

# REZUMATELE CONFERINȚEI

## EFECTE SECUNDARE ALE MEDICAMENTELOR LA VÂRSTA A TREIA

**Prof. Univ. Dr. Carmen Cristescu**

*Disciplina Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie Timișoara*

Persoanele de peste 65 de ani reprezintă 16% din populație; ele utilizează aproximativ 40% din consumul total de medicamente.

Coexistența frecventă a următorilor factori de risc explică vulnerabilitatea crescută față de iatrogenia medicamentoasă a pacienților vârstnici: prezența unor **modificări morfo-fiziologice ce survin în cursul procesului de îmbătrânire**, care alterează proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor, **existența unor afecțiuni cronice și acute intricate, polimedicația** ce crește direct cheltuielile farmaceutice și indirect eșecurile terapeutice și incidența patologiei iatrogene.

10% dintre motivele de spitalizare după vârsta de 65 de ani se datorează efectelor adverse post-medicamentoase, care la această categorie de bolnavi

pot conduce la pierderea autonomiei funcționale, alterarea semnificativă a calității vieții sau la decesul pacientului. În mare parte consecințele negative induse de medicație ar putea fi evitate printr-o prescripție medicamentoasă adecvată acestei categorii de bolnavi care presupune următoarele măsuri: o mai bună coordonare între medicii prescriptori (specialiști și medici de familie) care îngrijesc același bolnav, evaluarea cu ocazia fiecărui consult medical a raportului beneficiu/risc pentru fiecare medicament inclus în schema de tratament, ierarhizarea afecțiunilor și a obiectivelor terapeutice în funcție de evoluția clinică a bolnavului și de impactul simptomatic, etiologic sau preventiv al medicamentelor recomandate.

## HIGH PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN 1048 ROMANIAN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**D. Grigorie<sup>1,2</sup>, Alina Sucaliuc<sup>1,2</sup>, Mirela Ivan<sup>1</sup>, Elena Neacsu<sup>1</sup>, Oana Popa<sup>1</sup>,  
Alina Diaconescu<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>„C.I. Parhon“ Institute of Endocrinology, Bucharest, Romania*

*<sup>2</sup>„Carol Davila“ University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*

Vitamin D deficiency and insufficiency are common medical problems worldwide as they are quite prevalent in both healthy adults and individuals with osteoporosis, hospitalized patients and free-living and institutionalized elderly. The lack of serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) assays standardization, variability of reference population, and the use of different cut-off points have produced quite different prevalence reports from epidemiological studies.

We investigated the vitamin D status (deficiency, insufficiency, sufficiency) in 1048 Romanian postmenopausal women with osteoporosis referred to our clinic for diagnosis and treatment in the last three

years. Most patients were untreated with osteoporosis drugs and non-supplemented with vitamin D. In our country dietary sources of vitamin D are scarce and there is no fortification of food with vitamin D.

We found a high prevalence of both vitamin D deficiency (25OHD < 10 ng/ml) – 22,23% and insufficiency (25OHD=10-30 ng/ml) – 61,26%. Our study also revealed a high prevalence of low vitamin D when using other cut-offs as reported in the literature. 83,49% had values lower than 30 ng/ml and 60,97% lower than 20 ng/ml. In this study we identified a serum 25OHD concentration of 35 ng/ml

above which serum parathyroid hormone (PTH) concentration attains a plateau at about 35 pg/ml. The relation between serum PTH and 25OHD concentration was non-linear and a log-log diagram showed a very weak correlation. The prevalence of secondary hyperparathyroidism was 32,25% in the whole population studied. It ranged from 40% in

the subgroup of serum 25OHD less than 10 ng/ml to less than 15% in patients with 25OHD higher than 30 ng/ml.

In conclusion, in a representative osteoporosis population from Romania we found a very high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency whatever the cut-off used for definition.

## PROGRESE ÎN TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU – INHIBITORII DE PROTEAZE: DE LA TEORIE LA PRACTICĂ

**Prof. Dr. Ana-Maria Vlădăreanu**

*Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență București, UMF Carol Davila, București*

Mielomul multiplu este o tumoră plasmocitară cu multiple localizări în măduva osoasă. Defectul intim se distinge printr-un rearanjament idiotipic al genei Ig care apare înaintea transformării maligne a precursorului plasmocitului; plasmocitul malign devine astfel producător de imunoglobuline monoclonale, cu apariția unui peak monoclonal la electroforeza proteinelor.

Se caracterizează prin triada tipică: dureri osoase (pe fondul leziunilor litice, osteoporoză, fracturi în os patologic), anemie, insuficiență renală („rinichiul mielomatos” – obstrucția tubilor colectorii și distali prin proteinele Bence-Jones). Se mai descriu multiple complicații asociate, printre care: afectare neurologică, hemoragii, sindrom de hipervâscozitate, hipercalcemie, hiperuricemie etc. Deși există multiple opțiuni de tratament, supraviețuirea medie este de circa 3 ani de la diagnostic, mielomul multiplu rămânând o boală malignă cronică incurabilă, chiar și în era transplantului medular.

În ultima decadă s-au desfășurat astfel multiple eforturi pentru definirea cazurilor cu parametri de prognostic negativ și identificarea unor noi soluții terapeutice adresându-se tratamentelor de prima linie, terapiei mioamelor refractare sau recăzute, tratamentelor adjuvante orientate pentru îmbunătățirea calității vieții. Printre acestea, inhibitorii de proteozomi, precum și Thalidomida sau Lenalidomida, s-au impus ca agenți terapeutici, câștigând teren ca și soluții moderne și eficiente care acționează asupra mecanismelor intrinseci de boală.

Inhibitorii de proteozomi sunt aflați în studiu de circa 20 de ani și au fost recent aprobați pentru tratamentul mielomului multiplu; reprezentantul clasei este Bortezomib (Velcade). Acesta acționează la nivel molecular, blocând multiple procese din oncogeneza plasmocitului malign.

Bortezomibul este aprobat ca și opțiune pertinentă și de salvare în mielomul multiplu refractar sau recăzut (se poate folosi ca și monoterapie sau în combinații), atât înainte, cât și după transplantul medular, și este discutat a fi administrat ca și tratament de primă linie în mielom.

Schema standard de administrare pentru Bortezomib include 8 cicluri de tratament, astfel: 1 ciclu constă în administrarea a câte 1.3mg/m<sup>2</sup> Bortezomib în zilele 1, 4, 8, 11, cu repetarea ciclului la 3 săptămâni. Ratele de răspuns global (RG) la Bortezomib în monoterapie pentru *mielomul refractar/recăzut* (incluzând atât răspunsul complet (RC), cât și răspunsurile parțiale (RP) se situează între 35% și 50%, în funcție de studii (Richardson 2003, Richardson 2005, Jagannath 2004), comparativ cu 18% răspuns global la Dexametazona high-dose; de asemenea, Bortezomibul crește rata de supraviețuire globală la 1 an de la 67% al 80%, cu o supraviețuire medie globală de 29,8 luni (Richardson 2007).

Bortezomibul se poate folosi și în diferite combinații, Dexametazona, cu Ciclofosfamidă Melphalan, Thalidomida, antraciline.

În ceea ce privește indicația de tratament de primă linie, studiile preliminare raportează date extrem de încurajatoare, în special pentru pacienții tineri și în deosebi în regimuri combinate. Pentru pacienții vârstnici, asocierea Bortezomib + MP (Melphalan + Prednison) induce răspuns rapid și durabil.

Bortezomibul se impune din ce în ce mai mult ca și soluție terapeutică modernă și extrem de eficientă într-o neoplazie hematologică cu multiple opțiuni terapeutice, dar considerată incurabilă, oferind răspunsuri terapeutice remarcabile și susținute și prelungind notabil supraviețuirea acestor pacienți.

## MECANISME BIOCHIMICE ALE ÎMBĂTRÂNIRII. MELATONINA – MOLECULĂ ANTI-AGING

Prof. Dr. Niculina Mitrea

Facultatea de Farmacie, UMF „Carol Davila“, București

Îmbătrânirea, de la aspectele de biologie și chimie la cele clinice, se află în centrul gândirii despre om și evoluția sa. Îmbătrânirea este considerată de mulți cercetători ca un proces biologic obligatoriu și universal, ce nu poate fi sub nici o formă evitat, el fiind programat genetic. Totuși, încetinirea acestui proces este subiectul preocupărilor crescânde în societatea noastră modernă, și numeroase industrii farmaceutice sau cosmetice s-au angajat pe această cale de cercetare deosebit de promițătoare.

Îmbătrânirea constituie totalitatea modificărilor biochimice, morfologice și fiziologice ce au ca rezultat descreșterea progresivă, în decursul timpului, a capacității funcționale a organismului.

După unii autori, îmbătrânirea reprezintă intervalul dintre declinul capacității de reproducere și senescență. Este etapa în care se poate interveni prin terapii specifice („*anti-aging*“) sau perioada pre-senescentă.

În prezent, farmacistul și medicul se confruntă tot mai mult cu problemele pacientului vârstnic, prin incidența sporită a unor stări de boală în această perioadă a vieții. Particularitățile clinice, fiziopatologice și implicit terapeutice, precum și dimensiunea socială diferențiată sunt câteva argumente care pledează pentru o medicină și o farmacie a vârstelor.

Îmbătrânirea este **universală, progresivă și endogenă**.

Manifestările specifice procesului îmbătrânirii reprezintă consecința acțiunii conjugate a caracterelor ereditare și ale factorilor mediului ambiant. De-a lungul timpului, nenumărate teorii și ipoteze (în jur de 300) susținute de studii experimentale și clinice au încercat să explice mecanismele complexe ale procesului îmbătrânirii.

