetmed.edu](http://cpharm.vetmed.edu)