



C.10.

Elemente

de farmacocinetică teoretică

See: www.veterinarypharmacon.com

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

- **Modelarea farmacocinetică**

Farmacocinetica

oferă informații

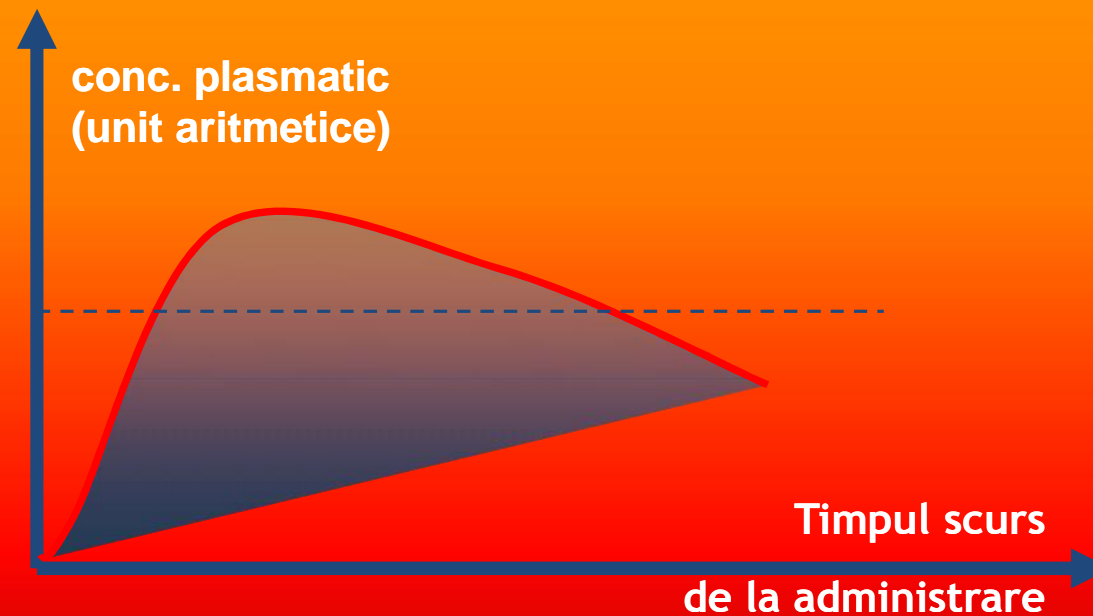
- despre “soarta” medicamentelor în organism și
- explorează interacțiunea absorbției, distribuției, metabolismului și excreției prin analiza relațiilor dintre:
 - concentrația plasmatică și
 - timpul scurs de la administrare.

Studiile de până acum au arătat că e posibilă:

- **identificarea concentrației plasmatice la care efectul devine aparent;**
- **corelarea intensității efectului cu concentrația plasmatică;**
- **corelția dintre durata efectului și perioada în care concentrația plasmatică depășește o anumită valoare; și că,**
- **efectul dispare atunci când concentrația plasmatică scade sub această valoare.**

Situatia se aplică majorității medicamentelor care:

- acționează instantaneu,
- nu necesită metabolizarea într-o formă activă,
- a căror cuplare cu receptorii este reversibilă și
- al căror efect nu este ireversibil.



Reprezentarea unei curbe ipotetice concentrație plasmatică-timp
(Brander, 1991)

- **Cinetica disponibilizării**

Absorbția

Este unicul factor care determină creșterea inițială a concentrației plasmatice a medicamentului.

Distribuirea, metabolizarea și excreția

vor îndepărta forma liberă din plasmă determinând scăderea concentrației acestuia

În loc de a se identifica și măsura contribuțiile individuale ale acestor trei procese mai sus amintite, un al doilea act de simplificare farmacocinetică este acela de reunire a celor trei faze într-un proces numit disponibilizare.

Acesta definește cinetica dispoziției unui medicament prin calcularea ecuației care se potrivește cel mai bine curbei concentrației plasmatică - durată.

Generarea curbelor (în căutarea ecuației care se potrivește cel mai bine datelor brute) este cunoscută sub denumirea de: **modelare matematică**.

Concentratia unui medicament este esentială pentru **eficacitatea lui** la locul la care se desfășoară reactia dintre moleculele sale si partenerul biologic de reactie.

În functie de mecanismul de actiune, această reactie poate avea loc:

- intracelular,
- extracelular,
- în sânge,
- în LCR,
- în urină etc.

Valorile obtinute oferă informatii despre :

- viteza de eliminare si
- volumul aparent de difuzare.

- **Modelul monocompartimentat deschis**

Cel mai simplu model fiind privit ca un spatiu hidric simplu în care se administrează farmaconul si în care acesta va difuza până la starea de echilibru.

Termenul “deschis” descrie pierderea continuă de medicament din compartiment, el reprezintă “deschiderea” organismului, adică consecinta asociată a pierderii medicamentului prin metabolizare si excretie care determină decuplarea moleculelor de medicament de pe receptori si astfel, încheierea actiunii medicamentului.

Concentratia medicamentului în biofază se opreste din crestere atunci când:

- rata de aditie a farmaconului în biofază prin absorbtie este depășită de rata de îndepărtare prin procesul de eliminare.

Astfel, în timp ce:

- intensitatea răspunsului depinde de cantitatea de farmacon prezentă pe receptori,

- durata răspunsului depinde de cinetica eliminării fractiunii necuplate.

Din studierea concentrației plasmatică a medicamentelor, reiese că în unele cazuri rata de pierdere a medicamentului din plasmă după atingerea echilibrului de distribuție este constantă în termeni de **unitate de masă / unitatea de timp**.



În aceste conditii se spune că **cinetica de ordin zero** operează si că:

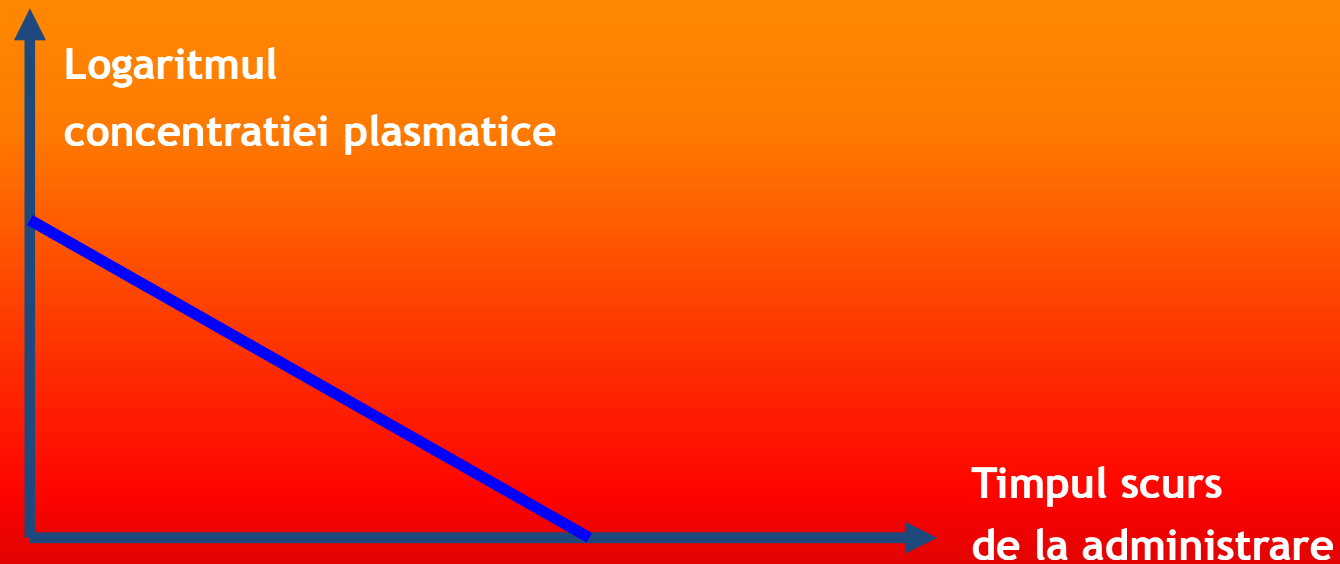
“nivelul concentratiei plasmaticice pe unitatea de timp este reprezentat de o linie dreaptă”.