Cercetările recente de natură epidemiologică, preventive și curative (spre exemplu, cele privind menopauza, osteoporoza, hipertensiunea, diabetul, funcționarea cerebrală) incită la cercetări fundamentale și la studii experimentale direct aplicate la om. Aceste cercetări converg tot mai mult către ideea că numeroase componente ale îmbătrânirii umane, fie că aceasta este normală sau patologică, pot fi prevenite sau tratate în scopul creșterii numărului de cazuri de «*îmbătrânire reușită*» (așa numitul concept de «*successful aging*»). Această noțiune de *successful aging* reprezintă abilitatea indivizilor de a supraviețui până la vârste înaintate într-o formă fizică și intelectuală bună. Cercetarea interdisciplinară este indispensabilă în acest domeniu.

Melatonina, principalul hormon secretat de glanda pineală, este considerată de către unii biochimisti și fiziologi a fi un „*master hormone*“ cu funcție dublă, paracrină și endocrină. Biosinteza acestui „hormon al întunericului“ urmează un ciclu circadian foarte strict: secreția maximă este nocturnă, iar în timpul zilei nivelurile de melatonină devin foarte scăzute, chiar nule. Lumina inhibă secreția de melatonină. La om există variații privind sinteza de melatonină în funcție de vârstă și există un declin rapid al sintezei de melatonină în îmbătrânire.

Studiile *in vitro* au arătat că melatonina are proprietăți antioxidante. Spre deosebire de alți antioxidanți, melatonina este o biomoleculă „de sacrificiu“ și în prezent se studiază utilizarea sa în stările patologice asociate cu stres oxidativ, în special cele care însoțesc procesul de îmbătrânire. Studiile experimentale pe șoareci au arătat că tratamentul cu melatonină determină creșterea longevității animalelor cu 20% (efect *anti-aging*).

## SISTEME EUROPENE DE PARTICIPARE LA FINANȚAREA SERVICIILOR DE SĂNĂTATE

**Conf. Dr. Doina Drăgănescu**

*Facultatea de Farmacie, UMF „Carol Davila”, București*

### Uniunea Europeană

#### *Europa*

2007 – Haute Autorité de Santé: Germania, Belgia, Olanda, Elveția, Franța, Suedia

Definirea pentru fiecare afecțiune de pe lista de boli cronice a condițiilor medicale ce permit scăderea cheltuielilor, fără a se ține seama de gravitatea afecțiunii și de prognostic.

Caracteristicile sistemelor de asigurări:

- Sistem bismarckian – Germania, Belgia
- Asigurări private – Olanda, Elveția
- Sistem descentralizat de sănătate – Suedia

Criterii de includere a unor manevre de îngrijire în sistemul celor finanțate de asigurări:

- necesitatea, eficacitatea, costul, raportul cost-eficacitate.

Mecanisme de participare financiară:

- Coplata (suma fixă)
- Franciza (cheltuielile > franciza, pacientul suportă integral cheltuielile)
- Tichet (pacientul achită o parte din cost)
- Tarif de referință (asiguratorul plătește o sumă fixă, pacientul plătește diferența)
- Pacienții participă la finanțarea sistemului de sănătate
- Cheltuielile pacienților sunt plafonate, plafonul fiind element de evaluare a participării financiare echitabile
- Plafonul influențează piața asigurărilor medicale și definește domeniul asigurărilor complementare
- Participarea financiară a pacienților modifică structura consumului de servicii medicale.

### România

#### *Planul strategic al Ministerului Sănătății Publice 2008-2010*

*Obiective generale:*

- Asigurarea continuității actului medical prin creșterea ponderii îngrijirilor la domiciliu, a asistenței medicale primare și a serviciilor de specialitate acordate în ambulator
- Creșterea ponderii asistenței medicale primare
- Stimularea practicii de grup în medicina de familie

- Lansarea unui program de îngrijiri la domiciliu în parteneriat cu M.M.P.S.
- Informatizarea sistemului de servicii de sănătate și urmărirea parcursului pacientului. Realizarea Registrelor de boli cronice la nivel județean, regional și național
- Creșterea ponderii *componentei de informare, educare și comunicare* a pacientului pentru prevenirea afecțiunilor cronice netransmisibile/schimbarea de comportament a populației către un comportament sănătos.
- Stimularea continuității serviciilor prin programe de planificare a internărilor și a externărilor.

*Bugetul fondului național unic de asigurări sociale de sănătate:*

- Pondere de: 3,84% la venituri, 3,81% la cheltuieli din PIB
- Creșteri (2007): 30,9% la venituri și 33,8% la cheltuieli

*Reforma vizează măsuri de:*

- Îmbunătățire a serviciilor de asistență medicală
- Implementarea Programului privind evaluarea stării de sănătate a întregii populații a României
- Introducerea cardului european de asigurat.

Ministerul Sănătății Publice este preocupat în mod constant de reducerea prețurilor la medicamente, manifestând un interes sporit pentru creșterea accesului populației la medicamente.

*Obiective specifice:*

- Asigurarea stocurilor corespunzătoare de medicamente în unitățile farmaceutice
- Prețuri accesibile prin elaborarea unor norme corespunzătoare de prețuri pentru medicamente de uz uman

*Proiect pilot 1999-2001: Spitalul Clinic Județean Cluj*

- Calcularea costurilor per pacient, pe baza înregistrării electronice a datelor la nivel de pacient și gruparea acestora în DRG (grupe de patologie)
- Proiectul Național DRG 2000-2002
- 2004: 185 de spitale finanțate în sistem DRG
- 2006: Introducerea sistemului de clasificare în grupe de diagnostice din Australia, AR-DRG v.5

- 2007: Îmbunătățirea sistemului de clasificare în grupe de diagnostice pe baza particularităților locale
- Introducerea unor mecanisme de ajustare a finanțării în funcție de tipul spitalelor și de zona geografică

*Reglementări – 2008:*

Pentru furnizorii de servicii medicale/medicamente, care au specificată în contracte valoarea de contract, a fost introdusă în modelele de contract o clauză contractuală nouă, care prevede faptul că, „efectuarea de servicii medicale peste prevederile contractuale se face pe proprie răspundere și **nu atrage nici o obligație din partea casei de asigurări de sănătate** cu care s-a încheiat contractul.

*Fondurile alocate se prezintă astfel:*

- Medicamente cu și fără contribuție personală – 2.617.873,0 mii lei
- Medicamente pentru boli cronice – 858.361,0 mii lei
- Materiale sanitare specifice – 90.723,0 mii lei
- Servicii medicale de hemodializă și dializă – 404.923,0 mii lei
- Dispozitive și echipamente medicale – 85.744,0 mii lei

*Medicamente cu și fără contribuție personală*

- Fondurile alocate în anul 2007 – 2.617.873,0 mii lei

- Au fost efectuate plăți – 2.616.142,9 mii lei (99,9%)

*Furnizarea de servicii medicale spitalicești*

Contracte între spitale și C.A.S. – 475 de spitale: 275 cu spitale pe baza indicatorului pe caz rezolvat (DRG).

*Indicatori generali (de volum și intensitate):*

- număr de zile spitalizare acuți: 32.798.514
- durata medie de spitalizare acuți: 6,85
- număr de zile spitalizare cronici: 6.940.581
- durata medie de spitalizare cronici: 20,14

Exemplu

*Tratamentul infecțiilor de tract respirator*

- Pneumonia comunitară
  - loc 4 mortalitate (SUA și Europa)
  - Costuri > astm – 50-70% recăderi
- Directe – diagnostic și management
- Indirecte – dizabilitatea, absența, mortalitate
- SUA – 87\$/pacient, UK – 65\$/pacient

*Costul medicației scade atunci când:*

- este eficient în monoterapie
  - este administrat 1/zi
  - are durată scurtă de tratament
  - acționează pe principalii germeni implicați
  - acționează și pe germenii rezistenți
- Scade probabilitatea recăderilor/recurențelor.  
Scade probabilitatea investigații suplimentare/re-internări.

## FORME FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN MEDICAȚIA GERIATRICĂ

**Prof. Dr. Farm. Iuliana Popovici, Asist. Drd. Farm. Lăcrămioara Ochiuz,  
Conf. Dr. Farm. Ileana Cornelia Cojocaru**

*Catedra de Tehnologie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași*

### Introducere

Studiul longevității umane sub toate aspectele fiziologice și sociale a condus la apariția unei ramuri noi în domeniul medicinei, *geriatria* (lb. gr. *gerontos* = bătrân + *iatria* = vindecare), denumită astfel de Acad. Prof. Dr. Ana Aslan, în 1950. Ulterior, apare și termenul de *gerontologie* (lb. gr. *gerontos* = bătrân + *logos* = știință), definit ca știință care studiază modificările morfologice, fiziologice, psihologice și sociale generate de procesul de îmbătrânire.

Școala românească de gerontologie deține un loc important la nivel mondial deoarece, în România, a fost înființat primul institut de geriatrie din lume (22

ianuarie 1952), având o orientare a obiectelor de activitate în trei direcții: *cercetare gerontologică clinică, experimentală și socială* (structură recomandată din 1967 și în prezent de O.M.S. ca model pentru institute similare). Din anul 1992, acest institut a fost denumit *Institutul Național de Geriatrie și Gerontologie „Ana Aslan”*. La dezvoltarea geriatriei ca știință, alături de Acad. Prof. Dr. Ana Aslan au contribuit decisiv și alți specialiști români, dintre care menționăm: *Acad. Prof. Dr. Gh. Marinescu și Acad. Prof. Dr. C.I. Parhon*.

