



UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

# TERMINOLOGIE MEDICALĂ

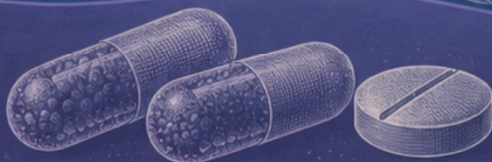
pentru studenții la farmacie

## VOLUMUL IV

Terminologia farmaceutică și domeniile conexe

medicamentul · prescripția medicală · toxicologia  
nutriția și metabolismul · microbiologia · genetica medicală

Alina ANTON  
Andreea-Adriana NEAMȚU  
Cristina DUMITRESCU  
Ioana MACAȘOI



Editura „Victor Babeș”  
Timișoara, 2026

**Editura „Victor Babeș”**

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

**<https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/>**

**Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu**

**Colecția: MANUALE**

**Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruța Șoica**

**Prof. univ. dr. Daniel Lighezan**

**Referenți științifici: Prof. Dr. Cristina-Adriana Dehelean**

**Prof. Dr. Bogdan Dan Totolici**

**Prof. Dr. Ovidiu Laurean Pop**

**Indicativ CNCIS: 324**

© 2026

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

**ISBN GENERAL: 978-606-786-645-2**

**ISBN VOL. IV: 978-606-786-649-0**

**Ilustrații și coperte: Andreea-Adriana Neamțu**

Informațiile despre medicamente au caracter didactic; ele nu înlocuiesc rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul și ghidurile în vigoare.

# Cuprins

---

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Prefață.....</b>                                                              | <b>7</b>  |
| <b>Ghid de utilizare a cărții.....</b>                                           | <b>9</b>  |
| Cum este organizată cartea .....                                                 | 9         |
| Structura unui capitol .....                                                     | 9         |
| Elemente grafice recurente .....                                                 | 10        |
| Convenții de notare .....                                                        | 11        |
| Cum se folosesc întrebările de aprofundare.....                                  | 11        |
| <b>Abrevieri.....</b>                                                            | <b>12</b> |
| <b>Capitolul 1. Terminologie farmaceutică de bază.....</b>                       | <b>15</b> |
| <i>Alina Anton</i>                                                               |           |
| 1.1 Medicamentul: definiție, componente și vocabularul compoziției .....         | 16        |
| 1.2 Granițele dintre medicament și produsele învecinate.....                     | 17        |
| 1.3 Ramurile științelor farmaceutice .....                                       | 18        |
| 1.4 Farmacocinetica (I): absorbția și biodisponibilitatea .....                  | 19        |
| 1.5 Farmacocinetica (II): distribuția și metabolizarea .....                     | 20        |
| 1.6 Farmacocinetica (III): eliminarea, clearance-ul și regimul de dozare.....    | 22        |
| 1.7 Curba concentrație plasmatică–timp și fereastra terapeutică.....             | 23        |
| 1.8 Farmacodinamia: de la receptor la efect .....                                | 25        |
| 1.9 Căile de administrare .....                                                  | 26        |
| 1.10 Formele farmaceutice solide și semisolide .....                             | 28        |
| 1.11 Formele lichide, gazoase și sterile; eliberarea modificată .....            | 29        |
| 1.12 Denumirile medicamentului: original, generic, biosimilar .....              | 31        |
| 1.13 Reglementare, calitate și statutul de eliberare.....                        | 32        |
| 1.14 Clasificarea ATC și doza zilnică definită.....                              | 34        |
| 1.15 Reacții adverse, interacțiuni și farmacovigilență .....                     | 36        |
| 1.16 Farmacia: organizare, trasabilitate și erori de medicație.....              | 38        |
| 1.17 Etimologie și note de limbă.....                                            | 39        |
| 1.18 Rezumatul capitolului .....                                                 | 40        |
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului.....                                   | 42        |
| Întrebări de aprofundare .....                                                   | 43        |
| Bibliografie.....                                                                | 45        |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 1 .....                                          | 46        |
| <b>Capitolul 2. Rețeta, abrevierile farmaceutice și unitățile de măsură.....</b> | <b>47</b> |
| <i>Cristina Dumitrescu</i>                                                       |           |
| 2.1 De ce limbajul prescrierii este o problemă de siguranță.....                 | 48        |
| 2.2 Anatomia rețetei: părțile clasice.....                                       | 48        |
| 2.3 Prescripția modernă în România și ordinea verificărilor.....                 | 50        |
| 2.4 Abrevierile de moment și de frecvență.....                                   | 52        |
| 2.5 Abrevierile de cale de administrare .....                                    | 52        |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6 Abrevierile de formă, de cantitate și instrucțiunile pentru farmacist ..... | 54 |
| 2.7 Sistemul Internațional, prefixele metrice și conversiile uzuale .....       | 55 |
| 2.8 Unități de activitate biologică, miliechivalenți și unități vechi .....     | 57 |
| 2.9 Concentrații și moduri de exprimare a dozei.....                            | 58 |
| 2.10 Calcule rezolvate (I): doza, volumul și cantitatea unei cure .....         | 59 |
| 2.11 Calcule rezolvate (II): diluții, perfuzii și preparate .....               | 60 |
| 2.12 Notății și denumiri periculoase.....                                       | 62 |
| 2.13 Reguli de scriere sigură și verificările de la eliberare.....              | 64 |
| 2.14 Momentul administrării în raport cu masa.....                              | 65 |
| 2.15 Conservare, stabilitate, valabilitate .....                                | 66 |
| 2.16 Comunicarea, aderența și cadrul etic al relației .....                     | 67 |
| 2.17 Etimologie și note de limbă .....                                          | 69 |
| 2.18 Rezumatul capitolului .....                                                | 69 |
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului.....                                  | 71 |
| Întrebări de aprofundare.....                                                   | 72 |
| Bibliografie.....                                                               | 74 |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 2 .....                                         | 75 |

### **Capitolul 3. Terminologia toxicologiei și a intoxicațiilor..... 76**

*Ioana Macașoi*

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1 Formele de combinare ale toxicologiei.....                                 | 77  |
| 3.2 Prefixe și sufixe ale toxicității.....                                     | 78  |
| 3.3 Termeni construiți din componente .....                                    | 79  |
| 3.4 Toxic, otravă, venin, xenobiotic: noțiunile fundamentale .....             | 80  |
| 3.5 Doza: relația doză-efect, doză-răspuns și dozele de referință.....         | 81  |
| 3.6 Clasificarea efectelor toxice.....                                         | 83  |
| 3.7 Vocabularul toxicității de organ.....                                      | 83  |
| 3.8 Ramurile toxicologiei .....                                                | 84  |
| 3.9 Toxicocinetica: ce se schimbă atunci când doza devine toxică.....          | 85  |
| 3.10 Toxicodinamia: mecanismele acțiunii toxice .....                          | 87  |
| 3.11 Vocabularul intoxicației acute și toxidroamele.....                       | 88  |
| 3.12 Principiile tratamentului: decontaminarea și eliminarea crescută .....    | 89  |
| 3.13 Antidotismul .....                                                        | 91  |
| 3.14 Intoxicații medicamentoase frecvente .....                                | 93  |
| 3.15 Intoxicații nemedicamentoase frecvente .....                              | 94  |
| 3.16 Toxicologia locului de muncă: metale grele și solvenți.....               | 96  |
| 3.17 Comunicarea pericolului: eticheta CLP și fișa cu date de securitate ..... | 97  |
| 3.18 Rolul farmacistului: recunoaștere, îndrumare, prevenție .....             | 99  |
| 3.19 Etimologie și note de limbă .....                                         | 100 |
| 3.20 Rezumatul capitolului .....                                               | 101 |
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului.....                                 | 102 |
| Întrebări de aprofundare.....                                                  | 103 |
| Bibliografie.....                                                              | 105 |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 3 .....                                        | 106 |

### **Capitolul 4. Terminologia nutriției, a metabolismului și a suplimentelor alimentare .. 107**

*Alina Anton*

|                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1 Formele de combinare ale nutriției și ale metabolismului .....                                | 108 |
| 4.2 Prefixe și sufixe utile .....                                                                 | 109 |
| 4.3 Termeni construiți din componente .....                                                       | 110 |
| 4.4 Nutrientul, aportul și energia.....                                                           | 111 |
| 4.5 Glucidele .....                                                                               | 112 |
| 4.6 Lipidele.....                                                                                 | 113 |
| 4.7 Proteinele și aminoacizii .....                                                               | 114 |
| 4.8 Vitaminele.....                                                                               | 114 |
| 4.9 Mineralele și oligoelementele .....                                                           | 116 |
| 4.10 Căile metabolice și vocabularul lor .....                                                    | 117 |
| 4.11 Erorile înnăscute de metabolism și excipienții medicamentelor .....                          | 119 |
| 4.12 Evaluarea stării de nutriție.....                                                            | 119 |
| 4.13 Stările patologice de nutriție .....                                                         | 120 |
| 4.14 Dietele terapeutice și suportul nutrițional.....                                             | 121 |
| 4.15 Suplimentele alimentare: statutul juridic și mențiunile de pe etichetă.....                  | 122 |
| 4.16 Interacțiunile dintre suplimente și medicamente.....                                         | 124 |
| 4.17 Suplimentele la gravidă, la sugar și la vârstnic; probiotice, prebiotice și postbiotice..... | 126 |
| 4.18 Rolul farmacistului și lectura etichetei nutriționale .....                                  | 127 |
| 4.19 Etimologie și note de limbă.....                                                             | 127 |
| 4.20 Rezumatul capitolului .....                                                                  | 128 |
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului.....                                                    | 130 |
| Întrebări de aprofundare .....                                                                    | 130 |
| Bibliografie.....                                                                                 | 133 |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 4 .....                                                           | 133 |

## **Capitolul 5. Terminologia microbiologiei și a bolilor infecțioase ..... 135**

*Andreea-Adriana Neamțu*

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1 Formele de combinare ale microbiologiei .....                              | 136 |
| 5.2 Prefixe și sufixe utile .....                                              | 137 |
| 5.3 Termeni construiți din componente .....                                    | 137 |
| 5.4 Nomenclatura binomială a microorganismelor .....                           | 138 |
| 5.5 Clasificarea microorganismelor și relația cu gazda .....                   | 139 |
| 5.6 Bacteriile: morfologie și colorații .....                                  | 140 |
| 5.7 Structura bacteriană și factorii de virulență .....                        | 142 |
| 5.8 Principalele bacterii de interes practic.....                              | 143 |
| 5.9 Virusurile.....                                                            | 145 |
| 5.10 Fungii și paraziții de interes medical .....                              | 146 |
| 5.11 Vocabularul bolii infecțioase și lanțul epidemiologic.....                | 147 |
| 5.12 Infecția în populație și infecțiile asociate asistenței medicale.....     | 149 |
| 5.13 Diagnosticul de laborator al infecției .....                              | 150 |
| 5.14 Vocabularul terapiei antiinfecțioase .....                                | 151 |
| 5.15 Clasele de antibacteriene.....                                            | 152 |
| 5.16 Antifungice, antivirale și antiparazitare .....                           | 154 |
| 5.17 Rezistența antimicrobiană și utilizarea judicioasă a antibioticelor ..... | 155 |
| 5.18 Asepsie, antisepsie, dezinfecție, sterilizare și prevenție.....           | 157 |
| 5.19 Etimologie și note de limbă.....                                          | 159 |
| 5.20 Rezumatul capitolului .....                                               | 160 |

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului..... | 161 |
| Întrebări de aprofundare.....                  | 162 |
| Bibliografie.....                              | 164 |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 5 .....        | 165 |

## **Capitolul 6. Terminologia geneticii medicale și a farmacogenomicii .....166**

*Andreea-Adriana Neamțu*

|                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1 Formele de combinare ale geneticii medicale .....                           | 167 |
| 6.2 Prefixe și sufixe utile .....                                               | 168 |
| 6.3 Termeni construiți din componente .....                                     | 169 |
| 6.4 Materialul genetic: de la nucleotidă la genom .....                         | 169 |
| 6.5 Cromozomul, cariotipul și cromatina.....                                    | 170 |
| 6.6 De la genă la proteină: replicare, transcriere, translație .....            | 171 |
| 6.7 Vocabularul eredității și noțiunile de epigenetică .....                    | 172 |
| 6.8 De la „mutație” la „variantă”: nomenclatura actuală.....                    | 173 |
| 6.9 Tipurile de variante și efectul lor asupra proteinei.....                   | 174 |
| 6.10 Modurile de transmitere mendeliană și mitocondrială .....                  | 175 |
| 6.11 Anomaliile cromozomiale și bolile multifactoriale .....                    | 178 |
| 6.12 Arborele genealogic și vocabularul riscului .....                          | 179 |
| 6.13 Testarea genetică: tipurile de test și tehnicile de laborator .....        | 179 |
| 6.14 Consilierea genetică și etica informației genetice .....                   | 180 |
| 6.15 Farmacogenetica și farmacogenomica: fenotipurile metabolizatorului.....    | 181 |
| 6.16 Asocierile farmacogenetice cu consecință la eliberare.....                 | 182 |
| 6.17 Markerii țintei terapeutice, terapia țintită și medicina de precizie ..... | 185 |
| 6.18 Biotehnologia, terapiile avansate și rolul farmacistului.....              | 185 |
| 6.19 Etimologie și note de limbă .....                                          | 187 |
| 6.20 Rezumatul capitolului .....                                                | 188 |
| Glosar — termeni esențiali ai capitolului.....                                  | 190 |
| Întrebări de aprofundare.....                                                   | 190 |
| Bibliografie.....                                                               | 193 |
| Cheia răspunsurilor — Capitolul 6 .....                                         | 194 |

# Prefață

---

Dorim să începem prin a mulțumi doamnei Prof. Dr. Cristina-Adriana Dehelean, coordonator al Clinicii universitare de Toxicologie, Industria medicamentului, Management și Legislație, pentru sprijinul constant și pentru încrederea cu care a însoțit această lucrare, de la primele schițe până la forma tipărită.

Această lucrare s-a născut dintr-o observație repetată: studenții la farmacie nu se împiedică de noțiunile medicale, ci de cuvintele care le denumesc. Un student care înțelege perfect ce este o inflamație ezită în fața termenului *tenosinovită*; unul care știe exact ce face un diuretic nu recunoaște, pe un buletin de analize, cuvântul *hipokaliemie*. Bariera nu este de cunoaștere, ci de limbaj.

Limbajul medical are însă o proprietate care îl deosebește de orice altă terminologie profesională: este, în cea mai mare parte, construit din părți componente. Aproape fiecare termen se lasă descompus în rădăcină, prefix și sufix, iar subunitățile sunt puține și se repetă. Cine cunoaște câteva sute de elemente descifrează zeci de mii de cuvinte, inclusiv cuvinte pe care nu le-a mai întâlnit niciodată. Aceasta este premisa lucrării de față și motivul pentru care aceasta nu este un dicționar: un dicționar se consultă, un mecanism se învață o singură dată.

Pentru farmacist, miza depășește confortul intelectual. Farmacistul este, adesea, primul cadru medical pe care îl întâlnește un pacient și ultimul care verifică un tratament înainte ca acesta să fie administrat. Între aceste două momente, farmacistul citește rețete, prospecte, scrisori medicale și rezultate de laborator. O silabă schimbată — *hipo-* în loc de *hiper-*, *-emie* în loc de *-urie* — poate transforma un termen în opusul lui. Descifrarea corectă a cuvântului este, în această profesie, o măsură de siguranță a pacientului.

Lucrarea este împărțită în patru volume. Volumul I predă mecanismul: istoria care explică de unde vin cuvintele, structura termenului medical, vocabularul organismului privit în ansamblu și vocabularul general al bolii. Volumele II și III aplică mecanismul, sistem cu sistem, urmând o logică funcțională: mai întâi structurile de acoperire, de susținere și de mișcare, apoi cele de transport și de schimb, iar în continuare funcțiile de eliminare, de control, de reproducere și de apărare. Volumul IV este dedicat vocabularului propriu profesiei farmaceutice și domeniilor pe care aceasta se sprijină: medicamentul, prescripția medicală, toxicologia, nutriția, microbiologia și genetica medicală.

Am urmărit ca noțiunea medicală să apară în măsura în care explică un termen sau susține o decizie farmaceutică. Acolo unde tratatele de specialitate detaliază

mecanisme, lucrarea de față se oprește la ceea ce face vocabularul inteligibil. Ceea ce am ținut să nu lipsească nicăieri este rolul farmacistului: ce intră în consilierea din farmacie și ce impune, fără ezitare, un consult medical.

Le mulțumim studenților care, prin întrebările lor, au arătat unde textul nu era încă limpede.

Volumul de față este dedicat vocabularului propriu profesiei farmaceutice și domeniilor pe care aceasta se sprijină. Capitolul 1 descrie medicamentul; capitolul 2, documentul prin care el este prescris și eliberat; capitolul 3, ce se întâmplă când doza este depășită; capitolul 4, nutriția și suplimentele alimentare; capitolul 5, agenții infecțioși și terapia antiinfecțioasă; capitolul 6, informația ereditară și variabilitatea răspunsului la medicament.

# Ghid de utilizare a cărții

---

## Cum este organizată cartea

Cele patru volume sunt construite de la general către particular și se citesc, de preferință, în ordine.

- **Volumul I — Fundamentele limbajului medical.** Istoria limbajului medical și farmaceutic; structura termenului medical, în două capitole — prefixele și rădăcinile, apoi sufixele și celelalte forme; corpul în ansamblu; procesele patologice generale și vocabularul bolii. Este temelia pe care se sprijină celelalte trei volume.
- **Volumul II — Terminologia aparatelor și sistemelor corpului. Partea I.** Sistemul tegumentar; sistemul osos și muscular; sistemul cardiovascular; sistemul respirator; sistemul digestiv.
- **Volumul III — Terminologia aparatelor și sistemelor corpului. Partea a II-a.** Sistemul urinar; sistemul nervos și organele de simț; sistemul endocrin; sistemul reproducător; sângele, sistemul limfatic și imunitar.
- **Volumul IV — Terminologia farmaceutică și domeniile conexe.** Terminologia farmaceutică de bază; rețeta, abrevierile farmaceutice și unitățile de măsură; toxicologia și intoxicațiile; nutriția, metabolismul și suplimentele alimentare; microbiologia și bolile infecțioase; genetica medicală și farmacogenomica.

Recomandăm parcurgerea integrală a Volumului I înaintea celorlalte trei. Capitolele de sistem pot fi apoi citite în orice ordine, fiecare fiind autonom, deși ordinea în care sunt așezate urmează o logică funcțională.

## Structura unui capitol

Capitolele celor patru volume urmează, cu adaptările cerute de temă, același tipar, ceea ce ușurează studiul și recapitularea:

- **Introducerea** — de ce contează tema pentru farmacist, ce vocabular descrie și cum se leagă de cunoștințele anterioare.
- **Obiectivele capitolului** — ce veți putea face la final, formulat în termeni verificabili.
- **Componentele termenilor** — formele de combinare, prefixele și sufixele specifice temei, prezentate în tabele.
- **Termeni construiți din componente** — exemple descompuse integral, pentru a observa mecanismul de lucru.

- **Anatomie și fiziologie esențială** — strict cât este necesar pentru a înțelege terminologia clinică și comportamentul medicamentelor.
- **Semiologie, afecțiuni și investigații** — simptomele, semnele, sindroamele, bolile și analizele pe care le veți întâlni în practică.
- **Farmacoterapie și practică de farmacie** — clasele de medicamente, capcanele de eliberare și consilierea.
- **Etimologie și note de limbă** — originea termenilor și capcanele de scriere sau de pronunție.
- **Rezumatul capitolului** — sinteza în câteva paragrafe.
- **Glosar** — 18–20 de termeni esențiali, în ordine alfabetică, cu definiții de o singură frază.
- **Întrebări de aprofundare** — 15 itemi de autoevaluare.
- **Bibliografia**
- **Cheia răspunsurilor.**

## Elemente grafice recurente

Pe parcursul acestor cărți veți întâlni trei tipuri de casete, cu roluri distincte.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

Obiectivele capitolului apar o singură dată, imediat după introducere, și enunță competențele urmărite.

### CASETA FARMACISTULUI

Caseta farmacistului traduce terminologia în acțiune practică: ce întrebați când discutați cu pacientul, ce recunoașteți dintr-un termen, ce consiliați, când trimiteți pacientul la medic. Este partea cea mai apropiată de munca zilnică în farmacie; dacă aveți timp limitat, citiți întotdeauna aceste casete.

### SEMNAL DE SIGURANȚĂ

Semnalul de siguranță marchează confuziile periculoase de termeni, abrevierile ambigue, reacțiile adverse grave și situațiile care impun consult medical de urgență. Sunt puține și merită reținute în totalitate.

Tabelele sunt numerotate în cadrul fiecărui capitol și au titlul deasupra; figurile au legenda dedesubt. Trimiterile interne se fac prin numărul secțiunii, al tabelului sau al figurii, iar trimiterile între volume prin formulări precum „vezi Volumul II, capitolul 3”.

### Convenții de notare

Formele de combinare se scriu cu bară oblică și cursiv (*derm/o*, *cardi/o*), prefixele cu cratimă la final (*hiper-*), sufixele cu cratimă la început (*-ită*). Termenii definiți pentru prima dată apar îngroșat. Denumirile medicamentelor sunt date exclusiv ca **denumiri comune internaționale**, cu literă mică și în forma adaptată limbii române (ibuprofen, amoxicilină, furosemid); denumirile comerciale nu vor fi utilizate.

### Cum se folosesc întrebările de aprofundare

La finalul fiecărui capitol se află 15 întrebări, cu următoarea structură fixă:

- **întrebările 1–3** au un singur răspuns corect din cinci variante;
- **întrebările 4–15** au între două și patru răspunsuri corecte din cinci variante.

Cheia se află imediat după bibliografie, la finalul fiecărui capitol. Vă recomandăm să răspundeți la toate cele 15 întrebări înainte de a consulta cheia și să reveniți la secțiunea corespunzătoare pentru fiecare item greșit. Întrebările nu verifică memorarea, ci capacitatea de a descompune un termen și de a decide corect într-o situație ce simulează practica din farmacie.

# Abrevieri

| Abreviere  | Semnificație                                                                                 |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTH       | hormon adrenocorticotrop                                                                     |
| ADME       | absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare                                              |
| ADN        | acid dezoxiribonucleic                                                                       |
| AINS       | antiinflamatoare nesteroidiene                                                               |
| AIT        | atac ischemic tranzitoriu                                                                    |
| ALAT, ASAT | alanin-aminotransferază (TGP), aspartat-aminotransferază (TGO)                               |
| ANMDMR     | Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România                  |
| ARN        | acid ribonucleic                                                                             |
| ATC        | clasificarea anatomică, terapeutică și chimică                                               |
| ATP        | adenozintrifosfat                                                                            |
| AVC        | accident vascular cerebral                                                                   |
| BCG        | bacilul Calmette-Guérin (vaccinul antituberculos)                                            |
| BPOC       | bronhopneumopatie obstructivă cronică                                                        |
| CK         | creatinkinază                                                                                |
| CL50       | concentrația letală 50                                                                       |
| CLP        | clasificare, etichetare și ambalare (regulamentul european al produselor chimice)            |
| CMI        | concentrația minimă inhibitoare                                                              |
| CT         | tomografie computerizată                                                                     |
| CVF        | capacitate vitală forțată                                                                    |
| CYP        | citocrom P450 (izoenzyme: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)                           |
| DCI        | denumire comună internațională                                                               |
| DL50       | doza letală 50                                                                               |
| DPP-4      | dipeptidil-peptidaza 4                                                                       |
| DXA        | osteodensitometrie prin absorbtimetrie duală cu raze X                                       |
| DZD        | doza zilnică definită (în engleză <i>Defined Daily Dose</i> , DDD)                           |
| ECG        | electrocardiogramă                                                                           |
| EDQM       | Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Asistență Medicală (Consiliul Europei) |
| EEG        | electroencefalogramă                                                                         |
| EMA        | Agenția Europeană a Medicamentului                                                           |
| FIPAT      | Programul Internațional Federativ pentru Terminologie Anatomică                              |
| FPS        | factor de protecție solară (engl. SPF)                                                       |

| Abreviere | Semnificație                                                                                   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FSH       | hormon foliculostimulant                                                                       |
| G6PD      | glucozo-6-fosfat-dehidrogenază                                                                 |
| GABA      | acid gama-aminobutiric                                                                         |
| GGT       | gama-glutamil-transferază                                                                      |
| GLP-1     | peptid asemănător glucagonului de tip 1                                                        |
| HbA1c     | hemoglobină glicată                                                                            |
| HDL       | lipoproteine cu densitate mare                                                                 |
| HIV       | virusul imunodeficienței umane                                                                 |
| HLA       | antigene leucocitare umane                                                                     |
| HPV       | papilomavirusul uman                                                                           |
| HTA       | hipertensiune arterială                                                                        |
| ICD       | Clasificarea Internațională a Bolilor                                                          |
| ICH       | Consiliul Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice privind Medicamentele de Uz Uman |
| IECA      | inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei                                             |
| IFAA      | Federația Internațională a Asociațiilor de Anatomisti                                          |
| Ig        | imunoglobulină (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM)                                                       |
| IGF-1     | factor de creștere asemănător insulinei de tip 1                                               |
| IMC       | indice de masă corporală                                                                       |
| INN       | <i>International Nonproprietary Name</i> (echivalentul englez al DCI)                          |
| INR       | raport internațional normalizat                                                                |
| IPP       | inhibitori ai pompei de protoni                                                                |
| ISRS      | inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei                                                 |
| LCR       | lichid cefalorahidian                                                                          |
| LDL       | lipoproteine cu densitate mică                                                                 |
| LH        | hormon luteinizant                                                                             |
| LOAEL     | cea mai mică doză la care se observă efecte adverse                                            |
| MRSA      | <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la metilicilină                                         |
| NOAEL     | cea mai mare doză la care nu se observă efecte adverse                                         |
| NPH       | insulină izofan cu acțiune intermediară ( <i>neutral protamine Hagedorn</i> )                  |
| NSTEMI    | infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST                                           |
| OMS       | Organizația Mondială a Sănătății                                                               |
| ORL       | otorinolaringologie                                                                            |
| OTC       | <i>over the counter</i> — medicament care se eliberează fără prescripție medicală              |
| PCR       | proteina C reactivă; reacția de polimerizare în lanț                                           |

| Abreviere | Semnificație                                                                         |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ph. Eur.  | Farmacopeea Europeană                                                                |
| QRD       | șabloanele documentelor de autorizare ale EMA ( <i>Quality Review of Documents</i> ) |
| RCP       | rezumatul caracteristicilor produsului                                               |
| RFG       | rata de filtrare glomerulară                                                         |
| RMN       | rezonanță magnetică nucleară                                                         |
| SGLT2     | cotransportorul sodiu-glucoză de tip 2                                               |
| SI        | Sistemul Internațional de Unități                                                    |
| SIDA      | sindromul imunodeficienței dobândite                                                 |
| SNC       | sistem nervos central                                                                |
| STEMI     | infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST                                   |
| T3, T4    | triiodotironină, tiroxină                                                            |
| TGO, TGP  | transaminază glutamic-oxalacetică, transaminază glutamic-piruvică                    |
| TNF       | factor de necroză tumorală                                                           |
| TNM       | tumoră, ganglioni, metastaze                                                         |
| TSH       | hormon de stimulare tiroidiană                                                       |
| UI        | unitate internațională                                                               |
| UVA, UVB  | radiații ultraviolete A, respectiv B                                                 |
| VEMS      | volum expirator maxim pe secundă                                                     |
| VNR       | valoare nutrițională de referință                                                    |
| VSH       | viteza de sedimentare a hematiilor                                                   |

# Capitolul 1. Terminologie farmaceutică de bază

Alina Anton

Acesta este capitolul cel mai apropiat de identitatea profesională a farmacistului. Termenii pe care îi fixează nu descriu un organ sau o boală, ci obiectul muncii de zi cu zi: medicamentul. Ce este el juridic și material, ce i se întâmplă în organism și ce face el organismului, sub ce formă și pe ce cale se administrează, cum se numește, cum se clasifică și cum este controlat. Aceste cuvinte apar pe fiecare ambalaj, iar precizia lor nu este o eleganță academică, ci o condiție a siguranței: a confunda doza cu dozajul, denumirea comercială cu substanța activă sau un comprimat cu eliberare prelungită cu unul obișnuit schimbă complet o decizie de eliberare.

Volumul I a predat mecanismul: originea și evoluția limbajului de specialitate, structura termenilor — rădăcină, prefix, sufix și vocală de legătură —, vocabularul organismului privit în ansamblu și pe cel al bolii. Volumul de față aplică același mecanism asupra domeniului propriu al profesiei, iar capitolul acesta îi așază obiectul central. De aici pornesc toate celelalte: documentul prin care medicamentul este prescris și eliberat, situațiile în care doza este depășită, produsele care se eliberează alături de medicament, agenții infecțioși și, la capăt, informația ereditară care explică de ce aceeași substanță nu are același efect la doi pacienți.

Firul lucrării rămâne același: termenul este un mecanism care se poate demonta. *Farmac/o* („medicament”), combinat cu *-logie*, *-cINETICĂ*, *-dinamie*, *-gnozie*, *-vigilență*, generează singur harta unei profesii întregi; restul se sprijină pe câteva zeci de etimoane grecești, latine și arabe pe care le veți recunoaște până la finalul capitolului.

## OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să definiți medicamentul și să trasați granițele juridice față de dispozitivul medical, suplimentul alimentar și produsul cosmetic;
- să denumiți ramurile științelor farmaceutice, plecând de la structura termenului;
- să explicați etapele farmacocinetice și rolul citocromilor P450 în interacțiuni;
- să folosiți corect vocabularul farmacodinamiei, de la receptor la indice terapeutic;
- să alegeți și să explicați unui pacient calea de administrare și forma farmaceutică potrivite, recunoscând formele cu eliberare modificată;
- să citiți un cod ATC, un rezumat al caracteristicilor produsului și condițiile de păstrare de pe un ambalaj;
- să deosebiți reacția adversă de interacțiune și să raportați în sistemul de farmacovigilență.

## 1.1 Medicamentul: definiție, componente și vocabularul compoziției

**Medicamentul** este, în definiția reglementării europene preluate în legislația românească, orice substanță sau combinație de substanțe prezentată ca având proprietăți de tratare sau de prevenire a bolilor la om ori care poate fi folosită la om pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice printr-o acțiune farmacologică, imunologică sau metabolică, ori pentru stabilirea unui diagnostic. Definiția are două jumătăți, și amândouă contează în officină: una „prin prezentare” — ce pretinde produsul despre sine — și una „prin funcție” — ce face el efectiv; este suficient să fie îndeplinită oricare. **Produsul medicamentos** este sinonimul tehnic din textele de reglementare, iar **produsul medicamentos finit** desemnează forma care a parcurs toate etapele de fabricație, inclusiv ambalarea și etichetarea.

Tabelul 1.1. Componentele unui medicament.

| Componentă                   | Definiție și rol                                                                                                               |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| substanță activă             | componenta cu acțiune farmacologică, responsabilă de efectul terapeutic declarat                                               |
| excipient                    | orice component al formei farmaceutice, altul decât substanța activă; dă formă, stabilitate, gust și comportament de eliberare |
| adjuvant                     | component care susține sau potențează acțiunea substanței active, ca adjuvantul dintr-un vaccin                                |
| vehicul                      | mediul în care se dispersează substanța activă: apa pentru preparate injectabile, siropul simplu, baza de unguent              |
| conservant                   | excipient care împiedică dezvoltarea microbiană după prima deschidere                                                          |
| corector de gust și de miros | excipient care ameliorează acceptabilitatea, esențial la formele pediatrice                                                    |

Relația de bază — medicament egal substanță activă plus excipienți — explică de ce un comprimat „de 500 mg” cântărește vizibil mai mult: cele 500 mg sunt doar substanța activă. Excipientul nu este însă lipsit de importanță: el poate influența cât de repede se dizolvă comprimatul, deci cât de repede acționează, și poate el însuși produce reacții — lactoza la persoana cu intoleranță, aspartamul la pacientul cu fenilcetonurie. De aceea excipienții cu efect notoriu sunt declarați în prospect, iar farmacistul îi verifică atunci când un pacient tolerează un produs, dar nu și altul cu aceeași substanță activă.