Mult mai frecvent, scăderea concentratiei plasmaticice urmează cinetica de ordinul întâi, în care “o fractiune constantă a medicamentului este eliminată în unitatea de timp”.

O astfel de relație reprezentată aritmetic ar reda o curbă exponențială care s-ar transforma într-o linie dreaptă dacă reprezentarea s-ar face semilogaritmice

Procesul monoexponențial poate fi definit prin *constanta ratei sale* care exprimă *modificarea fracțiunii pe unitatea de timp* sau prin *timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$)* care reprezintă *timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului se înjumătățește*.

Ambele valori sunt independente de concentrația plasmatică, adică sunt constante indiferent de concentrație.



**Injectarea continuă i.v.
Organismul se comportă ca un sistem monocompartimentat deschis
(Kuschinsky, 1989)**

- **Modelul bicompartimentat**

Acest model este constituit din două spatii:

- cel plasmatic (SP) si
- cel extracelular (SEC),

a căror barieră de separare este traversată de către farmakon mai mult sau mai puțin ușor.

Farmakonul ajunge:

- 1. în compartimentul central, si de aici,**
- 2. în cel de-al doilea (SEC).**

Modelul descrie comportamentul unui farmakon care:
după administrarea în sânge,
difuzează extracelular și, concomitent,
este eliminat pe cale renală.

Mărimea celor două spații reprezintă la indivizii adulți :
cca. **4%** primul (**SP**) și
16%, cel de-al doilea (**SEC**) din greutatea corpului,
deci între ele există un **raport de 1/4**.

În această situație se cunosc două situații:

a). trecerea medicamentului în SEC și înapoi care este *foarte rapidă* în raport cu eliminarea ($k_{12} = k_{21} \gg k_3$) și

b). viteza de eliminare se află în *același domeniu cu viteza de difuzare* din spațiul central în cel periferic ($k_{12} = k_{21} \approx k_3$).

În cazul curbelor din figura următoare sunt reprezentate:

Varianta a.

după injectarea în sânge a dozei de 100mg/kg, farmaconul *difuzează foarte rapid* în cele două compartimente și procesul de distribuire se încheie după cca. **5 minute.**

În cazul în care nu se produce eliminarea ($k_3=0$), s-ar stabili un echilibru (linia orizontală întreruptă); concentrația ar fi de 0,5mg/ml în ambele compartimente, cantitatea de farmakon împărțindu-se în raport de:

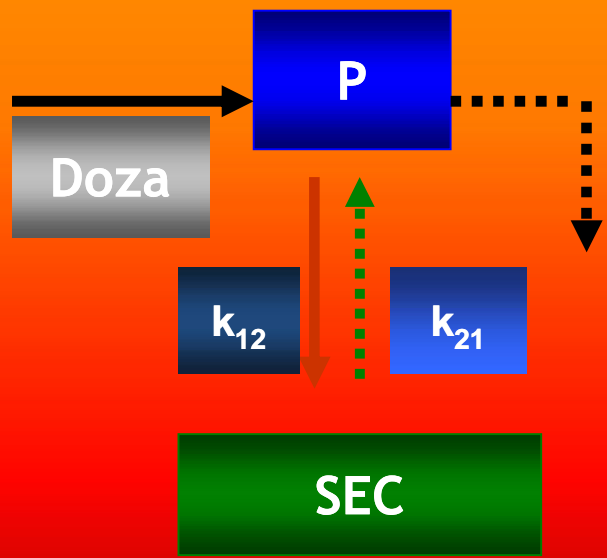
- 80% în SEC și
- 20% în SP.

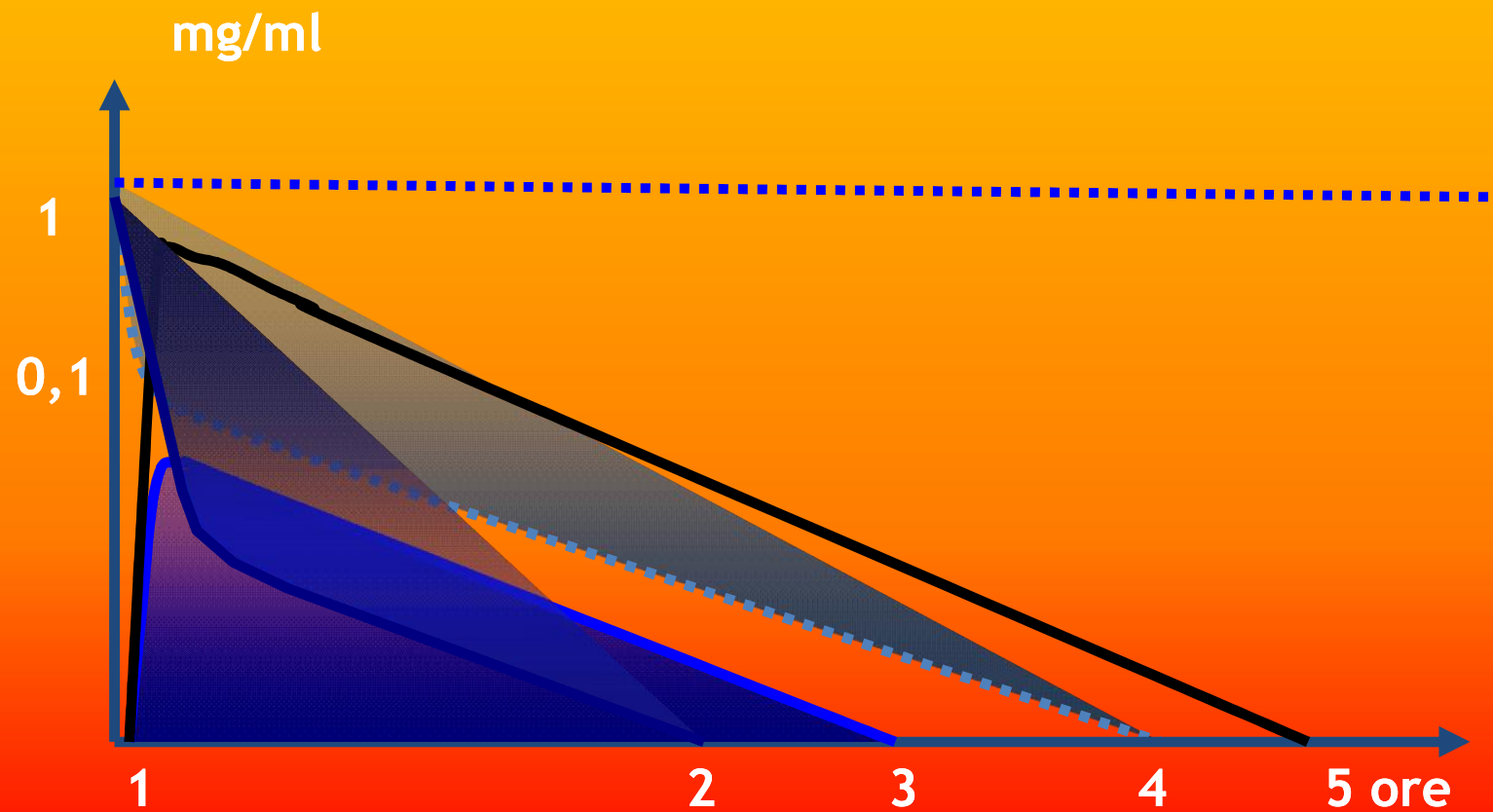
Timpul de înjumătățire a nivelului sanguin este o mărime complexă și poartă denumirea de **valoare S**.