În general, termenul *geriatrie* include pacienții cu vârsta peste 65 de ani, însă în cercetările experimentale din acest domeniu și literatura de

specialitate se utilizează sistemul de clasificare adoptat de Biroul Recensământului SUA (B.R. SUA) prezentat în tabelul 1.

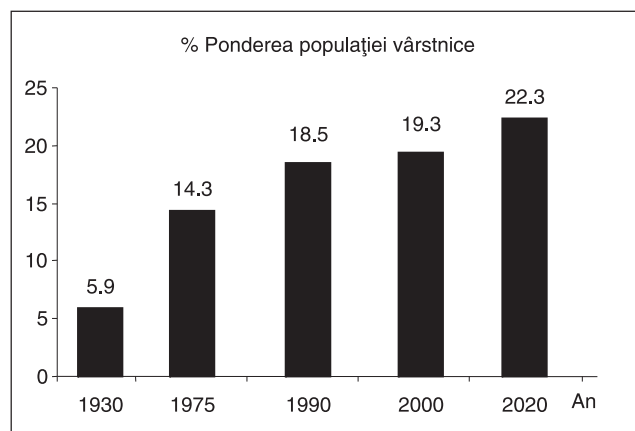
**Tabelul 1**

*Sistemul de clasificare a vârstei a treia, conform B.R. SUA (1)*

Vârsta (ani)	Categoria
65-74	Vârsta a treia – perioada de vârstnic ( <i>young-old</i> )
75-84	Vârsta a treia – perioada de bătrân ( <i>middle-old</i> )
85	Vârsta a treia – perioada de longeviv ( <i>old-old</i> )

În ultimele decenii, la nivel global, s-a constatat o creștere a duratei medii de viață, fenomen însoțit de creșterea numărului de persoane vârstnice, aspect demografic cunoscut sub numele de *îmbătrânirea populației*.

Prognozele demografice ale României arată faptul că și noi ne încadrăm în această direcție, apreciind că ponderea persoanelor de vârsta a treia va fi de aproximativ 22% în 2020 (2) (fig. 1.)


**Figura 1**

*Evoluția demografică a populației de vârsta a treia în România*

### Modificări fiziologice determinate de înaintarea în vârstă

Medicii au observat că pacienții vârstnici răspund diferit la terapia cu medicamente față de pacienții mai tineri. Odată cu înaintarea în vârstă, există o descreștere în capacitatea mecanismelor homeostatice de a răspunde la modificările fiziologice legate de vârsta înaintată (tabelul 2) (3). Această situație predispune persoanele vârstnice la diferite boli.

Modificările fiziologice ce apar odată cu înaintarea în etate cauzează schimbări în farmacocinetica și farmacodinamica medicamentelor administrate la această categorie de bolnavi.

**Tabelul 2**

*Modificări fiziologice legate de vârsta înaintată*

Organ/sistem	Modificări
Caracteristici corporale	↓ masa musculară ↑ țesutul adipos ↓ cantitatea de apă tisulară
Cardiovascular	↓ debitul cardiac ↓ răspunsul la stres (diminuarea răspunsului β)
SNC	↓ viteza conducției periferice ↓ greutatea și volumul creierului
Endocrin	↓ secreția hormonală – gonadică (menopauza) ↑ incidența diabetului, atrofia tiroidei
Gastrointestinal	↓ secrețiile ↓ viteza de golire a stomacului ↓ ritmul timpului de tranzit intestinal ↓ volumul ficatului și al fluxului sanguin hepatic
Genitourinar	atrofie vaginală, apariția incontinenței urinare
Imun	↓ imunitatea
Pulmonar	↓ elasticitatea, complianța toracică ↓ suprafața alveolară
Renal	↓ nefronii ↓ clearance-ul creatininei ↓ fluxul sangvin renal ↓ viteza filtrării glomerulare
Schimbări senzoriale	↓ acomodarea cristalinului ↓ acuitatea acustică
Scheletic	↓ masa osoasă a scheletului
Piele și fanere	↓ scade hidratarea pielii ↓ grosimea dermului ↓ sinteza keratinei fanerelor

Legendă: ↑ = crește; ↓ = scade.

Modificările organice de ordin farmacocinetic apărute la vârstnici influențează semnificativ absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentelor (tabelul 3) (4).

Totuși, practic este dificil să se prevadă cum vârsta înaintată poate afecta stabilirea dozei.

Deși în literatura de specialitate sunt prezentate rezultatele unor studii asupra modificărilor farmacodinamice la pacienții vârstnici, totuși acestea nu sunt în aceeași măsură cercetate și definite ca modificările farmacocinetice.

Variațiile farmacodinamice se referă la modificările ce apar în răspunsul la o medicație aplicată, ca urmare a mecanismelor implicate: modificări ale densității receptorilor; schimbări ale afinității receptorilor și ale caracteristicilor lor; alterări postreceptor (schimbări în transducția semnalului de cuplare sau amplificare); scăderea sensibilității receptorilor; alterarea răspunsului „feed-back“ negativ; schimbări intrinseci ale țesuturilor țintă (5).

Alterările funcției homeostatice pot conduce la diminuarea rezultatelor sau la efecte adverse, dacă

**Tabelul 3**
*Schimbări ale proceselor farmacocinetice la persoanele vârstnice*

Proces	Schimbări	Efecte
Absorbție	↓ fluxul sanguin intestinal ↓ secreția gastrică ↓ absorbția prin transport activ ↓ viteza de golire a stomacului	↓ viteza de absorbție
Distribuție	↓ fluxul cardiac ↑ greutatea corporală ↓ concentrația albuminei serice	↓ volumul de distribuție a s.m. hidrosolubile ↑ volumul de distribuție a s.m. liposolubile ↑ volumul de distribuție a s.m. legate de proteine
Metabolism	↓ fluxul sangvin hepatic ↓ mărimea ficatului ↓ faza I – metabolică ↑ incidența disfuncției hepatice	↑ t 1/2 a substanței medicamentoase metabolizate hepatic
Eliminare	↓ fluxul sangvin renal ↓ viteza de filtrare glomerulară ↓ secreția tubulară renală activă ↓ funcția nefronilor	↑ t 1/2 a substanței medicamentoase excretate renal

Legendă: ↓ = scade; ↑ = crește; s.m. = substanță medicamentoasă

aceste schimbări nu sunt luate în considerație atunci când sunt prescrise medicamente la pacienții vârstnici (tabelul 4) (6).

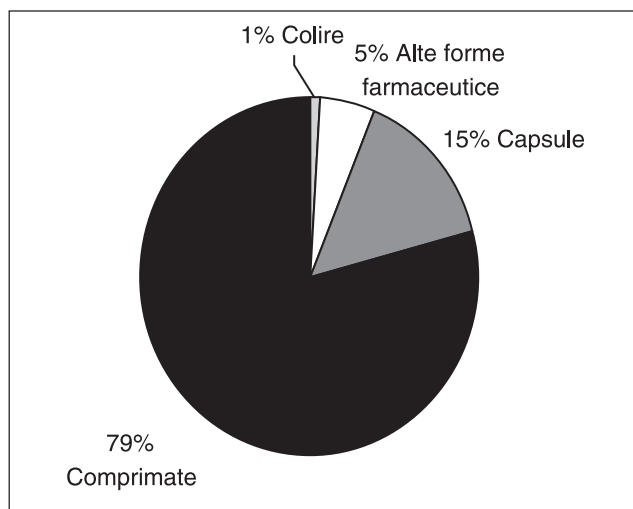
**Tabelul 4**
*Mecanismele homeostatice perturbate la vârstnici*

Funcția alterată	Mecanism	Exemple de medicamente
Anticoagularea	Producția scăzută hepatică a factorului de coagulare	Anticoagulante Trombolitice
Aritmii	Hipersensibilitate cardiacă	Medicația antiaritmică
Funcția cognitivă principală	Transmisia colinergică centrală Pierderea neuronală ↓ răspunsului receptorilor	Anticolinergice centrale Stimulente β-agoniste
Ortostatism	Răspunsul β-circulator (nu tahicardie) Schimbări la nivelul căilor vasculare Schimbări în independența funcțională a sistemului nervos Reglarea slabă a receptorilor	Medicația hipotensoare Antidepresive triciclice Antipsihotice Diuretice
Controlul postural	↓ receptorii D <sub>2</sub> în corpul striat ↑ riscul de clătinare (dezechilibrare)	Sedative hipnotice
Dischinezia tardivă	Scade sinteza de dopamină neuronală	Antipsihoticele tradiționale Terapia antipsihotică de durată
Termoreglare	Slăbirea mecanismelor de termoreglare: ↓ tremurul ↓ viteza de metabolizare ↓ vasoconstricția ↓ răspunsul la sete ↓ conștientizarea temperaturii	Medicațiile ce afectează activitatea musculară, mobilitatea, starea de conștiență, mecanismele vasoconstrictoare. Medicația SNC fenotiazine, barbiturice, benzodiazepine, antidepresive triciclice, narcotice, alcool
Funcția musculară	Perturbări vizuale (răspuns pupilar autonom) Instabilitatea vezicii urinare ↓ motilitatea intestinală	Medicația anticolinergică

Legendă: ↓ = scade; ↑ = crește;

## Forme farmaceutice administrate în medicația geriatrică

Pacientul vârstnic își poate administra orice formă farmaceutică, neexistând o contraindicație bazată în exclusivitate pe vârstă. Se apreciază că formele farmaceutice administrate pe cale orală ocupă ponderea cea mai mare în medicația geriatrică, deși în funcție de patologia pacientului se pot utiliza și alte forme farmaceutice administrate pe căi specifice: aerosoli, picături oftalmice, STT-uri, preparate parenterale și dispozitive invazive (fig. 2.).