O precizare terminologică privește chiar termenul central. În engleza profesională circulă *active pharmaceutical ingredient*, prescurtat *API*, dar formularea corectă și singura folosită de legislația română și europeană este **substanță activă**; pentru produsele naturale se acceptă și *principiu activ*. Anglicismul este de evitat nu din considerente de purism lingvistic, ci pentru că este mai puțin transparent pentru pacient și absent din documentele oficiale. Aceeași prudență privește englezescul *drug*:

el înseamnă „medicament”, în timp ce românescul *drog* are alte două sensuri — produsul vegetal uscat folosit ca materie primă, în farmacognozie, și substanța de abuz, în limbajul comun. Se spune, așadar, *interacțiune medicament–medicament*.

## 1.2 Granițele dintre medicament și produsele învecinate

Pe același raft stau produse care arată asemănător și sunt cerute de pacient în aceeași termeni, dar aparțin unor categorii juridice diferite, cu reguli diferite de autorizare, de publicitate și de răspundere — o sursă reală de confuzie în oficiină.

**Tabelul 1.2.** Categorii de produse din farmacie și criteriul juridic care le separă.

| Categorie                              | Criteriu definitoriu                                                                        | Cine autorizează sau notifică            |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| medicament (specialitate farmaceutică) | acțiune farmacologică, imunologică sau metabolică; fabricat industrial, cu denumire proprie | autorizație de punere pe piață           |
| preparat magistral                     | preparat în farmacie, după prescripție, pentru un anumit pacient                            | nu se autorizează; răspunde farmacia     |
| preparat oficial                       | preparat în farmacie după o formulă din farmacopee, pentru eliberare directă                | nu se autorizează; formula este oficială |
| produs biologic                        | substanța activă este produsă de sau extrasă dintr-o sursă biologică                        | autorizație de punere pe piață           |
| dispozitiv medical                     | efect principal obținut prin mijloace fizice sau mecanice                                   | marcaj de conformitate                   |
| supliment alimentar                    | aliment concentrat, fără indicații terapeutice                                              | notificare                               |
| produs cosmetic                        | aplicat pe suprafețele externe, pentru curățare, protecție sau parfumare                    | notificare, cu dosar de siguranță        |

Există trei situații în care încadrarea unui produs nu este imediat evidentă. Prima este delimitarea dintre medicament și dispozitiv medical: un ser fiziologic nazal poate aparține uneia dintre cele două categorii, în funcție de mecanismul de acțiune revendicat. A doua privește delimitarea dintre medicament și supliment alimentar: un produs cu vitamine poate fi medicament, dacă are indicații aprobate și doze corespunzătoare, sau supliment alimentar, dacă are rolul de a completa aportul nutrițional. A treia diferențiază specialitățile farmaceutice de preparatele realizate în farmacie, acestea din urmă fiind utilizate în continuare, de exemplu, în pediatrie sau atunci când doza necesară nu este disponibilă sub formă industrială.

**CASETA FARMACISTULUI** „Este medicament sau supliment?” — cum răspundem

Răspunsul corect nu este „da” sau „nu”, ci o explicație scurtă. Medicamentul are autorizație de punere pe piață, indicații aprobate, doză stabilită și un prospect cu reacții adverse și contraindicații; suplimentul alimentar este un aliment notificat, fără indicații terapeutice, și nu înlocuiește un tratament. Nu înseamnă că este inofensiv: poate interacționa cu medicamentele și poate întârzia un consult. Întrebați explicit despre vitamine, ceaiuri și produse din plante, pe care majoritatea pacienților nu le declară spontan.

### 1.3 Ramurile științelor farmaceutice

Numele ramurilor profesiei sunt, aproape fără excepție, construite din *farmac/o* și un al doilea element care indică obiectul: cine recunoaște *-gnozie* („cunoaștere”), *-cINETICĂ* („mișcare”), *-dinamie* („forță”) și *-vigilență* („veghe”) reconstituie definițiile fără să le memoreze.

**Tabelul 1.3.** Ramuri care privesc medicamentul ca substanță și ca produs.

| Disciplină                                  | Obiect de studiu                                                                      |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| chimie farmaceutică (medicinală)            | proiectarea, sinteza și relația structură–activitate a moleculelor-medicament         |
| tehnologie farmaceutică (farmacie galenică) | formularea și prepararea formelor farmaceutice                                        |
| biofarmacie                                 | influența formulării și a căii de administrare asupra eliberării și absorbției        |
| farmacognozie                               | medicamentele și materiile prime de origine naturală                                  |
| farmacologie                                | acțiunea substanțelor asupra organismului viu                                         |
| farmacocinetică                             | parcursul medicamentului în organism: absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare |
| farmacodinamie                              | mecanismul de acțiune și relația dintre concentrație și efect                         |
| toxicologie                                 | efectele nocive ale substanțelor, dozele toxice și antidoturile                       |

**Tabelul 1.4.** Ramuri care privesc medicamentul în terapie, în populație și în practică.

| Disciplină             | Obiect de studiu                                                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| farmacoterapie         | utilizarea medicamentelor în tratamentul bolilor, pe indicații și scheme             |
| farmacovigilență       | detectarea, evaluarea și prevenirea reacțiilor adverse după punerea pe piață         |
| farmacoepidemiologie   | utilizarea și efectele medicamentelor la nivelul populațiilor                        |
| farmacoeconomie        | raportul dintre costurile și rezultatele terapiei medicamentoase                     |
| farmacogenetică        | influența variantelor genetice individuale asupra răspunsului la medicament          |
| farmacogenomică        | determinanții genetici ai răspunsului la medicamente, studiați la scara genomului    |
| farmacie clinică       | optimizarea tratamentului la pacientul concret, în echipă cu medicul                 |
| îngrijiri farmaceutice | asumarea răspunderii pentru rezultatele terapiei asupra calității vieții pacientului |

Ultimele două se folosesc adesea una în locul celeilalte, deși nu sunt sinonime. *Farmacia clinică* denumește activitatea desfășurată alături de echipa medicală, centrată pe schema de tratament; *îngrijirile farmaceutice*, modelul de practică în care farmacistul își asumă responsabilitatea pentru rezultatul terapeutic obținut de pacient. Prima descrie o activitate, a doua o filozofie de practică. Următoarele patru secțiuni dezvoltă disciplina de care depinde orice decizie de dozare.

## 1.4 Farmacocinetica (I): absorbția și biodisponibilitatea

Cea mai economică formulă mnemotehnică din farmacologie opune două perspective: **farmacocinetica este ceea ce face organismul cu medicamentul, iar farmacodinamia este ceea ce face medicamentul organismului**. Traseul farmacocinetic se rezumă prin acronimul **ADME** — absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare.

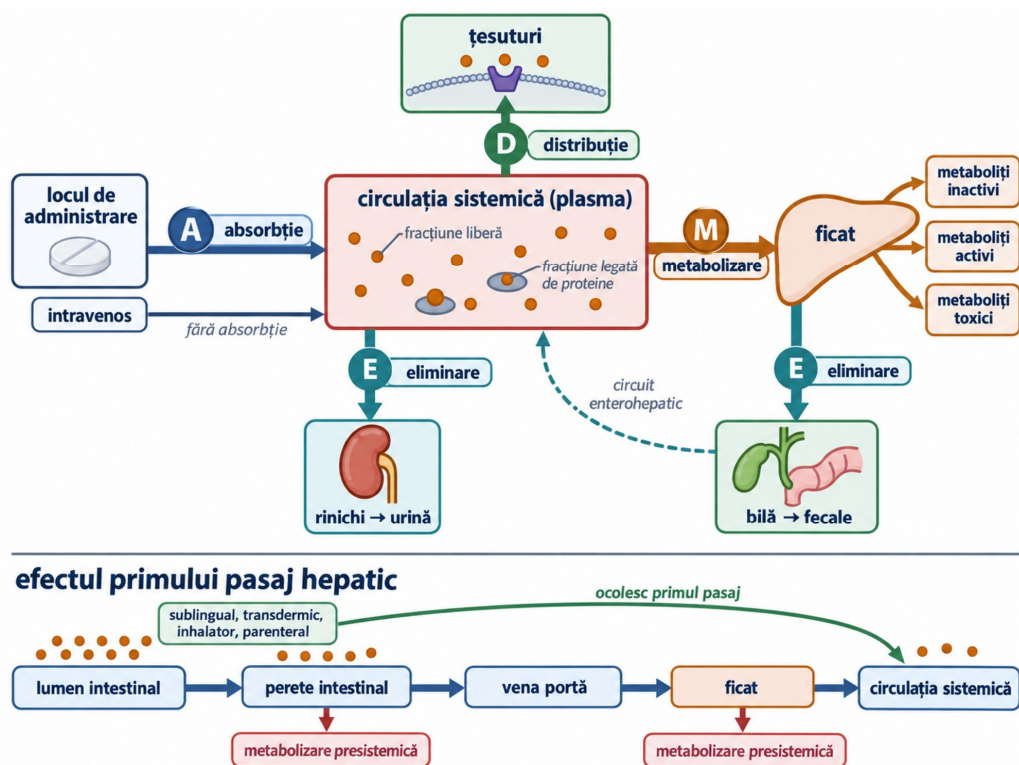


Figura 1.1. Traseul ADME: absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentului.

**Absorbția** este trecerea substanței active de la locul de administrare în circulația sistemică. Ea presupune mai întâi eliberarea din forma farmaceutică — dezagregarea comprimatului și dizolvarea substanței — și apoi traversarea membranelor. Mecanismele sunt patru: difuziunea pasivă, cea mai frecventă, care urmează gradientul

de concentrație și favorizează moleculele mici, liposolubile și neionizate; difuziunea facilitată, prin transportori; transportul activ, contra gradientului, saturabil și supus competiției; și endocitoza, pentru moleculele mari.

Factorii care modifică absorbția orală explică majoritatea recomandărilor din prospect: liposolubilitatea și ionizarea, dependente de pH-ul segmentului digestiv; suprafața de absorbție, maximă în intestinul subțire; golirea gastrică; motilitatea intestinală; prezența alimentelor; forma farmaceutică însăși.

**Biodisponibilitatea** este fracțiunea din doza administrată care ajunge nemodificată în circulația sistemică și viteza cu care o face. **Biodisponibilitatea absolută** compară calea studiată cu cea intravenoasă, prin definiție de 100%, pentru că ocolește orice barieră de absorbție. **Biodisponibilitatea relativă** compară două preparate administrate pe aceeași cale — un generic cu originalul — și stă la baza studiilor de bioechivalență.

Între intestin și circulația generală se interpune **efectul primului pasaj hepatic**. Sângele care drenează tubul digestiv ajunge, prin vena portă, mai întâi în ficat, unde o parte din substanța absorbită este metabolizată înainte de a atinge circulația sistemică; metabolizarea presistemică poate începe chiar în peretele intestinal. Consecința este practică: pentru substanțele cu extracție hepatică mare, doza orală trebuie să fie mult mai mare decât cea intravenoasă, iar unele nu pot fi administrate util oral. Căile care ocolesc primul pasaj — sublinguală, transdermică, inhalatorie, parenterală, în parte rectală — sunt alese tocmai din acest motiv; nitroglicerina sublinguală este exemplul clasic.

## 1.5 Farmacocinetica (II): distribuția și metabolizarea

**Distribuția** este repartizarea substanței în organism și depinde de fluxul sangvin al țesuturilor, de liposolubilitate, de legarea de proteine și de bariere.

**Legarea de proteinele plasmatic** — de albumină pentru substanțele acide, de alfa-1-glicoproteina acidă pentru cele bazice — creează un rezervor circulant. Numai fracțiunea liberă traversează membranele, acționează asupra receptorului și se elimină; cea legată este inactivă farmacologic, dar se eliberează progresiv. De aici două consecințe: la pacientul cu hipoalbuminemie — denutriție, sindrom nefrotic, insuficiență hepatică — fracțiunea liberă crește, iar efectul poate deveni excesiv la doza obișnuită; iar două substanțe puternic legate se pot deplasa reciproc de pe proteină, mecanism invocat clasic pentru anticoagulantele cumarinice.

**Volumul aparent de distribuție** este raportul dintre cantitatea totală de substanță din organism și concentrația ei plasmatică — un volum teoretic, nu anatomic: valorile mari indică o substanță care părăsește masiv plasma și se acumulează în țesuturi. El

determină doza de încărcare și explică de ce o substanță cu volum aparent mare nu poate fi îndepărtată eficient prin hemodializă. **Barierile** limitează selectiv accesul: cea hematoencefalică este permeabilă mai ales pentru moleculele mici și liposolubile, ceea ce explică somnolența produsă de unele antihistaminice; cea placentară permite trecerea majorității medicamentelor; iar trecerea în laptele matern determină consilierea femeii care alăptează.

**Metabolizarea** (biotransformarea) transformă chimic substanța, în general pentru a o face mai hidrosolubilă și mai ușor de eliminat. Ficatul este sediul principal, dar procesul are loc și în peretele intestinal, în rinichi și în plasmă. **Faza I** — funcționalizarea — cuprinde oxidări, reduceri și hidrolize care introduc sau demască o grupare funcțională și este asigurată în cea mai mare parte de sistemul **citocromilor P450**. **Faza a II-a** — conjugarea — cuplează molecula sau metabolitul de fază I cu un rest polar: acid glucuronic, sulfat, acetat, glutatation, grupare metil. Rezultatul este de regulă un metabolit inactiv și hidrosolubil, dar unii rămân activi, iar alții devin toxici. Un **promedicament** este, dimpotrivă, inactiv ca atare și devine activ abia după metabolizare — enalaprilul se transformă în enalaprilat, codeina în morfină, iar clopogrelul are nevoie de activare hepatică.

Citocromii P450 sunt cea mai frecventă sursă de interacțiuni cu importanță clinică. Izoformele care contează în practica de farmacie sunt CYP3A4, care metabolizează cea mai mare parte a medicamentelor de uz curent, CYP2D6, cu polimorfism genetic marcat, și CYP2C9, CYP2C19 și CYP1A2. Față de o izoformă, o substanță poate fi substrat, **inductor** sau **inhibitor**.

**Tabelul 1.5.** Inductori și inhibitori enzimatici frecvenți.

| Substanță                                    | Efect asupra enzimei                           | Consecință asupra substratului                        |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| rifampicină                                  | inductor puternic                              | scad concentrația și eficacitatea                     |
| carbamazepină                                | inductor, inclusiv al propriului metabolism    | scade concentrația                                    |
| fenitoină                                    | inductor                                       | scade concentrația                                    |
| sunătoare<br>( <i>Hypericum perforatum</i> ) | inductor                                       | scade concentrația, inclusiv a contraceptivelor orale |
| claritromicină                               | inhibitor                                      | cresc concentrația și riscul toxic                    |
| ketoconazol,<br>fluconazol                   | inhibitori                                     | cresc concentrația                                    |
| amiodaronă                                   | inhibitor, cu timp de înjumătățire foarte lung | crește concentrația, cu efect prelungit după oprire   |
| suc de grepfrut                              | inhibitor al enzimei intestinale               | crește biodisponibilitatea orală                      |

Regula de citire este simplă: **inductorul scade efectul, inhibitorul îl crește**. Diferă însă viteza. Inhibiția este rapidă, enzima existentă fiind blocată imediat; inducția cere sinteză de enzimă nouă, se instalează în zile și dispare tot lent — de aceea riscul apare deopotrivă la începerea și la oprirea tratamentului asociat.

#### CASETA FARMACISTULUI Plantele, sucul de grepfrut și întrebarea care le descoperă

Interacțiunile enzimatiche nu se văd pe rețetă, pentru că sursa lor este adesea în afara ei. Sunătoarea, luată „pentru liniștire”, poate reduce eficacitatea contraceptivelor orale, a anticoagulantelor și a imunosupresoarelor. Sucul de grepfrut crește biodisponibilitatea unor substanțe, cu risc de supradozare la o simplă schimbare de obicei alimentar. Întrebarea utilă nu este „luați și altceva?”, la care răspunsul este aproape întotdeauna „nu”, ci enumerarea: „ce vitamine, ceaiuri sau produse din plante luați?”.

## 1.6 Farmacocinetica (III): eliminarea, clearance-ul și regimul de dozare

**Eliminarea** îndepărtează substanța nemodificată și metaboliții ei. Calea **renală** este principală și cuprinde filtrarea glomerulară, care privește numai fracțiunea liberă, secreția tubulară activă, saturabilă și supusă competiției, și reabsorbția tubulară, dependentă de liposolubilitate și de pH-ul urinar. La pacientul cu funcție renală redusă — vârstnicul, în primul rând — dozele se ajustează, iar unele substanțe devin contraindicate. Calea **biliară** elimină mai ales moleculele mari și conjugatele; unele sunt hidrolizate în intestin și reabsorbite, intrând în **circuitul enterohepatic**, care prelungește acțiunea. Celelalte căi — pulmonară, salivară, sudorală, prin lapte matern — contează mai puțin cantitativ.

Trei parametri descriu cantitativ ansamblul. **Clearance-ul** este volumul de plasmă epurat complet de substanță în unitatea de timp; măsoară capacitatea de eliminare și determină doza de întreținere. **Timpul de înjumătățire plasmatică** este intervalul în care concentrația scade la jumătate; depinde de clearance și de volumul aparent de distribuție și orientează intervalul dintre administrări. **Starea de echilibru** se atinge când cantitatea administrată în unitatea de timp egalează cantitatea eliminată, adică, la administrare repetată cu interval constant, după aproximativ patru-cinci timpi de înjumătățire; tot atât durează, după oprire, și eliminarea practic completă.

De aici decurge deosebirea dintre cele două doze folosite la inițierea tratamentului. **Doza de încărcare** (doza de atac) umple rapid volumul aparent de distribuție și aduce fără întârziere concentrația la nivelul eficace; se folosește când timpul de înjumătățire este lung. **Doza de întreținere** compensează cantitatea eliminată și menține concentrația în intervalul dorit.

Vocabularul dozei distinge mai multe noțiuni. **Doza** este cantitatea administrată o dată; **doza unică**, cea administrată la o singură priză; **doza zilnică**, totalul pe 24 de ore; **doza maximă**, cantitatea peste care apare riscul toxic, indicată atât pe priză, cât și pe 24 de ore. Li se adaugă doza de atac și cea de întreținere, definite mai sus, **dozajul** sau regimul de dozare — schema completă: cât, cât de des, pe ce cale și pe ce durată — și **posologia**, ansamblul regulilor de stabilire a dozelor.

Deosebirea centrală este între **doză**, o cantitate, și **dozaj**, o schemă în timp: „500 mg” este o doză, iar „500 mg de trei ori pe zi, timp de cinci zile, după masă” este un regim de dozare. Un exemplu de doză maximă standardizată este paracetamolul: maximum 4 g pe 24 de ore la adult, cu prudență sub 3 g la vârstnic, la greutate corporală mică sau la consum cronic de alcool — iar depășirea ei prin cumularea mai multor produse cu aceeași substanță activă este una dintre cele mai frecvente erori evitabile din farmacie.

### 1.7 Curba concentrație plasmatică–timp și fereastra terapeutică

Tot ce descriu secțiunile precedente se poate citi pe un singur grafic, care reprezintă concentrația plasmatică în funcție de timp, după o administrare unică.

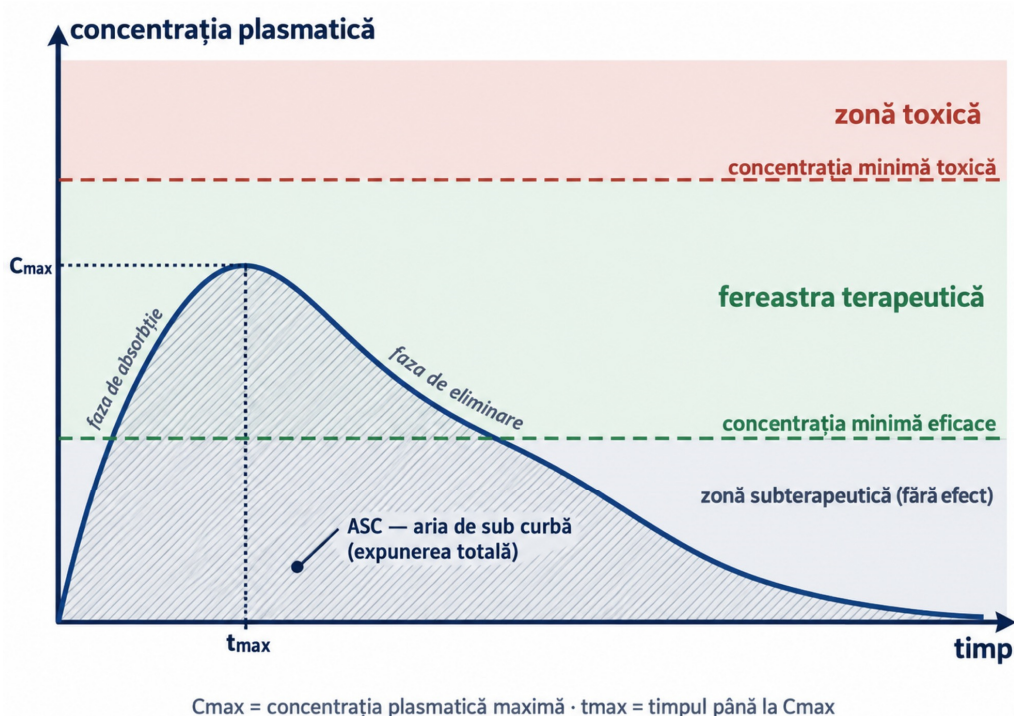


Figura 1.2. Curba concentrație plasmatică–timp, cu parametrii ei și cu fereastra terapeutică.

Curba are trei parametri de citit. **Concentrația plasmatică maximă** indică intensitatea expunerii și se corelează, pentru multe substanțe, cu riscul de reacții adverse

dependente de concentrație. **Timpul până la concentrația maximă** măsoară viteza absorbției și explică de ce două forme cu aceeași substanță activă instalează efectul diferit. **Aria de sub curbă** măsoară expunerea totală și este parametrul central al comparațiilor de biodisponibilitate.

Între cele două praguri orizontale se află **ferestra terapeutică** (intervalul terapeutic): concentrațiile situate deasupra **concentrației minime eficace**, sub care efectul nu apare, și sub **concentrația minimă toxică**, peste care apar efectele nedorite dependente de doză. Scopul oricărui regim de dozare este menținerea concentrației în această bandă; cu cât banda este mai îngustă, cu atât marja de eroare este mai mică.

**Tabelul 1.6.** Medicamente cu interval terapeutic îngust.

| Substanță activă        | Domeniu de utilizare                      | De ce se monitorizează                                                  |
|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| digoxin                 | insuficiență cardiacă, fibrilație atrială | toxicitate digitalică; sensibil la potasiu și la funcția renală         |
| litu                    | tulburare afectivă bipolară               | eliminare renală influențată de hidratare, sare și diuretice            |
| fenitoină               | epilepsie                                 | cinetică neliniară: creșteri mici de doză, salturi mari de concentrație |
| teofilină               | astm, bronhopneumopatie obstructivă       | interacțiuni enzimactice numeroase; toxicitate cardiacă                 |
| warfarină, acenocumarol | anticoagulare orală                       | interacțiuni alimentare și medicamentoase; risc hemoragic               |
| ciclosporină            | imunosupresie                             | rejet la subdozare, nefrotoxicitate la supradozare                      |
| levotiroxină            | hipotiroidism                             | echilibru fin al dozei; absorbție influențată de alimente               |

Pentru aceste substanțe se practică **monitorizarea terapeutică a medicamentului**: măsurarea concentrației plasmatice și ajustarea dozei. Momentul recoltării este esențial — de regulă imediat înainte de doză următoare, pentru concentrația minimă — iar interpretarea aparține medicului. Farmacistul recunoaște situația, verifică interacțiunile și explică pacientului de ce analiza se face atunci și nu altcând.

#### **SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Interval terapeutic îngust și schimbarea produsului

Substituția între produse cu aceeași substanță activă nu este, aici, o operațiune neutră: variații mici de biodisponibilitate, acceptabile pentru majoritatea medicamentelor, pot deplasa concentrația în afara ferestrei terapeutice. Pentru levotiroxină, anticoagulante cumarinice, antiepileptice, litu și ciclosporină, continuitatea aceluiași produs este regula, iar orice schimbare se face cu informarea medicului și, la nevoie, cu reevaluarea analizelor de monitorizare. Semnalați pacientului că modificarea aspectului cutiei trebuie discutată, nu ignorată.

## 1.8 Farmacodinamia: de la receptor la efect

Dacă farmacocinetica explică unde ajunge substanța, farmacodinamia explică ce se întâmplă când ajunge acolo. Majoritatea medicamentelor acționează legându-se de o macromoleculă-țintă: un **receptor** membranar, citoplasmatic sau nuclear, o enzimă, un canal ionic sau un transportor. Substanța care se leagă se numește **ligand**; organismul are liganzi proprii, endogeni, iar medicamentul le imită sau le împiedică acțiunea.

**Tabelul 1.7.** Vocabularul interacțiunii cu receptorul.

| Termen                  | Definiție                                                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| afinitate               | tăria legării de receptor; determină la ce concentrație apare legarea                                     |
| activitate intrinsecă   | capacitatea de a activa receptorul după legare; separă agonistul de antagonist                            |
| agonist total           | activează receptorul la capacitate maximă, ca ligandul endogen                                            |
| agonist parțial         | activează receptorul submaximal chiar la ocupare completă și reduce efectul unui agonist total            |
| agonist invers          | stabilizează receptorul în forma inactivă; multe antihistaminice H1 acționează astfel                     |
| antagonist competitiv   | se leagă reversibil de același sit; efectul poate fi depășit prin creșterea dozei de agonist              |
| antagonist necompetitiv | se leagă ireversibil sau la alt sit; efectul nu poate fi depășit prin doze mai mari de agonist            |
| ligand endogen          | molecula proprie organismului care activează receptorul: epinefrină (adrenalină), acetilcolină, histamină |

Distincția dintre cele două tipuri de antagonism are consecință directă în urgență: un antagonist competitiv poate fi învins prin creșterea concentrației de agonist, în timp ce blocarea ireversibilă cere sinteza de receptori noi. Se adaugă deosebirea dintre **potență** — cantitatea necesară pentru un efect de o anumită intensitate — și **eficacitate**, adică efectul maxim pe care substanța îl poate produce. O substanță foarte potentă nu este neapărat mai efice: se administrează doar în doze mai mici.

**Curba doză-efect** reprezintă intensitatea efectului în funcție de doză și are, tipic, formă sigmoidă pe scară logaritmică. Din ea se citesc **doza efice 50**, la care efectul dorit apare la jumătate dintre subiecții testați, și **doza letală 50**, la care survine decesul la jumătate dintre animalele de experiență. Raportul dintre ele definește **indicele terapeutic**, măsură a marjei de siguranță al cărei corespondent clinic este fereastra terapeutică (vezi secțiunea 1.7).

Administrarea repetată modifică uneori chiar răspunsul organismului. **Toleranța** este scăderea progresivă a efectului la aceeași doză. **Tahifilaxia** este o formă rapidă de toleranță, după câteva administrări succesive: decongestionantele nazale vasoconstrictoare o produc, iar folosirea prelungită duce la rinită medicamentoasă.

**Dependența** poate fi psihică sau fizică, iar în forma fizică oprirea bruscă produce sevraj. **Efectul rebound** este reapariția amplificată a simptomului la întreruperea bruscă a unui tratament — la betablocante, la inhibitorii pompei de protoni, la corticoterapia prelungită — și este argumentul pentru oprirea treptată.

Asocierea a două substanțe poate modifica efectul în ambele sensuri. **Sinergismul aditiv** înseamnă că efectul combinației este suma efectelor individuale, ca la asocierea paracetamolului cu un antiinflamator nesteroidian. **Sinergismul de potențare** înseamnă că efectul depășește suma: asocierea trimetoprim-sulfametoxazol blochează două etape succesive ale aceleiași căi bacteriene, iar acidul clavulanic protejează amoxicilina de degradarea enzimatică. **Antagonismul** poate fi competitiv — naloxona față de opioide —, fiziologic — epinefrina față de histamină în anafilaxie, prin receptori diferiți, cu efecte opuse —, biochimic, prin refacerea unui substrat consumat — fitomenadiona față de anticoagulantele cumarinice — sau chimic — protamina față de heparină. Antidoturile sunt, în esență, antagoniști aplicați terapeutic.

Nu tot efectul observat ține însă de substanță. **Efectul placebo** este ameliorarea produsă de un preparat fără substanță activă, prin așteptarea pacientului și prin contextul terapeutic; **efectul nocebo** este reversul lui, apariția de simptome neplăcute din aceeași așteptare negativă. Amândouă sunt măsurabile, iar modul în care este prezentat un tratament influențează atât beneficiul resimțit, cât și frecvența acuzelor.

## 1.9 Căile de administrare

**Calea de administrare** este traseul prin care medicamentul ajunge în organism și decide viteza de instalare a efectului, biodisponibilitatea, durata acțiunii și, adesea, tolerabilitatea. Se disting calea **enterală**, care folosește tubul digestiv, calea **parenterală**, care îl ocolește prin injectare, și căile **locale sau pe mucoase**.

**Tabelul 1.8.** Căile enterale.

| Cale                           | Avantaje                                                                | Limite                                                                        |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| orală ( <i>per os</i> )        | comodă, autoadministrabilă; comprimat, capsulă, sirop                   | absorbție variabilă, primul pasaj hepatic; imposibilă la pacientul care varsă |
| sublinguală                    | rapidă, ocolește primul pasaj; comprimat cu nitroglicerină              | suprafață mică; necesită cooperare                                            |
| bucală (între obraz și gingie) | prelungită, ocolește primul pasaj; film mucoadeziv                      | iritație locală; deglutiție involuntară                                       |
| rectală                        | utilă la vârstă mică, la vărsături, la pacientul inconștient; supozitor | absorbție inegală; acceptabilitate redusă                                     |

Deosebirea dintre cele trei căi care trec prin cavitatea bucală este o sursă constantă de erori. **Per os** înseamnă înghițire: comprimatul ajunge în stomac și este supus primului pasaj hepatic. **Sublingual** înseamnă plasare sub limbă, unde substanța se absoarbe direct în circulație prin mucoasa bogat vascularizată, cu efect în minute. **Bucal** înseamnă plasare între obraz și gingie, cu absorbție tot transmucozală, dar mai lentă. Un comprimat sublingual înghițit își pierde în bună parte efectul.

**Tabelul 1.9.** Căile parenterale.

| Cale            | Caracteristică                                               | Utilizare tipică                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| intravenoasă    | biodisponibilitate 100%, efect imediat, dozare precisă       | urgente, perfuzii                        |
| intramusculară  | absorbție relativ rapidă din masa musculară                  | vaccinuri, preparate depot               |
| subcutanată     | absorbție lentă și constantă; autoadministrare               | insuline, heparine                       |
| intradermică    | volum foarte mic, răspuns local                              | testări cutanate, vaccinare              |
| intraarterială  | într-un teritoriu arterial delimitat                         | radiologie intervențională               |
| intratecală     | în spațiul subarahnoidian; ocolește bariera hematoencefalică | anestezie spinală, unele citostatice     |
| intraarticulară | concentrație mare local, expunere sistemică redusă           | corticosteroizi în artropatii            |
| epidurală       | în spațiul epidural, cu efect segmentar                      | analgezii obstetricale și postoperatorie |

Enumerarea se completează cu două căi de excepție: cea **intraosoasă**, folosită în urgență când abordul venos nu reușește, mai ales la copil, și cea **intraperitoneală**, folosită în dializa peritoneală. Toate căile parenterale au în comun cerința sterilității, riscul infecțios și imposibilitatea de a retrage doza administrată.

**Tabelul 1.10.** Căile locale și pe mucoase.

| Cale              | Efect urmărit                                | Observație practică                                          |
|-------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| topică (cutanată) | local; unguent, cremă, gel                   | absorbția crește pe pielea lezată, în pliuri și sub ocluzie  |
| transdermică      | sistemic; sistem terapeutic transdermic      | eliberare lentă; se schimbă locul aplicării                  |
| inhalatorie       | local pulmonar, cu expunere sistemică redusă | eficacitatea depinde de tehnica de administrare              |
| nazală            | local sau sistemic; spray, picături          | vasoconstrictoarele, maximum câteva zile                     |
| oftalmică         | local; colir, unguent oftalmic               | sterilitate obligatorie; valabilitate scurtă după deschidere |
| otică             | local; picături auriculare                   | nu se administrează la timpan perforat fără indicație        |
| vaginală          | local sau sistemic; ovul, capsulă moale, gel | administrare, de regulă, seara, în decubit                   |
| uretrală          | local; gel uretral, bujiu                    | utilizare limitată, în indicații punctuale                   |

Ultima deosebire de fixat este cea dintre **topic** și **transdermic**, folosite adesea greșit ca sinonime. „Topic” înseamnă aplicat pe suprafață pentru un efect la locul aplicării, iar absorbția sistemică este nedorită. „Transdermic” înseamnă administrat prin piele tocmai pentru a obține un efect general; pielea este aici o cale de acces, nu ținta. Un sistem terapeutic transdermic este, prin urmare, un medicament sistemic, cu interacțiuni, contraindicații și risc de supradozare la aplicarea mai multor plasturi.