Retropolarea fazei S pe ordonată demonstrează că nivelul concentrației din compartimentul plasmatic este **mult mai mic** decât ar trebui să fie în cazul dozei administrate.

Asadar e vorba de sistemul *monocompartmentat aparent*.

În plus, în figură este reprezentată și variația concentrației în SEC (curba continuă superioară), care, în faza S, evoluează paralel cu concentrația plasmatică, însă are un nivel mai ridicat.





Evolutia concentratiei plasmatice (P) si în spatiul extracelular (SEC) după administrarea i.v. a **100 mg subst. / kgc** (modelul bicompartimentat)
(Kuschinsky, 1989)

Varianta b

procesul de distribuire între cele două compartimente este proportional mai redus, iar procesul de eliminare renală relativ rapid.

Asa cum reiese din figură, faza primară de difuzare este marcată de o scădere bruscă a nivelului sanguin, de abia la concentrația de cca. **0,04 mg/ml** începe faza terminală de tip logaritmic-liniar, a cărei retropolări pe ordonată redau concentrația de **0,08 mg/ml**.

De aici se calculează frecvent o valoare fictivă:
volumul aparent de difuzare, care provine din
relatia:

La doza de **100 mg/kg**, care, în cazul unei
distribuirii uniforme în organism, ar trebui să se
realizeze concentrația de **0,1mg farmakon /ml**,
însă, la **momentul 0**, prin retropolare se obține
concentrația de **0,08 mg/ml**, deci volumul
aparent de difuzare va fi de **1,25 l / kg**

- **Modelul tricompartmentat**

Deoarece multi farmaconi difuzează nu doar în SP si SEC, ci pătrund si în **spatiul intracelular (SIC)**, adică se leagă la membranele celulare.

Cinetica lor poate fi descrisă doar printr-un **sistem tricompartimentat**.

Procedeul uzual de analiză a distribuirii unui medicament în organism se bazează, în principiu, pe **stabilirea concentratiilor plasmaticice** si pe atribuirea acestor valori si la celelalte compartimente.

În cazul în care un farmakon se acumulează sau cuplează într-un anumit loc din organism,

valorile volumelor aparente de distribuire vor depăși unitatea.

Un principiu foarte important biologic, este de a considera compartimentele organismului ca **mărimi date de la început**, deoarece acestea sunt cunoscute și pot fi stabilite independent.

Concentrațiile farmaconului în aceste spații trebuie să fie considerate **ca variabile**.

Astfel se pot calcula cantitățile de farmacon din fiecare compartiment.

Exemple:

Exemplu:

Doza administrată este reprezentată în proporție de 100%, pe lângă cantitatea din plasmă (4% din masa corporală) și din SEC (16% din masa corporală) este redată și cantitatea de substanță eliminată pe cale renală.

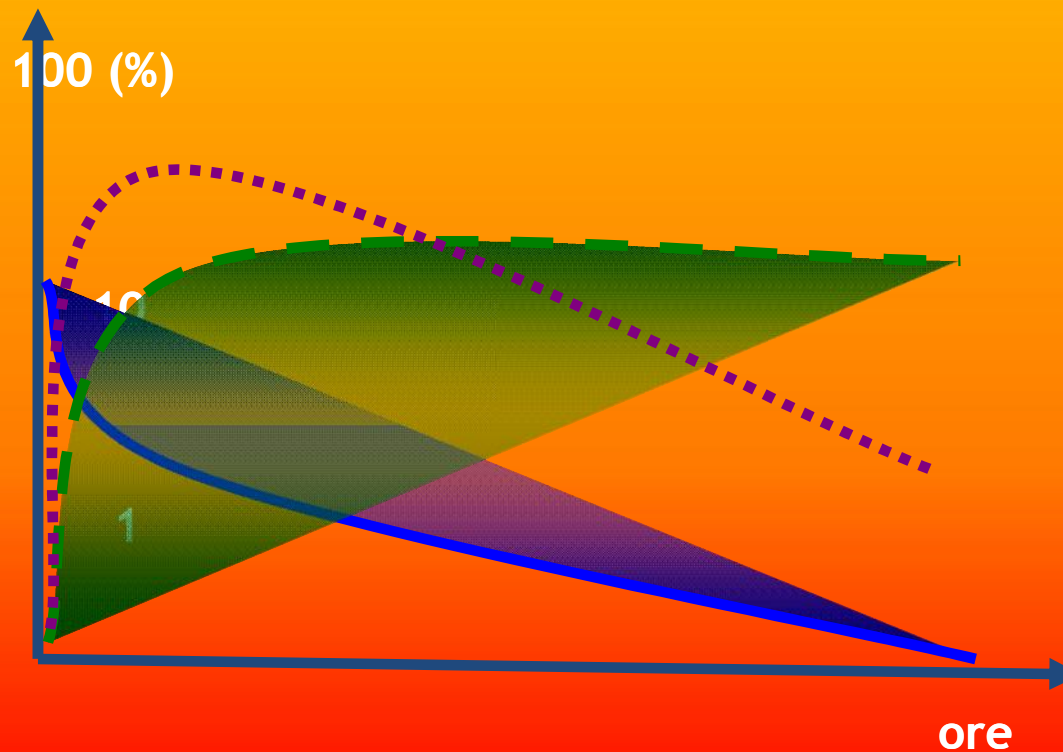
Imediat după injectare farmaconul părăsește rapid SP, după cca. **10 minute** aproximativ 40% din substanță ajunge în SEC și 20% este eliminată pe cale renală, iar după **cca. 20 minute**, SEC conține 50% din doză și 30% este eliminată.

După **40 minute** faza de distribuire este încheiată.

În SP se mai regăsește doar 10% din doză, însă în SEC se află 50%.

În faza terminală, cantitatea de substanță din SEC este de 6 ori mai mare decât cea din SP.

De aici rezultă că, dacă se iau în considerare mărimile compartimentelor, concentrația din SEC, din punct de vedere biologic, este de 1,5 ori mai mare



Distribuirea temporal procentual a unui medicament dup administrarea i.v. în plasm (linia continu) în SEC (linia punctat) și în urin (linia întrerupt).

Cantitatea injectat a fost disponibil imediat în proporție de 100%.

Pe ordonat se afl unit ti logaritmice, iar abscisa în ore.

(Kuschinsky).

În cazul în care se imaginează un astfel de exemplu atunci:

influența cantitativă a SIC (de capacitate mare) este evidentă, deoarece reprezintă 50% din masa corporală, comparativ cu 16% a SEC și 4% a SP.