**Figura 2**

*Formele farmaceutice utilizate în medicația geriatrică (7)*

**I. Formele farmaceutice orale** includ următoarele categorii:

- comprimatele masticabile, bucale și sublinguale;
- comprimate filmate;
- comprimate efervescente;
- comprimate orodispersabile;
- comprimate Tiltab;
- capsule;
- granule;
- preparate orale lichide (soluții și suspensii).

**1. Comprimatele masticabile** – sunt recomandate cu prudență pacienților vârstnici datorită diminuării capacității de masticare a acestora (musculatura slăbită, afecțiuni dentare etc.) precum și apariției fenomenului de xerostomie (starea de uscăciune a cavității bucale).

**2. Comprimate sublinguale și bucale** – sunt folosite frecvent în medicația aparatului cardiovascular (ex. nitroglicerina sau izosorbid etc.). Uneori, xerostomia sau unele afecțiuni psihice reduc gradul de cooperare a pacientului scăzând astfel complianța pentru acest tip de comprimate. În plus, există date

în literatura de specialitate care semnalează modificări ale biodisponibilității la pacienții vârstnici.

**3. Comprimate filmate** (acoperite) cu film gastro sau enterosolubil – reprezintă o categorie de comprimate bine acceptate în medicația geriatrică. Studiile, care au avut ca obiectiv evaluarea tranzitului esofagian al formelor farmaceutice, au evidențiat faptul că acest tip de comprimate prezintă un risc minim de a adera la mucoasa esofagiană comparativ cu alte forme farmaceutice solide orale. Mult utilizate sunt comprimatele ovale (numite „caplete“), care se înghit mai ușor (fig. 3).



**Figura 3**

*Comprimate filmate gastro sau enterosolubile*

**4. Comprimate efervescente** – conferă o serie de avantaje de ordin biofarmaceutic fiind caracterizate de o biodisponibilitate optimă și complianță crescută la pacient. Formularea acestui tip de comprimate permite folosirea edulcoranților sintetici, ceea ce le recomandă și pacienților cu diabet. Totodată, prin modul de administrare caracteristic se poate asigura și hidratarea organismului.

Principalul dezavantaj constă în tehnologia de condiționare relativ costisitoare (flacoane care asigură condițiile „ferit de umiditate“, uneori greu de deschis) precum și în aportul crescut de ioni de Na<sup>+</sup>, ceea ce determină să fie contraindicate pacienților cu afecțiuni cardiovasculare.

**5. Comprimate orodispersabile** – sunt forme farmaceutice moderne care se administrează prin dezagregare și/sau dizolvare rapidă în saliva prezentă la nivelul cavității bucale. Tehnologia de preparare este costisitoare comparativ cu cea a comprimatelor convenționale. Cu toate acestea, din anul 1970 când a apărut primul tip de comprimate orodispersabile „Zydis“ și până în prezent, au fost standardizate mai multe tehnologii de fabricare, prezentate în tabelul 5.

Avantajele terapeutice ale acestui tip de comprimate: biodisponibilitate mare, administrare facilă, complianță bună etc., au condus la formularea și prepararea unui număr mare de substanțe active, din



Tabelul 5

Tehnologii de obținere a comprimatelor orodispersabile

Denumire tehnologie	Compania dezvoltatoare	Principiul de preparare
<i>Durasolv, Orasolv</i>	CIMA Labs Inc.	Comprimare directă
<i>Flash Tab</i>	Ethyparm	Microparticule comprimate
<i>Wow Tab</i>	Yamanouchi Pharma	Topire - Comprimare
<i>Zydis</i>	R. P. Scherer Inc.	Liofilizare
<i>Ziplets</i>	Eurand	Topire
<i>Fast Melt</i>	Elan Corp.	Topire
<i>Quicksolv</i>	Janseen Inc.	Liofilizare
<i>Lyoc</i>	Farmlyoc	Liofilizare
<i>Rapidtab</i>	Schwarz	Comprimare directă

diverse clase farmacologice, sub forma comprimatelor orodispersabile.

**6. Comprimate Tiltab** – au fost dezvoltate de firmele Smith-Kline și French Laboratories Ltd. Acest tip de comprimate răspunde nevoilor pacienților vârstnici cu dexteritate insuficientă, având o formă neregulată sunt ușor de manevrat, identificat și de diferențiat (fig. 4).

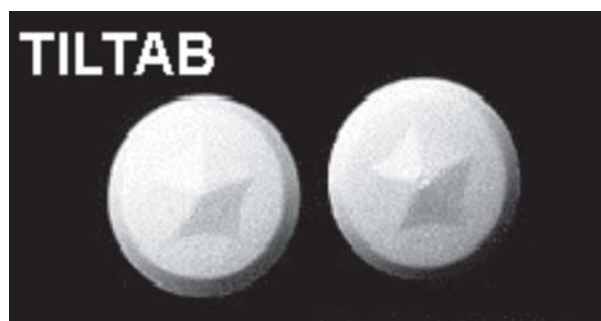


Figura 4  
Comprimate TILTAB

**7. Capsule gelatinoase moi sau tari** reprezintă o formă farmaceutică de rezervă în medicația geriatrică deoarece s-a constatat că există un risc mare de aderare la mucoasa esofagiană în cazul pacienților care suferă de xerostomie și au dificultăți de deglutiție. Acest fenomen poate determina ulceratii esofagiene la administrarea substanțelor cu potențial ulcerogen (de ex. tetraciclinele, aspirina și alte AINS).

**8. Granule** – sunt caracterizate de o bună complianță în medicația geriatrică. Modul de administrare (dispersate într-o cantitate apreciabilă de lichid) asigură o ingestie ușoară, cu influențe minime ale vitezei de golire asupra biodisponibilității substanțelor active. Singurul dezavantaj constă în posibilele deficiențe de dexteritate manuală la unii pacienți, ceea ce poate genera o dozare inexactă la administrarea granulelor condiționate multi-doză.

**9. Preparate orale lichide** (soluții și suspensii) – deși sunt caracterizate de cea mai bună biodisponibilitate, administrarea soluțiilor și suspensiilor ridică o serie de probleme la pacienții în vârstă, dintre care

menționăm: *modul de condiționare multi-doză* creează dificultăți la dozarea și administrarea unui astfel de preparat în cazul pacienților cu deficiențe de vedere și dexteritate (tremor, artroză, afecțiuni neurologice etc.); în cazul *suspensiilor, uneori specificația „A se agita înainte de întrebuințare!”* nu este luată în considerare, ceea ce duce la sub- sau supradozare. Deși odată cu înaintarea în vârstă numărul mugurilor gustativi scade, pragurile pentru anumite gusturi nu sunt afectate. În consecință, o atenție deosebită în formularea preparatelor orale lichide trebuie acordată substanțelor auxiliare cu rol edulcorant și aromatizat care vor asigura o complianță optimă (8-10).

**II. Sistemele terapeutice transdermice** prezintă o administrare comodă, ceea ce le asigură o complianță mare în cadrul medicației geriatrică. Deoarece pacienții vârstnici prezintă o scădere a absorbției transdermice, în prezent cuantificarea biodisponibilității transcutanate constituie un subiect de actualitate în cercetarea medico-farmaceutică. La administrarea STT-urilor trebuie respectate indicațiile privind categoria de vârstă și modul corect de aplicare (post-auricular, piept, braț, abdomen etc.).

**III. Preparatele parenterale și dispozitive invazive** sunt administrate de un personal calificat și au avantajul eliberării substanței medicamentoase direct în fluxul sangvin sau la locul de acțiune. Totuși, această categorie de forme farmaceutice prezintă o serie de dezavantaje, dintre care menționăm: proces de fabricație complex și costisitor datorită condițiilor de clasă (sterilitate), nu sunt recomandate pentru tratamentul ambulatoriu, personal calificat pentru administrare, disconfort pentru pacient din cauza modului traumatizant prin injectare și risc de infecție. (11)

**IV. Aerosolii** – tulburările pulmonare cronice obstructive și astmul sunt afecțiuni frecvente ale populației vârstnice. Tratamentul utilizat în aceste

situații sunt aerosolii, sub formă de diverse dispozitive: turbohalere, diskhalere, nebulizatoare, inhalatoare cu doze contorizate (M.D.I. – engl. Metered Dose Inhalers) și alte tipuri (Tabelul 6).

Pentru utilizarea acestor dispozitive este necesară o vedere bună, o coordonare mână-ochi, pentru declanșarea eliberării substanței medicamentoase și o bună cunoaștere a funcționării dispozitivelor.

Pentru afecțiuni cum ar fi: poliartrita, tulburările neurologice, declinul cognitiv, unii vârstnici prezintă dificultăți în utilizarea dispozitivelor de inhalare. De aceea, este necesară o continuă consiliere și educație a vârstnicilor privind utilizarea dispozitivelor pentru aerosoli (12).

**V. Picăturile oftalmice** sunt frecvent utilizate de pacienții vârstnici în tratamentul xeroftalmiei, prin administrarea produselor înlocuitoare de lacrimi – „lacrimi artificiale“. Administrarea colirelor este dificilă din cauza unor afecțiuni specifice vârstei: mobilitate scăzută la nivelul articulațiilor mâinilor, spondiloza cervicală care împiedică flectarea gâtului pe ceafă și inadaptabilitatea mișcărilor degetelor fac dificilă expulzarea picăturilor din flacon, chiar și în cazul oftiolelor.

### Probleme de management în medicația geriatrică

*Aderență/Complianță* – sunt noțiuni utilizate în terminologia de specialitate pentru a defini gradul de acceptabilitate a medicației. În cadrul medicației geriatrice, neacceptarea medicației este denumită modern non-aderență, fenomen cu o frecvență mare (25-50%) în rândul populației vârstnice.