## 1.10 Formele farmaceutice solide și semisolide

**Forma farmaceutică** este forma de prezentare sub care substanța activă, împreună cu excipienții, este pregătită pentru administrare. Se clasifică după starea de agregare — solide, semisolide, lichide, gazoase — și după calea de administrare, criteriu folosit de Farmacopeea Europeană, care grupează preparatele în orale, parenterale, cutanate, rectale, vaginale, oculare, nazale și de inhalat.

Tabelul 1.11. Forme farmaceutice solide de uz oral.

| Formă                    | Descriere și particularitate de administrare                                                            |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pulbere                  | particule solide, divizate sau nedivizate; se dispersează în apă sau se ia ca atare                     |
| granule                  | aglomerate de pulbere, cu curgere mai bună și gust mascat                                               |
| comprimat                | obținut prin comprimarea unui amestec de pulberi sau granule; se înghite întreg, cu apă                 |
| comprimat efervescent    | cuplu acid–carbonat care degajă dioxid de carbon; se dizolvă complet în apă, iar sodiul se ia în calcul |
| comprimat masticabil     | destinat mestecării înainte de înghițire; util la copil                                                 |
| comprimat orodispersabil | se dezagregă rapid în gură, fără apă; se înghite cu saliva, nu este o formă sublinguală                 |
| drajeu                   | nucleu acoperit prin drajefiere, cu straturi de zahăr, care maschează gustul                            |
| capsulă                  | înveliș de gelatină, tare, cu pulbere sau granule, ori moale, cu conținut lichid                        |

Comimatele pot fi diferențiate în funcție de înveliș și de modul în care eliberează substanța activă.

**Tabelul 1.12.** Forme semisolide și forme destinate cavităților.

| Formă                             | Compoziție și utilizare                                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| unguent                           | bază grasă; leziuni uscate, efect ocluziv și emolient                     |
| cremă                             | emulsie ulei-apă sau apă-ulei; uz cutanat curent                          |
| gel                               | bază hidrofilă gelificată; zone păroase și față                           |
| pastă                             | pulbere în proporție mare, într-o bază grasă; protecție locală            |
| emplastru (plasture medicamentos) | suport adeziv cu substanță activă, pentru efect local                     |
| sistem terapeutic transdermic     | rezervor sau matrice cu eliberare controlată, pentru efect sistemic       |
| supozitor                         | solid la temperatura camerei, se topește rectal; efect local sau sistemic |
| ovul (supozitor vaginal)          | formă vaginală, cu efect predominant local                                |

Alegerea vehiculului influențează proprietățile preparatului: aceeași substanță activă, în unguent sau în gel, se comportă diferit pe aceeași leziune, iar regula clasică — forma apoasă pe leziunea umedă, forma grasă pe leziunea uscată — rămâne valabilă. Supozitorul și ovulul, deși solide la temperatura camerei, sunt tratate aici pentru că la temperatura corpului se comportă ca formele semisolide; de aici și păstrarea lor la loc răcoros.

### 1.11 Formele lichide, gazoase și sterile; eliberarea modificată

Formele farmaceutice lichide sunt preferate în pediatrie, la pacienții vârstnici cu dificultăți de deglutiție și pentru administrarea pe mucoase.

**Tabelul 1.13.** Forme farmaceutice lichide.

| Formă                      | Definiție și observație la eliberare                                                         |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| soluție                    | sistem monofazic, substanța activă dizolvată complet; nu necesită agitare                    |
| suspensie                  | particule solide dispersate într-un lichid; se agită înainte de fiecare administrare         |
| emulsie                    | două lichide nemiscibile, unul dispersat în celălalt; separarea fazelor indică instabilitate |
| sirop                      | soluție concentrată de zahăr; conținutul de zahăr contează la diabetic                       |
| picături orale             | soluție sau suspensie concentrată, dozată în picături                                        |
| spălătură                  | preparat lichid pentru clătirea unei cavități sau a unei suprafețe; nu se înghite            |
| colir (picături oftalmice) | preparat steril pentru administrare oculară; valabilitate limitată după deschidere           |

Dozarea în picături nu este interschimbabilă între produse, pentru că volumul unei picături depinde de vâscozitate și de dispozitivul de picurare: „zece picături” dintr-un produs nu echivalează cu zece din altul.

**Tabelul 1.14.** Forme gazoase, pentru inhalatie și forme sterile injectabile.

| Formă                                           | Mod de funcționare și observație                                                      |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| aerosol / spray                                 | dispersie de particule fine, propulsate dintr-un recipient                            |
| inhalator presurizat dozat                      | eliberează o doză măsurată, propulsată de un gaz; cere coordonare inspir–declanșare   |
| inhalator cu pulbere uscată                     | doza este antrenată de fluxul inspirator; cere un inspir profund și rapid             |
| soluție pentru nebulizare                       | transformată în aerosol de un aparat extern; numai preparatul destinat nebulizării    |
| soluție injectabilă                             | sterilă și apirogenă; se verifică limpezimea și absența particulelor                  |
| suspensie injectabilă                           | se agită înainte; nu se administrează intravenos                                      |
| liofilizat (pulbere pentru soluție injectabilă) | reconstituit cu solventul indicat; stabilitate limitată apoi                          |
| soluție perfuzabilă și implant                  | perfuzia, volum mare administrat lent intravenos; implantul, formă solidă subcutanată |

Eficacitatea terapiei inhalatorii depinde mai mult de tehnica de administrare decât de alegerea substanței: inhalatorul presurizat eliberează doza indiferent de efortul pacientului și cere sincronizare, iar cel cu pulbere uscată are nevoie de un inspir viguros. Verificarea tehnicii în oficiină este, de aceea, o intervenție cu randament mare.

Rămâne o categorie care traversează formele orale solide și este sursa celei mai frecvente erori de administrare din farmacie: eliberarea modificată. Marcajele care o semnalează provin din limbi diferite și nu sunt recunoscute de pacienți. **Retard** indică eliberare întârziată sau prelungită; **LP**, eliberare prelungită; **XR** și **ER**, eliberare extinsă; **SR**, eliberare susținută; **CR**, eliberare controlată; **MR**, eliberare modificată; **gastrorezistent** și **enterosolubil**, un înveliș care rezistă în stomac. Toate au aceeași consecință practică.

#### **SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Formele cu eliberare modificată nu se sfărâmă și nu se mestecă

Sfărâmarea unui comprimat cu eliberare prelungită eliberează dintr-odată cantitatea destinată întregii zile: un vârf de concentrație care poate depăși pragul toxic, urmat de lipsa efectului în restul intervalului. La un comprimat gastrorezistent, distrugerea învelișului expune substanța activă la aciditatea gastrică sau mucoasa la substanță. Verificați marcajul — retard, LP, XR, SR, CR, MR, gastrorezistent, enterosolubil — înainte de a răspunde la întrebarea „pot să îl rup în două?” și oferiți alternative: o doză mai mică, o formă lichidă sau orodispersabilă, ori o discuție cu medicul. La fel la capsulele cu granule gastrorezistente.

## 1.12 Denumirile medicamentului: original, generic, biosimilar

Denumirea chimică descrie cu precizie structura substanței, dar este puțin utilizată în practica curentă. **Denumirea comună internațională** reprezintă denumirea neproprietară a substanței active și constituie reperul principal al comunicării profesionale. Denumirea comercială poate varia de la o piață la alta, iar mărci asemănătoare pot desemna produse cu compoziții diferite, ceea ce poate favoriza administrarea neintenționată a aceleiași substanțe active din mai multe produse.

Denumirile comune internaționale nu se atribuie la întâmplare: substanțele înrudite primesc un **segment comun**, de regulă final, care indică clasa. Ați întâlnit mecanismul în Volumul I, capitoul 3, unde sunt prezentate pe larg segmentele *-pril*, *-sartan*, *-olol*, *-dipină*, *-vastatină*, *-prazol*, *-cilină*, *-ciclină*, *-mab*. Reținem aici consecința: recunoașterea segmentului permite deducerea clasei farmacologice și, prin urmare, anticiparea efectelor și a interacțiunilor probabile ale unei substanțe pe care nu ați mai întâlnit-o.

Aceeași substanță poate fi identificată prin trei tipuri de denumiri, iar corelarea lor este frecvent necesară în practica farmaceutică. Pentru aceeași moleculă, nomenclatura chimică utilizează denumirea acid 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoic, Organizația Mondială a Sănătății stabilește denumirea comună internațională ibuprofen, iar deținătorul autorizației de punere pe piață utilizează o denumire comercială proprie, care poate varia de la o țară la alta.

Dintre cele trei, denumirea comună internațională este cea care, prin segmentul comun, oferă indicii pentru recunoașterea clasei farmacologice și pentru utilizarea corectă a medicamentului.

**Tabelul 1.15.** Original, generic și biosimilar.

| Noțiune                        | Definiție                                                            | Ce se demonstrează la autorizare                                     |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| medicament original (inovator) | primul autorizat, pe baza unui dosar complet                         | eficacitate și siguranță proprii, prin studii clinice                |
| medicament generic             | aceeași substanță activă și aceeași formă farmaceutică ca originalul | bioechivalența cu medicamentul de referință                          |
| echivalență farmaceutică       | identitate de substanță activă, doză, formă și cale de administrare  | comparație de compoziție și de formă                                 |
| bioechivalență                 | comportament farmacocinetic comparabil                               | studiu farmacocinetic comparativ                                     |
| medicament biologic            | substanța activă este produsă de un organism viu                     | dosar complet                                                        |
| medicament biosimilar          | foarte asemănător cu un medicament biologic de referință             | exercițiu de comparabilitate: calitate, studii nonclinice și clinice |

Deosebirea dintre generic și biosimilar este de natură, nu de grad. Un generic conține o moleculă mică, obținută prin sinteză chimică, identică până la ultimul atom cu cea din original; de aceea este suficient să se demonstreze că se comportă la fel farmacocinetic. Un medicament biologic conține o moleculă mare, de regulă o proteină, produsă de celule vii, cu variabilitate inerentă; două loturi ale aceluiași produs nu sunt niciodată identice molecular. Biosimilarul nu poate fi deci identic, ci **foarte asemănător**, iar autorizarea sa se bazează pe o evaluare comparativă riguroasă cu medicamentul biologic de referință. Consecința practică: biosimilarul nu se substituie automat în farmacie, iar decizia de a trece de la un medicament biologic la altul aparține medicului prescriptor.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Substituția generică: ce verificăm efectiv

Substituția presupune patru verificări: aceeași substanță activă, exprimată în denumire comună internațională; aceeași doză pe unitate de formă farmaceutică; aceeași formă farmaceutică și cale de administrare; absența unei mențiuni de nesubstituire pe prescripție. Culoarea, forma și excipienții pot diferi, iar tocmai aceste diferențe vizibile îngrijorează pacientul: explicați-i scurt că substanța activă și doza sunt aceleași. Verificați apoi ce contează cu adevărat — ca pacientul să nu rămână cu ambele cutii acasă și să ia, fără să știe, doză dublă.

## **1.13 Reglementare, calitate și statutul de eliberare**

### **Autorizare, documente și calitate**

Înainte de a ajunge în farmacie, un medicament parcurge etape de autorizare și control, iar informațiile rezultate din acest proces se regăsesc pe ambalaj și permit verificarea corectă a produsului.

**Tabelul 1.16.** Instrumentele reglementării și ale calității.

| Termen                                                     | Ce desemnează                                                                           |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| autorizație de punere pe piață                             | actul care permite comercializarea, cu indicații și condiții stabilite                  |
| rezumatul caracteristicilor produsului                     | documentul destinat profesioniștilor, cu informația completă și oficială                |
| prospect                                                   | informația destinată pacientului, derivată din rezumat                                  |
| Farmacopeea Europeană                                      | codul oficial de standarde de calitate, obligatoriu pentru statele semnatare            |
| monografie                                                 | descrierea standardizată a unei substanțe, a unui preparat sau a unei metode de control |
| bune practici de fabricație, de distribuție și de farmacie | normele producției, ale circulației angro și ale activității din farmacie               |
| serie (lot)                                                | cantitatea produsă într-un ciclu unitar de fabricație, cu număr propriu                 |
| termen de valabilitate                                     | perioada în care produsul, păstrat corect, rămâne conform                               |

Două documente se confundă frecvent. **Rezumatul caracteristicilor produsului** este documentul de referință pentru profesioniști: compoziție, indicații aprobate, doze, contraindicații, atenționări, interacțiuni, reacții adverse cu frecvențele lor și condiții de păstrare. **Prospectul** este derivat din el, dar destinat pacientului, deci mai scurt și mai accesibil. La o întrebare tehnică, sursa este rezumatul.

Numărul **seriei** și termenul de valabilitate asigură **trasabilitatea**, operațională la **retragerea de pe piață**, când o serie identificată trebuie scoasă rapid din circuit, și la verificarea autenticității. Serializarea presupune atribuirea unui identificator unic fiecărei cutii, tipărit sub forma unui cod bidimensional și verificat electronic la eliberare, precum și existența unui dispozitiv de protecție împotriva modificării ilicite — sistem menit să prevină pătrunderea medicamentelor falsificate în circuitul legal. Autoritatea națională competentă este **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**, iar cea europeană, **Agenția Europeană a Medicamentului**.

## Statutul de eliberare, compensarea și păstrarea

Tabelul 1.17. Statutul de eliberare.

| Categorie                 | Regim                                                                             |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| fără prescripție medicală | se eliberează și se consiliază direct, în limita indicațiilor aprobate            |
| cu prescripție medicală   | necesită prescripție validă; se verifică doza, interacțiunile, contraindicațiile  |
| prescripție restrictivă   | eliberare condiționată de inițierea sau supravegherea unui specialist             |
| prescripție specială      | stupefiante și psihotrope; formular securizat, evidență separată, spațiu asigurat |
| uz spitalicesc            | se administrează numai în unități sanitare                                        |
| medicament compensat      | inclus în listele aprobate; se eliberează compensat sau gratuit                   |

Statutul de eliberare stabilește condițiile în care medicamentul poate fi recomandat sau eliberat. Medicamentele fără prescripție pot fi utilizate în limita indicațiilor aprobate și, de regulă, pentru perioade scurte, iar persistența sau agravarea simptomelor necesită evaluare medicală.

**Condițiile de păstrare** sunt indicate pe ambalaj într-un limbaj standardizat, pe care pacientul îl citește rar. „A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C” definește temperatura camerei; „a se păstra la frigider, la 2–8 °C” impune **lanțul de frig**, cu interdicția congelării; „a se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină” privește substanțele fotosensibile. Se adaugă **termenul de valabilitate după prima deschidere**, distinct de cel înscris pe ambalaj și mult mai scurt pentru coliruri, pentru siropurile reconstituite și pentru preparatele multidoză.

### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Lanțul de frig și medicamentele care nu se congelează

Insulinele, majoritatea vaccinurilor și medicamentele biologice își pierd activitatea dacă sunt congelate, chiar o singură dată, iar aspectul lor poate rămâne normal. Explicați pacientului că „la frigider” înseamnă 2–8 °C, în interiorul aparatului, nu în congelator, nici lipit de peretele din spate, unde temperatura poate coborî sub zero grade, și nici pe ușă, unde variază. Pentru transport, recomandați o pungă izotermă fără contact direct cu elementul de răcire. Un produs congelat accidental nu se administrează.

## 1.14 Clasificarea ATC și doza zilnică definită

Cea mai folosită clasificare internațională a medicamentelor este sistemul **anatomic, terapeutic și chimic**, dezvoltat sub egida Organizației Mondiale a Sănătății. El atribuie

fiecărei substanțe un cod format din cinci niveluri, care coboară de la organul sau sistemul asupra căruia acționează până la substanța chimică însăși.

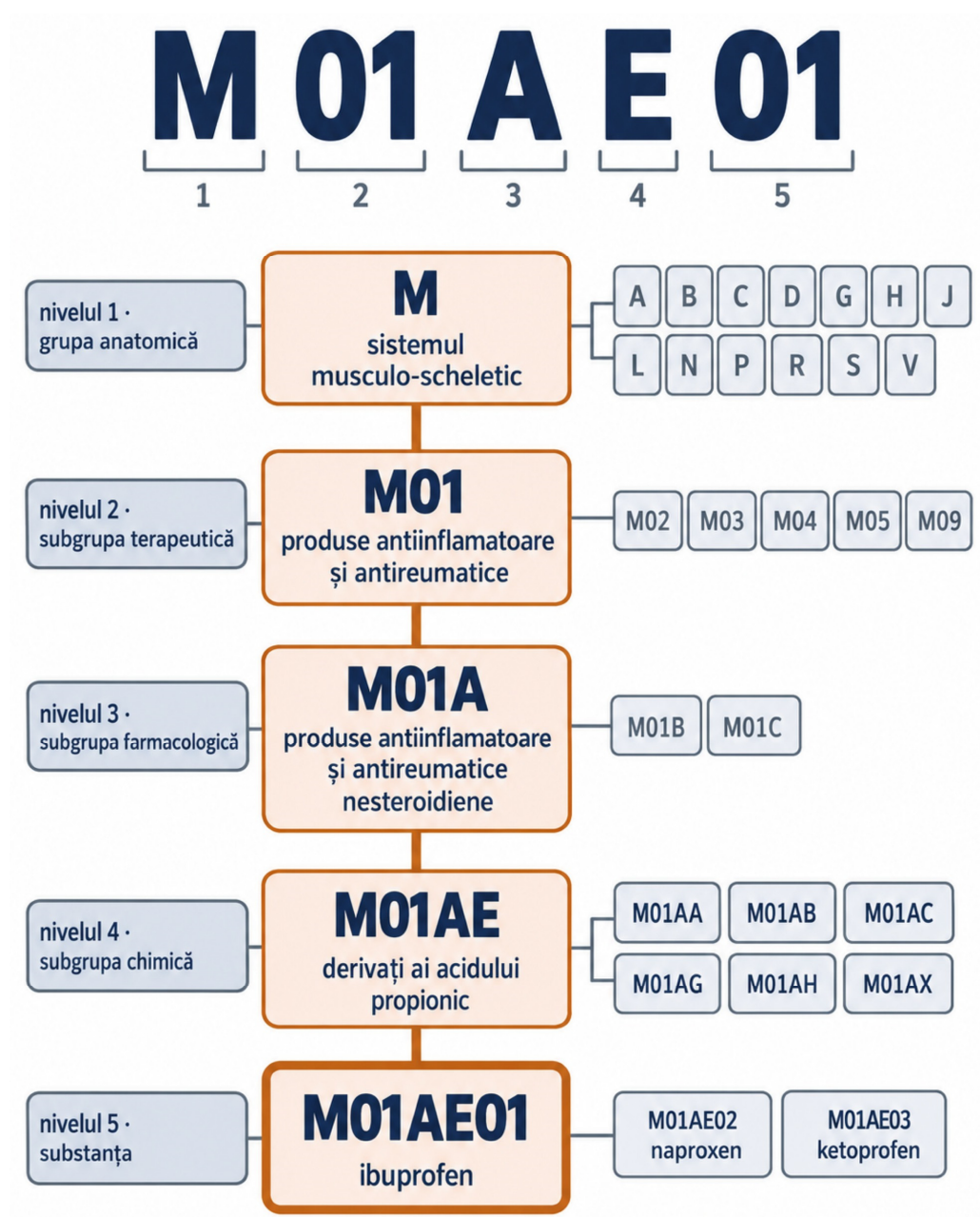


Figura 1.3. Cele cinci niveluri ale clasificării ATC, desfășurate pe exemplul codului M01AE01 — ibuprofen.

Codul urmează o structură standardizată: o literă pentru grupa anatomică, două cifre pentru subgrupa terapeutică, câte o literă pentru subgrupa farmacologică și pentru cea chimică, două cifre pentru substanță. Pe un al doilea exemplu, A02BC01 se citește: tract

digestiv și metabolism, tulburări de aciditate, ulcer și boală de reflux, inhibitori ai pompei de protoni, omeprazol.

Utilitatea practică a codului este dublă: permite regăsirea clasei unei substanțe necunoscute și compararea produselor între ele, indiferent de denumirea comercială și de țară. Structura lui arată totodată că aceeași substanță poate primi mai multe coduri, dacă are indicații în domenii diferite — acidul acetilsalicilic este clasificat separat ca analgezic și ca antiagregant plachetar, în funcție de doză și de utilizare.

Sistemului i se asociază o unitate de măsură a consumului: **doza zilnică definită**, adică doza zilnică de întreținere presupusă pentru indicația principală a substanței la adult. O precizare privește această mărime: nu este o doză recomandată și nu se folosește pentru a stabili tratamentul unui pacient. Este un instrument statistic, care permite compararea consumului între spitale, între regiuni și între țări, exprimat de regulă în doze zilnice definite la o mie de locuitori și pe zi.

### 1.15 Reacții adverse, interacțiuni și farmacovigilență

Niciun medicament nu produce numai efectul dorit, iar vocabularul siguranței distinge cu precizie noțiuni pe care limbajul comun le amestecă.

**Tabelul 1.18.** Terminologia siguranței medicamentului.

| Termen                                | Definiție                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| reacție adversă                       | răspuns nociv și nedorit la un medicament; include efectele apărute la utilizarea conform autorizației, dar și pe cele din supradozaj, utilizare în afara indicațiilor, utilizare greșită, abuz, erori de medicație și expunere profesională |
| efect secundar                        | efect al medicamentului, altul decât cel principal, decurgând din acțiunea lui farmacologică                                                                                                                                                 |
| efect advers                          | efect nedorit și dăunător, indiferent de doză                                                                                                                                                                                                |
| eveniment advers                      | manifestare nefavorabilă apărută în timpul tratamentului, fără legătură cauzală stabilită                                                                                                                                                    |
| reacție adversă gravă                 | produce deces, pune viața în pericol, necesită sau prelungește spitalizarea, produce invaliditate ori anomalie congenitală                                                                                                                   |
| reacție adversă neașteptată           | natura sau gravitatea nu concordă cu rezumatul caracteristicilor produsului                                                                                                                                                                  |
| contraindicație absolută              | situație în care medicamentul nu se administrează în niciun caz                                                                                                                                                                              |
| contraindicație relativă și precauție | administrare posibilă doar dacă beneficiul depășește riscul                                                                                                                                                                                  |

Trei deosebiri merită fixate. **Evenimentul advers** nu implică o relație de cauzalitate, în timp ce reacția adversă presupune o legătură plauzibilă cu medicamentul. Caracterul

**grav** se stabilește după consecință, nu după intensitatea neplăcerii: o greață supărătoare nu este o reacție gravă, în timp ce o creștere asimptomatică a transaminazelor care impune spitalizarea este. Iar o reacție poate fi în același timp gravă și neașteptată, combinație de cel mai mare interes pentru farmacovigilență.

**Interacțiunea** este modificarea efectului unui medicament în prezența altei substanțe, prin mecanisme farmacocinetice — absorbție, legare de proteine, metabolizare, eliminare — ori farmacodinamice.

**Tabelul 1.19.** Tipuri de interacțiuni, cu exemple de mecanism.

| Tip                                    | Exemplu de mecanism                                                                       | Consecință practică                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| medicament–medicament, farmacocinetică | inhibiție sau inducție enzimatică; competiție la eliminarea renală                        | modificarea concentrației și a efectului            |
| medicament–medicament, farmacodinamică | antiinflamator nesteroidian asociat cu anticoagulant                                      | risc hemoragic crescut                              |
| medicament–aliment                     | chelarea tetraciclinelor și a fluorochinolonei de calciul din lactate                     | absorbție redusă; se distanțează prizele            |
| medicament–aliment                     | alimente bogate în tiramină, la tratamentul cu inhibitori de monoaminoxidază              | risc de criză hipertensivă                          |
| medicament–aliment                     | aport variabil de vitamina K la pacientul anticoagulat cumarinic                          | dezechilibrarea anticoagulării                      |
| medicament–plantă                      | sunătoarea, inductor enzimatic puternic                                                   | scăderea eficacității a numeroase tratamente        |
| medicament–analiză de laborator        | biotina în doze mari interferă cu unele imunodozări; vitamina C, cu testul de sânge ocult | rezultate eronate; se întrerup înainte de recoltare |

Ultima categorie este cel mai puțin cunoscută: un medicament poate să nu modifice starea pacientului, dar să modifice rezultatul unei analize. Întrebarea „ce suplimente luați?” înainte de o recoltare programată face parte, așadar, din consilierea de rutină.

**Farmacovigilența** este activitatea de detectare, evaluare, înțelegere și prevenire a reacțiilor adverse. Ea funcționează pe raportare: profesioniștii din sănătate și, deopotrivă, **pacienții** pot raporta direct autorității naționale orice reacție adversă suspectată. Nu este necesară certitudinea legăturii cauzale — suspiciunea este suficientă, iar sistemul adună semnale individuale pentru a le evalua statistic. Medicamentele nou autorizate sau cele pentru care se colectează date suplimentare poartă, în prospect și în rezumat, un **triunghi negru** răsturnat, cu mențiunea că sunt supuse unei monitorizări suplimentare; pentru acestea, raportarea este deosebit de utilă.

**CASETA FARMACISTULUI** Raportarea unei reacții adverse: ce notăm și cine poate raporta

Un raport util conține patru elemente: pacientul, descris anonim — sex, vârstă aproximativă, afecțiuni relevante; medicamentul suspectat, cu denumirea, doza, calea și data începerii; reacția, cu data apariției și evoluția; și celelalte medicamente și suplimente luate în aceeași perioadă. Nu trebuie să demonstrați cauzalitatea și nici să așteptați ca reacția să fie gravă. Spuneți pacientului că poate raporta și singur și că raportarea nu este o reclamație, ci o contribuție la siguranța tuturor. Pentru reacțiile grave, îndrumarea medicală este imediată, iar raportarea vine după.

## 1.16 Farmacia: organizare, trasabilitate și erori de medicație

Ultimul strat al vocabularului profesional privește locul în care se desfășoară activitatea.

**Tabelul 1.20.** Terminologia organizării farmaceutice.

| Termen                                 | Semnificație                                                                  |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| farmacie comunitară                    | unitate care eliberează medicamente și oferă servicii farmaceutice publicului |
| farmacie de circuit închis (de spital) | aprovizionează secțiile unei unități sanitare, fără eliberare către public    |
| drogherie                              | comercializează medicamente fără prescripție și alte produse de sănătate      |
| oficină                                | spațiul de servire a publicului, în care se face eliberarea și consilierea    |
| receptură                              | spațiul destinat preparării formulelor magistrale și oficinale                |
| laborator                              | spațiul de preparare și de control, dotat conform normelor                    |
| depozit farmaceutic                    | unitate de distribuție angro, care aprovizionează farmaciile                  |
| farmacist-șef                          | farmacistul care răspunde de activitatea profesională a unității              |

Alături de acestea funcționează **spațiile de păstrare**, dotate pentru condițiile declarate: temperatură controlată și înregistrată, frigider cu monitorizare, spațiu asigurat pentru stupefianțe și psihotrope, zonă separată pentru produsele expirate sau retrase. **Asistentul de farmacie** desfășoară activitățile permise de reglementare sub supravegherea farmacistului, iar **trasabilitatea** — posibilitatea de a reconstitui traseul fiecărei serii, de la recepție la eliberare — se asigură prin documentele de intrare, evidența seriilor și verificarea identificatorului unic.

Ultimul grup de termeni privește siguranța actului farmaceutic. **Eroarea de medicație** este orice eveniment evitabil care poate conduce la utilizarea inadecvată a medicamentului ori la un prejudiciu, în oricare etapă — prescriere, transcriere, eliberare, administrare, monitorizare. **Evenimentul „aproape de eroare”** este

eroarea interceptată înainte de a ajunge la pacient: nu produce prejudiciu, dar are aceeași valoare informativă. **Medicamentele cu risc înalt** sunt cele la care o eroare are consecințe deosebit de grave: insuline, anticoagulante, opioide, citostatice, soluții concentrate de electroliți. **Medicamentele cu denumiri sau ambalaje asemănătoare** sunt o cauză recunoscută de confuzie, iar contramăsurile sunt organizatorice: separarea pe raft, evidențierea grafică a părții care diferă și **dubla verificare independentă** la preparatele cu risc înalt și la calculele de doză pediatrică.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Denumiri asemănătoare și medicamente cu risc înalt

Perechile de denumiri care se deosebesc printr-o singură literă, ambalaje de aceeași culoare și concentrațiile multiple ale aceluiași produs sunt cauza clasică a erorilor de eliberare. Trei obiceiuri le previn: citiți denumirea integral, cu concentrația și forma farmaceutică, nu doar primele silabe; nu așezați alături produse cu denumiri sau ambalaje asemănătoare; verificați de două ori, independent, orice preparat cu risc înalt și orice calcul de doză la copil. Un eveniment interceptat înainte de a ajunge la pacient este informația cea mai valoroasă despre punctele slabe ale farmaciei.

### 1.17 Etimologie și note de limbă

Vocabularul farmaceutic este cel mai stratificat din întreaga terminologie medicală: peste fondul grecesc s-a așezat cel latin al farmaciei medievale, iar peste amândouă, un strat arab adus în Europa odată cu traducерile școlii din Salerno.

La origine stă grecescul *pharmakon*, care înseamnă în același timp „leac” și „otravă” — o ambiguitate care nu este un accident de limbă, ci expresia ideii că diferența dintre remediu și toxic ține de doză. Din aceeași familie provine *pharmakopoiia*, „facerea leacurilor”, de unde *farmacopee*. Tot din greacă vin *toxikon*, otrava cu care se ungeau vârfurile săgeților (*toxon*, „arc”), de unde *toxic* și *toxicologie*, *antidoton*, „dat împotriva”, de unde *antidot*, și *kollyrion*, o pastă mică aplicată pe ochi, de unde *colir*.

**Tabelul 1.21.** Etimoane latine ale vocabularului farmaceutic.

| Termen    | Etimon și sens propriu                                                                                  | Ce denumește astăzi                                                      |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| recipe    | lat. <i>recipe</i> , „ia” (imperativ)                                                                   | formula de început a prescripției; de aici simbolul Rx și abrevierea Rp. |
| excipient | lat. <i>excipiens</i> , „care primește”                                                                 | componenta care primește și poartă substanța activă                      |
| vehicul   | lat. <i>vehiculum</i> , „mijloc de transport”                                                           | mediul în care se dispersează substanța activă                           |
| comprimat | lat. <i>comprimere</i> , „a apăsa împreună”; lat. <i>tabuletta</i> , „tăbliță”, de unde abrevierea tab. | forma obținută prin comprimare                                           |
| capsulă   | lat. <i>capsula</i> , „cutiută”                                                                         | învelișul de gelatină care conține preparatul                            |
| supozitor | lat. <i>suppositorium</i> , din <i>sub-</i> + <i>ponere</i> , „pus dedesubt”                            | forma destinată căii rectale                                             |
| pilulă    | lat. <i>pilula</i> , „bilă mică”                                                                        | forma sferică modelată manual, astăzi istorică                           |
| doză      | gr. <i>dosis</i> , „dare, ceea ce se dă”                                                                | cantitatea administrată o dată                                           |

Stratul arab se recunoaște după articolul *al-*, adesea păstrat. *Elixir* provine din *al-iksîr*, la rândul lui împrumutat din greacă, unde desemna pulberea uscată a alchimiștilor; astăzi denumește o soluție hidroalcoolică aromatizată. *Sirop* vine din *šarāb*, „băutură”, prin latina medievală *siropus*. *Alcool*, *alcalin* și *alambic* fac parte din aceeași familie.

Două nume au devenit termeni. **Galenic** vine de la Galen din Pergam, medicul secolului al II-lea a cărui operă a fixat pentru un mileniu și jumătate modul de preparare a medicamentelor; *farmacia galenică* este arta preparării formelor farmaceutice. Iar două forme verbale latine au devenit noțiuni tehnice: **placebo**, „voi plăcea”, și **nocebo**, „voi dăuna”, ambele persoana întâi viitor — o promisiune făcută pacientului, în bine sau în rău, care se împlinește prin ea însăși.