În cazul distribuirii proporționale a unui farmakon, este de așteptat ca în SP să regăsim doar cca. 5% din doza administrată (dacă eliminarea nu se realizează).

reiese că:

- ❑ în interval de o oră după administrare cantitatea de farmakon din SP scade la 3%;
- ❑ în SEC, în intervalul dintre minutul 5 și minutul 10 se atinge un maxim (cca. 35% din doză);
- ❑ cantitatea de substanță din SIC crește relativ rapid în perioada de distribuție și atinge valoarea maximă după cca. 30 minute.
- ❑ În acel moment 50% din doza administrată se află în SIC.

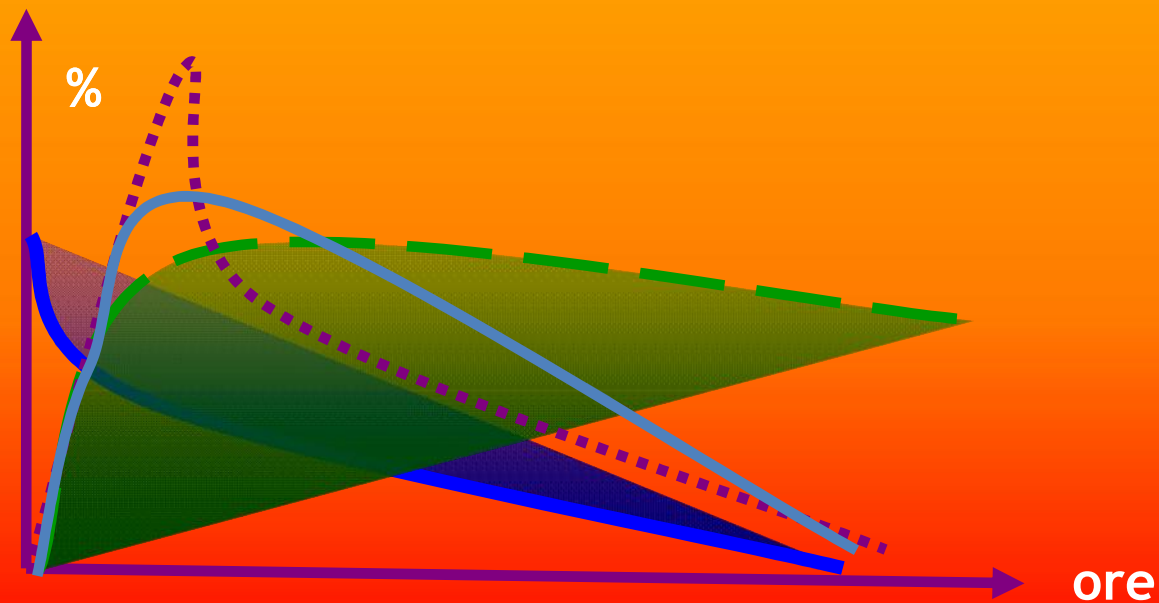
Dinamica concentrației care rezultă în SP și în al doilea compartiment după administrări repetate este redată în figura.

În timp ce tabloul sanguin nu redă, aproape deloc, fenomenul de acumulare, în compartimentul tisular concentrația crește foarte abrupt.

Acest comportament cinetic al unui farmakon (cu creșterea cantității în compartimentul vecin, în condițiile eliminării rapide din sânge) este importantă pentru terapia practică, deoarece compartimentul în care trebuie să se exercite efectul terapeutic, este aproape întotdeauna un compartiment învecinat cu sângele.

- a). Stabilirea cantității de substanță din sânge, în aceste condiții, nu oferă informații despre concentrația farmaconului și despre modificările temporale de la locul de acțiune din țesut.
- b). **Timpul de înjumătățire din SP** nu oglindește modificările de concentrație de la locul de acțiune.

b). Timpul de înjumătățire din SP **nu oglindește** modificările de concentrație de la locul de acțiune.



Distribuirea temporală procentuală a unui medicament după administrarea i.v., în **plasmă (linie continuă groasă)**, SEC (linie punctată), SIC (linie continuă subțire), **urină (linie întreruptă)** (modelul tricompartmentat) (Kuschinsky, 1989).

Această presupunere e demonstrată printr-un exemplu:
Tiopentalul, liposolubil, se acumulează în tesutul gras.

La trei ore după administrare încă se mai găsește (70%) în tesutul gras, cu toate că nivelul sanguin a scăzut mult sub nivelul de realizare a efectului, iar efectul narcotic a dispărut.

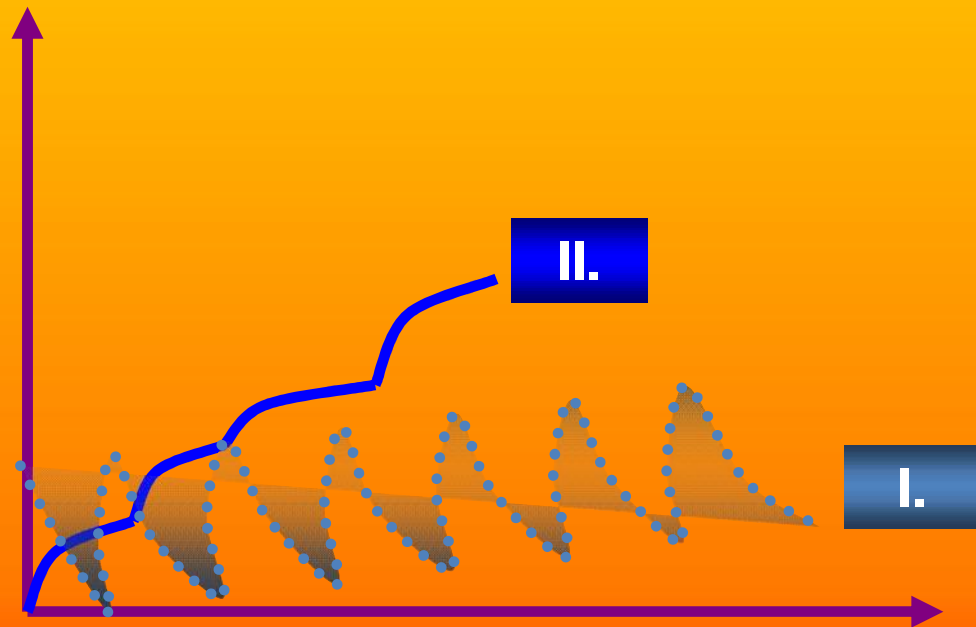
Concentratia în compartimentul cerebral e mai apropiată de evoluția concentrației din sânge decât concentrația în tesutul gras.

Concentratia din tesutul gras rămâne mult timp crescută comparativ cu concentrația din sânge.

- Astfel, în cazul unei readministrări, acest fapt este ușor de observat, deoarece Tiopentalul intră în contact cu un țesut de depozit presaturat.
- Urmarea acestui fapt este un nivel sanguin mai ridicat și mai persistent, existând **riscul unei intoxicații** în cazul readministrării unei doze la fel de mari.

Medicamentele, care datorită caracteristicilor lor fizico-chimice sunt **hidrofobe**, și care în pH fiziologic, se găsesc în mare parte sub formă de baze libere, pot, ca în condițiile unui tablou sanguin “normal”, să atingă niveluri tisulare extrem de ridicate care nu pot fi determinate doar prin simpla analiză a nivelului sanguin

Pornind de la această mărime se pot trage o serie de concluzii cu privire la modul terapeutic de abordare a unei substanțe, mai ales în cazul administrărilor repetate



Cresterea cantității de medicament urmarea administrării i.v. repetate.