Cauzele non-aderenței pot fi următoarele: regim de medicație dificil raportat la modul de viață al pacientului, apariția efectelor secundare nedorite, dificultăți de mobilitate, slăbirea funcțiilor: cognitive, vizuale sau fizice, cât și costul mare al medicației.

În scopul creșterii complianței în medicația geriatrică se recomandă diferite metode de facilitare a administrării medicamentelor: utilizarea dispozitivelor de avertizare a orei; condiționarea în blistere inscripționate cu orarul de administrare; evitarea administrării comprimatelor ce pot fi divizate „secabile“ la pacienții cu afecțiuni musculare sau osoase (de ex. artroză). De asemenea, pentru design-ul etichetelor sunt prevăzute o serie de sugestii: evitarea culorilor pastelate, relativ greu de distins; utilizarea suprafețelor mate pentru a scădea strălucirea; scrierea în culori deschise pe fond negru, mult mai vizibilă decât culoarea neagră pe fond deschis; inscripționarea cu fonturi mari.

Experiența terapeutică a demonstrat că pacienții în vârstă au o medicație cronică multiplă, cu un program de administrare complicat greu de respectat.

Din acest motiv s-au creat diferite sisteme de condiționare a medicamentelor prescrise pe diferite intervale (zi, săptămână). Cele mai uzuale sunt ambalajele numite „*Dosett trays*“, care asigură foto-protecție și sunt prevăzute cu carduri de memorare, „*Calendar-Paks*“, „*Patient Med Paks*“ și „*Careousel*“ (fig. 5), acesta din urmă fiind prevăzut cu ceas programabil și sistem acustic de atenționare.

*Polifarmacia* – reprezintă administrarea concomitentă sau la intervale scurte de timp a mai multor medicamente, problemă cu incidență crescută în

**Tabelul 6**

*Tipuri de dispozitive de inhalare cu pulbere uscată*

Denumirea dispozitivului	Firma producătoare	Dozare-condiționare	Sursă de energie
<i>Aerohaler</i>	Abbot	Uni-doză (cartuș)	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Spinhaler</i>	Fisons	Uni-doză (capsule gelatinoase tari)	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Rotahaler</i>	Glaxo	Uni-doză (capsule gelatinoase tari)	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Turbohaler</i>	Astra-Zeneca	Rezervor	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Diskhaler</i>	Glaxo	Blistere multi-doze	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Inhalator</i>	Boehringer	Uni-doză (capsule gelatinoase tari)	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Easyhaler</i>	Orion	Rezervor cu pulbere	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Clickhaler</i>	Ml. Labs., Innovata Biomed	Rezervor cu pulbere	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Diskus</i>	Glaxo	Blistere multi-doze	Mecanică – fluxul inspirator al pacientului
<i>Aer*</i>	Alkermens, Aradigm	Multi-doze (blister cu lichid)	Mecanică – independentă de inspiratorul pacientului

\*Dispozitiv în probe clinice, încă nu este disponibil în farmacii


**Figura 5**

*Sistem de condiționare tip „Carousel“*

medicația geriatrică generată de numărul mare de afecțiuni caracteristice vârstei a treia. Aceasta poate fi cauza unor interacțiuni medicamentoase cu efecte adverse pentru pacient. În literatură există indicații cu privire la medicația inadecvată pentru tratamentul ambulatoriu al vârstnicilor, cât și dozele recomandate, pentru a se evita un tratament insuficient sau inadecvat. Se recomandă folosirea de către farmaciști și pacienți a ambalajelor menționate anterior (13).

#### BIBLIOGRAFIE

1. **Madox GI** – The Encyclopedia of Aging, ed, Springer Publishing New York, 1987: 356-370;
2. <http://www.insse.ro/cms/index.ro.do>;
3. **Danish M, Kottke MK** – Pediatric and geriatric aspects of pharmaceuticals, in: Banker GS, Rhodes CT – Modern pharmaceuticals, ed. M. Dekker Inc., New York, 2002: 809-842;
4. **Abrams WB, Beers MH, Berkow R** – The Merk Manual of Feriatrics, 3<sup>rd</sup> ed., Merc & Co Inc.: Whitehouse Station, New Jersey 2000: 652-680;
5. **Delafuente JC, Stewart R** – Therapeutics in the Elderly, 3<sup>rd</sup> ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 2000: 101-110;
6. **Wiens C, Borjenc CA** – Geriatric dosing and dosage forms, in: Swarbric J., Boylan JC.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3<sup>rd</sup> ed., Ed. M. Dekker Inc., New York, 2002: 1905-1924;
7. **Beers MH** – Explicit Criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly, *Arch. Intern. Med.* 157, 1998: 1531-1536;
8. **Shelton PS, Fritsch M, Scott MA** – Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures, *Drug Aging* 16 (6), 2000: 437-450;
9. **Semla T, Breizer J, Highee M** – Geriatric Dosage Handbook, 6<sup>th</sup> ed., American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 2000: 359-380;
10. **Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM, Ogle SJ** – The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly, *Drugs Aging*, 1999, 14 (2): 141-152;
11. **Thwaites JH** – Practical aspects of drug treatment in elderly patients with mobility problems, *Drugs Aging* 1999, 14 (2): 105-114;
12. **Gray SL, et. al** – Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch. Intern. Med.* 1996, 156: 984-988;
13. **Veehof LJJ, Stewart RE, Meyboom de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM** – Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general

## ABORDĂRI MODERNE ÎN ELIBERAREA DERMICĂ ȘI TRANSDERMICĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

**Prof. Dr. Farm. Victoria Hîrjău, Prof. Dr. Farm. Dumitru Lupuliasa**  
*Facultatea de Farmacie, U.M.F. „Carol Davila“, București*

### 1. Introducere

Aplicarea cutanată a diverse formulări medicamentoase este o practică veche de mii de ani.

Pielea este cel mai mare organ al corpului uman (are o greutate totală de circa 3 kg și o suprafață de 1,5-2,0 m<sup>2</sup>), fiind un excelent loc de administrare a

### Concluzii

Datele prezentate relevă importanța și complexitatea problemelor care ar putea apărea ca urmare a unei cunoașteri insuficiente a schimbărilor fiziologice determinate de înaintarea în vârstă și care trebuie luate în considerație pentru prescrierea unei medicații adecvate. De asemenea, se impune optimizarea formelor farmaceutice de administrare cât și optimizarea dozelor de substanță activă prin studii de farmacocinetică și biodisponibilitate specifice acestora.

Pacienții în vârstă reprezintă un segment de populație cu o patologie multiplă care necesită diverse servicii medicale și nu în ultimul rând sociale. În acest context considerăm că este necesară informarea personalului medical și farmaceutic asupra problemelor complexe referitoare la medicația geriatrică. Farmacistul alături de medic au un rol esențial în succesul asistenței medicale geriatrice. Creșterea demografică a populației în vârstă poate conduce la apariția unei noi specializări postuniversitare numită gerontofarmacie.

medicamentelor. Din acest motiv, transportul substanțelor medicamentoase prin piele a fost în mod repetat luat în considerare, atât în scopul obținerii unei acțiuni locale, de obicei de scurtă durată, la nivelul variatelor straturi ale pielii, cât și pentru administrarea unor substanțe active cu acțiune generală (sistemică).

Cele mai multe substanțe medicamentoase prezintă o penetrație slabă prin pielea intactă, aceasta constituind una dintre cele mai bune bariere biologice datorită proprietăților sale structurale, biochimice și fiziologice.

Cercetări recente în biologia moleculară au condus la înțelegerea mai profundă a proceselor implicate în penetrația cutanată și a modificat semnificativ unele concepte privind homeostazia pielii și tratamentul afecțiunilor sale.

Aceste cercetări, împreună cu progresele din domeniile tehnologiei, biotehnologiei și nanotehnologiei, au stimulat încercările de a găsi noi abordări terapeutice și noi mijloace de eliberare și transport care să îmbunătățească penetrația prin piele a substanțelor medicamentoase, în scopul maximizării eficienței terapeutice a acestora.

Un prim pas l-a reprezentat apariția la sfârșitul anilor '70 a sistemelor terapeutice transdermice, acestea cunoscând ulterior o dezvoltare extraordinară. Sistemele terapeutice transdermice au deschis perspectiva administrării unor substanțe medicamentoase folosite în tratamente de lungă durată (vasodilatatoare din clasa nitroderivaților, hormoni sexuali, unele antihipertensive etc.).

În același scop au fost investigate diverse strategii de intensificare a eliberării dermice și transdermice, vizând:

- modificarea reversibilă, respectiv permeabilizarea pielii prin hidratare, prin utilizarea de promotori chimici de absorbție, prin electrotransport (iontoforeza) sau sonoporație,
- traversarea stratului cornos prin intermediul unor transportori coloidali (lipozomi și transferozomi) sau prin utilizarea unor rețele de microace sau a jeturilor de particule solide de mare viteză,
- îndepărtarea (ablația) stratului cornos prin intermediul tehnologiei laser controlate sau prin aplicarea dermabraziunii, folosirea de benzi adezive etc.

În continuare se vor trece în revistă unele dintre aceste formulări, sisteme și tehnologii de eliberare a substanțelor medicamentoase cercetate intensiv și prezentate în literatura de specialitate.

## 2. Pielea – barieră cutanată

Pielea reprezintă perimetrul defensiv al organismului care protejează structura internă a corpului de mediul extern, ostil prin poluare, căldură, umiditate și radiație.

Totodată, pielea limitează pasajul substanțelor chimice în și din organism, stabilizează presiunea

sanguină și temperatura corporală, mediază senzațiile de cald, rece, atingere și durere, exprimă anumite emoții (prin paloare sau înroșire).