O ultimă precizare terminologică privește utilizarea corectă a termenilor. Se scrie *comprimat filmat*, nu „film-tabletă”; *sistem terapeutic transdermic*, nu „patch”; *substanță activă*, nu „API”. Termenii latini neadaptați se scriu în cursiv: *per os*, *pro die*. Iar pluralele corecte sunt *supozitoare*, *ovule*, *coliruri*, *drajeuri*.

## 1.18 Rezumatul capitolului

Medicamentul este definit deopotrivă prin ceea ce pretinde și prin ceea ce face, iar această dublă definiție trasează granițele față de dispozitivul medical, care acționează fizic, față de suplimentul alimentar, care este un aliment, și față de produsul cosmetic. Alături de specialitatea farmaceutică industrială supraviețuiesc preparatul magistral și cel ofical. Medicamentul este alcătuit din substanță activă și excipienți. Deși

excipienții nu au rol terapeutic propriu, ei pot influența eliberarea substanței active, stabilitatea preparatului și, în anumite situații, tolerabilitatea acestuia.

Numele ramurilor profesiei sunt construite din *farmac/o* și un al doilea element transparent, iar două dintre ele organizează întreaga farmacologie: farmacocinetica, adică ceea ce face organismul cu medicamentul, și farmacodinamia, adică ceea ce face medicamentul organismului. Prima se rezumă în ADME și în parametrii ei — biodisponibilitate, volum aparent de distribuție, clearance, timp de înjumătățire — și explică primul pasaj hepatic, interacțiunile enzimatică și logica dozei de atac și a celei de întreținere. A doua explică efectul prin legarea de receptor și prin fenomenele administrării repetate: toleranță, tahifilaxie, rebound, sinergism, antagonism, placebo și nocebo. Amândouă converg în imaginea ferestrei terapeutice.

Calea de administrare și forma farmaceutică traduc aceste principii în obiecte concrete. Denumirea comună internațională este ancora comunicării profesionale, genericul se demonstrează prin bioechivalență, iar biosimilarul, care nu este un generic, prin comparabilitate.

Mesajele de siguranță sunt patru: formele cu eliberare modificată nu se sfărâmă și nu se mestecă; medicamentele cu interval terapeutic îngust nu se substituie fără discuție cu prescriptorul; lanțul de frig se rupe ireversibil prin congelare; iar orice reacție adversă suspectată merită raportată, inclusiv de către pacient. În toate aceste situații, precizia termenului este chiar măsura de siguranță.

Medicamentul descris aici nu ajunge însă de la sine la pacient: el trece printr-un document care îi fixează doza, ritmul și durata. Capitolul următor citește acest document — prescripția — împreună cu abrevierile latine, cu unitățile de măsură și cu calculele pe care le impune.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

Tabelul 1.22. Glosarul capitolului.

| Termen                         | Definiție                                                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| autorizație de punere pe piață | actul care permite comercializarea unui medicament, cu indicații și condiții stabilite                    |
| biodisponibilitate             | fracțiunea din doză care ajunge nemodificată în circulația sistemică, și viteza acestui proces            |
| bioechivalență                 | comparabilitatea farmacocinetică a două preparate cu aceeași substanță activă                             |
| biosimilar                     | medicament biologic foarte asemănător cu unul de referință deja autorizat                                 |
| clearance                      | volumul de plasmă epurat complet de o substanță în unitatea de timp                                       |
| dispozitiv medical             | produs al cărui efect principal se obține prin mijloace fizice, nu farmacologice                          |
| doză zilnică definită          | unitate statistică de consum, egală cu doza de întreținere presupusă pentru indicația principală la adult |
| excipient                      | orice component al unei forme farmaceutice, altul decât substanța activă                                  |
| farmacocinetică                | disciplina care studiază absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentului               |
| farmacodinamie                 | disciplina care studiază mecanismul de acțiune și relația dintre concentrație și efect                    |
| farmacovigilență               | activitatea de detectare, evaluare și prevenire a reacțiilor adverse                                      |
| fereastră terapeutică          | intervalul de concentrații plasmatice dintre pragul de eficacitate și cel de toxicitate                   |
| formă farmaceutică             | forma de prezentare sub care medicamentul este pregătit pentru administrare                               |
| interval terapeutic îngust     | situația în care distanța dintre concentrația eficientă și cea toxică este mică                           |
| preparat magistral             | preparat executat în farmacie, după prescripție, pentru un anumit pacient                                 |
| preparat oficial               | preparat executat în farmacie după o formulă din farmacopee, pentru eliberare directă                     |
| promedicament                  | substanță inactivă ca atare, care devine activă după metabolizare                                         |
| reacție adversă                | răspuns nociv și nedorit la un medicament                                                                 |
| substanță activă               | componenta cu acțiune farmacologică, care determină efectul terapeutic                                    |
| timp de înjumătățire           | intervalul în care concentrația plasmatică scade la jumătate                                              |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante propuse. Cheia se află la finalul capitolului.

**1.** Preparatul executat în farmacie, după o prescripție medicală, pentru un anumit pacient se numește:

- a) preparat oficial
- b) specialitate farmaceutică
- c) preparat magistral
- d) produs medicamentos finit
- e) monografie

**2.** Frațiunea din doza administrată care ajunge nemodificată în circulația sistemică se numește:

- a) clearance
- b) biodisponibilitate
- c) volum aparent de distribuție
- d) timp de înjumătățire
- e) arie de sub curbă

**3.** În codul ATC „M01AE01”, ultimul nivel identifică:

- a) grupa anatomică principală
- b) subgrupa terapeutică
- c) subgrupa farmacologică
- d) subgrupa chimică
- e) substanța chimică

**4.** Sunt inductori enzimatici ai citocromilor P450:

- a) rifampicina
- b) claritromicina
- c) sunătoarea
- d) ketoconazolul
- e) sucul de grepfrut

**5.** Despre excipienți sunt corecte afirmațiile:

- a) nu au efect terapeutic propriu
- b) pot influența viteza de eliberare a substanței active
- c) sunt lipsiți de orice risc pentru orice pacient
- d) contribuie la stabilitatea și la forma preparatului
- e) unii dintre ei se declară în prospect, pentru efectul lor notoriu

**6. Sunt căi parenterale de administrare:**

- a) intratecală
- b) sublinguală
- c) intradermică
- d) rectală
- e) intraarticulară

**7. Despre medicamentele biosimilare sunt corecte afirmațiile:**

- a) sunt copii identice, moleculă cu moleculă, ale medicamentului biologic de referință
- b) sunt medicamente generice obținute prin sinteză chimică
- c) se autorizează pe baza unui exercițiu de comparabilitate cu medicamentul de referință
- d) molecula lor este produsă de organisme vii, ceea ce implică o variabilitate inerentă
- e) echivalența lor se demonstrează printr-un studiu clasic de bioechivalență, ca la generice

**8. Impun supraveghere deosebită prin intervalul terapeutic îngust:**

- a) digoxinul
- b) litiul
- c) paracetamolul
- d) warfarina
- e) fenitoina

**9. Despre efectul primului pasaj hepatic sunt corecte afirmațiile:**

- a) reduce biodisponibilitatea substanțelor administrate oral
- b) se produce și după administrarea intravenoasă
- c) este ocolit de calea sublinguală
- d) este ocolit, în bună măsură, de calea transdermică
- e) explică de ce doza orală este, de regulă, mai mică decât cea intravenoasă

**10. Un agonist parțial:**

- a) are activitate intrinsecă maximă
- b) produce un efect submaximal chiar la ocuparea tuturor receptorilor
- c) este lipsit de afinitate pentru receptor
- d) poate reduce efectul unui agonist total prezent în exces
- e) blochează ireversibil receptorul

**11. Nu se sfărâmă și nu se mestecă formele farmaceutice care poartă marcajul:**

- a) gastrorезistent
- b) efervescent
- c) retard
- d) XR

e) MR

**12.** Despre reacția adversă gravă sunt corecte afirmațiile:

- a) încadrarea ei ține de consecință, nu de intensitatea neplăcerii resimțite
- b) include reacția care determină sau prelungește spitalizarea
- c) este sinonimă cu reacția adversă neașteptată
- d) include anomalia congenitală
- e) poate fi raportată numai de către medicul curant

**13.** Triunghiul negru răsturnat din prospect și din rezumatul caracteristicilor produsului semnalează:

- a) un medicament stupefiant
- b) un medicament supus unei monitorizări suplimentare
- c) un medicament contraindicat în sarcină
- d) un medicament pentru care raportarea oricărei reacții adverse suspectate este încurajată
- e) un medicament retras de pe piață

**14.** Sunt corect definite următoarele discipline farmaceutice:

- a) farmacognozia studiază medicamentele și materiile prime de origine naturală
- b) tehnologia farmaceutică studiază formularea și prepararea formelor farmaceutice
- c) farmacoeconomia studiază mecanismul molecular al legării de receptor
- d) farmacoepidemiologia studiază utilizarea și efectele medicamentelor la nivelul populațiilor
- e) toxicologia studiază efectele nocive ale substanțelor asupra organismului

**15.** La substituția generică, farmacistul verifică:

- a) identitatea substanței active, exprimată în denumire comună internațională
- b) identitatea excipienților cu cei ai medicamentului original
- c) doza pe unitate de formă farmaceutică
- d) forma farmaceutică și calea de administrare
- e) identitatea culorii și a formei comprimatului

## Bibliografie

- Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Robinson E., Fullerton J. *Rang & Dale's Pharmacology*. Ediția a 10-a. Elsevier, 2023.
- Brunton L.L., Knollmann B.C. (ed.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ediția a 14-a. McGraw Hill, 2022.
- *Farmacopeea Europeană (Ph. Eur.)*, ediția a 12-a. EDQM, Consiliul European.
- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. BMJ Group și Pharmaceutical Press.

- Organizația Mondială a Sănătății. *International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances*.
- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. *Rezumatul caracteristicilor produsului* — baza de date publică a medicamentelor autorizate.
- Chabner D.E. *The Language of Medicine*. Ediția a 13-a. Elsevier, 2023.
- Glyls B.A., Wedding M.E. *Medical Terminology Systems: A Body Systems Approach*. Ediția a 8-a (actualizată). F.A. Davis, 2023.

## Cheia răspunsurilor — Capitolul 1

**Întrebări cu răspuns unic (1–3):** 1. c 2. b 3. e

**Întrebări cu răspuns multiplu (4–15):**

- 4. a, c
- 5. a, b, d, e
- 6. a, c, e
- 7. c, d
- 8. a, b, d, e
- 9. a, c, d
- 10. b, d
- 11. a, c, d, e
- 12. a, b, d
- 13. b, d
- 14. a, b, d, e
- 15. a, c, d

## Capitolul 2. Rețeta, abrevierile farmaceutice și unitățile de măsură

Cristina Dumitrescu

Volumul I a construit, piesă cu piesă, limbajul de care are nevoie farmacistul: mecanismul termenului medical, apoi vocabularul corpului și pe cel al bolii. Capitolul precedent a adăugat vocabularul medicamentului însuși — substanță activă și excipient, formă farmaceutică, cale de administrare, doză, denumire comună internațională. Fiecare dintre aceste limbaje descrie o realitate separată. Există însă un singur document în care toate se întâlnesc simultan: **prescripția**. Aici, un termen anatomic, o denumire comună internațională, o formă farmaceutică, o cifră, o unitate de măsură și o instrucțiune latină abreviată stau alături și trebuie citite ca un tot coerent.

Rețeta este în același timp un act medical, un act juridic și un act de comunicare: ea încheie decizia medicului și o deschide pe cea a farmacistului. Capitolul de față îl continuă firesc pe cel precedent: după ce medicamentul a fost numit și descris, urmează documentul care îl transformă într-un tratament. Aici se verifică dacă vocabularul învățat funcționează sub presiune, atunci când o citire greșită are consecințe asupra unui pacient real. Pornim de la structura prescripției, traversăm abrevierile latine, apoi unitățile și concentrațiile, iar partea centrală este ocupată de calcule rezolvate pas cu pas: în farmacie, aritmetica este o formă de terminologie aplicată.

Pe rețetă, mecanismul termenului devine vizibil cu ochiul liber: „q.i.d.” se deduce din *quater in die*, nu se memorează. Acolo unde notația însăși este ambiguă, reflexul corect nu este ghicitul, ci întrebarea adresată prescriptorului.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să identificați părțile clasice ale unei prescripții și elementele obligatorii ale prescripției moderne;
- să descifrați abrevierile latine de moment, de frecvență, de cale, de formă și de cantitate;
- să folosiți corect unitățile SI, prefixele metrice și unitățile de activitate biologică;
- să rezolvați și să verificați calculele de doză, volum, concentrație, diluție și ritm de perfuzie;
- să recunoașteți notațiile și denumirile periculoase și să aplicați regulile de scriere sigură;
- să explicați unui pacient momentul administrării, condițiile de păstrare și durata curei;
- să identificați situațiile care impun clarificarea prescripției cu prescriptorul înainte de eliberare.

## 2.1 De ce limbajul prescrierii este o problemă de siguranță

Există tentația de a privi abrevierile latine ca pe un decor erudit și regulile de scriere a dozelor ca pe un formalism; ambele impresii confundă convenția cu ornamentul. O abreviere de prescriere este un canal de transmisie între doi profesioniști care, de regulă, nu se văd, iar un canal se judecă după un singur criteriu — câtă informație se deformează pe traseu. Erorile de medicație constituie una dintre cele mai frecvente categorii de incidente din îngrijirea sănătății, iar o parte substanțială își are originea nu în alegerea greșită a medicamentului, ci în **modul în care prescripția a fost scrisă sau transcrisă**. Ordinul de mărime merită formulat prudent: nu vorbim de cazuri excepționale, ci de un flux constant de erori mărunte, majoritatea interceptate înainte de a ajunge la pacient — și tocmai de aceea contează cine le interceptează.

**Tabelul 2.1.** Verigile lanțului medicamentos și eroarea tipică fiecăreia.

| Verigă                   | Eroare tipică la acest nivel                                                |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| prescrierea              | doză nepotrivită vârstei sau greutateii; substanță cu denumire asemănătoare |
| scrierea și transcrierea | zero terminal, unitate ambiguă, abreviere cu două citiri                    |
| validarea în farmacie    | citire incompletă; acceptarea unei notații neclare                          |
| eliberarea               | confuzie între ambalaje sau între concentrații                              |
| administrarea            | moment greșit față de masă; dublarea dozei; oprire prematură                |

Erorile de scriere se produc la mijlocul lanțului, dar consecințele apar la capătul lui: o notație ambiguă nu face rău când este scrisă, ci abia când altcineva o citește în alt sens. De aici principiul care organizează întregul capitol — **o notație de prescriere este bună nu când este scurtă, ci când admite o singură citire**.

## 2.2 Anatomia rețetei: părțile clasice

Prescripția clasică are o structură fixă, moștenită din tradiția farmaceutică latină, iar pe formularele electronice de astăzi se recunosc aceleași cinci compartimente. Cunoașterea lor oferă o grilă de lectură completă: lista informațiilor care trebuie să existe și, implicit, a celor care pot lipsi.

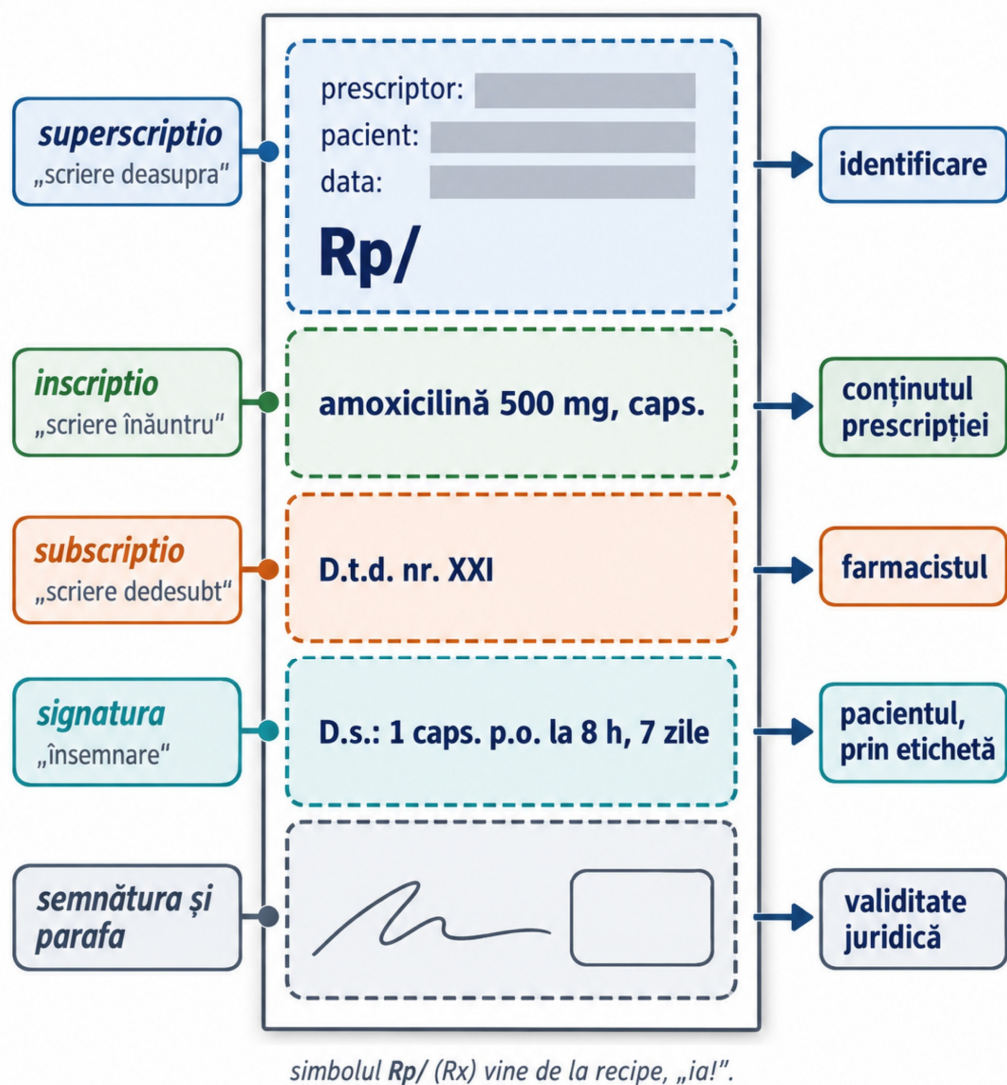


Figura 2.1. Anatomia unei prescripții: cele cinci părți clasice și destinatarul informației din fiecare.

Tabelul 2.2. Părțile clasice ale prescripției.

| Parte                              | Conținut                                                           | Destinatar               |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| superscriptio („scriere deasupra”) | datele prescriptorului și ale pacientului, data, simbolul Rx       | identificare             |
| inscriptio („scriere înăuntru”)    | substanța activă, concentrația, forma; la magistrale, componentele | conținutul prescripției  |
| subscriptio („scriere dedesubt”)   | numărul de doze de eliberat; la magistrale, prepararea             | farmacistul              |
| signatura („însemnare”)            | cât, cum, când, cât timp                                           | pacientul, prin etichetă |
| semnătura și parafa                | identificarea și autorizarea prescriptorului                       | validitate juridică      |

Ordinea celor cinci părți urmează traseul informației dinspre cel care prescrie spre cel care administrează. Simbolul **Rx** provine din imperativul latin *recipe* („ia!”), adresat la origine farmacistului. Distincția dintre subscriptio și signatura este cea mai des confundată: **subscriptio se adresează farmacistului și rămâne în farmacie, signatura se adresează pacientului și pleacă din farmacie**, transcrisă pe etichetă. „Conform schemei” nu este, deci, o signatura, ci trimiterea la o conversație pe care pacientul o poate reține greșit.

## 2.3 Prescripția modernă în România și ordinea verificărilor

Prescripția se redactează astăzi pe formulare standardizate, al căror conținut este reglementat, indiferent dacă sunt emise pe hârtie sau electronic. Există în paralel formulare cu **regim special** pentru substanțele stupefiante și psihotrope. Detaliile administrative se schimbă în timp; lista de informații fără de care o prescripție nu poate fi validată, nu.

În România, prescripția este, de regulă, electronică. Medicul o emite și o înregistrează în sistemul informatic, iar farmacia o accesează atunci când eliberează medicamentele. În cazul prescripțiilor electronice online, pacientul nu mai este obligat să prezinte rețeta pe hârtie.

**Tabelul 2.3.** Elementele obligatorii ale prescripției moderne.

| Element                                                                   | Rol                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| datele prescriptorului: nume, unitate, cod de parafă, semnătură           | stabilesc autoritatea; permit contactul pentru clarificări        |
| datele pacientului: nume, cod numeric personal, vârstă, casa de asigurări | identificare și verificarea dreptului la compensare               |
| diagnosticul                                                              | permite verificarea concordanței dintre indicație și medicament   |
| denumirea comună internațională (DCI)                                     | permite eliberarea oricărui echivalent; evită confuziile de marcă |
| forma farmaceutică și concentrația                                        | determină doza reală conținută într-o unitate de administrare     |
| cantitatea, în unități sau cutii                                          | trebuie să corespundă posologiei și duratei                       |
| posologia: doza pe priză, prizele pe zi, momentul                         | transformă prescripția în instrucțiune executabilă                |
| durata tratamentului și regimul de compensare                             | coerența cu cantitatea eliberată; contribuția pacientului         |

Prescrierea pe DCI, utilizată în sistemul compensat, permite alegerea dintre medicamente echivalente, după informarea pacientului cu privire la opțiunile disponibile. Farmacistul are rolul de a explica diferențele de denumire, producător, preț sau aspect al ambalajului, atunci când substanța activă este aceeași. Verificarea se realizează apoi de la aspectele generale către cele particulare, deoarece unele neconcordanțe identificate de la început pot împiedica eliberarea medicamentului.

**Tabelul 2.4.** Ordinea verificărilor înainte de eliberare.

| Pas | Ce se verifică                                                                                                   | Ce oprește eliberarea                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1   | validitatea formală: prescriptor, semnătură, dată, termen                                                        | prescripție expirată sau nesemnată   |
| 2   | identitatea pacientului și datele de asigurare                                                                   | neconcordanță cu datele înscrise     |
| 3   | lizibilitatea fiecărei linii: substanță, concentrație, formă, cantitate, posologie                               | orice element cu două citiri         |
| 4   | coerența internă: $\text{doza pe priză} \times \text{prize/zi} \times \text{zile} = \text{cantitatea prescrisă}$ | nepotrivire aritmetică nejustificată |
| 5   | încadrarea dozei în limitele uzuale pentru vârstă, greutate, indicație                                           | doză aparent supratераpeutică        |
| 6   | interacțiuni, duplicări, contraindicații, alergii declarate                                                      | asociere cu risc semnificativ        |
| 7   | corespondența dintre DCI prescrisă și produsul ales                                                              | concentrație sau formă diferită      |

Pasul 4 urmărește concordanța dintre cantitatea prescrisă, posologie și durata tratamentului. O simplă verificare a numărului de unități necesare poate evidenția rapid eventualele erori de prescriere.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Cum se cere o clarificare fără a bloca pacientul

Un telefon către prescriptor nu este un gest de neîncredere, ci procedura normală atunci când o linie admite două citiri. Formularea contează: se spune ce se citește și ce alternative există („pe rețetă apare «1,0 mg»; confirmați, vă rog, dacă este 1 miligram sau 10 miligrame”), nu se presupune varianta „mai probabilă”. Pacientul este informat simplu: „verific o doză cu medicul, durează câteva minute”. Dacă prescriptorul nu poate fi contactat, se eliberează numai varianta care nu poate face rău; altfel, pacientul este îndrumat înapoi la medic.

## 2.4 Abrevierile de moment și de frecvență

Prima familie de abrevieri răspunde la întrebarea „când?”. Este cea mai numeroasă și cea care conține majoritatea notațiilor descurajate astăzi. Le prezentăm integral, pentru că farmacistul trebuie să le poată citi oriunde apar, semnalând care dintre ele nu se mai recomandă în scrierea proprie.

**Tabelul 2.5.** Abrevieri de moment și de frecvență.

| Abreviere   | Formă latină                                  | Semnificație și observație                              |
|-------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| a.c.        | <i>ante cibum</i>                             | înainte de masă; se precizează intervalul               |
| p.c.        | <i>post cibum</i>                             | după masă                                               |
| int. cib.   | <i>inter cibos</i>                            | între mese; rar folosită                                |
| h.s.        | <i>hora somni</i>                             | la culcare                                              |
| o.d. / q.d. | <i>omni die / quaque die</i>                  | o dată pe zi; descurajate, se confundă cu q.i.d.        |
| b.i.d.      | <i>bis in die</i>                             | de două ori pe zi                                       |
| t.i.d.      | <i>ter in die</i>                             | de trei ori pe zi                                       |
| q.i.d.      | <i>quater in die</i>                          | de patru ori pe zi; se confundă cu q.d.                 |
| q.h.        | <i>quaque hora</i>                            | la fiecare oră; se scrie intervalul în cifre            |
| q.4h, q.8h  | <i>quaque quarta hora, quaque octava hora</i> | la fiecare 4, respectiv 8 ore                           |
| alt. die    | <i>alternis diebus</i>                        | din două în două zile; abrevierea q.o.d. este interzisă |
| p.r.n.      | <i>pro re nata</i>                            | la nevoie; cere indicație, interval minim, doză maximă  |
| s.o.s.      | <i>si opus sit</i>                            | dacă este nevoie; echivalentă cu p.r.n.                 |
| stat.       | <i>statim</i>                                 | imediat                                                 |

O instrucțiune „la nevoie” fără doză maximă zilnică și fără interval minim este incompletă și, la medicamentele cu prag toxic apropiat de doza terapeutică, periculoasă; forma completă sună astfel: „1 comprimat la nevoie, la cel puțin 6 ore, maximum 4 comprimate pe zi”. Iar în perechea *q.d.* / *q.i.d.*, diferența dintre „o dată pe zi” și „de patru ori pe zi” se reduce, în scris de mână, la o literă.

## 2.5 Abrevierile de cale de administrare

A doua familie răspunde la întrebarea „pe unde?”. Este mai mică și mai sigură decât prima, cu o excepție notabilă: abrevierile oftalmologice și otologice, printre cele mai periculoase notații din practica medicală tocmai pentru că par inofensive.

**Tabelul 2.6.** Abrevieri de cale de administrare.

| Abreviere        | Formă latină                            | Cale și observație                            |
|------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| p.o.             | <i>per os</i>                           | orală; se precizează cu ce lichid se ia       |
| s.l.             | <i>sub linguam</i>                      | sublinguală; comprimatul nu se înghite        |
| p.r.             | <i>per rectum</i>                       | rectală; când calea orală nu este disponibilă |
| i.v.             | <i>intra venam</i>                      | intravenoasă; exclusiv în mediu asistat       |
| i.m.             | <i>intra musculum</i>                   | intramusculară; volum limitat                 |
| s.c.             | <i>sub cutem</i>                        | subcutanată; insuline, heparine               |
| i.d.             | <i>intra dermam</i>                     | intradermică; volume foarte mici              |
| inh.             | —                                       | inhalatorie; depinde de tehnica de utilizare  |
| top.             | —                                       | topică; se precizează suprafața și cantitatea |
| transd.          | —                                       | transdermică; efect sistemic prelungit        |
| o.d., o.s., o.u. | <i>oculus dexter, sinister, uterque</i> | ochiul drept, stâng, ambii; descurajate       |
| a.d., a.s., a.u. | <i>auris dextra, sinistra, utraque</i>  | urechea dreaptă, stângă, ambele; descurajate  |

Perechea *o.d.* — „ochiul drept” și *o.d.* — „o dată pe zi” arată o abreviere cu două sensuri complet diferite în același sistem de notație, iar consecința nu este teoretică: un preparat destinat urechii, instilat în ochi, produce leziuni corneene reale. Recomandarea internațională este fără nuanțe: **la produsele oftalmice și otice se scrie în litere „ochiul drept”, „urechea stângă”, „ambii ochi”,** și pe prescripție, și pe etichetă.

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Trei notații care nu se folosesc niciodată în scrierea proprie

Prima: *o.d.*, indiferent de sensul intenționat — se scrie „o dată pe zi” sau „ochiul drept”. A doua: *q.o.d.* pentru „din două în două zile”, care se citește la fel de ușor „zilnic” sau „de patru ori pe zi”, iar greșeala schimbă doza săptămânală de câteva ori. A treia: *U* pentru „unități”, mai ales la insulină — bucla literei citită ca un zero transformă 4 unități în 40. Aceste notații pot fi întâlnite pe documente primite; nu trebuie însă reproduse niciodată pe eticheta scrisă de farmacist sau pe schema dată pacientului.

## 2.6 Abrevierile de formă, de cantitate și instrucțiunile pentru farmacist

A treia familie răspunde la întrebările „ce anume” și „cât”: prescurtările formelor, notațiile de cantitate și instrucțiunile de preparare, care apar astăzi aproape exclusiv pe prescripțiile magistrale.

**Tabelul 2.7.** Abrevieri de formă farmaceutică și de cantitate.

| Abreviere      | Formă latină               | Semnificație                      |
|----------------|----------------------------|-----------------------------------|
| tab. / compr.  | <i>tabuletta</i>           | comprimat                         |
| caps.          | <i>capsula</i>             | capsulă                           |
| supp. / supoz. | <i>suppositorium</i>       | supozitor                         |
| ung.           | <i>unguentum</i>           | unguent                           |
| sol. / susp.   | <i>solutio / suspensio</i> | soluție / suspensie               |
| syr.           | <i>syrupus</i>             | sirop                             |
| gtt.           | <i>guttae</i>              | picături                          |
| amp. / fl.     | <i>ampulla / flaconum</i>  | fiolă / flacon                    |
| q.s.           | <i>quantum satis</i>       | cantitate suficientă              |
| ad             | <i>ad</i>                  | „până la” o cantitate totală dată |
| aa             | <i>ana</i>                 | din fiecare, în părți egale       |

Notăția *ad* este sursa unei erori clasice: „Vaselină **ad** 100,0” nu înseamnă „se adaugă 100 g”, ci „se completează **până la** o masă totală de 100 g”. La fel, *aa* se plasează după ultimul component al unui grup și se aplică tuturor componentelor lui.

**Tabelul 2.8.** Instrucțiunile clasice adresate farmacistului.

| Abreviere       | Formă latină                     | Semnificație                                                  |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Rp.             | <i>recipe</i>                    | „ia”; deschide prescripția                                    |
| M. / M.f.       | <i>misce / misce fiat</i>        | „amestecă” / „amestecă, să se facă...”, urmat de forma dorită |
| M.f. pulv.      | <i>misce fiat pulvis</i>         | „amestecă, să se facă o pulbere”                              |
| div. in p. aeq. | <i>divide in partes aequales</i> | „împarte în părți egale”                                      |
| D.t.d.          | <i>da tales doses</i>            | „dă astfel de doze”, urmat de numărul lor                     |
| D.              | <i>da, dispensa</i>              | „eliberează”                                                  |
| S. / D.s.       | <i>signa / da, signa</i>         | „însemnează”; deschide semnatura                              |

Cifrele romane apar frecvent alături de aceste instrucțiuni, în forma „nr. XX”. Valorile de bază — I = 1, V = 5, X = 10, L = 50, C = 100, D = 500, M = 1000 — trebuie cunoscute, la fel ca simbolul *ss*, de la *semis*, „jumătate”. Motivul istoric era tot unul de siguranță: cifra romană este greu de modificat ulterior, spre deosebire de cea arabă, la care un „1” poate deveni „10”.

Un exemplu integral arată cum se citește o linie completă: „Rp/ Amoxicilină 500 mg, caps., D.t.d. nr. XXI. D.s.: 1 caps. p.o. la 8 h, 7 zile” înseamnă „ia amoxicilină 500 miligrame, capsule, dă 21 de astfel de doze; eliberează și înseamnă: o capsulă pe gură la fiecare 8 ore, timp de 7 zile”. Verificarea de la pasul 4 al Tabelului 2.4 se face imediat: 3 prize pe zi  $\times$  7 zile = 21 de capsule. Dacă ar fi apărut „nr. XX”, diferența de o capsulă ar fi cerut o clarificare.