Medicamentul are afinitate ridicată pt. compartimentul tisular ($k_{12} > k_{21}$).

La examinarea tabloului sanguin (I) se observă acumularea slab sesizabilă, în schimb, în compartimentul tisular (II) nivelul medicamentului se modifică în sensul creșterii, ceea ce va conduce după doar câteva administrări la atingerea pragului toxic.

Evolutia fazei terminale oferă informații despre timpul biologic de înjumătățire al unei substanțe.

Stabilirea fazei terminale prezintă importanță atunci când :

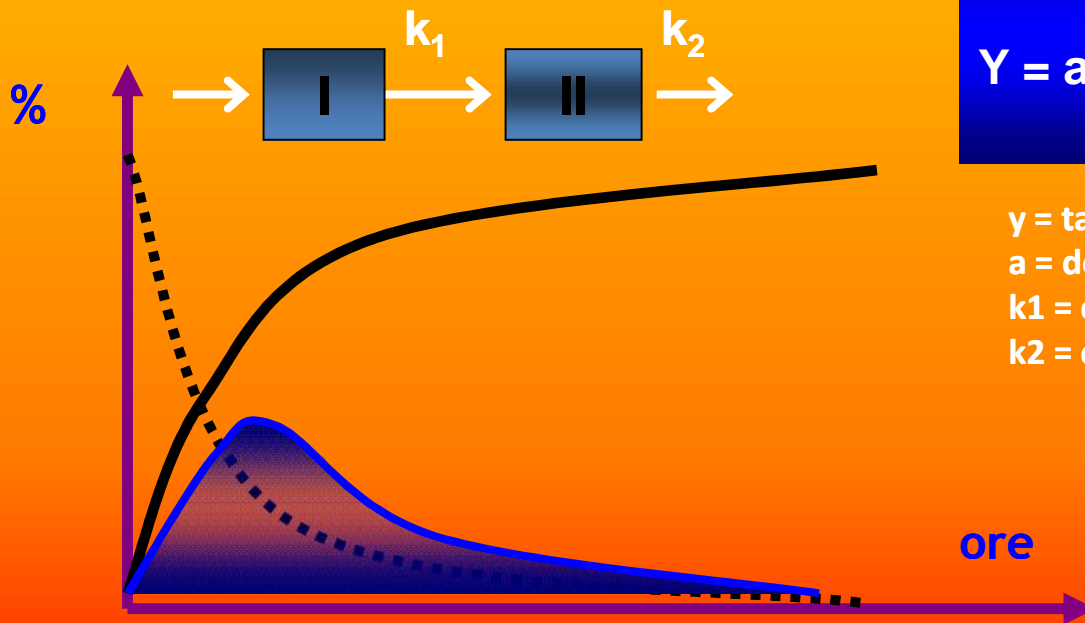
- a) Punctele de control se situează în intervalul de timp multiplu al timpului biologic de înjumătățire;
- b) Este analizat doar farmaconul, nu și metabolizii săi (această posibilitate de eroare apare în cazul în care se lucrează cu farmacon marcat radioactiv sau se aplică un procedeu imunologic);
- c) În cazul unor enantiomeri cu eficacități diferite nu se stabilește doar comportamentul racemicului.

- **Functia lui Bateman**

Un procedeu uzual în terapia medicamentoasă rezidă în administrarea farmaconilor la intervale regulate, pe o perioadă mai lungă de timp.

Matematic

avem de-a face cu “*functia cumulativă a lui Bateman*” (în principiu, doza nou administrată se aditionează la cantitatea de medicament care încă mai există în organism).



Functia lui Bateman

$$Y = a \frac{k_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$

y = tabloul sanguin la momentul t ;
 a = doza exprimată în concentrație;
 k_1 = constanta de invazie;
 k_2 = constanta de evazie.

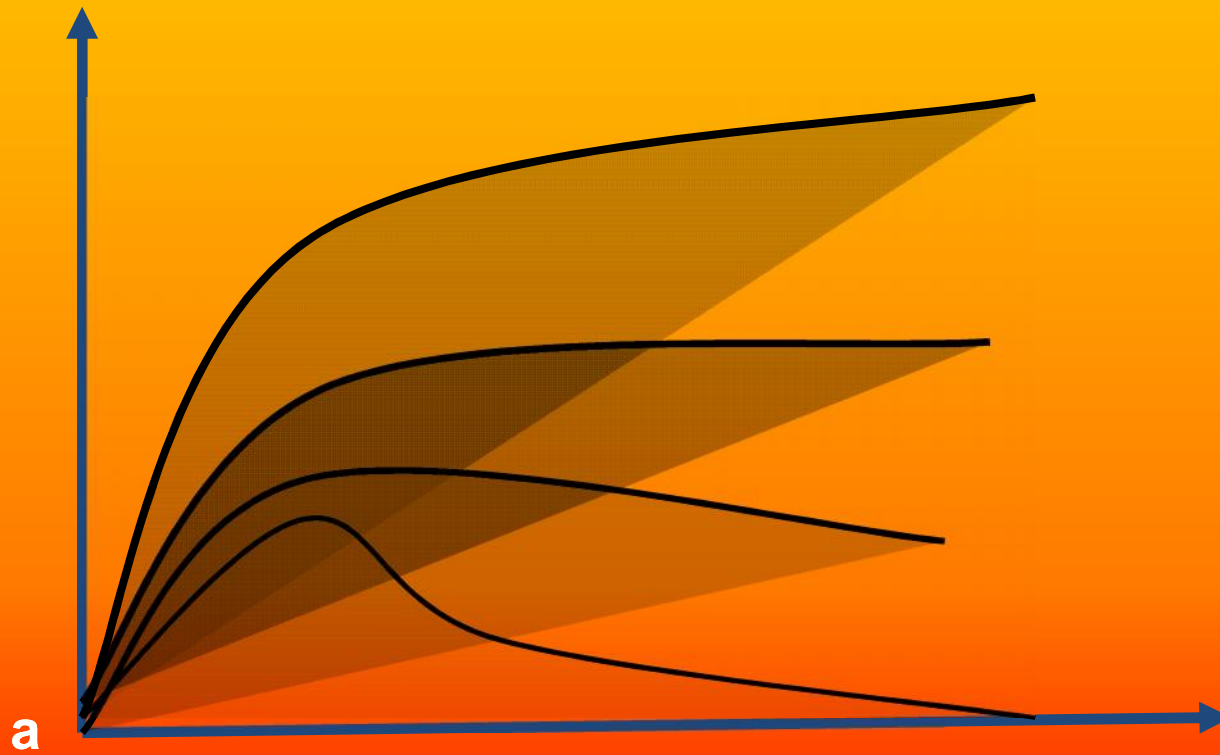
Evolutia tabloului sanguin după administrarea unui medicament într-un compartiment aflat în vecinătatea compartimentului vascular (I) (tractul gastro-intestinal, depozit intramuscular), din care, prin invazie (resorbție) ajunge în sânge (II) de unde va fi apoi eliminat. Curbele negre reprezintă procesele de invazie, respectiv de evaziune, iar **linia de culoare roșie** redă fluctuația tabloului sanguin.