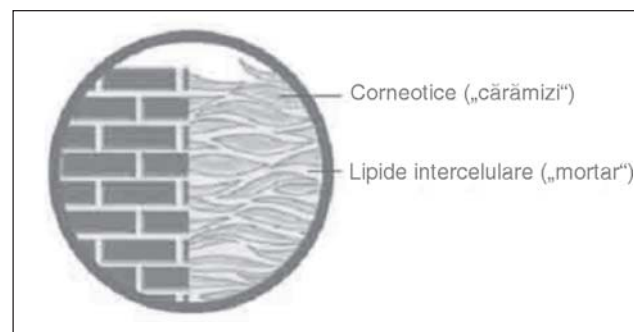
Stratul cornos este o membrană unică, de numai 15-20 mm grosime, dar care se comportă ca o excepțională barieră chimică ce limitează, cu mici excepții, accesul xenobioticelor și previne pierderea excesivă a apei din organism.

Practic, este constituit din celule moarte (corneocite, mai exact cheratinocite) dispuse neregulat, umplute cu o matriță de cheratină, o scleroproteină capabilă să se hidrateze.

Spațiile intercelulare sinuoase dintre corneocite sunt umplute cu un mediu complex lipidic, format în principal din ceramide, acizi grași liberi și colesterol, care sigilează imperfect aceste canale. Atât cheratina, cât și lipidele intercelulare se formează prin sinteză internă, pe măsura transformării celulelor bazale ale epidermului în cheratinocite.

Lipidele intercelulare sunt structurate în rețele bistratificate ordonate, prezentând regiuni polare (la grupul terminal polar) și apolare (la nivelul lanțului hidrocarbonat).

Având această configurație și compoziție, stratul cornos este comparat cu un zid în care corneocitele sunt asimilate unor cărămizi încrustate în mortar, adică în lipidele intercelulare.



**Figura 1**

*Reprezentarea schematică a stratului cornos*

Prin urmare, o substanță medicamentoasă ce urmează să difuzeze prin piele are de traversat în mod secvențial o serie de domenii lipofile și hidrofile pentru a ajunge la locul de acțiune.

De aceea, pentru penetrația cutanată pe lângă proprietățile barieră ale pielii, o importanță semnificativă o au caracteristicile fizico-chimice ale substanței active.

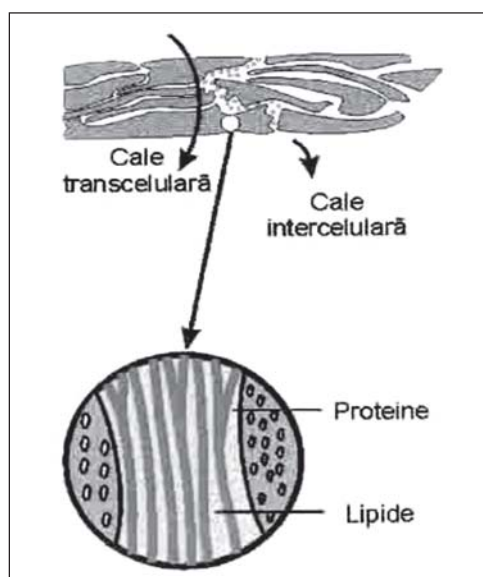
## 3. Căi de penetrație cutanată

Modalitatea prin care substanțele active străbat stratul cornos este încă în discuție, dar se recunoaște că există două căi potențiale de penetrație:

- calea transepidermică
  - prin porii din membrana corneocitelor și
  - prin spațiile intercelulare
- calea transglandulară
  - pe la nivelul anexelor cutanate: foliculii pilo-sebacei și glandele sudoripare.

Principala cale este reprezentată de spațiile intercelulare, calea transglandulară fiind considerată o rută secundară, deoarece atât suprafața, cât și volumul anexelor cutanate sunt ne semnificative în raport cu cele ale stratului cornos.

Transportul pe aceste căi are loc printr-un proces de difuziune liberă (transport pasiv), pe seama gradientului de concentrație existent între mediul donor, respectiv platforma de eliberare (formularea farmaceutică) și mediul receptor, reprezentat de piele.



**Figura 2**

Reprezentarea schematică a căilor de penetrație cutanată

După depășirea stratului cornos, difuziunea substanței active prin celelalte straturi ale epidermei este mai puțin dificilă, în principal datorită permeabilității mai mari a spațiilor intercelulare. Trecerea prin membrana bazală a epidermei, prin joncțiunea dermo-epidermică în țesutul dermic, este relativ facilă, substanța activă ajungând astfel până la nivelul capilarelor dermice, unde este preluată prin difuziune.

În cazul unor substanțe active intervin o serie de fenomene care complică și mai mult absorbția prin piele. Acestea constau în:

Mecanisme de transport activ al substanțelor medicamentoase:

- interacția cu componente din piele
  - în stratul cornos: fotoprotectoare, griseofulvina, hexaclorofen, corticosteroizi (fluocinolon, betametazon, hidrocortizon);

- în derm: testosteron, estradiol.
- acumularea în piele (efect rezervor)
  - în derm și hipoderm: testosteron, estradiol, escina;
- activarea in vivo
  - prodroguri;
- metabolizarea în piele.

#### 4. Caracteristicile eliberării dermice și transdermice

Majoritatea substanțelor medicamentoase aplicate pe piele sunt formulate în preparate cu eliberare dermică semisolide, lichide, solide sau sub formă de aerosoli. Acestea sunt destinate unei acțiuni locale, vizând următoarele „ținte”: suprafața pielii, stratul cornos, epidermul viabil, dermul superior, anexele cutanate. Prin intermediul lor se urmărește: refacerea funcției barieră a stratului cornos, dirijarea ingredientului activ spre țesuturile vii ale pielii, tratamentul anexelor cutanate, acțiune regională la nivelul mușchilor sau articulațiilor.

Un număr restrâns de substanțe active, formulate ca sisteme terapeutice transdermice și aplicate pe piele este destinat preluării acestora în circulația sistemică, în vederea realizării unui efect general (eliberare transdermică).

Între caracteristicile eliberării dermice și transdermice există o serie de asemănări și deosebiri, rezumate mai jos.

##### *Eliberarea dermică*

*Organul-țintă* este pielea lezată sau afectată de diverse stări patologice.

*Proprietățile de barieră* ale pielii sunt slăbite, de aceea preparatele dermice sunt folosite pentru a restabili starea normală a pielii.

*Preluarea substanței medicamentoase în fluxul sanguin* este nedorită, deși într-o oarecare măsură este posibilă din cauza afectării proprietăților barieră ale pielii.

*Penetrația substanței medicamentoase* devine tot mai dificilă odată cu însănătoșirea pielii, pe parcursul tratamentului ajungându-se la cantități tot mai mici de substanță medicamentoasă absorbită.

Tratamentul presupune *aplicarea repetată și frecventă* a preparatului.

##### *Eliberarea transdermică*

*Organul-țintă* este pielea intactă, sănătoasă.

*Proprietățile de barieră* ale pielii nu sunt afectate.

*Preluarea substanței active* în circulația sistemică este o precondiție.

Se utilizează *substanțe foarte active farmacologic*, cantitățile maxime zilnice care pot fi absorbite percutanat fiind de ordinul câtorva miligrame.

Substanțele active potente pot prezenta un *potențial toxic* pentru piele, adică pot fi iritante sau sensibilizante.

Preparatele având acest tip de eliberare au o *frecvență redusă de administrare și o eliberare controlată a substanței active* (cinetică de ordinul zero).

Luând în considerare proprietățile de barieră ale stratului cornos și obiectivele eliberării la nivel dermic sau transdermic a ingredientelor farmaceutice active, acestea trebuie să prezinte anumite proprietăți fizico-chimice care să favorizeze absorbția, redate sumar în tabelul de mai jos.

### 5. Strategii de îmbunătățire a penetrației cutanate

Succesele înregistrate prin utilizarea sistemelor terapeutice transdermice au impulsat investigația și dezvoltarea și a altor strategii de îmbunătățire a penetrației cutanate, în ideea de a depăși problemele de absorbție ridicate de impermeabilitatea pileii. Acestea au vizat:

- permeabilizarea (modificarea) temporară a stratului cornos,
- îmbunătățirea transportului prin stratul cornos
- îndepărtarea (ablația) acestuia.

#### *Sisteme terapeutice transdermice*

Sistemele terapeutice transdermice, cunoscute și sub denumirea de plasturi transdermici, reprezintă unele dintre cele mai inovative sisteme de eliberare transdermică a substanțelor medicamentoase.

Primul sistem terapeutic transdermic (STT) a fost introdus în terapie în 1979, sub denumirea de TansdermScop® (Ciba). De atunci, numărul de plasturi transdermici disponibili pe piața farmaceutică a crescut, iar cel al substanțelor „candidate” și al STT-urilor aflate în diverse stadii de cercetare și dezvoltare este în continuă creștere.

În Farmacopeea Română ediția a X-a, Supliment 2004, (Ph. Eur.) este oficializată pentru prima dată o monografie generală privind sistemele terapeutice transdermice, cu titlul „Emplastra transcutanea”.

Designul STT-urilor variază în funcție de cerințele de eliberare a substanței medicamentoase, precum și de solubilitatea și stabilitatea acesteia și a excipienților.

Indiferent de design, un STT are următoarele *elemente componente*:

- *un suport extern*, care protejează și susține preparatul și asigură fixarea lui pe piele, reprezentat de o membrană semipermeabilă

față de substanța activă și impermeabilă față de apă;

- *preparatul cu substanță medicamentoasă* care poate fi formulat ca:

- *matriță* (sistem monolitic) sau
- *sistem rezervor* (sistem cu membrană).