## 2.7 Sistemul Internațional, prefixele metrice și conversiile uzuale

Cantitățile din farmacie se exprimă în **Sistemul Internațional de unități (SI)**, cu patru mărimi relevante: masa, cu unitatea de lucru gramul; volumul, în litri; cantitatea de substanță, în moli; și concentrația, ca raport între acestea și un volum sau o masă. Restul se obține prin prefixe.

**Tabelul 2.9.** Prefixele metrice, de la giga la nano.

| Prefix și simbol       | Factor                     | Exemplu de folosire                                     |
|------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| giga- (G)              | $\times 10^9$              | unități formatoare de colonii dintr-un probiotic        |
| mega- (M)              | $\times 10^6$              | benzilpenicilină, în milioane de unități internaționale |
| kilo- (k)              | $\times 10^3$              | greutatea corporală a pacientului                       |
| hecto- (h), deca- (da) | $\times 10^2, \times 10^1$ | rar în farmacie (hectopascalul, în presiune)            |
| deci- (d)              | $\times 10^{-1}$           | decilitrul, în exprimarea glicemiei                     |
| centi- (c)             | $\times 10^{-2}$           | centimetrul, la calculul suprafeței corporale           |
| mili- (m)              | $\times 10^{-3}$           | miligramul și mililitrul, unitățile curente ale dozelor |
| micro- ( $\mu$ )       | $\times 10^{-6}$           | levotiroxină, hormoni, antiastmatice inhalatorii        |
| nano- (n)              | $\times 10^{-9}$           | concentrații plasmatiche, vitamina B12                  |

Tabelul se citește cu o singură observație, dar decisivă: **între două trepte vecine din seria kilogram — gram — miligram — microgram — nanogram există un factor de o mie**. O confuzie între miligram și microgram nu este o eroare de rotunjire, ci una de o mie de ori; ea revine constant în rapoartele de siguranță și justifică regula, aparent excesivă, de a scrie „micrograme” în litere.

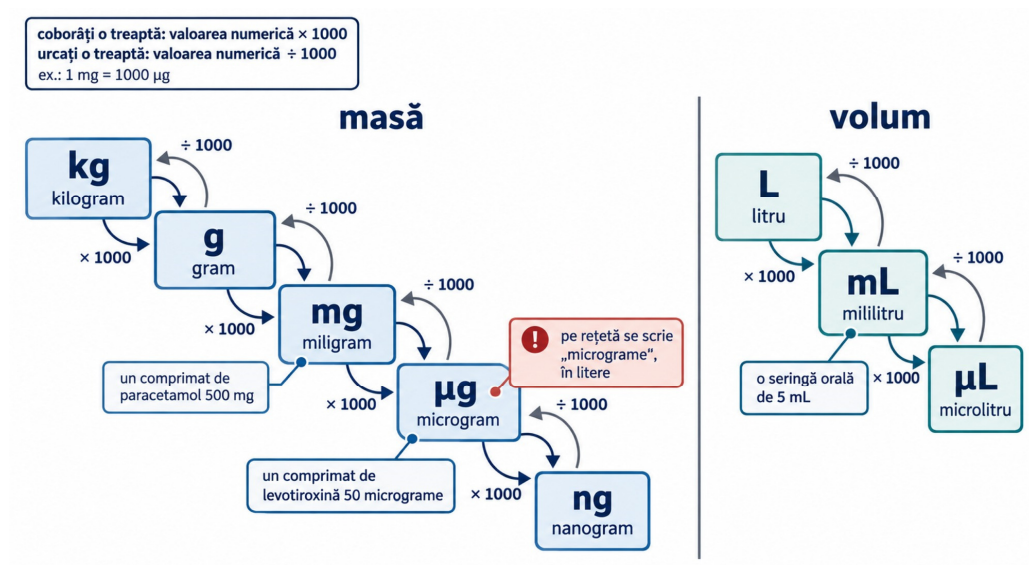


Figura 2.2. Scara prefixelor metrice pentru masă și volum: fiecare treaptă înseamnă un factor de o mie.

Tabelul 2.10. Conversiile uzuale în farmacie.

| Conversie                  | Relație             | Exemplu                                      |
|----------------------------|---------------------|----------------------------------------------|
| kilogram → gram            | 1 kg = 1000 g       | 0,25 kg de bază de unguent = 250 g           |
| gram → miligram            | 1 g = 1000 mg       | 0,5 g de amoxicilină = 500 mg                |
| miligram → microgram       | 1 mg = 1000 $\mu$ g | 0,1 mg de levotiroxină = 100 micrograme      |
| litru → mililitru          | 1 L = 1000 mL       | 0,5 L de soluție perfuzabilă = 500 mL        |
| procent m/V → mg/mL        | 1% = 10 mg/mL       | glucoză 5% = 50 mg/mL                        |
| raport → mg/mL             | 1:1000 = 1 mg/mL    | epinefrină (adrenalină) 1:10 000 = 0,1 mg/mL |
| glicemie: mg/dL → mmol/L   | se împarte la 18    | 126 mg/dL = 7,0 mmol/L                       |
| colesterol: mg/dL → mmol/L | se împarte la 38,67 | 200 mg/dL = 5,17 mmol/L                      |

Ultimele două rânduri cer o explicație: trecerea de la masă pe volum (mg/dL) la cantitate de substanță pe volum (mmol/L) nu se face cu un factor universal, ci cu unul care depinde de **masa molară a substanței măsurate**. Glucoza are masa molară de aproximativ 180 g/mol, iar 1 mg/dL înseamnă 10 mg/L, adică 0,0555 mmol/L — de unde factorul 18. Colesterolul are masa molară de aproximativ 387 g/mol, de unde factorul 38,67; trigliceridele folosesc factorul 88,57. O glicemie de 100 mg/dL corespunde deci la 5,55 mmol/L.

## 2.8 Unități de activitate biologică, miliechivalenți și unități vechi

Când produsul este un amestec, un extract sau o proteină a cărei activitate depinde de conformație și de puritate, cantitatea exprimată prin masă nu reflectă fidel activitatea. Se folosește atunci **unitatea internațională (UI)**, definită nu chimic, ci **biologic**, prin comparație cu un preparat de referință. Consecința se reține în forma ei negativă: **unitatea internațională nu se convertește universal în miligrame**; fiecare substanță are propriul factor.

**Tabelul 2.11.** Unități de activitate biologică și de cantitate de substanță.

| Unitate                | Ce măsoară                                              | Echivalențe verificabile                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| unitate internațională | activitatea biologică, față de un standard              | insulină, heparină, vitamine liposolubile                    |
| UI — vitaminele D și A | activitatea colecalciferolului, respectiv a retinolului | 1000 UI vitamina D = 25 μg; 1 UI vitamina A = 0,3 μg retinol |
| UI — benzilpenicilină  | activitatea antibacteriană                              | 1 000 000 UI ≈ 600 mg benzilpenicilină sodică                |
| milimol                | cantitatea de substanță                                 | 1 mmol de glucoză = 180 mg                                   |
| miliechivalent         | cantitatea de sarcină electrică                         | mEq = mmol × valența ionului                                 |
| unitate de insulină    | activitatea hipoglicemiantă                             | insulina U-100 conține 100 unități/mL                        |

Distincția dintre **milimol** și **miliechivalent** este cea mai des ratată la examen și cea mai utilă în practică: milimolul numără particule, miliechivalentul numără sarcini. Pentru un ion monovalent cele două coincid numeric ( $1 \text{ mmol de Na}^+ = 1 \text{ mEq}$ ), pentru unul divalent diferă de două ori ( $1 \text{ mmol de Ca}^{2+} = 2 \text{ mEq}$ ). Două exemple fixează ideea. Clorura de sodiu 0,9% conține 9 g pe litru; masa molară fiind 58,44 g/mol, rezultă  $9 \div 58,44 = 0,154 \text{ mol/L}$ , adică 154 mmol/L, deci 154 mEq/L de sodiu și tot atâția de clor. Clorura de potasiu 7,45% conține 74,5 g/L, iar masa molară a KCl fiind 74,55 g/mol rezultă practic exact **1 mmol de potasiu pe mililitru** — motivul pentru care această concentrație a fost aleasă ca standard.

Alături de aceste unități riguroase supraviețuiesc câteva **unități vechi**, care trebuie cunoscute pentru a fi înlocuite, nu pentru a fi folosite. *Picătura* este convențional a douăzecea parte dintr-un mililitru de apă, dar valoarea reală depinde de vâscozitatea și de tensiunea superficială a soluției și de geometria picurătorului. *Lingurița* valorează, prin convenție, 5 mL și *lingura* 15 mL, însă piesele de uz casnic variază, în cazul lingurițelor, între circa 2,5 și 7 mL, iar în cazul lingurilor și mai mult; *vârful de cuțit* nu are nicio bază metrologică. Regula de eliberare nu admite excepții la copil: **orice formă lichidă cu substanță activă se eliberează împreună cu dispozitivul ei de măsurare**, iar aparținătorul este pus să arate cum va măsura doza — o suspensie dozată cu lingurița de acasă poate însemna jumătate sau o dată și jumătate din doza prescrisă.

## 2.9 Concentrații și moduri de exprimare a dozei

Pentru formele solide, doza este directă. Pentru cele lichide și semisolide, ea rezultă dintr-un calcul, pentru că produsul se caracterizează prin **concentrație** — cantitatea de substanță activă raportată la o cantitate de produs. Concentrația descrie produsul, doza descrie administrarea, iar între ele se interpune un volum sau o masă de calculat.

**Tabelul 2.12.** Modurile de exprimare a concentrației și a dozei.

| Mod de exprimare                     | Definiție                                     | Exemplu verificabil                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| mg/mL                                | masă de substanță activă în fiecare mililitru | paracetamol 120 mg/5 mL = 24 mg/mL          |
| procent m/V                          | grame în 100 mL de soluție                    | glucoză 5% = 5 g/100 mL = 50 mg/mL          |
| procent m/m                          | grame în 100 g de produs                      | unguent cu acid salicilic 2% = 2 g la 100 g |
| procent V/V                          | mililitri în 100 mL de produs                 | alcool 70% = 70 mL alcool absolut la 100 mL |
| raport                               | părți de substanță la părți de produs         | epinefrină 1:1000 = 1 mg/mL                 |
| doză pe kilogram                     | mg pe kilogram de masă corporală              | paracetamol 15 mg/kg pe priză la copil      |
| doză pe suprafață corporală          | mg pe metru pătrat                            | majoritatea citostaticelor                  |
| doză zilnică totală și doză pe priză | cantitatea pe 24 de ore și fracțiunea ei      | 600 mg/zi în 3 prize = 200 mg pe priză      |

Doza raportată la greutate se folosește la copil, pentru că expunerea depinde de volumul de distribuție, corelat grosier cu masa; cea raportată la suprafața corporală, acolo unde marja terapeutică este îngustă — suprafața nu se măsoară, ci se calculează cu formula Mosteller. Distincția dintre **doza zilnică totală** și **doza pe priză** este o sursă constantă de erori: „50 mg/kg/zi” la un copil de 20 kg înseamnă 1000 mg pe zi, nu 1000 mg de trei ori pe zi.

### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Concentrația nu este doza

Cea mai costisitoare confuzie din calculul farmaceutic este între cifra scrisă pe flacon și cifra care trebuie administrată. „Gentamicină 40 mg/mL” nu înseamnă că se administrează 40 mg, ci că fiecare mililitru conține 40 mg; „insulină 100 unități/mL” nu înseamnă 100 de unități. La preparatele pediatrie, aceeași substanță există adesea în două concentrații, iar folosirea volumului calculat pentru una împreună cu flaconul celeilalte este o eroare descrisă și repetată. Verificarea obligatorie: concentrația de pe flaconul eliberat coincide cu cea folosită în calcul.

## 2.10 Calcule rezolvate (I): doza, volumul și cantitatea unei cure

Urmează operațiile pe care farmacistul le execută efectiv. Fiecare problemă are trei timpi: **enunț**, **raționament**, **verificare** — iar verificarea nu repetă calculul, ci pune o întrebare de bun-simț: are rezultatul un ordin de mărime plauzibil?

**Problema 1 — comprimate și cutii pentru o cură.** *Enunț.* Metformin 1000 mg de două ori pe zi, 30 de zile; comprimate de 500 mg, cutii de 60. *Raționament.* Pe priză:  $1000 \div 500 = 2$  comprimate; pe zi 4; pe 30 de zile 120; cutii:  $120 \div 60 = 2$ . *Verificare.* Substanță eliberată:  $120 \times 500 \text{ mg} = 60 \text{ g}$ ; necesară:  $2 \text{ g/zi} \times 30 = 60 \text{ g}$ . Coincid.

**Problema 2 — volumul corespunzător unei doze.** *Enunț.* Copil cu paracetamol 180 mg pe priză; suspensie de 120 mg/5 mL. *Raționament.* Concentrația:  $120 \div 5 = 24 \text{ mg/mL}$ ; volumul = doza  $\div$  concentrație =  $180 \div 24 = 7,5 \text{ mL}$ . *Verificare.*  $7,5 \text{ mL} \times 24 \text{ mg/mL} = 180 \text{ mg}$ , iar doza cerută fiind de o dată și jumătate doza din 5 mL, volumul trebuie să fie de o dată și jumătate 5 mL. Se eliberează seringă orală, nu linguriță.

**Problema 3 — doza pediatrică pe kilogram, cu verificarea dozei maxime.** *Enunț.* Copil de 18 kg; paracetamol 15 mg/kg pe priză, la 6 ore; suspensie de 120 mg/5 mL; doza maximă admisă 60 mg/kg pe zi. *Raționament.* Doza pe priză:  $15 \times 18 = 270 \text{ mg}$ ; volumul:  $270 \div 24 = 11,25 \text{ mL}$ ; prize pe zi:  $24 \div 6 = 4$ ; doza zilnică:  $270 \times 4 = 1080 \text{ mg}$ . *Verificare.* Maximul admis:  $60 \times 18 = 1080 \text{ mg}$  — schema atinge exact limita, deci nu mai există marjă pentru o priză „la nevoie” și orice altă sursă de paracetamol, inclusiv un produs combinat pentru răceală, este exclusă. Puțin peste un gram pe zi la 18 kg înseamnă aproximativ un sfert din maximul adultului (4 g): plauzibil.

**Problema 4 — cantitatea totală necesară pentru o cură.** *Enunț.* Copil de 15 kg; amoxicilină 40 mg/kg pe zi, în 3 prize, 7 zile; suspensie reconstituită de 250 mg/5 mL, flacoane de 100 mL. *Raționament.* Doza zilnică:  $40 \times 15 = 600 \text{ mg}$ ; pe priză:  $600 \div 3 = 200 \text{ mg}$ ; concentrația:  $250 \div 5 = 50 \text{ mg/mL}$ ; volumul pe priză:  $200 \div 50 = 4 \text{ mL}$ ; prize totale:  $3 \times 7 = 21$ ; volum total: 84 mL — un flacon este suficient. *Verificare.*  $84 \text{ mL} \times 50 \text{ mg/mL} = 4200 \text{ mg}$ , iar  $600 \text{ mg} \times 7 = 4200 \text{ mg}$ . Valabilitatea suspensiei după reconstituire poate fi însă mai scurtă decât cura, de unde obligația de a comunica condițiile de păstrare (vezi secțiunea 2.15).

**Problema 5 — procentul și raportul, transformate în mg/mL.** *Enunț.* Ce concentrație au glucoza 5%, lidocaina 1% și epinefrina 1:1000? Câtă glucoză conține o pungă de 500 mL? *Raționament.* Procentul m/V înseamnă grame la 100 mL: glucoză 5% =  $5 \text{ g}/100 \text{ mL} = 50 \text{ mg/mL}$ ; lidocaină 1% =  $10 \text{ mg/mL}$ ; raportul 1:1000 = 1 g la 1000 mL =  $1 \text{ mg/mL}$ . Punga:  $500 \text{ mL} \times 50 \text{ mg/mL} = 25\,000 \text{ mg} = 25 \text{ g}$ . *Verificare.* Regula generală **1% = 10 mg/mL** confirmă ambele concentrații, iar 25 g de glucoză la o jumătate de litru înseamnă în jur de 85 de kilocalorii (soluțiile perfuzabile se prepară cu glucoză monohidrat, 3,4 kcal/g): plauzibil pentru o perfuzie izotonă.

**Problema 6 — verificarea unei doze aparent greșite.** *Enunț.* Pe o prescripție pentru un adult apare „digoxin 2,5 mg pe zi”. Se eliberează? *Raționament.* Doza de întreținere uzuală a digoxinului la adult este între 0,125 și 0,25 mg pe zi, deci valoarea scrisă este de aproximativ zece ori mai mare; explicațiile plauzibile sunt o virgulă deplasată (0,25 → 2,5) sau un zero terminal citit greșit, iar digoxinul are interval terapeutic îngust. *Verificare.* Comprimatele disponibile au 0,25 mg, deci doza prescrisă ar însemna zece comprimate pe zi. **Nu se eliberează fără confirmarea prescriptorului.** Verificarea utilă nu este „cât face calculul”, ci „câte unități de administrare rezultă și este acest număr rezonabil”.

#### CASETA FARMACISTULUI Verificarea prin unități de administrare

Cel mai rapid filtru împotriva erorilor de virgulă și de unitate nu este recalcularea, ci traducerea rezultatului în obiecte: câte comprimate, câți mililitri, câte fiole. Zece comprimate de digoxin pe zi, patruzeci de unități de insulină la un pacient nou-diagnosticat, treizeci de mililitri de sirop pe priză la un sugar — toate sună greșit înainte de a fi demonstrat că sunt greșite. Întrebați-vă, după fiecare calcul, dacă ați mai văzut eliberată o asemenea cantitate; dacă răspunsul este „nu”, recalculați, iar dacă rezultatul se confirmă, sunați prescriptorul.

## 2.11 Calcule rezolvate (II): diluții, perfuzii și preparate

A doua serie acoperă operațiile în care se modifică o concentrație sau în care intervine timpul. Principiul care le guvernează pe toate este unul singur: **cantitatea de substanță activă se conservă**; ce se schimbă este vehiculul.

**Problema 7 — diluția unei soluții concentrate.** *Enunț.* Din clorhexidină 5% se prepară 500 mL de soluție 0,5%. *Raționament.* Se aplică relația de conservare  $C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$ :  $V_1 = (0,5 \times 500) \div 5 = 50$  mL de concentrat, completat cu apă purificată până la 500 mL. *Verificare.* În concentrat:  $50 \text{ mL} \times 50 \text{ mg/mL} = 2500 \text{ mg}$ ; în soluția finală:  $500 \text{ mL} \times 5 \text{ mg/mL} = 2500 \text{ mg}$ . Coincid: pentru o diluție de zece ori se ia o zecime din volumul final sub formă de concentrat.

**Problema 8 — regula amestecurilor (pătratul lui Pearson).** *Enunț.* Din unguent cu acid salicilic 10% și unguent 2% se prepară 60 g de unguent 5%. *Raționament.* Se scriu concentrațiile disponibile în colțurile din stânga, concentrația dorită în centru, iar în colțurile din dreapta diferențele **pe diagonală**, în valoare absolută:  $5 - 2 = 3$  părți din unguentul de 10%;  $10 - 5 = 5$  părți din unguentul de 2%; total 8 părți. Pentru 60 g:  $60 \times 3 \div 8 = 22,5$  g din primul și  $60 \times 5 \div 8 = 37,5$  g din al doilea. *Verificare.* Acid salicilic:  $22,5 \times 0,10 = 2,25$  g și  $37,5 \times 0,02 = 0,75$  g, în total 3,0 g, cât cere  $60 \times 0,05$ ; masa totală

$22,5 + 37,5 = 60$  g. Concentrația dorită fiind mai aproape de 2% decât de 10%, trebuie folosit mai mult din preparatul slab — ceea ce se confirmă.

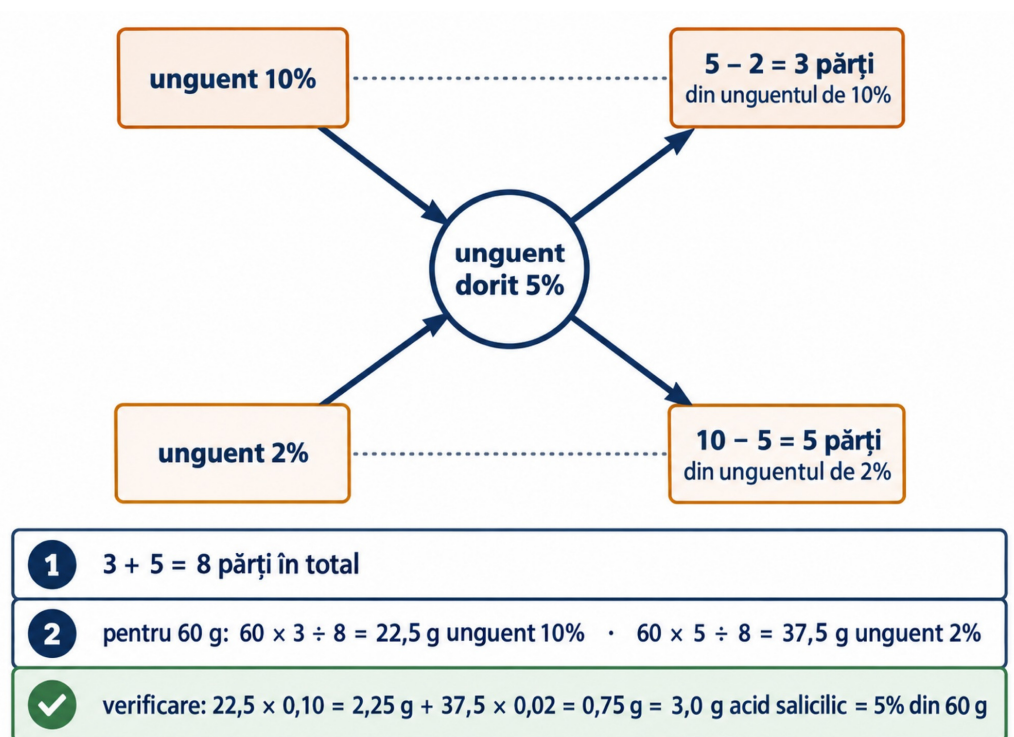


Figura 2.3. Pătratul lui Pearson: amestecarea a două preparate de concentrații diferite, cu exemplu numeric și verificare.

Metoda funcționează identic pentru lichide: pentru 200 mL de alcool 70% din alcool 96% și apă (0%), părțile sunt 70 și 26 dintr-un total de 96, deci 145,8 mL alcool și 54,2 mL apă, iar verificarea prin alcool absolut dă  $145,8 \times 0,96 = 140,0$  mL, egal cu  $200 \times 0,70$ . La amestecul alcool-apă are însă loc o contracție de volum, de aceea în rețetă se completează până la semn („ad 200 mL”).

**Problema 9 — ritmul unei perfuzii.** *Enunț.* 1000 mL de soluție perfuzabilă, în 8 ore. *Raționament.*  $1000 \div 8 = 125$  mL/h. *Verificare.*  $125 \times 8 = 1000$  mL; o perfuzie de întreținere la adult se situează în mod obișnuit în jurul a 100–150 mL/h.

**Problema 10 — picături pe minut, cu factorul de picurare.** *Enunț.* Aceeași perfuzie, cu un perfuzor de 20 de picături pe mililitru; apoi 50 mL în 30 de minute, cu un microperfuzor de 60 de picături pe mililitru. *Raționament.* Primul caz:  $8 \times 60 = 480$  min;  $1000 \div 480 = 2,083$  mL/min;  $2,083 \times 20 = 41,7 \approx 42$  de picături pe minut. Al doilea:  $50 \div 30 = 1,667$  mL/min;  $1,667 \times 60 = 100$  de picături pe minut. *Verificare.* Primul caz:  $42 \div 20 = 2,1$  mL/min;  $\times 480 = 1008$  mL, adică 1000 mL în limita rotunjirii. Al doilea: la un factor de 60, picăturile pe minut sunt numeric egale cu ritmul în mL/h — 100 mL/h,

deci 100 de picături. Factorul de picurare nu se presupune: este înscris pe ambalajul perfuzorului și diferă între dispozitivele pentru cristaloide (de regulă 20), cele pentru sânge (15) și microperfuzoarele pediatrice (60).

**Problema 11 — doza de insulină dintr-un flacon cu concentrație dată.** *Enunț.* 26 de unități dintr-un flacon U-100. *Raționament.* U-100 înseamnă 100 de unități pe mililitru:  $26 \div 100 = 0,26$  mL. *Verificare.*  $0,26 \text{ mL} \times 100 \text{ unități/mL} = 26$  de unități; dozele uzuale corespund unor volume de ordinul zecimilor de mililitru. **Volumul nu se măsoară însă niciodată cu o seringă obișnuită:** se folosește exclusiv seringă pentru insulină, gradată direct în unități, sau stiloul injector. Există, în plus, insuline concentrate (U-200, U-300) la care același număr de unități ocupă un volum de două sau trei ori mai mic; dispozitivul de măsurare trebuie deci să corespundă concentrației produsului eliberat.

**Problema 12 — substanța activă dintr-un preparat magistral.** *Enunț.* „Rp/ Acid salicilic 2,0; Vasealină ad 100,0. M.f. ung.” — se solicită 50 g. Și „Rp/ Unguent cu hidroclortizon 1% și Cremă emolientă aa 15,0. M.f. ung.” — ce concentrație rezultă? *Raționament.* Primul: *ad 100,0* înseamnă completare până la o masă totală de 100 g, deci concentrația este 2%; pentru 50 g se cântăresc  $50 \times 0,02 = 1,0$  g acid salicilic și vasealină până la 50 g, adică 49,0 g. Al doilea: *aa 15,0* înseamnă 15 g din fiecare, deci 30 g în total, iar hidroclortizonul provine numai din primul component:  $15 \times 1\% = 0,15$  g, deci  $0,15 \div 30 = 0,5\%$ . *Verificare.*  $1,0 \div 50 = 2\%$ , identic cu prescripția; iar amestecarea în părți egale a unui preparat de 1% cu unul fără substanță activă înjumătățește concentrația. Diluarea unui corticosteroid topic modifică însă și stabilitatea, și biodisponibilitatea, deci se face numai la indicația prescriptorului.

**Problema 13 — doza raportată la suprafața corporală.** *Enunț.* Pacient de 170 cm și 70 kg, citostatic în doză de 350 mg/m<sup>2</sup>. *Raționament.* Formula Mosteller:  $170 \times 70 = 11\,900$ ;  $11\,900 \div 3600 = 3,306$ ; rădăcina pătrată = 1,818, deci circa 1,82 m<sup>2</sup>. Doza:  $350 \times 1,82 = 637$  mg. *Verificare.*  $1,82^2 = 3,31$ , iar  $3,31 \times 3600 = 11\,916$ , adică  $170 \times 70$  în limita rotunjirii;  $637 \div 1,82 = 350$  mg/m<sup>2</sup>. Suprafața unui adult de statură medie se situează în jur de 1,7–1,9 m<sup>2</sup>, iar o valoare de 0,18 sau de 1,8 m<sup>2</sup> ar semnala o eroare de virgulă în date.

## 2.12 Notații și denumiri periculoase

Avertismentele presărate până acum merită adunate într-un singur loc. Listele internaționale de acest tip — cea mai cunoscută fiind cea a Institute for Safe Medication Practices — nu sunt speculative: fiecare intrare a fost adăugată în urma unor erori raportate.

**Tabelul 2.13.** Lista „a nu se folosi”: notații periculoase și forma sigură.

| Notație periculoasă                            | Cum se citește greșit                      | Forma sigură                              |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|
| U (unități)                                    | bucla citită „0”: „4U” devine „40”         | „unități”, în litere                      |
| IU / UI                                        | „IU” citit „IV” (intravenos) sau „10”      | „unități internaționale”                  |
| μg                                             | μ citit m: eroare de 1000 de ori           | „micrograme”                              |
| zero terminal: 1,0 mg                          | virgula pierdută → „10 mg”                 | „1 mg”, fără zero final                   |
| lipsa zeroului inițial: ,5 mg                  | virgula pierdută → „5 mg”                  | „0,5 mg”, cu zero inițial                 |
| q.d., o.d.                                     | confundate cu q.i.d., „de patru ori pe zi” | „o dată pe zi”                            |
| q.o.d.                                         | confundată cu q.d. și cu q.i.d.            | „din două în două zile”                   |
| u.d. ( <i>ut dictum</i> )                      | „după indicații” — fără conținut           | posologia scrisă complet                  |
| o.d. / a.d. la coliruri și picături auriculare | ochiul confundat cu urechea                | „ochiul drept”, „urechea stângă”          |
| separarea miilor: „1.000 mg”                   | citit „1 mg” sau „1000 mg”                 | fără separator: 1000 mg                   |
| unitatea lipită de cifră: 10mg                 | citit „100 g”                              | spațiu între cifră și unitate: 10 mg      |
| abrevierea denumirii substanței                | „MTX”, „MS”, „HCT” interpretate diferit    | denumirea comună internațională, completă |
| „cc” pentru mililitru                          | scris de mână, „cc” citit „u”              | „mL”                                      |

Două intrări explică logica întregii liste. Prima este perechea **zero terminal / zero inițial**, care se rezumă la o regulă unică: **niciodată zero după virgulă la sfârșit, întotdeauna zero înaintea virgulei la început** — virgula fiind semnul tipografic cel mai fragil, „1,0 mg” devine „10 mg”, iar „,5 mg” devine „5 mg”. A doua privește **medicamentele cu denumiri asemănătoare**, perechile *look-alike / sound-alike* („care se aseamănă la vedere sau la auz”): fenomenul nu ține de neatenție, ci de citirea rapidă, în care creierul recunoaște conturul cuvântului, nu fiecare literă.

**Tabelul 2.14.** Perechi de denumiri care se confundă și scrierea cu majuscule intercalate.

| Pereche                      | Domenii complet diferite                          | Scriere preventivă           |
|------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| metformin / metronidazol     | antidiabetic oral / antibiotic și antiprotozoaric | metFORMIN / metroNIDAZOL     |
| tramadol / trazodonă         | analgescic opioid slab / antidepressiv            | traMADOL / traZODONĂ         |
| bupropionă / buspironă       | antidepressiv / anxiolitic                        | buPROPIONĂ / busPIRONĂ       |
| carboplatină / cisplatină    | citostatice cu toxicitate diferită                | CARBOplatină / CISplatină    |
| vinblastină / vincristină    | citostatice cu doze și toxicități diferite        | vinBLASTINĂ / vinCRISTINĂ    |
| doxorubicină / daunorubicină | antraciline diferite                              | DOXOrubicină / DAUNOrubicină |
| cefazolină / ceftriaxonă     | cefalosporine din generații diferite              | ceFAZOlină / cefTRIAXonă     |

**Scrierea cu majuscule intercalate** — procedeul cunoscut ca *tall man lettering* — este metoda standard de prevenire: literele care deosebesc cele două denumiri se scriu cu majuscule, pe etichetele de raft și în sistemele informatice. La aceasta se adaugă **ambalajele asemănătoare**: două produse ale aceluiași fabricant, cu design identic și cu diferență doar la cifra concentrației, sunt confundate chiar și de un profesionist atent, iar contramăsurile sunt de organizare — separare fizică pe raft, etichete de avertizare, verificare de către o a doua persoană.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Concentrațiile multiple ale aceleiași substanțe

Cea mai frecventă eroare de eliberare nu este alegerea substanței greșite, ci a concentrației greșite a substanței corecte. Situațiile tipice: levotiroxina, la care diferența dintre 50 și 75 de micrograme este clinic relevantă; suspensiile pediatrice de paracetamol și de ibuprofen, existente în două concentrații; insulinele U-100 și U-300; heparinele cu greutate moleculară mică, ale căror seringi preumplute diferă doar prin cifra înscrisă. Verificarea obligatorie, înainte de a pune produsul pe masa de eliberare, este citirea concentrației de pe ambalaj și compararea ei cu prescripția — nu recunoașterea cutiei după aspect.

## 2.13 Reguli de scriere sigură și verificările de la eliberare

Regulile care urmează privesc atât ceea ce farmacistul citește, cât și ceea ce scrie. Prima este **citirea integrală** — cele mai multe erori interceptate se găsesc tocmai în elementele pe care ochiul le sare pentru că le știe, concentrația și cantitatea. A doua este **confirmarea în caz de dubiu**: orice element cu două citiri se clarifică, nu se interpretează. A treia este **recalcularea independentă** a dozelor pediatrice sau exprimate pe kilogram ori pe metru pătrat, refăcută de la datele inițiale, pentru că simpla recitare reproduce aceeași eroare.