Absorbția intestinală este caracterizată de constanta de absorbție (de invazie), iar

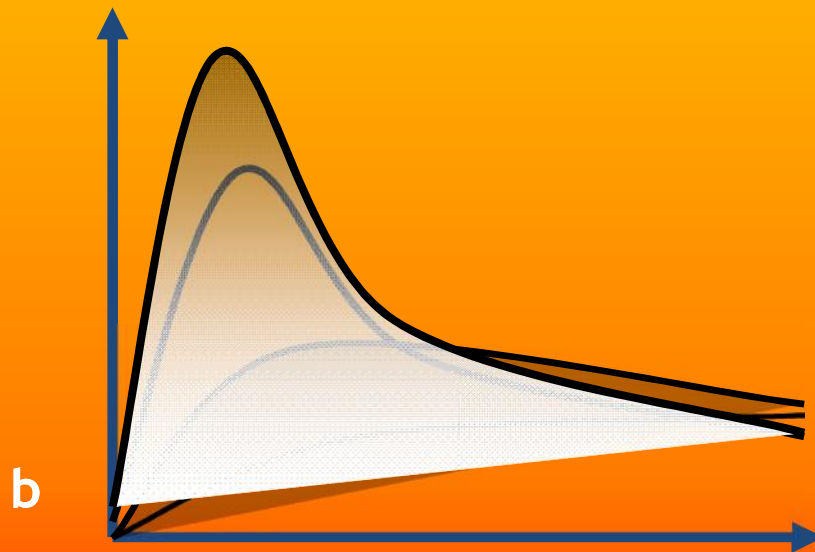
Eliminarea din sânge este caracterizată de constanta de eliminare (de evaziune), deoarece ambele procese ireversibile.

Această funcție poate fi aplicată și în cazul în care administrarea nu se face per os ci este sub formă de depozit i.m. sau s.c.

- **Constantele de absorbtie si eliminare
(de invazie si evazie)**



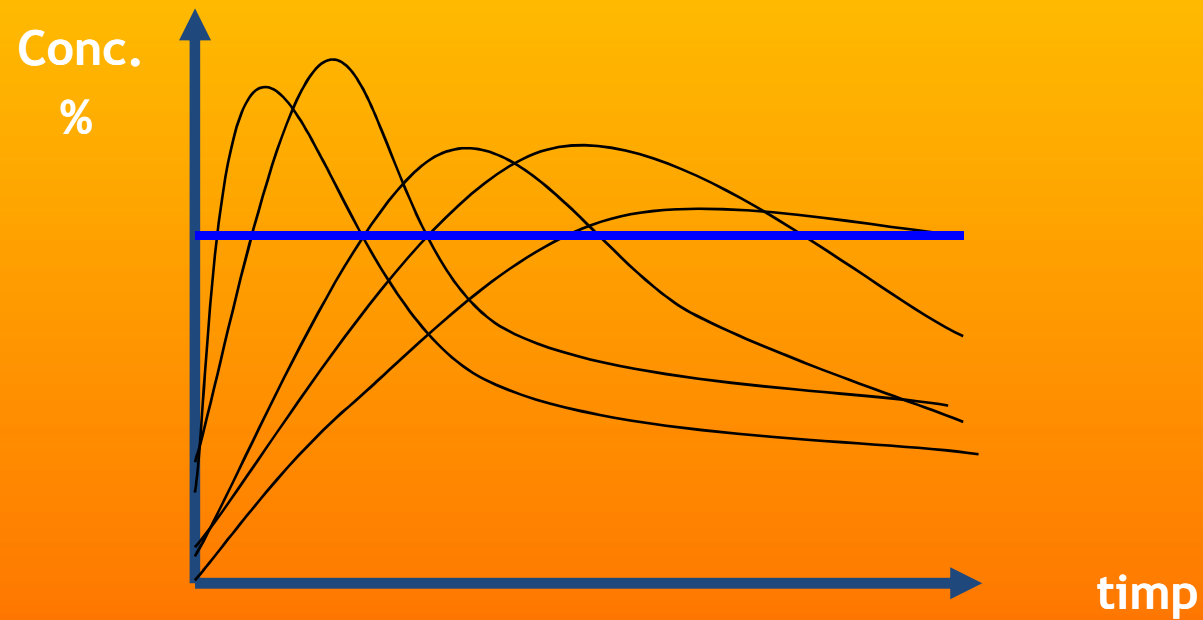
Influenta constantelor de invazie si evaziune asupra tabloului sanguin.



Dacă doza administrată și constanta de invazie sunt menținute constante, iar constanta de evaziune variază sistematic, atunci vor rezulta niste curbe ca în figura a.

Dimpotrivă, dacă doza și constanta de eliminare sunt constante, iar constanta de invazie variază sistematic, atunci se obțin curbele din figura b.

(Kuschinsky, 1989).



Evolutia tabloului sanguin (Funcția lui Bateman). Atunci când constantele de invazie sunt diferite, însă se aleg doze care să asigure atingerea aceluiași nivel sanguin maxim. Este de ațras atenția asupra modului diferit în care evoluează tabloul sanguin (durata) în fiecare caz în parte (Kuschinsky, 1989)

- Nivelul sanguin minim

Terapeutic

este necesar să se depășească un nivel sanguin minim de medicament pentru o anumită durată.

Când viteza de absorbtie este prea mică sau viteza de eliminare este prea mare, pentru a atinge nivelul sanguin necesar, cea de-a treia variabilă, adică doza, trebuie mărită.

si în cazul functiei cumulative a lui Bateman,

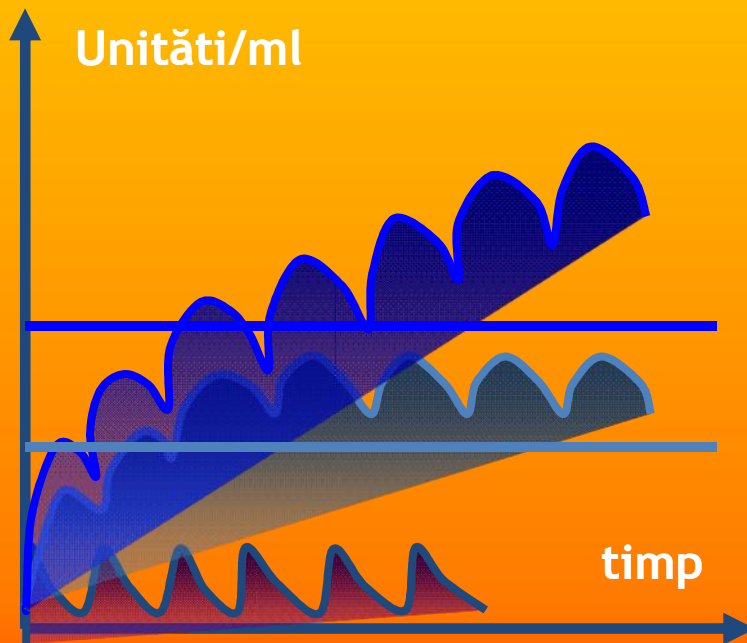
- doza,
- constanta de absorbtie si
- constanta de eliminare

reprezintă mărimi determinante;

o nouă variabilă care intervine este:

mărimea intervalului τ , adică frecvența administrărilor.

Pentru a putea demonstra evoluția nivelului sanguin pe o perioadă lungă de administrare, în cazul unor constante de eliminare diferite, s-a imaginat exemplul: trei farmaci se diferențiază doar prin constanta de eliminare, ei produc același nivel sanguin și se administrează în aceeași doză.



Variatia tabloului sanguin în cazul administrării zilnice, într-un compartiment învecinat cu spațiul vascular, a trei medicamente. Cele trei substanțe se deosebesc doar prin constante de evaziune diferite.