Acesta reprezintă componentul esențial și constituie elementul de control al cedării substanței active.

- *o folie de protecție* ce acoperă suprafața de eliberare a substanței medicamentoase și care se îndepărtează înainte de aplicarea pe piele a STT-ului.

STT-urile sunt astfel concepute încât cedează controlat substanța activă, conform unor cinetici de ordinul zero, pe o perioadă de timp prestabilită și prelungită.

Sistemele terapeutice transdermice prezintă o serie de *avantaje și dezavantaje*.

#### *Avantajele sistemelor terapeutice transdermice:*

- asigură un efect extins cu o singură doză,
- asigură continuitatea aportului de substanță medicamentoasă, analog perfuzării i.v.,
- evită efectul primului pasaj hepatic,
- reduc efectele adverse,
- reduc frecvența administrării,
- permit auto-administrarea,
- cresc complianța pacientului,
- permit întreruperea bruscă a tratamentului prin îndepărtarea imediată a plasturelui, în cazul apariției unor efecte toxice.

#### *Dezavantajele sistemelor terapeutice transdermice*

- alergii la adezivi,
- iritație locală, de aceea este necesară alternarea locului de aplicare;
- potențial de abuz sau utilizare greșită,
- eliberarea este influențată de temperatură,
- necesită substanțe active potente, cu proprietăți fizico-chimice adecvate absorbției percutanate.

### 6. Modificarea (permeabilizarea) stratului cornos

Modificarea stratului cornos, respectiv permeabilizarea sa se poate realiza prin diverse metode chimice (hidratare, utilizare de promotori chimici de absorbție sau de solvenți) sau metode fizice (iontoforeză și sonoporație).

#### *Hidratarea stratului cornos*

Prin hidratarea stratului cornos are loc desfacerea structurii compacte a acestuia, rezultând creșterea vitezei de penetrație.

Apa are cel mai bun efect de hidratare a pielii, dar în același scop se pot folosi agenți hidratanți, filme ocluzive, unguente hidrofoabe și STT-urile.

#### *Promotori chimici de absorbție*

Promotorii chimici de absorbție sunt compuși capabili să scadă temporar proprietățile barieră ale stratului cornos. Mecanismele de acțiune ale promotorilor conțin în:

- interacția cu structura lipidică intercelulară pe care o dezorganizează și prin formarea de microcavități (în cazul solvenților).
- modificarea proteinelor, deschizând structura compactă și densă a stratului cornos, căruia îi măresc permeabilitatea pentru substanța medicamentoasă (este cazul substanțelor tensioactive care modifică cheratina).
- promovarea partiționării substanței medicamentoase utilizând solvenți ca transportori sau co-difuzori ai acesteia.

#### *Spray-uri cu valvă dozatoare pentru eliberare transdermică*

Sistemul constă dintr-o soluție topică în care vehiculul conține un component volatil (etanol) și un component nevolatil (promotori Across®).

La aplicare pe pielea intactă, componentul volatil se evaporă (servește doar la etalarea pe piele a substanțelor medicamentoase și promotorului din formulare), iar componentul nevolatil produce fluidizarea lipidelor și creșterea difuziunii cutanate.

Promotorii Across, cu mare afinitate pentru stratul cornos, formează în acesta un depozit, de unde substanța medicamentoasă difuzează în țesuturile subiacente.

Acești promotori sunt agenți care, în mod uzual, se folosesc ca filtre solare (Padimat O și octilsalicilat).

Aceste sisteme de eliberare au avantajul de a fi neocluzive, deci mai puțin iritante. De asemenea, prezintă flexibilitate în dozaj și o fabricație mai simplă comparativ cu STT-urile.

Dintre limite se pot cita necesitatea testării adezivității și a efectului spălării (deoarece îndepărtarea ușoară de pe piele prin spălare reduce biodisponibilitatea) la autorizarea produselor.

#### *Iontoforeza (electromigrarea)*

Este o metodă fizică care utilizează curentul electric pentru transportul (dirijarea) în piele a moleculelor ionizabile.

În acest scop se utilizează un curent electric de mică intensitate, de aproximativ 0,5 mA/cm<sup>2</sup>.

Aplicarea iontoforezei necesită utilizarea unui dispozitiv iontoforetic (constând dintr-o baterie, un microprocesor de control și două compartimente electrolitice conectate la doi electrozi).

Electrodul activ care conține soluția substanței medicamentoase ionizate este plasat pe locul de tratat, iar cel pasiv – oriunde pe piele, pentru a închide circuitul electric.

Curentul electric produs induce, prin respingere electrostatică, o migrare crescută a ionilor prin piele.

Totuși, și moleculele polare neutre pot fi transportate prin intermediul fluxului conectiv al apei indus de curent, caz în care procesul este denumit **electroosmoză**.

Iontoforeza este influențată de numeroși factori de formulare sau biologici și este dominată de caracteristicile curentului electric (direct, alternativ, pulsat) și de intensitatea și durata acestuia.

De asemenea, pH-ul formulării este relevant pentru influența pe care o are asupra permeabilității țesutului de tratat, cât și asupra stării de ionizare a substanței medicamentoase, stare ce determină mobilitatea electrică a ionilor.

Tehnica iontoforetică este utilizată în prezent pentru eliberarea dexametazonei și lidocainei în tratamentul inflamațiilor acute neuromusculare și musculo-scheletale și a acidului acetic în tendinite calcificate, a salicilatelor în artrite și mialgii, a hialuronidazei în edeme, a litiului în artrită gutică etc.

S-a cercetat și posibilitatea eliberării transdermice prin iontoforeză a următoarelor substanțe active: verapamil, sotalol, fentanil, unele proteine și polipeptide. Un sistem complet integrat pentru eliberarea fentanilului, utilizat în managementul durerii acute postoperatorii, se află în studiu clinic.

Iontoforeza are dezavantajul că poate cauza căderea părului deoarece curentul electric pătrunde în special pe la nivelul foliculului pilos, ruta cea mai puțin rezistentă la acțiunea acestuia.

Un alt inconvenient este reprezentat de caracterul hibrid al dispozitivului iontoforetic care conține o componentă electronică și una medicamentoasă ce trebuie să funcționeze ca un „tot” și să satisfacă cerințele terapeutice și de utilizare.

*Iontoforeza inversă* se bazează pe același principiu al migrării moleculelor, prin care are loc extragerea lichidelor interstițiale în scop de diagnostic. De exemplu, dispozitivul Cygnus® servește la testarea glicemiei, iar sistemul Webster Sweet Inducer® se folosește pentru diagnosticarea fibrozei chistice.

#### *Sonoporația (sonoforeza)*

Este o strategie asemănătoare iontoforezei, în care transportul prin piele al substanțelor medicamentoase

este mediat prin intermediul ultrasunetelor de joasă frecvență (20 KHz).

Metoda este aplicată în fizioterapie pentru administrarea de lidocaină și hidrocortizon, dar prezintă interes și pentru eliberarea transdermică a unor molecule polare mari, precum insulina, eritropoietina,  $\alpha$  și  $\gamma$ -interferonul, vasopresina, calcitonina și LHRH.

Tehnica presupune plasarea preparatului (uzual un gel) medicamentos pe zona de tratat și masarea locului respectiv cu o sursă de ultrasunete. Acestea perturbă împachetarea lipidelor cutanate prin fluidifierea lor din cauza ridicării temperaturii și prin formarea de microcavități gazoase, facilitând transferul ingredientelor active.

Sonoforeza prezintă anumite limite:

- sonda (sursa de ultrasunete) trebuie corect plasată pentru a activa stratul cornos,
- produsul trebuie deaerată, pentru că bulele de aer dispersează încontrolabil ultrasunetele.

#### *Transportul prin stratul cornos*

Transportul prin stratul cornos reprezintă o altă strategie și se bazează pe utilizarea de

- sisteme coloidale veziculare ca transportori medicamentoși,
- rețele de microace,
- jeturi de particule de mare viteză.

#### *Lipozomi și transferozomi*

Lipozomii și transferozomii sunt sisteme veziculare coloidale constituite din fosfolipide și colesterol dispuse în bistraturi lipidice concentrice ce alternează cu compartimente apoase. Pot îngloba substanțe medicamentoase, în funcție de afinitatea acestora pentru compartimentele lipidice sau apoase.

Din punct de vedere chimic, aceste sisteme prezintă unele similarități cu membranele naturale pe care le pot străbate, motiv pentru care pot fi utilizate ca transportori medicamentoși.

Transferozomii sunt un tip special de lipozomi, pe suprafața cărora sunt greșați așa-numiții „activatori marginali” (săruri biliare sau agenți tensioactivi), capabili să deformeze bistraturile lipidice ale veziculei, astfel încât acestea se pot strecura prin porii din membranele stratului cornos (care au un diametru de 10 ori mai mic decât diametrul transferozomilor). Transferul lor prin piele are loc sub influența stresului mecanic înconjurător, și dirijați de gradientul de hidratare cutanată.

Pentru eliberarea transdermică prin intermediul transferozomilor s-au experimentat calcitonina, insulina,  $\alpha$  și  $\gamma$ -interferonul, Cu-Zn superoxidismutaza,

seralbumina și dextranul, substanțe care au fost cu succes eliberate prin piele.

#### **Rețele de microace**

Sunt obținute prin microtehnologii similare celor folosite la fabricația microcipurilor.

Se prezintă asemănător unui mic plastru portabil pe care sunt inserate sute de microace din silicon solid sau metal. Microacele pot fi acoperite cu substanță activă sau pot prezenta o scobitură care se umple cu soluția medicamentoasă de administrat.