Regulile de formă sunt cele din Tabelul 2.13, la care se adaugă una de conținut: posologia se scrie integral, niciodată „ut dictum”, iar la instrucțiunile „la nevoie” se precizează indicația, intervalul minim și doza maximă zilnică.

A patra regulă privește **medicamentele cu risc înalt**, categorie definită nu prin frecvența erorilor, ci prin gravitatea consecințelor; la ele, verificarea de către o a doua persoană este standardul recomandat.

**Tabelul 2.15.** Medicamente cu risc înalt.

| Categorie și exemple                                                           | Motivul încadrării                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| insuline, toate formele                                                        | dozare în unități; concentrații multiple; hipoglicemie severă |
| anticoagulante: acenocumarol, warfarină, heparine cu greutate moleculară mică  | hemoragie la supradozare, tromboză la subdozare               |
| opioide: morfină, oxycodonă, fentanil transdermic, metadonă                    | depresie respiratorie; potențe diferite                       |
| citostatice: metotrexat, ciclofosamidă, antracicline                           | interval îngust; doze pe metru pătrat                         |
| electroliti concentrați: clorură de potasiu, clorură de sodiu hipertona        | administrarea nediluată poate fi fatală                       |
| interval terapeutic îngust: digoxin, litiu, fenitoină, teofilină, levotiroxină | variații mici de doză produc toxicitate                       |

Metotrexatul merită o mențiune separată, ca exemplul cel mai citat de eroare previzibilă: în reumatologie el se administrează **o dată pe săptămână**, iar transformarea schemei într-una zilnică produce toxicitate medulară gravă. Se aplică apoi **regula celor cinci verificări**, extinsă astăzi la șapte și formulată ca întrebări: Cine îl ia? Ce ia? Cât ia? Pe ce cale? Când și cât timp? Am consemnat corect? A înțeles?

Ultima se rezolvă printr-o frază rostită cu voce tare: „acesta este antibioticul, o seringă de 5 mL la fiecare 8 ore, șapte zile, până la epuizarea flaconului, se ține la frigider și se agită înainte de fiecare doză”.

## 2.14 Momentul administrării în raport cu masa

Instrucțiunile temporale de pe rețetă nu sunt o convenție de politețe: fiecare are o justificare farmacocinetică precisă, iar nerespectarea ei se traduce în pierderea eficacității sau în intoleranță. Sunt însă și instrucțiunile cel mai des transmise incomplet — „înainte de masă”, fără precizarea intervalului, este aproape la fel de vag ca absența instrucțiunii.

**Tabelul 2.16.** Momentul administrării: mecanism și exemple.

| Instrucțiune                                                                | Mecanism                                               | Exemple                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| pe stomacul gol, cu 30–60 de minute înainte de micul dejun                  | alimentele scad absorbția                              | levotiroxină; distanță față de calciu, fier, cafea        |
| pe stomacul gol, cu un pahar plin de apă, în poziție verticală 30 de minute | biodisponibilitate mică; risc de esofagită             | bifosfonați orali: alendronat, risedronat                 |
| cu 30–60 de minute înainte de masă                                          | pompele de protoni sunt activate de masă               | omeprazol, pantoprazol, esomeprazol                       |
| în timpul mesei sau imediat după                                            | toleranță digestivă                                    | metformin, amoxicilină cu acid clavulanic, AINS           |
| seara                                                                       | sinteza nocturnă a colesterolului; înjumătățire scurtă | simvastatină; atorvastatina, la orice oră                 |
| dimineața, a doua priză nu mai târziu de ora 16                             | efectul diuretic perturbă somnul                       | furosemid, hidroclorotiazidă, indapamidă                  |
| la distanță de lactate, calciu, fier, magneziu, antiacide                   | formarea de chelați neabsorbabili                      | tetraciline, fluorochinolone: 2 ore înainte, 4–6 ore după |
| pe stomacul gol, eventual cu vitamina C                                     | alimentele, ceaiul și cafeaua scad absorbția           | preparate orale de fier                                   |

Ultimul rând conține un contraexemplu instructiv: la fier, recomandarea teoretică (pe stomacul gol) și cea practică (cu alimente, dacă altfel nu este tolerat) intră în conflict, iar arbitrajul se face de partea aderenței. Traducerea instrucțiunilor în repere concrete crește șansa de a fi respectate: „a jeun” nu înseamnă nimic pentru pacient, în timp ce „prima dată dimineața, cu un pahar de apă simplă, și abia peste o jumătate de oră cafeaua și micul dejun” înseamnă.

## 2.15 Conservare, stabilitate, valabilitate

Un medicament corect prescris, calculat și eliberat poate deveni inefficient sau nociv dacă este păstrat greșit. Consilierea privind conservarea este deci parte a eliberării, cu atât mai mult cu cât marcajele de pe ambalaj sunt scrise într-un limbaj pe care pacientul nu îl descifrează.

**Tabelul 2.17.** Condiții de conservare și marcajele lor.

| Marcaj sau situație                             | Consecință practică                                                 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| „a se păstra sub 25 °C”                         | nu în baie, nu în mașină vara, nu lângă o sursă de căldură          |
| „a se păstra la 2–8 °C”                         | pe raftul frigiderului, nu în ușă și nu lângă peretele posterior    |
| „a nu se congela”                               | un vaccin sau o insulină congelate se elimină                       |
| „a se feri de lumină” și „de umiditate”         | se păstrează în ambalajul original; nu se scot din blister în avans |
| termen de valabilitate                          | luna înscrisă se consideră inclusiv, până în ultima ei zi           |
| borcanul deschis, cu mențiunea „6M”             | valabilitate după prima deschidere; se notează data deschiderii     |
| suspensii reconstituite, preparate extemporanee | stabilitate scurtă; se notează data preparării, restul se elimină   |

Două situații merită dezvoltate. **Lanțul de frig** privește vaccinurile, insulinele nedeschise, unele preparate biologice și anumite coliruri: transportul se face cu pungă izotermă, iar la domiciliu produsul se așază pe un raft al frigiderului, unde temperatura este stabilă. Insulina aflată în uz face excepție — stiloul început se păstrează, de regulă, la temperatura camerei un număr de săptămâni precizat în documentația produsului, pentru că injectarea insulinei reci este neplăcută și modifică absorbția.

**Valabilitatea după prima deschidere** este noțiunea cel mai des ignorată: un colir multidoză, o suspensie reconstituită, un sirop, un unguent în borcan au un al doilea termen, mult mai scurt decât cel de pe cutie, care începe să curgă din momentul deschiderii — iar gestul care rezolvă problema este notarea datei pe ambalaj. Semnele de alterare se descriu în termeni observabili: schimbarea culorii sau a mirosului, un sediment care nu se redispersează, separarea fazelor unei creme. Produsul nu se mai folosește, iar eliminarea lui nu se face nici la gunoi, nici în canalizare, ci prin returnarea în farmacie.

## 2.16 Comunicarea, aderența și cadrul etic al relației

Dincolo de momentul eliberării începe un teritoriu asupra căruia farmacistul are influență, dar nu control: felul în care pacientul va folosi efectiv tratamentul. Terminologia lui este ea însăși instructivă, pentru că evoluția termenilor înregistrează o schimbare de concepție.

**Tabelul 2.18.** Aderență, complianță, concordanță, persistență.

| Termen      | Definiție și ce descrie                                                                            |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| complanță   | măsura în care pacientul urmează indicația primită; termen vechi, presupune o relație asimetrică   |
| aderență    | măsura în care comportamentul corespunde unei recomandări convenite; doze luate din doze prescrise |
| concordanță | procesul de negociere prin care se ajunge la o schemă acceptată; calitatea deciziei comune         |
| persistență | durata pe care pacientul continuă tratamentul; timpul, nu exactitatea                              |

Distincția dintre **aderență** și **persistență** are consecințe imediate: un pacient care ia conștiincios medicamentul, dar îl oprește după două luni, are aderență bună și persistență proastă; unul care continuă un an sărind doze are situația inversă, iar intervențiile diferă. **Complanța** rămâne în uz, dar este criticată pe bună dreptate: ea descrie pacientul ca pe cineva care se conformează unei dispoziții, ceea ce nu corespunde nici realității — pacientul decide oricum singur, acasă —, nici concepției actuale despre decizia terapeutică împărtășită.

Cauzele nonaderenței se împart în două categorii cu remedii distincte. Cea **neintenționată** — uitarea, complexitatea schemei, ambalajele greu de manipulat, deficitul vizual, costul — se rezolvă prin simplificare, instrucțiuni scrise clar și cutii compartimentate. Cea **intenționată** — convingerile despre boală, teama de reacții adverse, senzația că tratamentul nu ajută — cere să se afle ce anume îl reține pe pacient. Instrumentul de bază este **întrebarea deschisă**: „luați corect tratamentul?” primește întotdeauna răspunsul „da”, în timp ce „cum luați tratamentul într-o zi obișnuită?” produce o descriere reală. Trei întrebări deschise acoperă cea mai mare parte a riscului la un tratament nou: ce v-a spus medicul că tratează acest medicament, cum v-a spus să îl luați, la ce trebuie să vă așteptați. Verificarea înțelegerii se face prin **reformularea de către pacient** (*teach-back*), formulată astfel încât responsabilitatea să revină farmacistului: „ca să fiu sigur că am explicat bine, îmi spuneți dumneavoastră cum veți lua tratamentul?”.

Ultimul instrument este limbajul simplu, adică înlocuirea jargonului: „administrare *a jeun*” devine „pe stomacul gol, dimineața, înainte de orice mâncare sau băutură în afară de apă”; „reacție adversă”, „efect nedorit al medicamentului”; „doză de întreținere”, „doza pe care o luați zilnic, după ce boala s-a stabilizat”; „formă cu eliberare prelungită”, „comprimat care se dizolvă încet, nu se sfărâmă”.

Cadrul acestei comunicări este deontologic, nu doar tehnic. **Secretul profesional** acoperă tot ce află farmacistul despre pacient, inclusiv faptul că o anumită persoană ridică un anumit medicament; o consiliere purtată cu voce tare în fața unei cozi încalcă **confidențialitatea** chiar fără intenție. **Consimțământul informat** înseamnă că pacientul acceptă tratamentul după ce a primit informația necesară deciziei, iar **autonomia** include dreptul de a refuza, ceea ce nu suspendă obligația de a informa corect. Limita rolului farmacistului rămâne cea stabilită în capitolele precedente: consiliere, verificare, îndrumare — nu diagnostic și nu modificare a prescripției.

#### CASETA FARMACISTULUI Consilierea structurată la eliberare, în patru pași

Pasul întâi: aflați ce știe deja pacientul, prin întrebare deschisă — repetarea a ceea ce el știe consumă atenția de care veți avea nevoie la pasul trei. Pasul al doilea: numiți medicamentul și scopul lui într-o frază („acesta scade tensiunea; se ia zilnic, chiar și în zilele în care vă simțiți bine”). Pasul al treilea: schema completă — cât, când, cum, cât timp — plus un singur avertisment, ales după criteriul răului maxim dacă este ignorat. Pasul al patrulea: reformularea de către pacient. Cei patru pași durează sub două minute și înlocuiesc o listă de zece informații pe care nimeni nu le reține.

## 2.17 Etimologie și note de limbă

Vocabularul prescrierii este cel mai conservator strat al limbajului medical: aproape fiecare abreviere este un fragment de latină, iar multe sunt imperative adresate unui farmacist care ar fi preparat medicamentul pe loc. Cunoașterea etimonului transformă un cod de memorat într-un text care poate fi citit.

**Recipe** este imperativul verbului *recipere*, „a lua, a primi”: „ia!”. El deschidea, la propriu, lista substanțelor de cântărit. Simbolul **Rx** este, în interpretarea cea mai răspândită, o prescurtare grafică a acestui cuvânt, cu o linie tăind piciorul literei R — semnul obișnuit al abrevierii în manuscrisele medievale; explicațiile care îl leagă de ochiul lui Horus sunt mult mai slab susținute documentar. **Praescriptio** vine din *prae-* („înainte”) și *scribere* („a scrie”): ceea ce se scrie înaintea preparării. Din *signare* („a marca”) provine **signatura**, partea însemnată pentru pacient; verbul apare pe rețetă ca imperativ, *signa*, abreviat *S.* sau *D.s.* — *da, signa*, „dă și însemnează”.

**Dosis** este grecescul „dare, porție dată”; rădăcina explică familia întreagă: doză, dozaj, supradozare, posologie. Ultimul termen este un mecanism perfect transparent: **posologie** vine din *posos* („cât de mult?”) și *logos* („studiu”). **Farmacopee** are aceeași structură compusă: *pharmakon* („leac”, dar și „otravă”) și *poiein* („a face”). **Ana** este grecescul „câte, din fiecare”, de unde abrevierea *aa*; **quantum satis** înseamnă „cât este suficient” și se folosește numai la vehicule; **misce fiat**, „amestecă, să se facă”, urmat de forma dorită; **da tales doses**, „dă astfel de doze”. **Per os** este „prin gură”; **pro re nata**, literal „pentru lucrul care se naște”, adică „după cum se ivește nevoia”; **statim**, „imediat”; **ad libitum**, „după plac”.

În final, este utilă o precizare privind terminologia folosită în relația cu pacientul. **Aderență** vine din *adhaerere*, „a se lipi de”: pacientul aderă la un plan. **Concordanță** vine din *cor*, *cordis* („inimă”) prin *concordia*: „a fi de aceeași inimă”, deci un acord între două părți. **Compliantă** este un anglicism recent, din *compliance*, la rândul lui din latinescul târziu *complere*; critica adusă termenului este, în fond, etimologică — el conține ideea de a te conforma dorinței altuia. Faptul că trei termeni au fost propuși succesiv pentru același fenomen arată cât contează cuvântul ales când el descrie o relație între oameni.

## 2.18 Rezumatul capitolului

Prescripția este documentul în care se întâlnesc toate limbajele studiate în acest volum. Ea are o structură clasică în cinci părți — superscriptio, inscriptio, subscriptio, signatura și semnătura — peste care prescripția modernă suprapune elementele obligatorii: datele de identificare, diagnosticul, DCI, forma și concentrația, cantitatea,

posologia, durata și regimul de compensare. Verificarea urmează o ordine fixă, iar pasul ei cel mai productiv este coerența aritmetică dintre posologie, durată și cantitate.

Abrevierile latine se organizează în trei familii, după întrebarea la care răspund: când (a.c., p.c., h.s., b.i.d., t.i.d., q.i.d., q.8h, p.r.n., stat.), pe unde (p.o., s.l., p.r., i.v., i.m., s.c., i.d., inh., top.) și ce anume, în ce cantitate (tab., caps., supp., ung., sol., susp., gtt., q.s., aa, ad), la care se adaugă instrucțiunile pentru farmacist (Rp., M.f., D.t.d., D.s.). Cantitățile se exprimă în unități SI, cu prefixe metrice în care fiecare treaptă înseamnă un factor de o mie și, acolo unde masa nu prezice efectul, în unități internaționale, care nu se convertesc universal în miligrame; concentrațiile, în mg/mL, în procente sau ca raport; dozele, pe unitate de administrare, pe kilogram sau pe metru pătrat. Cele treisprezece probleme rezolvate se închid toate cu aceeași întrebare: are rezultatul un ordin de mărime plauzibil?

Mesajele de siguranță sunt patru. Regula zecimalelor: se evită zeroul final și se folosește întotdeauna zero înaintea virgulei. Regula literelor: „micrograme” și „unități” se scriu în cuvinte, iar denumirile substanțelor active nu se abreviază. Regula perechilor: medicamentele cu denumiri sau ambalaje asemănătoare se separă fizic și se scriu cu majuscule intercalate. Și regula dubiului: o notație cu două citiri nu se interpretează, ci se clarifică cu prescriptorul.

Cu acest capitol se încheie partea despre limbajul prescrierii. Capitolul următor duce mai departe firul deschis de Paracelsus în Volumul I, capitolul 1: aceeași substanță este medicament sau otravă în funcție de doză. Ceea ce pe rețetă este o doză corect calculată devine, dincolo de o limită, o doză toxică, iar disciplina care studiază acest al doilea versant este toxicologia.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

Tabelul 2.19. Glosarul capitolului.

| Termen                 | Definiție                                                                                          |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aderență               | măsura în care comportamentul pacientului corespunde schemei convenite                             |
| ana (aa)               | notație care indică folosirea unor cantități egale din fiecare component precedent                 |
| concentrație           | cantitatea de substanță activă raportată la o cantitate dată de produs                             |
| concordanță            | procesul de negociere prin care pacientul și profesionistul ajung la o schemă acceptată            |
| diluție                | operația prin care concentrația scade prin adaos de vehicul                                        |
| doză                   | cantitatea de substanță activă administrată o dată sau într-un interval definit                    |
| factor de picurare     | numărul de picături care corespunde unui mililitru la un perfuzor dat                              |
| inscripție             | partea prescripției care conține substanța activă, concentrația și forma farmaceutică              |
| miliechivalent         | unitate a cantității de sarcină electrică a unui ion, egală cu produsul dintre milimoli și valență |
| notație periculoasă    | mod de scriere a unei doze asociat cu erori repetate                                               |
| pătratul lui Pearson   | metodă grafică de calcul al proporțiilor în care se amestecă două preparate                        |
| persistență            | durata pe care pacientul continuă tratamentul, de la inițiere până la întrerupere                  |
| posologie              | ansamblul regulilor privind doza, ritmul și durata administrării unui medicament                   |
| quantum satis          | notație care indică adăugarea vehiculului în cantitatea necesară pentru a completa preparatul      |
| recipe (Rx)            | imperativul latin „ia”, care deschide partea medicamentoasă a prescripției                         |
| signatura              | partea prescripției care conține instrucțiunile adresate pacientului                               |
| subscriptio            | partea prescripției care conține instrucțiunile adresate farmacistului                             |
| superscriptio          | antetul prescripției, cu datele prescriptorului, ale pacientului și data emiterii                  |
| unitate internațională | unitate de activitate biologică, definită față de un preparat de referință                         |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante propuse. Cheia se află la finalul capitolului.

1. Pe o prescripție clasică, partea care conține instrucțiunile adresate pacientului se numește:

- a) superscriptio
- b) inscriptio
- c) subscriptio
- d) signatura
- e) parafa

2. Abrevierea *t.i.d.* înseamnă:

- a) de două ori pe zi
- b) de trei ori pe zi
- c) de patru ori pe zi
- d) la fiecare trei ore
- e) la nevoie

3. O soluție de 2% (m/V) are concentrația:

- a) 2 mg/mL
- b) 0,2 mg/mL
- c) 2 g/mL
- d) 200 mg/mL
- e) 20 mg/mL

4. Sunt corecte următoarele echivalențe:

- a) 1 mg = 100 μg
- b) 1 g = 1000 mg
- c) 1 L = 100 mL
- d) 1 kg = 100 g
- e) 1 mg = 1000 μg

5. Despre notațiile periculoase sunt corecte afirmațiile:

- a) zeroul terminal („1,0 mg”) poate fi citit „10 mg”
- b) la valorile subunitare, zeroul dinaintea virgulei se omite pentru economie de spațiu
- c) litera „U” scrisă de mână poate fi citită „0”, cu supradozare de zece ori
- d) „micrograme” se scrie în litere, pentru că simbolul se confundă cu „mg”
- e) abrevierea denumirii substanței active este recomandată pe prescripțiile lungi

6. Fac parte din structura clasică a prescripției:

- a) superscriptio

- b) inscriptio
- c) anamneza
- d) subscriptio
- e) signatura

**7.** Indică o cale de administrare abrevierile:

- a) q.s.
- b) h.s.
- c) s.l.
- d) p.r.
- e) D.t.d.

**8.** Despre unitățile internaționale sunt corecte afirmațiile:

- a) o unitate internațională corespunde întotdeauna unui miligram de substanță
- b) exprimă o activitate biologică, stabilită prin raportare la un preparat de referință
- c) factorul de transformare în miligrame diferă de la o substanță la alta
- d) insulina și heparina se dozează în unități
- e) 1000 de unități internaționale de vitamină D corespund la 25 de micrograme de colecalciferol

**9.** La eliberarea unei suspensii antibiotice reconstituite, farmacistul precizează:

- a) volumul de apă necesar reconstituirii și agitarea înainte de fiecare doză
- b) valabilitatea după reconstituire și condițiile de păstrare
- c) că suspensia se poate folosi până la termenul imprimat pe cutie
- d) că flaconul poate fi congelat pentru prelungirea stabilității
- e) semnele de alterare: culoare, miros, sediment care nu se redispersează

**10.** Se administrează, de regulă, pe stomacul gol, cu apă simplă:

- a) levotiroxina
- b) metforminul
- c) amoxicilina cu acid clavulanic
- d) alendronatul
- e) preparatele de fier luate împreună cu produse lactate

**11.** Despre concentrații sunt corecte afirmațiile:

- a) 1% m/V corespunde la 10 mg/mL
- b) raportul 1:1000 înseamnă 1 mg/mL numai în cazul soluțiilor alcoolice
- c) epinefrina 1:1000 conține 1 mg/mL
- d) procentul m/m exprimă grame de substanță la 100 g de produs
- e) o pungă de 500 mL de glucoză 5% conține 25 g de glucoză

**12.** Se numără printre medicamentele cu risc înalt, la care se recomandă verificarea de către o a doua persoană:

- a) paracetamolul comprimate de 500 mg

- b) insulinele
- c) anticoagulantele orale
- d) emolientele topice
- e) soluțiile concentrate de clorură de potasiu

**13.** Despre aderență și termenii înrudiți sunt corecte afirmațiile:

- a) complianța și concordanța sunt sinonime perfecte
- b) persistența se referă la exactitatea respectării orelor de administrare
- c) persistența descrie durata pe care pacientul continuă tratamentul
- d) aderența se apreciază exclusiv pe baza declarației spontane a pacientului
- e) termenul „compliance” este criticat pentru că sugerează supunerea pasivă a pacientului

**14.** Verificările pe care le face farmacistul înainte de eliberare includ:

- a) identitatea pacientului și datele de asigurare
- b) concordanța dintre doza pe priză, frecvență, durată și cantitatea prescrisă
- c) calea de administrare indicată
- d) existența unor interacțiuni sau duplicări terapeutice
- e) stabilirea diagnosticului atunci când acesta lipsește de pe prescripție

**15.** Un copil de 20 kg are prescris paracetamol 15 mg/kg pe priză, la 6 ore, dintr-o suspensie de 120 mg/5 mL. Sunt corecte afirmațiile:

- a) doza pe priză este de 300 mg
- b) doza zilnică totală este de 900 mg
- c) sunt necesari 10 mL pe priză
- d) sunt necesari 12,5 mL pe priză
- e) doza zilnică atinge, fără a depăși, limita de 60 mg/kg pe zi

## Bibliografie

- Chabner D.E. *The Language of Medicine*. Ediția a 13-a. Elsevier, 2023.
- Gylys B.A., Wedding M.E. *Medical Terminology Systems: A Body Systems Approach*. Ediția a 8-a (actualizată). F.A. Davis, 2023.
- *Farmacopeea Europeană (Ph. Eur.)*, ediția a 12-a. EDQM, Consiliul European.
- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. BMJ Group și Pharmaceutical Press.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). *List of Error-Prone Abbreviations, Symbols, and Dose Designations*. ECRI și ISMP.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). *List of Confused Drug Names*. ECRI și ISMP.
- Organizația Mondială a Sănătății. *International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances*.

- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.  
*Rezumatul caracteristicilor produsului* — baza de date publică a medicamentelor autorizate.

## Cheia răspunsurilor — Capitolul 2

**Întrebări cu răspuns unic (1-3):** 1. d 2. b 3. e

**Întrebări cu răspuns multiplu (4-15):**

4. b, e
5. a, c, d
6. a, b, d, e
7. c, d
8. b, c, d, e
9. a, b, e
10. a, d
11. a, c, d, e
12. b, c, e
13. c, e
14. a, b, c, d
15. a, d, e

## Capitolul 3. Terminologia toxicologiei și a intoxicațiilor

Ioana Macașoi

Capitolul precedent a prezentat prescripția medicală, cu abrevierile, unitățile de măsură și calculele necesare pentru stabilirea și verificarea corectă a dozei. Toate aceste elemente urmăresc același obiectiv: administrarea unei doze adecvate și prevenirea erorilor de dozare. Capitolul de față abordează situațiile în care doza este depășită și consecințele care pot apărea.

Legătura cu capitolul 1 al acestui volum este directă. Traseul medicamentului prin organism, relația doză–efect și fereastra terapeutică au fost deja prezentate acolo; în continuare sunt analizate situațiile în care doza depășește intervalul terapeutic și apar efecte toxice. **Aceeași substanță este medicament sau otravă în funcție de doză** — principiul enunțat de Paracelsus în Volumul I, capitolul 1, *dosis sola facit venenum*, „doza singură face otrava”, își găsește în toxicologie disciplina proprie. Nu există substanțe toxice și substanțe netoxice; există doze toxice și doze netoxice, iar apa, oxigenul și sarea de bucătărie fac parte, la doze suficient de mari, din prima categorie.

Pentru farmacist, toxicologia nu este doar o disciplină teoretică, ci o componentă importantă a practicii profesionale. Este vocabularul cu care se citește un buletin de urgență, se înțelege avertismentul de pe eticheta unui produs de curățat și, mai ales, se recunoaște o situație care nu se rezolvă în farmacie. Limita rolului va reveni în tot capitolul: farmacistul recunoaște și îndrumă, nu tratează intoxicații.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să descompuneți termenii toxicologiei în formele lor de combinare și să deduceți sensul unor cuvinte noi;
- să deosebiți noțiunile de toxic, otravă, venin și xenobiotic și să folosiți corect dozele de referință, de la DL50 la doza zilnică admisibilă;
- să clasificați un efect toxic după durată, sediu, reversibilitate și mecanism;
- să explicați ce se schimbă în cinetica și în dinamica unei substanțe când doza devine toxică;
- să recunoașteți principalele toxidroame după triada pupilă–secreții–stare de conștiență;
- să enunțați principiile decontaminării, ale eliminării crescute și ale antidotismului;
- să conduceți primele minute ale unei suspiciuni de intoxicație în oficiină și să identificați situațiile care impun apelul imediat la serviciul de urgență.

### 3.1 Formele de combinare ale toxicologiei

Vocabularul toxicologiei se construiește pe un fond grecesc și latin restrâns, în care câteva rădăcini revin cu regularitate și, odată învățate, permit citirea unor termeni niciodată întâlniți. Primele opt privesc nucleul disciplinei — toxicul, otrava, leacul și medicul care îl dă.

**Tabelul 3.1.** Formele de combinare ale toxicului, ale otrăvii și ale actului terapeutic.

| Formă de combinare    | Origine și sens                           | Termen construit    | Sensul termenului                               |
|-----------------------|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|
| <i>toxic/o, tox/o</i> | gr. <i>toxikon</i> , „otravă de săgeată”  | toxicologie, toxină | știința otrăvurilor; toxic de origine biologică |
| <i>venen/o</i>        | lat. <i>venenum</i> , „otravă”            | venin, venenos      | substanța otrăvitoare; care conține otravă      |
| <i>ven/o</i>          | lat. <i>vena</i> , „venă”                 | venos, intravenos   | care ține de venă, nu de venin                  |
| <i>farmac/o</i>       | gr. <i>pharmakon</i> , „leac” și „otravă” | farmacotoxicologie  | efectele toxice ale medicamentelor              |
| <i>iatr/o</i>         | gr. <i>iatros</i> , „medic”               | iatrogen            | produs de actul medical                         |
| <i>narc/o</i>         | gr. <i>narkē</i> , „amorțeală”            | narcotic, narcoză   | care produce amorțeală și somn profund          |
| <i>hipn/o</i>         | gr. <i>hypnos</i> , „somn”                | hipnotic            | care induce somnul                              |
| <i>let/o</i>          | lat. <i>letum</i> , „moarte”              | letal, doză letală  | care produce moartea                            |

Următoarele forme descriu efectul toxic asupra celulei, a materialului genetic și a organelor-țintă; o parte sunt cunoscute din Volumul I.

**Tabelul 3.2.** Formele de combinare ale efectului toxic asupra celulei și a organelor.

| Formă de combinare    | Origine și sens                               | Termen construit          | Sensul termenului                                    |
|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>necr/o</i>         | gr. <i>nekros</i> , „mort”                    | necroză hepatocelulară    | moartea celulelor ficatului                          |
| <i>carcin/o</i>       | gr. <i>karkinos</i> , „rac, cancer”           | carcinogen, carcinogeneză | care produce cancer; procesul producerii lui         |
| <i>mut/a</i>          | lat. <i>mutare</i> , „a schimba”              | mutagen                   | care produce modificări ale materialului genetic     |
| <i>terat/o</i>        | gr. <i>teras</i> , <i>teratos</i> , „monstru” | teratogen                 | care produce malformații ale embrionului sau fătului |
| <i>hepat/o</i>        | gr. <i>hēpar</i> , <i>hēpatos</i> , „ficat”   | hepatotoxic               | toxic pentru ficat                                   |
| <i>nefr/o</i>         | gr. <i>nephros</i> , „rinichi”                | nefrotoxic                | toxic pentru rinichi                                 |
| <i>hem/o, hemat/o</i> | gr. <i>haima</i> , <i>haimatos</i> , „sânge”  | hemoliză, hematotoxic     | distrugerea hematiilor; toxic pentru sânge           |

Cele cincisprezece forme acoperă majoritatea termenilor dintr-un buletin de externare sau dintr-o fișă de securitate. Una dintre ele cere însă o precauție de scriere și de citire.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Ven/o și venen/o — o silabă care schimbă sensul

Latina are două cuvinte apropiate ca formă și complet diferite ca sens: *vena*, „vasul care duce sângele spre inimă”, și *venenum*, „otravă”. Din primul provin *venă*, *venos*, *intravenos*, alături de dubletul grecesc *fleb/o*; din al doilea, *venin*, *venenos*. Confuzia este favorizată de faptul că româna a păstrat forma populară *venin* alături de cea savantă. Regula practică: *ven/o* trimite întotdeauna la vas, *venen/o* întotdeauna la otravă, iar termenul corect pentru urmarea unei mușcături de viperă este *envenimare*, nu „intoxicație venoasă”.

## 3.2 Prefixe și sufixe ale toxicității

Peste rădăcini se așază un set de afixe care indică natura acțiunii. Primul grup cuprinde afixele care descriu sensul ei: împotriva, dincolo de, care ucide, care oprește.

**Tabelul 3.3.** Prefixe și sufixe care indică sensul acțiunii.

| Element                    | Sens                   | Exemplu                        | Observație                                        |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|
| <i>anti-</i>               | împotriva              | antidot, antitoxină, antivenin | cel mai productiv prefix al terapiei toxicologice |
| <i>-dot</i>                | dat, administrat       | antidot                        | din gr. <i>antidoton</i> , „dat împotriva”        |
| <i>met-, meta-</i>         | dincolo de, schimbat   | methemoglobină                 | hemoglobină cu fierul trecut în forma trivalentă  |
| <i>-cid</i>                | care ucide             | insecticid, rodenticid         | din lat. <i>caedere</i> , „a ucide”               |
| <i>-static</i>             | care oprește creșterea | bacteriostatic, citostatic     | oprește, nu distruge                              |
| <i>-liză, -litic</i>       | desfacere, distrugere  | hemoliză, citoliză             | distrugerea unei structuri                        |
| <i>-toxic, -toxicitate</i> | toxic pentru           | hepatotoxic, ototoxicitate     | se atașează numelui organului-țintă               |
| <i>-logie</i>              | studiu, știință        | toxicologie, ecotoxicologie    | numele disciplinelor                              |

Al doilea grup cuprinde sufixele care denumesc rezultatul: un proces, o stare sau o constatare de laborator. Opoziția dintre *-genic* și *-geneză* separă cauza de proces și trebuie fixată de la început.