Din punct de vedere matematic se vorbește despre *funcția cumulativă a lui Bateman*, în care, ca variabilă nouă, intervine \dagger (*frecvența administrărilor*). Dozele, constantele de invazie și intervalele dintre administrări (în zile) sunt aceleași pentru toate cele trei substanțe, în schimb constantele de evaziune diferă: 0,2 (curba jos); 0,02 (curba mijloc); 0,01min⁻¹ (curba superioară). (Kuschinsky, 1989).

- **Înteruperea administrării unui medicament**

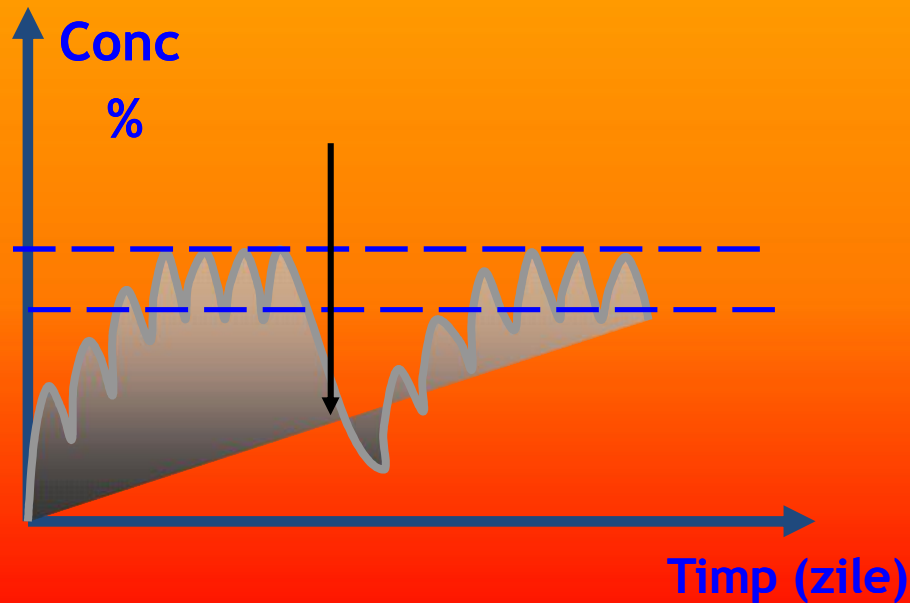
În majoritatea cazurilor,

Scopul unei terapii de durată este atingerea unui tablou sanguin “constant” printr-o alegere optimă a valorii *pro dosis* și a mărimii intervalului.

Ex.

În ziua 8 și 9 se omite efectuarea tratamentului.

Nivelul sanguin scade drastic, deoarece, în aceste condiții, constanta de eliminare este determinantă.



Influenta unei întreruperi a administrării asupra “tabloului sanguin mediu” în cazul terapiei îndelungate (cronice).

Omiterea a două administrări conduce la o întârziere mai mare de **două zile** în restabilirea tabloului sanguin eficient

După reluarea administrărilor mai durează încă **4 zile** până când se atinge din nou echilibrul.

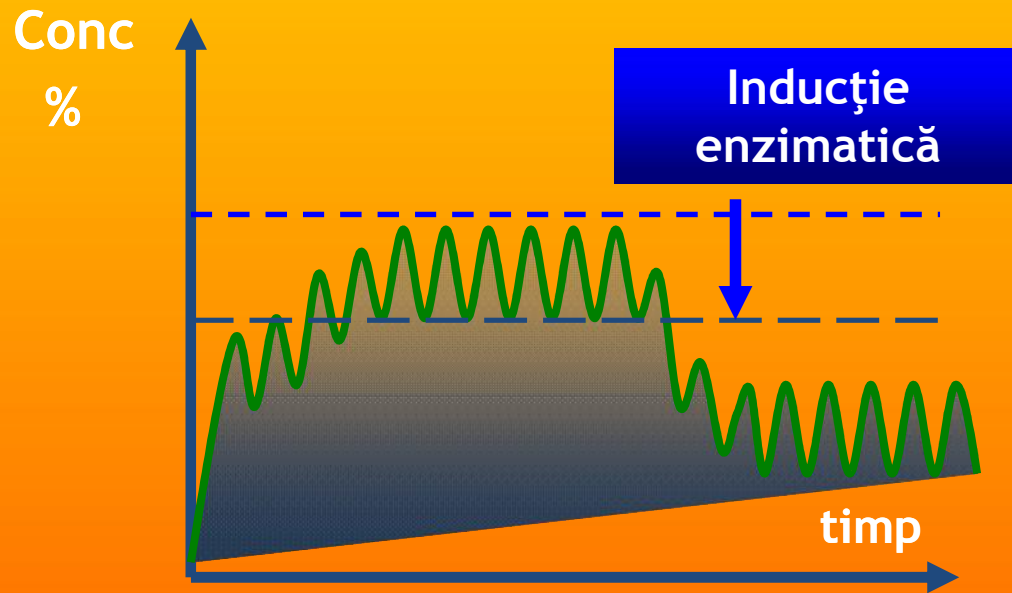
Deci: intreruperea timp de **2 zile** determină, ca nivelul sanguin să se situeze timp de aproximativ **6 zile**, sub necesarul terapeutic!

- **Inducția enzimatică și nivelul sanguin**

Exemplu:

La un caz se obtine un nivel sanguin optim (însă din ziua a 12-a a tratamentului, pacientului i se administrează un al doilea medicament, care va determina o inductie enzimatică în ficat.

Corespunzător acestei administrări, se va mări viteza de eliminare a primului farmakon.



Influenta cresterii vitezei de evaziune asupra tabloului sanguin mediu în cazul terapiei cronice.

Scăderea nivelului sanguin se datorează inductiei enzimaticice provocate de un alt medicament.

Viteza de eliminare mărită determină scăderea nivelului sanguin si stabilirea unui nou nivel de echilibru, situat însă sub cel terapeutic. (Kuschinsky, 1989).

- **Parametrii
de cuantificare farmacocinetică**

Evaluările farmacocinetice ale consecințelor cantitative determinate de procesele de absorbtie și eliminare a medicamentelor sunt realizate prin vizualizarea organismului ca fiind o “*masină care funcționează mecanic*”.

Această masină este văzută ca realizând două acțiuni asupra dozei de medicament administrată:

- în primul rând *diluează* medicamentul și
- apoi îl *elimină*.

Concentratia medicamentului în orice moment este măsura dilutiei fractiunii rămase în momentul respectiv din medicamentul administrat.

Rata la care concentratia scade în timp este măsura capacității “masinii” de-a elimina medicamentul.

Mai mult, ele sunt **independente de mărimea dozei** până în momentul în care unul din mecanismele participante **se saturează** (ex: capacitatea de cuplare sau căile de degradare).

După administrarea i.v., diluarea include:

- amestecarea farmaconului cu sângele,
- iesirea lui din spatiul vascular în volumul de distribuire și
- pierderea medicamentului liber la receptori prin cuplare, prin solubilizare în lipide și prin captare ionică.

Determinarea capacității de diluție și a constantei ratei de eliminare se poate determina experimental prin administrări i.v. a unei doze unice.

Corelatia

dintre administrarea unui medicament si efectul farmacologic sau toxicologic final este stabilită de numerosi factori.

Transformarea în efecte biologice

se află în strânsă legătură cu legarea farmaconului la situsurile specifice sau nespecifice (*cinetica transformării*).