Au caracteristici care facilitează străpungerea pielii, respectiv un vârf foarte ascuțit și o lungime de aproximativ 150 mm.

Microacele pătrund în piele la o adâncime controlată (chiar sub stratul cornos), de unde substanța medicamentoasă difuzează rapid în țesuturile mai profunde și este preluată în capilare.

Aplicarea este nedureroasă deoarece acele nu ating nociceptorii, totuși utilizarea lor este mai puțin atractivă din cauza perioadelor lungi de refacere a pielii afetate de utilizarea lor.

Utilizarea lor a fost experimentată pentru eliberarea transdermică a insulinei, heparinei, nicotinei, precum și pentru prelevarea de fluid biologic în scop de diagnostic.

#### **Jeturi de particule de mare viteză**

Prin intermediul acestei tehnologii se eliberează o doză limitată de substanță activă (aproximativ 6 mg), adecvată pentru eliberarea transdermică.

Sistemul PowderJect folosește energia unui gaz comprimat (helium) pentru a elibera și accelera transportul unor particule solide foarte fine (de 20-100 nm) sub formă de jeturi, prin stratul cornos, spre straturile inferioare ale pielii.

Sistemul este alcătuit

- dintr-un rezervor de gaz (helium comprimat),
- o casetă ce conține pudra medicamentoasă,
- două membrane de policarbonat (la extremitățile casetei); aceste membrane explodează când gazul este cedat din rezervor, ca urmare a diferenței mari de presiune ce apare de-a lungul casetei.

Viteza jetului de particule (2-3 Mach) este controlată de următorii parametri:

- configurația duzei,
- presiunea gazului
- rezistența membranei dintre rezervorul de gaz și caseta cu substanță medicamentoasă.

Sistemul a fost studiat pentru eliberarea unor vaccinuri (vaccinul hepatitei B genetice și vaccinuri ADN pentru malarie și tumori).



Dispozitivul poate fi utilizat pentru administrarea de anestezice locale (lignocaină, levobupivacaină).

### Îndepărtarea (ablația) stratului cornos

Metodele de îndepărtare a stratului cornos constau în:

- peeling chimic;

- dermabraziune (cu freza abrazivă);
- utilizarea de benzi adezive;
- utilizarea tehnologiei laser controlat;
- metoda sucțiunii.

Acese tehnici au dezavantajul de a fi mai traumatizante pentru pacient.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Asbill CS, Bumgarner GW** – in Pharmaceutical Manufacturing Handbook: production and processes, ed. by Shayne Cox Gad, John Wiley & Sons, Inc., 2008;
2. **Barry B** – Transdermal drug delivery, in Therapeutics: The Science of Dosage Form Design, ed. by Aulton M. E., Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, 1988;
3. **Barry BW** – Novel mechanisms and devices to enable succesful transdermal drug delivery, Eur. J. Pharm. Sci., 14 (2001), 101 – 114;
4. **Cevc Gregor** – Transfersomes: Innovative Transdermal Drug Carriers, in Modified Release Drug Delivery Technology, Michael J. Rothbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts (EDS), Marcel Dekker, Inc., 2003;
5. **Ding Xiang, Adam WG Alani, Joseph R Robinson** – Extended-Release and Targeted Drug, in Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins;
6. **Hodgraft Jonathan** – Dermal and transdermal Delivery in Modified Release Drug Delivery Technology, Michael J. Rothbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts (EDS), Marcel Dekker, Inc., 2003;
7. **Morgan Timothy M, Barry L Reed and Barrie C Finnin**, **Metered-Dose** – Transdermal Spray (MDTS) in Modified Release Drug Delivery Technology, Michael J. Rothbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts (EDS), Marcel Dekker, Inc., 2003;
8. **Phipps J Bradley, Rama V Padmanabhan, Wendy Young, Rod Panos, Anne E. Chester** – E-TRANS Technology in Modified Release Drug Delivery Technology, Michael J. Rothbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts (EDS), Marcel Dekker, Inc., 2003;
9. **Popovici Iuliana, D Lupuleasa** – Tehnologie Farmaceutica, vol. 2, Ed. Polirom, 2008
10. **Prausnitz Mark R** – Microfabricated Microneedles for Transdermal Drug Delivery in Modified Release Drug Delivery Technology, Michael J. Rothbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts (EDS), Marcel Dekker, Inc., 2003;
11. **Ranade Vasant V, Manfred A** – Hollinger, Drug Delivery Systems, CRC Press, 2004;
12. **Leucuta Sorin** – Tehnologie Farmaceutica Industriala, Ed. Dacia, 2001;
13. **Tico Grau JR** – Formas farmaceuticas solidas de aplicacion topica y subcutanea, in Tradado de Farmacia Galenica, ed. by Fauli Trillo, S. A., de Ediciones, 667 – 673, 1993.

## TERAPIA ETIOLOGICĂ ÎN BOLILE INFECȚIOASE ACUTE TRANSMISIBILE O ALTĂ ABORDARE

**Prof. Univ. Dr. Ludovic Păun DHC\*, Prof. Dr. Ceaușu Emanoil**

*\*Președintele societății naționale române de boli infecțioase*

### I. Generalități

1. *Secolul 19*, secolul marilor succese în domeniul bolilor infecțioase acute transmisibile.

a) Descoperirea agenților etiologici ai bolilor infecțioase „patogenii“

b) Fundamentarea științifică a relației micro-macroorganismelor:

- parazitismul microbial
- răspunsul (imun) al macroorganismelor infectate

- caracterul unitar al procesului infecțios
- c) Dezvoltarea pe baze științifice a:
  - profilaxiei, vaccinurilor în principal
  - diagnosticului etiologic
  - antibioticelor și chimioterapicelor
- d) Fundamentarea științifică a microbiologiei și epidemiologiei
- e) Definirea specialității bolilor infecțioase acute transmisibile\*

\* *Specialitatea bolilor* infecțioase transmisibile, specialitate clinică (reflectă în clinică bazele științifice ale interrelațiilor agenților etiologici ai bolilor infecțioase „parazitismul microbial“ – microbiologie și existențele viei umane – imunitate și capacitate de vindecare la vârsta copilului, adultului tânăr și vârstnic). *Caracterul transmisibil* este caracteristic atât în cazurile individuale (asistență medicală) cât, și în evoluțiile, în comunitățile umane (focare epidemice, epidemii, pandemii) cu implicații în sănătatea publică și chiar ca „amenințare netradițională“ a securității naționale.

2. *Gestionarea triumfalistă* a succeselor în practica medicală a bolilor transmisibile:

- a) Conceptul eradicării bolilor infecțioase
- b) Strategia abordării unilaterale a componentelor procesului infecțios „*agentului etiologic*“
- c) Nerespectarea normelor de prescriere a antibioticelor

- diagnostic etiologic/clinic
- raportul sensibilitate/rezistență
- farmacodinamic agenților etiologici

d) Dominarea

- aspectelor comerciale în terapia etiologică a bolilor infecțioase, a infecțiilor în general
- neglijarea aportului profilaxiei specifice: vaccinurile

3. *Consecințe:*

- a. Apariția și dezvoltarea rezistenței biologice, multirezistenței agenților etiologici la „*cote inacceptabile*“
- b. Diminuarea până la epuizare a suportului științific pentru descoperirea unor noi clase de antibiotice în ultimele două decenii
- c. Reducerea drastică a rezultatelor antibioticoterapiei în bolile infecțioase

## II. O altă abordare a terapiei etiologice în bolile infecțioase transmisibile

1. Elemente determinante în procesul decizional privind o altă abordare a terapiei etiologice în bolile infecțioase acute în infecții în general:

- a. Globalizarea patologiei infecțioase, parte componentă a fenomenului globalizării\*

b. Prevederile Regulamentului Sanitar Internațional OMS 2005, în curs de implementare în România (Revista Română de Boli Infecțioase, Vol.XI, Nr.1, An 2008)

c. Componenta „fondului etiologic comun pe Tera și în Cosmos“

d. Conceptul boli infecțioase – arme biologice, bioterorism, concept care concretizează impactul fondului etiologic comun asupra comunităților existențelor vii la nivel planetar în evoluție naturală sau provocată.

2. *Asimilarea, valorificarea și aplicarea* în practica medicală (asistența medicală și sănătatea publică) a generalizărilor științifice actuale, cu deosebire a celor care rezultă din impactul globalizării patologiei infecțioase „extinderea conceptului globalizării la evoluțiile globale, mondiale a bolilor infecțioase acute transmisibile“ (SARS, Gripa pandemică, H5N1) etc.

3. *Modificarea/adaptarea strategiei* de abordare a terapiei etiologice în bolile infecțioase prin asocierea antibioticelor cu stimularea apărării imune a macroorganismelor infectate „vaccinurile“ (Revista Română de Boli Infecțioase, Vol.XI, Nr.4, An 2008, în curs de apariție); aplicarea acestei noi abordări în Gripa pandemică (H5N1); indicațiile bibliografice la articolele 3, 4, 5, 9, 10 din cuprins.

## Concluzie

„Asocierea antibioticelor cu vaccinarea antigripală atât în profilaxie, cât și în terapia complicațiilor bacteriene pulmonare, «*responsabile de majoritatea deceselor*»“.

\*Globalizarea: concept universal ce se dorește a surprinde evoluțiile mondiale: naturale, social-economice și politice de după cel de-al II-lea Război Mondial și al Războiului Rece, să codifice și să clasifice reacțiile persoanelor, grupurilor de persoane, organizații etc. care recurg inclusiv la violență în lupta pentru putere (James M. Lutz and Blenda Lutz in: Global Terrorism Routledge, 2004, causes of Terrorism, pag.17)