**Tabelul 3.4.** Sufixe care denumesc procesul, starea și constatarea de laborator.

| Element             | Sens                              | Exemplu                                  | Ce denumește exact                  |
|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>-gen, -genic</i> | care produce                      | carcinogen, mutagen, teratogen, iatrogen | agentul sau însușirea lui           |
| <i>-geneză</i>      | procesul de producere             | carcinogeneză, teratogeneză              | succesiunea de etape, nu agentul    |
| <i>-emie</i>        | prezență în sânge                 | methemoglobinemie, salicilemie           | ce se măsoară în sânge              |
| <i>-urie</i>        | prezență în urină                 | mioglobinurie, oxalurie                  | ce se măsoară în urină              |
| <i>-oză</i>         | stare sau proces, fără inflamație | nefroză, silicoză                        | stare produsă de o expunere         |
| <i>-ism</i>         | intoxicație cronică cu un agent   | saturnism, hidrargirism                  | intoxicația poartă numele agentului |

Deosebirea dintre *-genic* și *-geneză* se transferă imediat în practică: o substanță *carcinogenă* este un agent, în timp ce *carcinogeneza* este drumul, uneori de zeci de ani, de la expunere la tumoră. Sufixul *-ism*, în schimb, este particularitatea toxicologiei clasice: el transformă numele latin al metalului în numele bolii — *saturnus* pentru plumb, *hydrargyrum* pentru mercur.

### 3.3 Termeni construiți din componente

Exercițiul de mai jos aplică metoda deprinsă în Volumul I, capitolul 2: definiția se citește pornind de la sufix spre începutul cuvântului. Toți termenii aleși apar efectiv în documentele medicale.

**Tabelul 3.5.** Descompunerea unor termeni toxicologici uzuali.

| Termen            | Descompunere                       | Citire de la sufix                    | Sens                                   |
|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| toxicologie       | <i>toxic/o + -logie</i>            | studiul otrăvurilor                   | știința substanțelor toxice            |
| hepatotoxicitate  | <i>hepat/o + -toxicitate</i>       | însușirea de a fi toxic, pentru ficat | capacitatea de a leza ficatul          |
| methemoglobinemie | <i>met- + hemoglobin/o + -emie</i> | în sânge, hemoglobină schimbată       | hemoglobină cu fier trivalent în sânge |
| genotoxic         | <i>gen/o + -toxic</i>              | toxic pentru material genetic         | care lezează direct ADN-ul             |
| ototoxicitate     | <i>ot/o + -toxicitate</i>          | toxic, pentru ureche                  | lezarea urechii interne                |
| xenobiotic        | <i>xen/o + bi/o + -tic</i>         | care ține de viață, dar este străin   | substanță străină organismului viu     |
| envenimare        | <i>en- + venin + -are</i>          | punerea de venin înăuntru             | pătrunderea unui venin în organism     |

Niciunul dintre acești termeni nu a trebuit memorat: odată cunoscute rădăcinile și afixe din secțiunile precedente, sensul se reconstruiește prin descompunere. Rămâne de precizat conținutul noțiunilor pe care aceste cuvinte le denumesc.

### 3.4 Toxic, otravă, venin, xenobiotic: noțiunile fundamentale

Limbajul comun folosește „otravă” pentru orice substanță care face rău. Limbajul științific separă noțiunile după origine, mod de pătrundere, intenție și statut juridic, iar deosebirile au consecințe practice.

**Tabelul 3.6.** Noțiunile fundamentale ale toxicologiei și criteriul care le separă.

| Termen                | Definiție                                                                                        | Criteriul de deosebire            |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| toxic                 | substanță care, pătrunsă în organism, produce leziuni sau tulburări funcționale                  | efectul, nu originea              |
| otravă                | termen comun pentru un toxic ingerat, cu conotație de intenție                                   | uzul curent și cel judiciar       |
| toxină                | substanță toxică produsă de un organism viu                                                      | originea biologică                |
| venin                 | amestec toxic produs de un animal și inoculat prin dinți, ac sau spin                            | inocularea activă                 |
| xenobiotic            | substanță străină de metabolismul normal al organismului                                         | raportul cu metabolismul propriu  |
| substanță periculoasă | substanță clasificată ca atare de reglementarea produselor chimice                               | statutul juridic și eticheta      |
| hazard și risc        | hazardul este capacitatea intrinsecă de a face rău; riscul, probabilitatea ca răul să se producă | proprietate față de probabilitate |

Ultima pereche este cea mai des greșită, inclusiv în comunicarea publică. Un flacon de acid clorhidric are același hazard pe raft și în mâna unui copil, dar riscul diferă radical; invers, o substanță cu hazard modest poate genera risc mare dacă expunerea este largă și prelungită. Pe această distincție se sprijină etichetarea descrisă în secțiunea 3.17: eticheta comunică hazardul, iar precauțiile reduc riscul.

Două noțiuni derivate merită adăugate. **Doza-prag** este cantitatea sub care efectul nu se manifestă; existența ei este presupusă pentru majoritatea efectelor toxice, dar nu și pentru cele genotoxice. **Intoxicația** este starea patologică produsă de pătrunderea unui toxic, în timp ce **expunerea** este simplul contact cu substanța, care poate rămâne fără urmări. Un apel la farmacie privește, de cele mai multe ori, o expunere; sarcina profesionistului este să estimeze dacă ea poate deveni intoxicație.

### 3.5 Doza: relația doză-efect, doză-răspuns și dozele de referință

Toxicologia este, înainte de orice, o știință cantitativă, iar ea măsoară două relații care se confundă frecvent. **Relația doză-efect** descrie cum crește intensitatea unui efect la un singur individ: la doze mici de acid acetilsalicilic apare efectul antiagregant, la doze mai mari cel analgezic, la doze toxice acufenele și hiperventilația. **Relația doză-răspuns** descrie cum crește proporția indivizilor dintr-o populație care manifestă un efect definit — de exemplu decesul. Prima curbă este continuă și individuală, a doua cumulativă și populațională, cu formă tipic sigmoidă. Raportul dintre doza care produce toxicitate și doza eficace exprimă indicele terapeutic și oferă o măsură a marjei de siguranță a medicamentului.

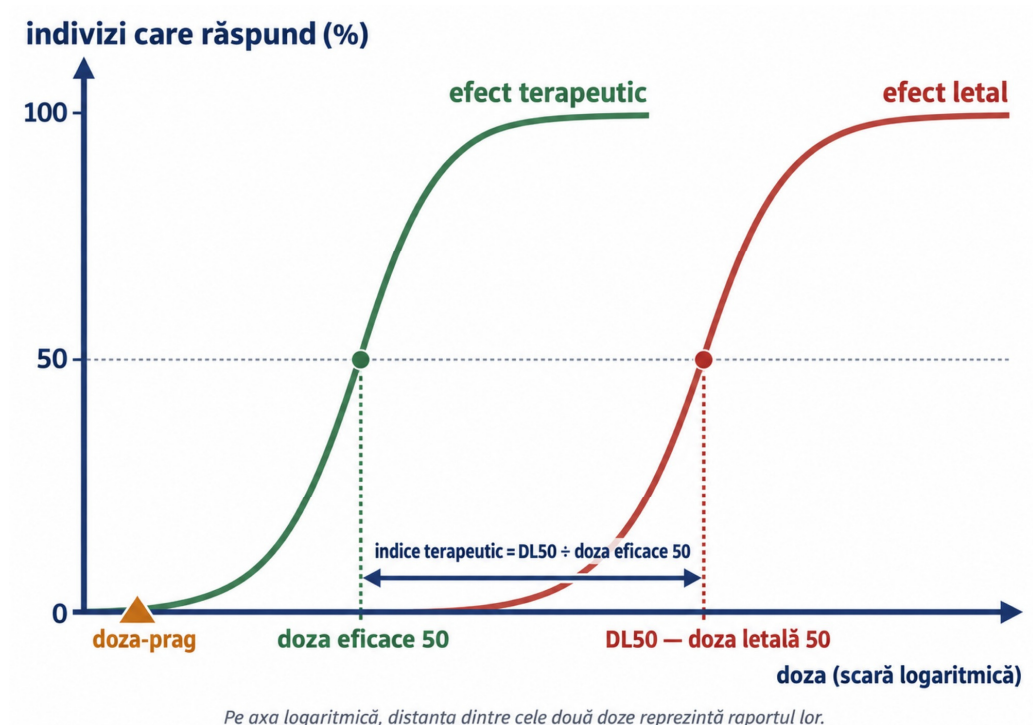


**Figura 3.1.** Curbele doză-răspuns ale efectului terapeutic și ale efectului letal; distanța dintre ele definește indicele terapeutic.

Din a doua curbă se poate determina unul dintre parametrii clasici ai toxicologiei experimentale. Doza letală 50 (DL50) reprezintă doza estimată statistic ca fiind capabilă să producă moartea la 50% dintre animalele de experiență și se exprimă, de regulă, în miligrame pe kilogram de greutate corporală. Pentru expunerea prin inhalare se utilizează concentrația letală 50 (CL50), definită pentru o anumită concentrație și o durată precizată a expunerii. Acești parametri permit compararea toxicității acute, dar nu reprezintă praguri de siguranță și nu pot fi extrapolați direct la expunerea repetată

sau la om. Evaluarea toxicologică folosește, de aceea, și parametri construiți pe absența efectului advers: NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) este cea mai mare doză la care nu se observă efecte adverse detectabile, iar LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) este cea mai mică doză la care apar astfel de efecte; din ele se derivă limitele de expunere considerate sigure.

**Tabelul 3.7.** Dozele de referință ale toxicologiei și utilizarea lor.

| Mărime                                 | Ce exprimă                                                              | Unde se folosește                                                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| doza letală 50 (DL50)                  | doza care produce decesul la jumătate dintre animalele testate          | clasificarea toxicității acute                                          |
| concentrația letală 50 (CL50)          | concentrația în aer cu același efect, într-o durată dată                | substanțe volatile și gaze                                              |
| doza fără efect advers observabil      | cea mai mare doză la care nu se observă un efect advers                 | punctul de plecare al evaluării de siguranță                            |
| doza minimă cu efect advers observabil | cea mai mică doză la care efectul advers devine observabil              | punct de plecare alternativ, când nu se poate stabili o doză fără efect |
| doza zilnică admisibilă                | cantitatea ingerabilă zilnic, toată viața, fără risc apreciabil         | aditivi alimentari, reziduuri de pesticide                              |
| doza de referință                      | expunerea zilnică estimată ca lipsită de risc pe durata vieții          | evaluarea contaminanților                                               |
| marja de expunere                      | raportul dintre un punct de referință toxicologic și expunerea estimată | substanțe genotoxice, fără doză admisibilă                              |
| indicele terapeutic                    | raportul dintre doza letală 50 și doza eficientă 50                     | marja de siguranță a unui medicament                                    |

Un indice terapeutic mic înseamnă că distanța dintre doza care vindecă și doza care intoxică este scurtă, iar digoxinul, litiul, teofilina și antivitaminalele K sunt exemplele clasice (vezi secțiunea 1.7).

Dozele construite pe absența efectului advers se determină la animal, iar trecerea la om se face prin împărțire la factori de incertitudine, care acoperă diferențele dintre specii și dintre indivizi. De aceea doza zilnică admisibilă a unui aditiv alimentar este mult mai mică decât doza la care s-a observat un efect în laborator, iar formularea „a fost găsită o substanță toxică în aliment” este, fără cifra expunerii, lipsită de sens.

### 3.6 Clasificarea efectelor toxice

Efectele toxice sunt descrise prin mai multe criterii, utilizate adesea împreună. Termenii de mai jos sunt cei folosiți în rezumatele caracteristicilor produsului și în fișele cu date de securitate.

**Tabelul 3.8.** Criteriile de clasificare a efectelor toxice.

| Criteriu                   | Termeni                          | Precizare                                                      |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| durata expunerii           | acut, subacut, subcronic, cronic | de la doză unică, la expunere de ani                           |
| sediul efectului           | local, sistemic                  | local la poarta de intrare; sistemic după absorbție            |
| reversibilitatea           | reversibil, ireversibil          | depinde de regenerarea țesutului atins                         |
| momentul apariției         | imediat, întârziat               | carcinogeneza este exemplul extrem de efect întârziat          |
| organul atins              | efect de organ-țintă             | organul cel mai lezat nu este cel cu concentrația cea mai mare |
| selectivitatea             | toxicitate selectivă             | toxic pentru un tip de organism, tolerat de altul              |
| mecanismul imun            | hipersensibilizare               | reacție imunologică, după o expunere prealabilă                |
| variabilitatea individuală | idiosincrazie                    | reacție anormală, determinată genetic, la doză obișnuită       |

Tabelul descrie și reacții care nu urmează relația doză-răspuns obișnuită. **Hipersensibilizarea** presupune o sensibilizare prealabilă: prima expunere nu produce nimic, iar reacția apare la cele următoare, uneori la doze minime. **Idiosincrazia** este prezentă de la prima expunere și se explică de regulă printr-un polimorfism enzimatic — deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, care expune la hemoliză, este exemplul cunoscut. Ambele se deosebesc de **toleranță** și de **tahifilaxie**, definite în capitolul 1, care merg în sens invers: efectul scade la administrare repetată.

**Toxicitatea selectivă** este fundamentul chimioterapiei antiinfecțioase: un antibiotic este util pentru că este mult mai toxic pentru celula bacteriană decât pentru cea umană. Selectivitatea nu este însă absolută, iar micșorarea ei — la doze mari, la pacientul cu insuficiență renală, la copil — este mecanismul prin care un medicament devine toxic.

### 3.7 Vocabularul toxicității de organ

Cea mai productivă familie de termeni din toxicologie se construiește mecanic: rădăcina organului plus sufixul *-toxic* sau *-toxicitate*.

**Tabelul 3.9.** Toxicitățile de organ, cu manifestarea și exemplele lor.

| Termen            | Organ-țintă     | Manifestare tipică                                                                         | Exemple                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hepatotoxicitate  | ficat           | transaminaze crescute, icter, insuficiență hepatică                                        | paracetamol în supradoză, izoniazidă, amanitine                                                                                  |
| nefrotoxicitate   | rinichi         | creatinină crescută, oligurie, insuficiență renală                                         | aminoglicozide, substanțe de contrast, etilenglicol                                                                              |
| neurotoxicitate   | sistem nervos   | convulsii, tulburări de conștiență, neuropatie periferică                                  | plumb, mercur organic, n-hexan                                                                                                   |
| cardiotoxicitate  | inimă           | tulburări de ritm; interval QT prelungit la unele clase, scurtat în intoxicația digitalică | antracicline (cardiomiopatie), antidepressive triciclice și antiaritmice de clasa a III-a (QT lung), digoxin (aritmii, QT scurt) |
| ototoxicitate     | ureche internă  | hipoacuzie, acufene, vertij                                                                | aminoglicozide, cisplatină, salicilați                                                                                           |
| hematotoxicitate  | sânge și măduvă | anemie, hemoliză, agranulocitoză, aplazie medulară                                         | benzen, cloramfenicol, metamizol                                                                                                 |
| pneumotoxicitate  | plămân          | tuse, dispnee, fibroză pulmonară                                                           | paraquat, amiodaronă, pulberi de siliciu                                                                                         |
| dermatotoxicitate | piele           | dermatită de contact, arsuri chimice                                                       | solvenți, ciment, hipoclorit                                                                                                     |

Alături de acestea se folosesc doi termeni care desemnează un sistem de funcții. **Imunotoxicitatea** cuprinde deopotrivă deprimarea apărării — cu infecții și tumori mai frecvente — și stimularea ei nepotrivită, cu reacții alergice și autoimune. **Reprotoxicitatea** privește fertilitatea și dezvoltarea, iar în reglementarea europeană formează o categorie unică împreună cu mutagenitatea și carcinogenitatea. Trei termeni înrudiți se ordonează logic: substanța **genotoxică** lezează direct ADN-ul, cea **mutagenă** produce o modificare transmisibilă a materialului genetic, iar cea **carcinogenă** produce cancer. Substanța **teratogenă** acționează asupra embrionului fără să modifice neapărat genomul, ceea ce explică de ce perioada expunerii contează mai mult decât doza cumulată.

### 3.8 Ramurile toxicologiei

La fel ca farmacologia, toxicologia s-a dezvoltat în mai multe ramuri, diferențiate prin obiectul și scopul evaluării. Cunoașterea lor ușurează citirea unei referiri de specialitate și a documentelor de evaluare.

**Tabelul 3.10.** Ramurile toxicologiei și obiectul fiecăreia.

| Ramură                      | Întrebarea la care răspunde                              | Rezultatul tipic                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| toxicologie descriptivă     | ce efecte produce substanța și la ce doze?               | studii de toxicitate, doze de referință     |
| toxicologie mecanică        | prin ce mecanism molecular se produce efectul?           | explicarea leziunii, baza antidotului       |
| toxicologie de reglementare | ce limite și ce etichetare se impun?                     | valori-limită, clasificare, autorizare      |
| toxicologie clinică         | cum se recunoaște și se tratează o intoxicație?          | protocoale de urgență, indicații de antidot |
| toxicologie analitică       | ce substanță este prezentă și în ce cantitate?           | dozări în sânge și urină                    |
| toxicologie judiciară       | ce rol a avut substanța într-un fapt cu urmări juridice? | expertiza medico-legală                     |
| toxicologie ocupațională    | la ce este expus lucrătorul și cât este acceptabil?      | valori-limită de expunere profesională      |
| ecotoxicologie              | cum afectează substanța organismele din mediu?           | evaluarea riscului pentru mediu             |

Două dintre ele privesc direct farmacia. **Toxicologia clinică** furnizează vocabularul cu care se citește un bilet de externare după o intoxicație și indicațiile antidoturilor din secțiunea 3.13. **Toxicovigilența** este activitatea de identificare, evaluare și prevenire a efectelor toxice ale produselor de pe piață și funcționează, ca și farmacovigilența (vezi capitolul 1), prin raportarea cazurilor. Diferența este obiectul: farmacovigilența urmărește medicamentul folosit corect, toxicovigilența orice produs, folosit corect sau nu.

### 3.9 Toxicocinetica: ce se schimbă atunci când doza devine toxică

**Toxicocinetica** este aplicarea principiilor farmacocineticii la dozele toxice. Traseul rămâne același — absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare (vezi secțiunea 1.4) —, dar se schimbă în cinci puncte, fiecare cu o consecință clinică.

**Absorbția pe căi neintenționate** este prima. O substanță poate ajunge în organism prin inhalarea unei pulberi, prin contact cutanat prelungit sau prin aspirație pulmonară a unui lichid ingerat; produsele petroliere din gospodărie sunt periculoase mai ales prin aspirație. Suprafața de absorbție se poate modifica ea însăși: o substanță caustică lezează mucoasa și își accelerează propria pătrundere.

**Saturarea metabolismului** este a doua și cea mai importantă. La dozele terapeutice, eliminarea urmează de regulă o **cinetică de ordinul întâi**: se elimină o fracțiune constantă din cantitatea prezentă, iar timpul de înjumătățire rămâne constant. Când

enzimele sunt saturate, eliminarea trece la **cinetică de ordinul zero**: se elimină o cantitate constantă, indiferent de cât mai există în organism. O creștere mică a dozei produce atunci o creștere disproporționată a concentrației — mecanismul prin care fenitoina, salicilații în doze mari și alcoolul etilic devin toxici.

**Bioactivarea metabolică** este a treia și cea mai contraintuitivă: metabolizarea, care de obicei detoxifică, poate produce un metabolit mai toxic decât substanța de plecare. Din exemplele de mai jos decurg direct antidoturile.

**Tabelul 3.11.** Bioactivarea metabolică: substanța, metabolitul toxic și consecința.

| Substanță                     | Metabolit toxic/Mecanism                                                     | Leziunea produsă                                                               | Consecința terapeutică                                                              |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| paracetamol                   | N-acetil-p-benzochinonimină                                                  | necroză hepatocelulară                                                         | acetilcisteina reface rezerva de glutatation                                        |
| metanol                       | acid formic (formiat), format prin metabolizarea succesivă, via formaldehidă | acidoză metabolică și toxicitate oculară, în special la nivelul nervului optic | inhibarea alcool dehidrogenazei cu fomepizol; etanolul poate fi utilizat alternativ |
| etilenglicol                  | acid glicolic, apoi acid oxalic                                              | acidoză metabolică și depuneri renale de oxalat de calciu                      | inhibarea alcool dehidrogenazei cu fomepizol                                        |
| nitriți și substanțe oxidante | oxidarea fierului hemoglobinei de la $\text{Fe}^{2+}$ la $\text{Fe}^{3+}$    | methemoglobinemie și reducerea capacității de transport a oxigenului           | albastrul de metilen favorizează reducerea $\text{Fe}^{3+}$ la $\text{Fe}^{2+}$     |

Tabelul explică o regulă care pare paradoxală: în intoxicația cu metanol sau cu etilenglicol, tratamentul constă în **împiedicarea metabolizării**, prin fomepizol sau etanol, care ocupă alcool dehidrogenaza și lasă substanța-mamă să fie eliminată ca atare. La paracetamol, dimpotrivă, metabolizarea nu poate fi oprită, dar produsul ei toxic poate fi neutralizat prin refacerea rezervei de glutatation.

Ultimele două schimbări privesc durata. **Depozitarea în țesuturi** transformă o expunere trecută într-o sursă prelungită: plumbul se fixează în os, unde poate rămâne ani, iar substanțele foarte liposolubile se acumulează în țesutul adipos. **Circuitul enterohepatic** (vezi secțiunea 1.6) readuce în circulație substanța eliminată prin bilă — motiv pentru care, la unele intoxicații, cărbunele activat se administrează în doze repetate. În ansamblu, **timpul de înjumătățire se prelungește**, prin saturarea enzimelor, prin scăderea fluxului hepatic și renal și prin leziunea organelor de epurare însele.

### 3.10 Toxicodinamia: mecanismele acțiunii toxice

Toxicodinamia descrie efectele toxicului asupra organismului la nivel molecular și celular. Recunoașterea principalelor mecanisme de toxicitate ajută la anticiparea manifestărilor clinice și la înțelegerea modului în care acționează antidoturile.

**Tabelul 3.12.** Mecanismele acțiunii toxice, cu exemple.

| Mecanism                                           | În ce constă                                                       | Exemple                                                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| legare covalentă de macromolecule                  | metabolitul reactiv se leagă ireversibil de proteine sau de ADN    | N-acetil-p-benzochinonimina, de proteinele hepatocitului |
| stres oxidativ                                     | speciile reactive ale oxigenului depășesc capacitatea antioxidantă | paraquat în plămân, doxorubicină în miocard              |
| peroxidarea lipidelor                              | oxidarea lipidelor membranare, cu pierderea integrității membranei | tetraclorură de carbon în hepatocit                      |
| inhibiție enzimatică reversibilă                   | substanța ocupă temporar situsul enzimei                           | carbamați asupra colinesterazei                          |
| inhibiție enzimatică ireversibilă                  | legare stabilă; enzima își reia funcția abia după resinteză        | organofosforate asupra colinesterazei                    |
| blocarea transportului sau a utilizării oxigenului | hemoglobina ori lanțul respirator devin indisponibile              | monoxid de carbon, cianuri, methemoglobinizante          |
| perturbarea canalelor ionice                       | modificarea excitabilității membranare                             | antidepresive triciclice, pe canalele de sodiu cardiace  |
| lezarea ADN-ului                                   | modificarea bazelor sau ruperea catenelor                          | agenți alchilanți, radiații ionizante                    |

Rezultatul comun este moartea celulei, prin **necroză** sau prin **apoptoză** — formele definite în Volumul I, secțiunea 5.11. Deosebirea are consecință practică: necroza, cu ruperea membranelor, declanșează inflamație și eliberează în sânge enzimele care semnalează leziunea, în timp ce apoptoza nu inflamează. De aceea creșterea transaminazelor este markerul necrozei hepatocitare, iar urmărirea ei în timp măsoară amploarea intoxicației.

Există însă și un al doilea deznodământ, **inhibiția funcțională fără leziune structurală**: un opioid în supradoză nu distruge neuronii centrului respirator, ci îi inhibă, iar dacă respirația este susținută până la eliminarea substanței, recuperarea este completă. Deosebirea dintre toxicele care lezează și cele care inhibă explică de ce **tratamentul de susținere a funcțiilor vitale este mai important decât orice antidot**.

### 3.11 Vocabularul intoxicației acute și toxidroamele

Evaluarea unei intoxicații începe cu circumstanțele expunerii: ce substanță a fost implicată, în ce cantitate, pe ce cale și în ce moment. **Intoxicația voluntară** este autoadministrarea deliberată, în context de autovătămare; **intoxicația involuntară** acoperă restul — greșeala de doză, confuzia de flacon, expunerea profesională, ingestia la copilul mic. **Supradozarea** este administrarea unei cantități peste doza maximă, indiferent de intenție. **Abuzul** este folosirea repetată în afara scopului medical, iar **dependența** — nevoia resimțită de a continua administrarea — poate fi psihică sau fizică; oprirea bruscă la dependentul fizic produce **sevrăj**, tablou care poate fi el însuși o urgență.

Aceste circumstanțe nu se citesc pe pacient. Ce se citește este un **sindrom toxic** sau **toxidrom**: un grup de semne care apar împreună și orientează către o clasă de substanțe, chiar când substanța însăși este necunoscută.

**Tabelul 3.13.** Principalele toxidroame și semnele lor.

| Toxidrom         | Pupile            | Piele și secreții                                  | Stare de conștiență și alte semne                           | Clase implicate                                              |
|------------------|-------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| colinergic       | mioză             | transpirații, hipersalivație, bronhoree, lăcrimare | confuzie, fasciculații, bradicardie, diaree                 | organofosforate, carbamați                                   |
| anticolinergic   | midriază          | piele uscată, roșie, caldă; secreții absente       | delir, agitație, tahicardie, retenție de urină, febră       | atropină, antihistaminice sedative, antidepressiv triciclice |
| simpatomimetic   | midriază          | transpirații abundente, piele umedă                | agitație, tahicardie, hipertensiune, hipertermie            | cocaină, amfetamine, decongestionante                        |
| opiod            | mioză punctiformă | piele uscată                                       | somnolență până la comă, respirație rară                    | morfină, codeină, metadonă, tramadol                         |
| sedativ-hipnotic | adesea normale    | secreții normale                                   | somnolență, dizartrie, ataxie, respirație mai bine păstrată | benzodiazepine, zolpidem, alcool etilic                      |
| serotonergic     | midriază          | transpirații                                       | agitație, clonus, hiperreflexie, rigiditate, hipertermie    | inhibitori ai recaptării serotoninei, tramadol               |

Deosebirea cea mai utilă este cea dintre toxidromul anticolinergic și cel simpatomimetic: amândouă dau midriază, tahicardie, agitație și hipertermie, dar pielea este uscată în primul și umedă în al doilea. La fel, mioza apare atât în toxidromul opiod,

cât și în cel colinergic, dar secrețiile abundente și bronhoreea aparțin numai celui din urmă.

Triada **pupilă-secreții-stare de conștiență** nu stabilește un diagnostic, ci o direcție. Avantajul ei este că poate fi evaluată fără aparatură și descrisă în câteva cuvinte, atunci când farmacistul semnalează situația serviciului de urgență.

#### CASETA FARMACISTULUI Ce întrebăm în primele minute

O suspiciune de intoxicație se lămurește prin șase întrebări: **ce** a fost luat, cu denumirea exactă citită de pe ambalaj, nu din memorie; **cât**, adică numărul de comprimate sau volumul, și cât lipsește din ambalaj; **când**, cu ora, nu cu „acum ceva timp”; **pe ce cale** — ingestie, inhalare, contact cutanat sau ocular; **cine**, cu vârsta și greutatea, esențiale la copil; și **ce simptome** există acum. Păstrați ambalajul și restul produsului: eticheta conține denumirea substanței și frazele de pericol, iar la spital valorează mai mult decât orice descriere. Întrebările nu servesc la stabilirea unei conduite în farmacie, ci la transmiterea unei informații complete celui care o va stabili.

### 3.12 Principiile tratamentului: decontaminarea și eliminarea crescută

Tratamentul unei intoxicații urmează o ordine fixă, iar ordinea însăși este mesajul: susținerea funcțiilor vitale precedă orice măsură specifică, iar convulsiile, hipotensiunea, hipoglicemia și tulburările de ritm se tratează pe măsură ce apar. Abia după aceea se pun întrebările de toxicologie: se poate limita absorbția, se poate grăbi eliminarea, există un antidot.

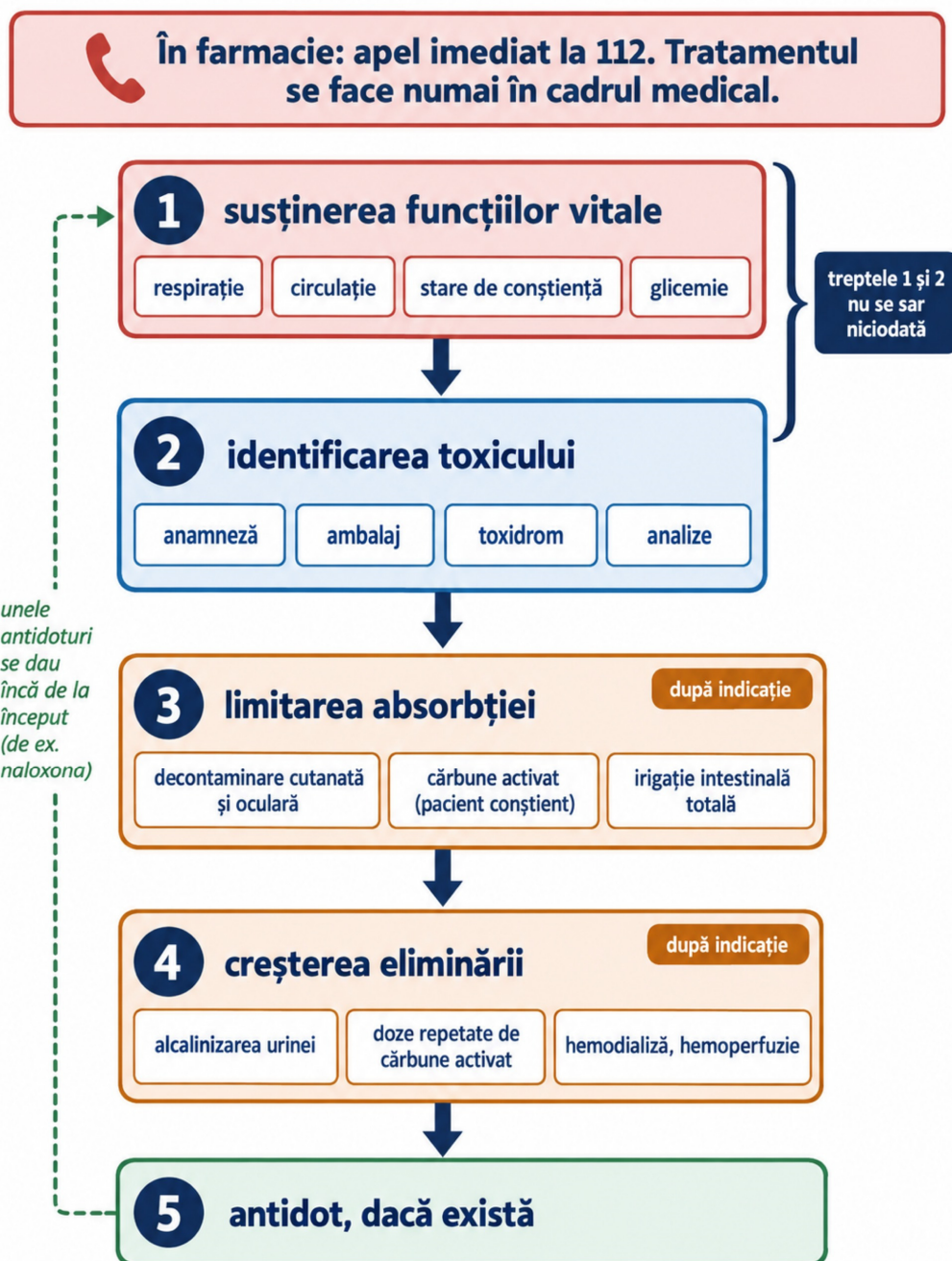


Figura 3.2. Algoritmul de abordare a unei intoxicații acute, de la susținerea funcțiilor vitale la antidot.

Decontaminarea urmărește îndepărtarea toxicului de la locul expunerii și limitarea absorbției acestuia. Metoda se alege în funcție de calea de expunere, iar eficiența este, de regulă, mai mare atunci când intervenția este precocă.