Transformarea ocupării receptorilor în efect este probabil direct proporțională doar în cazuri exceptionale, în rest se supune unor funcții complicate.

De aici rezultă ratele de creștere diferite ale curbelor doză-efect, care reprezintă dependența efectului de concentrație.

Transformarea se poate desfășura rapid și nemijlocit (ex: creșterea permeabilității ionice a membranei plăcii terminale după legarea acetilcolinei la receptorii de acetilcolină), însă reclamă o succesiune de procese (sau poate fi chiar un proces lent).

Exemple în acest sens pot fi:

efectele hormonilor cu structură steroidică asupra sintezei de albumine sau

inhibarea sintezei factorilor de coagulare sanguină de către cumarină.

În aceste cazuri transformarea se produce mai lent decât în cele două procese cinetice anterioare.

Factorii si procesele care intervin în instalarea efectului unui medicament

Farmacocinetica Doza; Mod de administrare; Disponibilitate galenică; Invazia în sistemul venos; Eliminarea presistemică (ficat, pulmon); Volumul arterial al mării circulatii; Distributia; Eliminarea (metabolizarea si excreția); Concentratia în biofază

Cinetica receptorilor Biofaza: concentratie, afinitatea receptorilor, situsul de legare

Cinetica transformării Transformarea cuplării medicamentului în efect farmacologic sau toxic

În general,

distribuirea medicamentului în organism și atingerea organelor țintă se face pe cale sanguină.

Există două căi principale de administrare:

- per os și
- parenterală.

După administrarea *per os*, în general farmaconul trebuie să fie resorbit de mucoasa gastrointestinală.

Drenarea sângelui

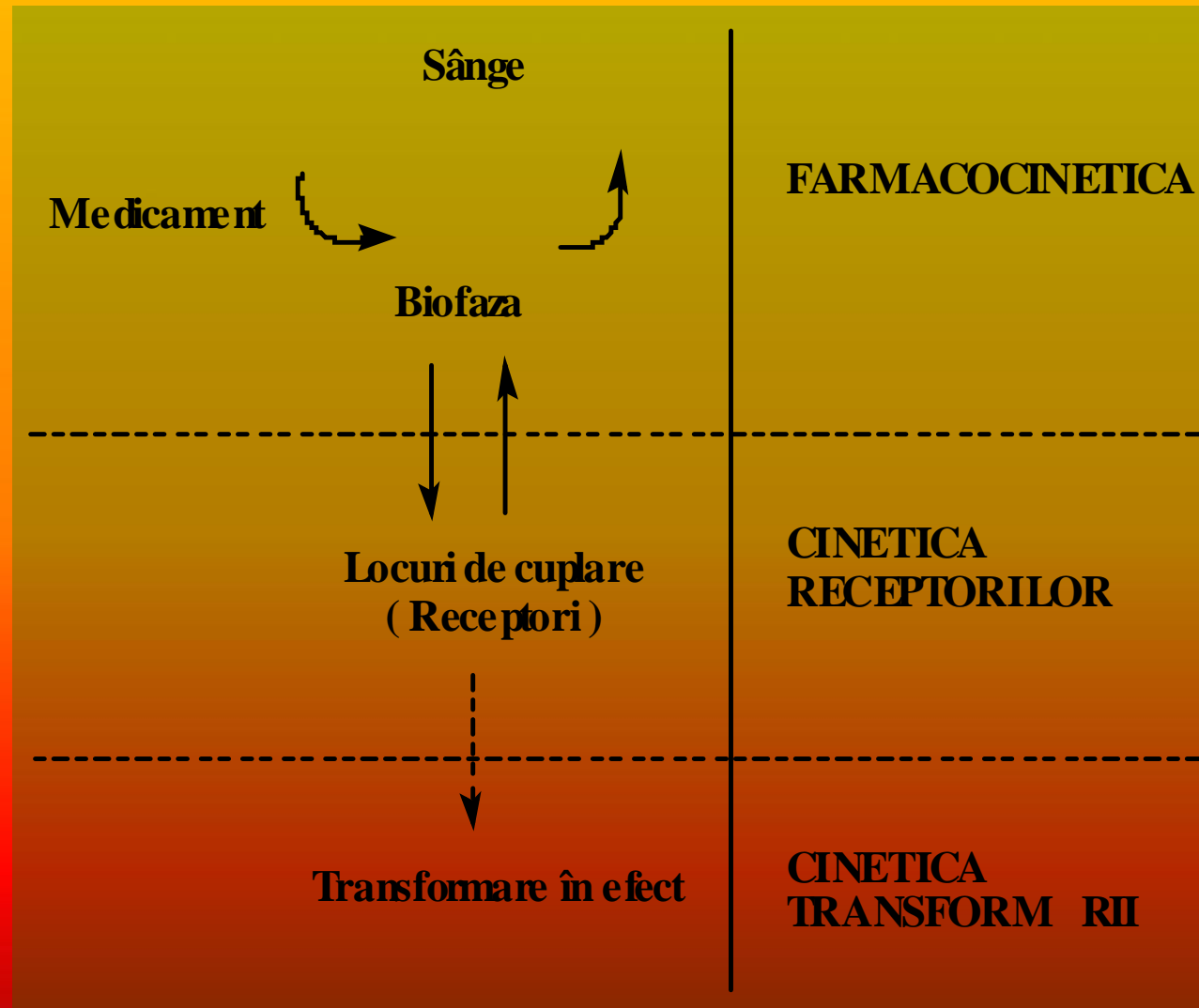
din acest teritoriu se face pe calea venei porte care dezvoltă un nou teritoriu capilar în ficat, ceea ce duce la scăderea debitului în această zonă și, implicit un contact prelungit al celulelor hepatice cu sângele.

Astfel este posibil un schimb intensiv de substanță

O parte mai mare sau mai mică din cantitatea de substanță resorbită poate fi astfel captată = pierdere la primul pasaj hepatic sau “**first pass efect**”.

Faptul că o parte din cantitatea de farmakon resorbită la nivel intestinal este reținută de ficat și pulmon, înainte de a ajunge în marea circulație, poate fi denumit, în concluzie, *eliminare presistemică*.

- De aici **sângele** ajunge prin cordul drept în **pulmon**, unde datorită capilarizării are loc un contact intensiv cu celulele tesutului.
- Aici poate să rămână **o parte din** cantitatea de substanță absorbită la nivel gastro-intestinal, deoarece pulmonul are **capacitate ridicată de legare** a substantelor amfifile și lipofile.



Reprezentarea principalelor procese cinetice, care pot influența viteza de instalare a efectului farmacologic produs de un medicament.

În cazul administrării *injectabile intravenoase*, farmaconul ajunge direct în sânge, însă trebuie să treacă de **bariera pulmonară** înainte de a ajunge în **marea circulație**.

La administrarea rapidă a unui medicament, prin injectarea i.v., pulmonul poate interveni **ca un tampon**, astfel încât organele următoare, cum ar fi miocardul, care este irigat direct de sistemul coronarian, **să fie ferite de concentrații prea mari**.

Concluzie

Farmacocinetica este ramura farmacologiei care se ocupă cu *modificările temporale ale concentrației farmaconului* în diferitele compartimente ale organismului.

Deoarece puterea efectului are o dinamică paralelă cu cea a concentrației, cunoașterea concentrației unui farmacon la locul de acțiune este de **importantă deosebită**.

- Vă **multumesc** pentru **atentie!**