**Tabelul 3.14.** Metodele de decontaminare și eliminare crescută.

| Metodă                           | În ce constă                                                           | Indicație                                                                           |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| decontaminare cutanată           | dezbrăcare și spălare abundentă a pielii cu apă                        | pesticide, substanțe caustice                                                       |
| decontaminare oculară            | irigarea prelungită a ochiului cu apă sau ser fiziologic               | se începe imediat; durata contează mai mult decât soluția                           |
| cărbune activat                  | adsorbția toxicului în lumenul digestiv                                | primele ore de la ingestie, la pacientul conștient                                  |
| spălătură gastrică               | evacuarea conținutului gastric prin sondă                              | excepțional, în spital, după ingestii cu potențial letal                            |
| irigație intestinală totală      | soluție de polietilenglicol până la evacuarea completă                 | forme cu eliberare prelungită, fier                                                 |
| alcalinizarea urinei             | bicarbonat de sodiu, cu creșterea pH-ului urinar                       | acizi slabi: salicilați, unele erbicide                                             |
| doze repetate de cărbune activat | administrarea la interval de câteva ore                                | substanțe cu circuit enterohepatic                                                  |
| hemodializă, hemoperfuzie        | epurarea sângelui printr-un dializor sau printr-o coloană cu adsorbant | molecule mici, hidrosolubile, puțin legate de proteine, cu volum de distribuție mic |

Tot atât de importante sunt măsurile răspândite în public care se dovedesc inutile sau periculoase: laptele nu are rol de antidot și poate favoriza absorbția substanțelor liposolubile, iar „neutralizarea” unui acid cu bicarbonat produce o reacție exotermă care adaugă o arsură termică la cea chimică.

#### **SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Ce nu se face niciodată la o intoxicație

Nu se provoacă vărsătura, cu niciun mijloc: manevra întârzie tratamentul util, riscă aspirația în plămân și este periculoasă tocmai acolo unde pare cea mai firească — la substanțele caustice și la produsele petroliere, unde al doilea pasaj prin esofag agravează leziunea. Nu se dă lapte, ulei, apă sărată sau oțet. Nu se administrează cărbune activat pacientului somnolent, din cauza riscului de aspirație, și nici după ingestia de substanțe caustice, alcoolii, metale sau produse petroliere, pe care nu le adsoarbe. Nu se așteaptă simptomele: la paracetamol, la fier și la ciupercile cu amatoxine, intervalul liniștit este chiar caracteristica lor.

### **3.13 Antidotismul**

**Antidotul** este substanța care contracarează specific efectul unui toxic. Termenul provine din grecescul *antidoton*, „dat împotriva”, și acoperă patru familii de mecanisme: antidoturi care leagă chimic toxicul, care blochează receptorul pe care acesta acționează, care intervin asupra metabolizării și care refac o funcție pierdută. Numărul lor real este mic, iar existența unui antidot nu înlocuiește tratamentul de susținere.

**Tabelul 3.15.** Antidoturi în intoxicațiile medicamentoase și în cele cu alcoolii toxici.

| Antidot                       | Toxic                                                            | Mecanism                                                                                     |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| acetilcisteină                | paracetamol                                                      | reface rezerva de glutatation, care neutralizează metabolitul reactiv                        |
| naloxonă                      | opioide                                                          | antagonist competitiv al receptorilor opioizi, cu durată scurtă                              |
| flumazenil                    | benzodiazepine                                                   | antagonist al situsului benzodiazepinic; indicații restrânse                                 |
| fomepizol; alternativ, etanol | metanol, etilenglicol                                            | inhibă alcool dehidrogenaza și blochează formarea metabolitelor acizi                        |
| albastru de metilen           | agenți methemoglobinizanți (nitriți, dapsonă, anestezice locale) | favorizează reducerea $Fe^{3+}$ la $Fe^{2+}$ și reface capacitatea de transport a oxigenului |
| atropină, cu pralidoximă      | organofosforate                                                  | atropina blochează efectele muscarinice; pralidoxima reactivează colinesteraza               |
| hidroxocobalamină             | cianuri                                                          | leagă ionul cianură, formând cianocobalamină, eliminată urinar                               |
| emulsie lipidică intravenoasă | anestezice locale, în toxicitate sistemică                       | sechestrează substanța liposolubilă în faza lipidică din plasmă                              |

Al doilea tabel reunește antidoturile utilizate în intoxicațiile cu anticoagulante, substanțe cardiotoxice și metale, dintre care multe fac parte din stocurile de urgență gestionate în farmacia de spital.

**Tabelul 3.16.** Antidoturi în intoxicațiile cu anticoagulante, cardiotoxice și metale.

| Antidot                                                           | Toxic                                                      | Mecanism                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| fitomenadionă (vitamina K1) și concentrat de complex protrombinic | antivitamine K: acenocumarol, warfarină                    | reface sinteza factorilor dependenți de vitamina K; concentratul îi aduce direct              |
| protamină                                                         | heparină nefracționată                                     | se leagă chimic de heparină; neutralizare doar parțială la heparinele cu masă moleculară mică |
| idarucizumab                                                      | dabigatran                                                 | fragment de anticorp monoclonal cu afinitate mare                                             |
| andexanet alfa                                                    | inhibitori direcți ai factorului Xa: apixaban, rivaroxaban | proteină-momeală care leagă inhibitorul                                                       |
| fragmente de anticorpi antidigoxină                               | digoxin                                                    | leagă digoxinul liber și îl scot din legătura cu pompa de sodiu-potasiu                       |
| glucagon                                                          | betablocante                                               | stimulează contractilitatea independent de receptorul beta                                    |
| săruri de calciu                                                  | blocante ale canalelor de calciu; fluoruri                 | restabilesc disponibilitatea calciului; leagă ionul fluorură                                  |
| deferoxamină; chelatori pentru metale grele                       | fier; plumb, mercur, arsen                                 | formează un complex stabil, hidrosolubil, eliminat urinar                                     |

Tabelul de mai sus face referire și la familia chelatorilor, al cărei nume vine din grecescul *chēlē*, „clește de rac”: molecula prinde ionul metalic cu mai multe legături

simultane, într-un complex stabil, eliminat prin urină. Chelatorii uzuali — **dimercaprolul**, **acidul dimercaptosuccinic**, **edetatul de calciu-sodiu** și **penicilamina** — au fiecare metale de elecție și reacții adverse proprii, iar alegerea și dozarea aparțin exclusiv mediului spitalicesc. **Silibinina**, extrasă din *Silybum marianum*, se folosește în unele centre europene ca adjuvant în intoxicația cu *Amanita phalloides*, alături de acetilcisteină; datele care îi susțin eficacitatea sunt limitate. Două antidoturi din primul tabel cer, în schimb, o precauție explicită.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Flumazenilul nu este „naloxona benzodiazepinelor”

Simetria dintre cele două antidoturi este înșelătoare. Naloxona se administrează larg în suspiciunea de intoxicație opioidă, unde beneficiul este imediat, iar riscul principal este declanșarea unui sevrăj; durata ei de acțiune este însă mai scurtă decât a multor opioide, deci depresia respiratorie poate reapărea, iar pacientul trebuie supravegheat. Flumazenilul, dimpotrivă, are indicații restrânse: la pacientul dependent de benzodiazepine poate declanșa convulsii, iar la cel care a ingerat și o substanță proconvulsivantă — un antidepresiv triciclic, de exemplu — suprimă tocmai protecția anticonvulsivantă a benzodiazepinei. În intoxicațiile mixte, cele mai frecvente, el nu se administrează de rutină.

### 3.14 Intoxicații medicamentoase frecvente

Medicamentele sunt implicate în cea mai mare parte a intoxicațiilor voluntare și într-o proporție însemnată dintre cele accidentale ale copilului. Tabelul reunește situațiile cele mai frecvente în farmacia comunitară.

**Tabelul 3.17.** Intoxicații medicamentoase frecvente și elementele lor de recunoaștere.

| Substanță                | Mecanismul toxicității                                             | Element de recunoaștere                                                                      | Conduită specifică                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| paracetamol              | metabolit reactiv, cu necroză hepatică                             | interval liniștit de 24–48 de ore, apoi durere în hipocondrul drept și transaminaze crescute | dozarea concentrației; acetilcisteină, cât mai precoce |
| salicilați               | decuplarea fosforilării oxidative, stimularea centrului respirator | acufene, hiperventilație; alcaloză respiratorie, apoi acidoză metabolică                     | alcalinizarea urinei; hemodializă în formele severe    |
| antidepresive triciclice | blocarea canalelor de sodiu cardiace și efect anticolinergic       | toxidrom anticolinergic, convulsii, complex QRS lărgit                                       | bicarbonat de sodiu; monitorizare cardiacă             |
| benzodiazepine           | potențarea acidului gama-aminobutiric                              | somnolență, ataxie, respirație relativ păstrată                                              | susținere; flumazenil numai în situații selectate      |
| opioide                  | deprimarea centrului respirator                                    | mioză punctiformă, comă, respirație rară                                                     | naloxonă, cu supraveghere prelungită                   |
| fier, la copil           | leziune caustică digestivă, apoi toxicitate sistemică              | vărsături și diaree sangvinolentă, apoi acalmie înșelătoare, apoi șoc                        | radiografie abdominală; deferoxamină                   |
| digoxin                  | inhibarea pompei de sodiu-potasiu                                  | greață, vedere colorată în galben, tulburări de ritm                                         | fragmente de anticorpi antidigoxină                    |

Paracetamolul ocupă un loc important în practica farmaciei comunitare din trei motive: este unul dintre cele mai utilizate analgezice fără prescripție, se regăsește în numeroase produse combinate pentru simptomele de răceală, iar intoxicația poate fi inițial asimptomatică, tocmai în intervalul în care tratamentul este cel mai eficient. Limitele de dozare au fost prezentate în secțiunea 1.6: maximum 4 g în 24 de ore la adult, cu recomandarea unor doze mai mici la vârstnici, la persoanele cu greutate corporală redusă sau cu consum cronic de alcool.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Paracetamolul ascuns în alte produse

Cea mai frecventă supradozare evitabilă din oficiu nu vine dintr-o ingestie masivă, ci din adunarea mai multor produse cu aceeași substanță activă: un analgezic simplu, un preparat combinat contra răcelii și un produs asociat cu codeină, luate în aceeași zi, depășesc ușor doza maximă. Verificarea are două gesturi: citiți compoziția fiecărui produs eliberat, nu numai denumirea, și întrebați ce a mai luat pacientul pentru aceleași simptome în ultimele 24 de ore. Semnalați că depășirea dozei nu produce niciun simptom imediat, motiv pentru care „nu mi-a făcut nimic” nu este un argument de siguranță. Prudența crește la persoana cu greutate mică, la vârstnic, la consumatorul cronic de alcool și la pacientul denutrit.

### **3.15 Intoxicații nemedicamentoase frecvente**

A doua mare categorie de solicitări privește produsele care nu sunt medicamente: cele din gospodărie, gazele, alcoolii industriali, ciupercile, plantele și animalele veninoase. Expunerea este aproape întotdeauna accidentală, iar ambalajul conține informația decisivă.

**Tabelul 3.18.** Intoxicații nemedicamentoase frecvente în practica de farmacie.

| Agent                                  | Mecanism                                                          | Tablou caracteristic                                                            | Primele minute                                          |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| monoxid de carbon                      | se leagă de hemoglobină cu afinitate mult mai mare decât oxigenul | cefalee, greață, amețeală la mai multe persoane din aceeași încăpere            | aer curat, oxigen; pulsoximetria poate fi fals normală  |
| metanol                                | bioactivare la acid formic                                        | ebrietate, apoi tulburări de vedere și acidoză                                  | transport imediat; antidotul blochează metabolizarea    |
| etilenglicol                           | bioactivare la acid oxalic                                        | ebrietate fără miros de alcool, apoi acidoză și insuficiență renală             | transport imediat                                       |
| sodă caustică și alte alcaline         | necroză de lichefiere, progresivă în profunzime                   | durere bucală și retrosternală, salivă, disfagie                                | nimic pe gură; transport de urgență                     |
| hipoclorit de sodiu de uz casnic       | iritație a mucoaselor; degajă clor cu acizii                      | tuse, senzație de arsură, lăcrimare                                             | aerisire; nu se amestecă cu alt produs de curățat       |
| capsule de detergent lichid            | conținut concentrat, sub presiune, cu aromă atrăgătoare           | proiectare în ochi și în gură la copilul mic                                    | irigație oculară prelungită; evaluare medicală          |
| pesticide organofosforate și carbamice | inhibiția colinesterazei                                          | toxidrom colinergic, cu mioză, hipersalivație și bronhoree                      | dezbrăcare, spălarea pielii, protecția celui care ajută |
| ciuperci cu latență lungă              | amatoxine, cu inhibarea sintezei proteice hepatice                | tulburări digestive la peste șase ore, apoi acalmie, apoi insuficiență hepatică | transport de urgență; se păstrează resturile            |

Cea mai valoroasă regulă din intoxicația cu ciuperci: **intervalul dintre masă și primele simptome are valoare de orientare**. Tulburările digestive apărute în primele două ore corespund de regulă unor sindroame benigne, în timp ce debutul după mai mult de șase ore ridică suspiciunea unui sindrom cu latență lungă, dominat de intoxicația cu amanitine, potențial letală. Regula nu este absolută — o masă cu mai multe specii poate combina cele două tipare —, dar orice tulburare digestivă tardivă după consumul de ciuperci culese este o urgență.

Trei situații completează tabloul. **Plantele toxice** ajung la copil prin fructele atrăgătoare și la adult prin confuzia cu specii comestibile; sunt de reținut degețelul-roșu (*Digitalis purpurea*), sursa istorică a glicozidelor digitalice, mătrăguna (*Atropa belladonna*), cu tablou anticolinergic, cucuta (*Conium maculatum*) și tisa (*Taxus baccata*). **Mușcătura de viperă** produce o envenimare cu durere, edem progresiv, echimoze și, în formele severe, tulburări de coagulare; membrul se imobilizează, se îndepărtează inelele și brățările înainte de instalarea edemului, iar pacientul se transportă — fără garou, fără incizie și fără aspirarea plăgii. **Înțepăturile de himenoptere** sunt de regulă locale, dar pot declanșa o reacție anafilactică; cele multiple și cele din cavitatea bucală sunt urgențe prin ele însele.

Două precizări de siguranță se adaugă aici: absența leziunilor pe buze nu exclude o leziune esofagiană, iar la produsele petroliere pericolul principal nu este ingestia, ci aspirația în plămân.

### 3.16 Toxicologia locului de muncă: metale grele și solvenți

Expunerea profesională se deosebește de intoxicația acută prin durată și prin doză: este repetată, la concentrații mici, timp de ani. Efectele sunt cronice și insidioase, iar vocabularul lor păstrează urma unei epoci în care metalele purtau nume de planete.

**Tabelul 3.19.** Metalele grele: expunere, tablou clinic și tratament.

| Metal                 | Surse de expunere                                                              | Tablou caracteristic                                                                                | Chelator utilizat                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| plumb (saturnism)     | vopsele vechi, reciclarea bateriilor, turnătorii, ceramică smălțuită artizanal | colică abdominală, anemie, neuropatie periferică motorie, tulburări de dezvoltare la copil          | edetat de calciu-sodiu, acid dimercaptosuccinic                |
| mercur (hidrargirism) | vapori în industrie; forme organice acumulate în pești răpitori                | tremor, tulburări de comportament, gingivită la forma metalică; leziuni neurologice la cea organică | acid dimercaptosuccinic, dimercaprol                           |
| cadmiu                | fumat, baterii, galvanizare, pigmenti                                          | leziune tubulară renală, cu proteinurie; osteomalacie; leziuni pulmonare                            | fără chelator de eficacitate stabilită; se întrerupe expunerea |
| arsen                 | ape subterane contaminate, pesticide vechi, metalurgie                         | acut, tulburări digestive severe; cronic, hipercheratoză palmo-plantară și cancere cutanate         | acid dimercaptosuccinic, dimercaprol                           |

Cele patru metale au două trăsături comune: efectul se instalează lent și persistă după încetarea expunerii, iar chelarea este utilă numai cât timp metalul mai este mobilizabil. De aceea măsura esențială nu este tratamentul, ci întreruperea expunerii.

**Solvenții organici** formează a doua mare familie a expunerii profesionale. Liposolubili și volatili, ei pătrund prin inhalare și prin piele și se distribuie în țesuturile bogate în lipide, mai ales în sistemul nervos: efectul acut comun este de tip narcotic, cu amețeală, cefalee și, la concentrații mari, deprimarea conștiinței. Efectele cronice sunt însă specifice: benzenul este hematotoxic și carcinogen, cu risc de leucemie; n-hexanul produce o neuropatie periferică; toluenul, folosit și ca inhalant de abuz, produce tulburări cognitive și leziuni renale; hidrocarburile clorurate sunt hepatotoxice. Mențiunea „diluant” de pe o etichetă nu spune, așadar, nimic despre risc.

**Valoarea-limită de expunere profesională** este concentrația maximă admisă a unui agent chimic în aerul zonei de respirație a lucrătorului, exprimată de regulă ca medie ponderată pe opt ore, cu o valoare separată, mai mare, pentru expunerile de scurtă durată. Nu este o graniță între „sigur” și „periculos”, ci o valoare de gestionare a riscului. Unele substanțe primesc, în plus, o mențiune care indică pătrunderea semnificativă

prin piele — situație în care măsurarea concentrației în aer este insuficientă, iar protecția cutanată devine obligatorie.

### 3.17 Comunicarea pericolului: eticheta CLP și fișa cu date de securitate

Toată evaluarea descrisă până aici ajunge, în cele din urmă, pe o etichetă. În Uniunea Europeană, clasificarea și etichetarea produselor chimice urmează regulamentul cunoscut prin abrevierea **CLP** — clasificare, etichetare, ambalare —, care transpune în dreptul european **Sistemul global armonizat** elaborat sub egida Organizației Națiunilor Unite. Rezultatul vizibil este un set de nouă pictograme, un cuvânt de avertizare și două serii de fraze codificate.

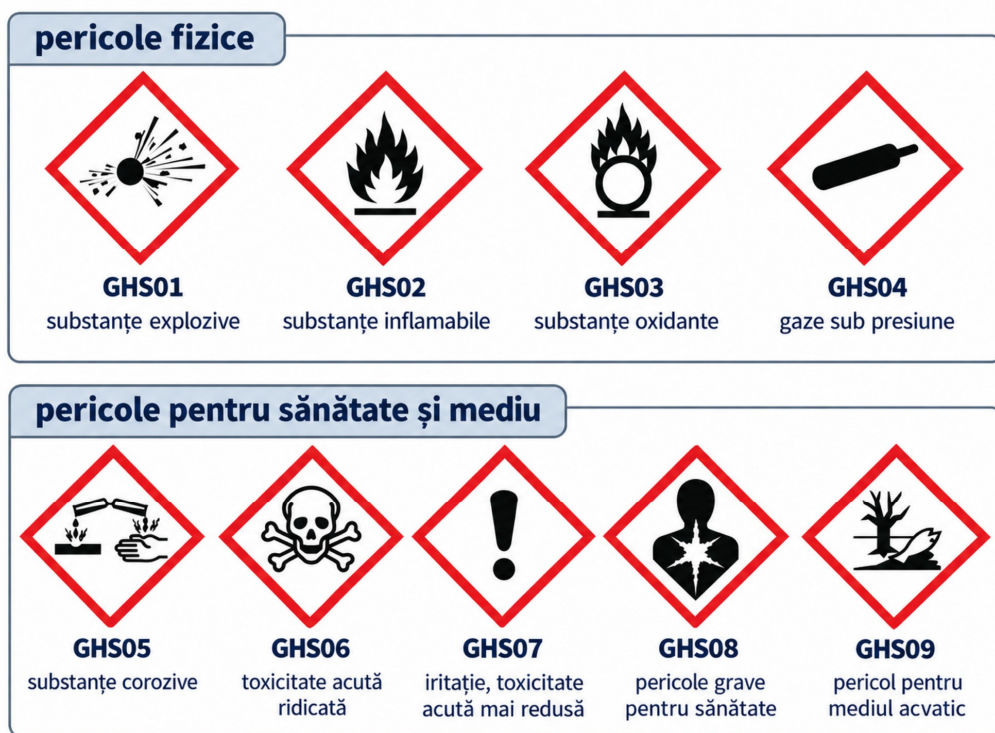


Figura 3.3. Cele nouă pictograme de pericol ale sistemului CLP.

Primele patru pictograme privesc proprietățile fizice ale substanței: **GHS01**, bomba care explodează, marchează substanțele explozive, autoreactive și peroxizii organici; **GHS02**, flacăra, gazele, aerosolii, lichidele și solidele inflamabile; **GHS03**, flacăra deasupra unui cerc, substanțele oxidante; **GHS04**, butelia, gazele sub presiune. Celelalte cinci privesc sănătatea și mediul și sunt cele mai importante pentru farmacist, pentru că apar pe produsele accesibile publicului.

**Tabelul 3.20.** Pictogramele pericolelor pentru sănătate și pentru mediu.

| Cod   | Simbol                          | Pericol semnalat                                                                                                                |
|-------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GHS05 | suprafețe corodate              | substanțe corozive pentru piele și metale, cu leziuni oculare grave                                                             |
| GHS06 | craniu cu oase încrucișate      | toxicitate acută ridicată, orală, cutanată sau inhalatorie                                                                      |
| GHS07 | semn de exclamare               | toxicitate acută mai redusă, iritație, sensibilizare cutanată, efecte narcotice                                                 |
| GHS08 | siluetă umană cu pieptul marcat | pericole grave: carcinogenitate, mutagenitate, toxicitate pentru reproducere, sensibilizare respiratorie, pericol prin aspirare |
| GHS09 | pește mort și arbore uscat      | pericol pentru mediul acvatic                                                                                                   |

Alături de pictogramă, eticheta poartă un **cuvânt de avertizare** — „Pericol” pentru categoriile mai grave, „Atenție” pentru celelalte — și două serii de fraze codificate. **Frazele de pericol**, notate cu **H**, descriu natura pericolului: seria H2 privește pericolele fizice, H3 pe cele pentru sănătate, H4 pe cele pentru mediu. Astfel, H302 înseamnă „nociv în caz de înghițire”, H314 „provoacă arsuri grave ale pielii și lezarea ochilor”, H350 „poate provoca cancer”. **Frazele de precauție**, notate cu **P**, indică măsurile de luat: P1 enunțuri generale, P2 prevenire, P3 intervenție, P4 depozitare, P5 eliminare. Frazele specifice Uniunii Europene poartă prefixul **EUH**.

Informația detaliată se află însă în **fișa cu date de securitate**, documentul standardizat pe care furnizorul îl pune la dispoziția utilizatorului profesional. Ea are șaisprezece secțiuni cu numerotare fixă, identică pentru orice produs: identificarea produsului și a pericolelor, compoziția, primul ajutor, stingerea incendiilor, dispersia accidentală, manipularea și depozitarea, controlul expunerii, proprietățile fizico-chimice, stabilitatea, informațiile toxicologice și ecologice, eliminarea, transportul și reglementarea. Pentru o urgență se caută secțiunea 4; pentru evaluarea unui risc, secțiunile 2, 8 și 11.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Când un pacient vine cu ambalajul unui produs chimic

Eticheta răspunde la trei întrebări în câteva secunde. Pictograma spune tipul de pericol: craniul înseamnă toxicitate acută mare, suprafețele corodate risc caustic imediat, silueta cu pieptul marcat un pericol grav, dar de regulă întârziat. Cuvântul de avertizare spune cât de gravă este categoria. Frazele H spun ce se poate întâmpla, iar frazele P ce trebuie făcut. Fotografiați eticheta, cu denumirea produsului și lista componentelor, și trimiteți pacientul cu ambalajul: la spital, denumirea exactă scurtează drumul până la conduită.

### 3.18 Rolul farmacistului: recunoaștere, îndrumare, prevenție

Rolul farmacistului în toxicologie se enunță într-o frază: **recunoaște, îndrumă și previne, dar nu tratează intoxicații**. Tratatamentul presupune monitorizare, acces venos, analize și, uneori, terapie intensivă — condiții care nu există în farmacia comunitară. Ceea ce există este primul contact, iar el decide viteza cu care pacientul ajunge la medic.

**Recunoașterea** se sprijină pe cele șase întrebări din secțiunea 3.11 și pe câteva tablouri care impun trimiterea imediată: somnolență neexplicată la un copil; mioză punctiformă cu respirație rară; midriază cu agitație și febră; hipersalivație cu transpirații și mioză; tulburări de vedere la câteva ore după consumul unei băuturi de proveniență incertă; tulburări digestive tardive după o masă cu ciuperci culese; cefalee și greață la mai multe persoane din aceeași locuință, în sezonul rece. În oricare dintre ele, apelul la numărul unic de urgență 112 precedă orice altă măsură, iar centrul de informare toxicologică se contactează pentru orientarea conduitei, nu în locul serviciului de urgență. Niciun antidot nu se administrează în afara cadrului medical, iar recomandarea unei conduite prin telefon, fără denumirea exactă a produsului, este o eroare profesională.

**Prevenția** este partea în care farmacistul are cea mai mare influență, iar copilul mic este destinatarul principal. Cinci măsuri acoperă aproape tot: ambalaje cu închidere securizată, care întârzie deschiderea suficient pentru ca adultul să intervină; păstrarea medicamentelor la înălțime și sub cheie, nu în geantă sau pe noptieră; păstrarea produselor chimice în ambalajul original, transvazarea într-o sticlă de băutură fiind cauza clasică a ingestiei accidentale; separarea produselor de curățat de alimente; și renunțarea la prezentarea medicamentului drept bomboană.

**Eliminarea corectă a medicamentelor expirate** are o dublă justificare: medicamentele nefolosite din locuință sunt o sursă frecventă de intoxicație accidentală, iar aruncarea lor la gunoiul menajer sau în canalizare contaminează mediul — temă a ecotoxicologiei definite în secțiunea 3.8. Circuitul corect este returnarea la farmacie, care le predă unui operator autorizat.

Ultima componentă a rolului este **toxicovigilența**, care funcționează prin raportarea cazurilor observate: o intoxicație produsă de un produs de uz casnic, o expunere favorizată de un ambalaj prost conceput sau de o etichetă neclară, o reacție neobișnuită la un supliment alimentar sunt informații care au valoare numai dacă sunt transmise.

**CASETA FARMACISTULUI** Consilierea preventivă a familiei cu copil mic

Momentul potrivit este eliberarea primului medicament pediatric, nu o discuție separată. Trei mesaje sunt suficiente. Întâi, locul: medicamentele și produsele de curățat se păstrează sus, într-un spațiu încuiat, nu în geantă și nu pe noptieră; ambalajul cu închidere securizată câștigă timp, dar nu înlocuiește locul sigur. Apoi, limbajul: medicamentul nu se prezintă copilului ca o bomboană, pentru că exact această asocieră îl aduce înapoi la flacon. În fine, reflexul: dacă s-a întâmplat ceva, se sună imediat la 112, cu ambalajul în mână, fără să se aștepte simptomele și fără să se provoace vărsătura.

### 3.19 Etimologie și note de limbă

Toxicologia își poartă originea în chiar numele ei. Grecescul *toxikon* era prescurtarea sintagmei *toxikon pharmakon*, „leacul arcului”, adică substanța cu care se ungeau vârfurile săgeților; *toxon* însemna „arc”. Cuvântul *toxic* nu descrie, așadar, la origine o proprietate chimică, ci o armă — iar înrudirea lui cu *pharmakon*, „leac” și „otravă” deopotrivă (vezi secțiunea 1.17), rezumă tema acestui capitol.

Tabelul 3.21. Etimoanele vocabularului toxicologic.

| Termen         | Etimon și sens propriu                                                                | Ce denumește astăzi                                  |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| toxic          | gr. <i>toxikon</i> ( <i>pharmakon</i> ), „(leacul) arcului”, din <i>toxon</i> , „arc” | substanță care produce leziuni                       |
| venin, venenos | lat. <i>venenum</i> , „otravă”                                                        | secreția toxică inoculată de un animal               |
| antidot        | gr. <i>antidoton</i> , „dat împotriva”                                                | substanță care contracarează un toxic                |
| narcotic       | gr. <i>narkē</i> , „amorțeală”                                                        | substanță care produce somn și analgezie profundă    |
| letal          | lat. <i>letum</i> , „moarte”, apropiat prin etimologie populară de gr. <i>Lēthē</i>   | care produce moartea                                 |
| teratogen      | gr. <i>teras</i> , <i>teratos</i> , „monstru”                                         | care produce malformații ale produsului de concepție |
| iatrogen       | gr. <i>iatros</i> , „medic”                                                           | produs de actul medical                              |
| xenobiotic     | gr. <i>xenos</i> , „străin”, și <i>bios</i> , „viață”                                 | substanță străină de metabolism                      |

Două cuvinte au trecut de la un nume propriu la o noțiune. **Mitridatismul** este rezistența la otravă dobândită prin doze mici, crescute treptat; numele vine de la Mitridate al VI-lea, regele Pontului, despre care tradiția antică spune că s-ar fi imunizat astfel împotriva otrăvitorilor. Termenul supraviețuiește ca denumire a unui fenomen real de toleranță dobândită, fără ca practica să aibă vreo justificare. Iar **Lethe**, râul uitării, a fost apropiat de latinescul *letum*, „moarte” — de unde *letal* și *doză letală* —, printr-o etimologie populară, cuvintele nefiind înrudite.

**Chelare** vine din grecescul *chēlē*, „clește de rac”: imaginea descrie modul în care molecula prinde ionul metalic între mai multe legături. Termenul se scrie în română cu *che-*, ca și *cheratină*, potrivit grafiei adaptate folosite în această lucrare (vezi Volumul I, capitolul 3). **Doza** vine din grecescul *dosis*, „dare, porție dată” — rădăcina întregii familii: *doză*, *dozaj*, *supradozare*, *posologie*.

O ultimă notă privește uzul. În textul profesional se scrie *intoxicație*, nu „otrăvire”; *envenimare* pentru pătrunderea unui venin, spre deosebire de *intoxicație* prin ingestie; *toxină* numai pentru substanțele de origine biologică. Termenul *toxidrom* se scrie într-un cuvânt, cu pluralul *toxidroame*. Iar *substanța toxică* nu se confundă cu *substanța periculoasă*: prima este o noțiune toxicologică, a doua una juridică, definită prin clasificarea de pe etichetă.

### 3.20 Rezumatul capitolului

Toxicologia este știința care măsoară granița dintre doza care vindecă și doza care lezează. Vocabularul ei se construiește pe cincisprezece rădăcini — *toxic/o* și *tox/o*, *venen/o*, *ven/o*, *farmac/o*, *iatr/o*, *narc/o*, *hipn/o*, *let/o*, *necr/o*, *carcin/o*, *mut/a*, *terat/o*, *hepat/o*, *nefr/o*, *hem/o* — combinate cu afixele *anti-*, *met-*, *-dot*, *-cid*, *-static*, *-liză*, *-toxic*, *-genic*, *-geneză*, *-emie*, *-urie*, *-oză* și *-ism*. Descompunerea funcționează aici ca în anatomie: *methemoglobinemie*, *ototoxicitate*, *toxicovigilență* se citesc, nu se memorează.

Noțiunile fundamentale se ordonează după criterii distincte: toxina are origine biologică, veninul este inoculat activ, xenobioticul este străin de metabolism, iar substanța periculoasă este o categorie juridică. Peste ele se așază mărimile: doza-prag, doza letală 50 și concentrația letală 50, dozele construite pe absența efectului advers, doza zilnică admisibilă, doza de referință, marja de expunere și indicele terapeutic, care leagă acest capitol de fereastra terapeutică din capitolul 1 al acestui volum.

Toxicocinetica repetă traseul ADME, dar cu cinci schimbări: absorbția pe căi neintenționate, saturarea metabolismului și trecerea la cinetica de ordinul zero, bioactivarea metabolică — paracetamolul, metanolul și etilenglicolul fiind exemple-cheie —, depozitarea tisulară și prelungirea timpului de înjumătățire. Toxicodinamia se reduce la câteva mecanisme repetabile: legare covalentă, stres oxidativ, peroxidarea lipidelor, inhibiție enzimatică, blocarea transportului de oxigen, perturbarea canalelor ionice și lezarea ADN-ului, cu deznodământul în necroză sau apoptoză.

În clinică, toate acestea se citesc prin toxidroame — colinergic, anticolinergic, simpatomimetic, opioid, sedativ-hipnotic, serotoninergic — pe care triada pupilă-secreții-stare de conștiință le separă. Tratamentul urmează o ordine care nu se schimbă: susținerea funcțiilor vitale, identificarea toxicului, limitarea absorbției, creșterea eliminării și, abia la urmă, antidotul.

Mesajele de siguranță sunt patru: nu se provoacă vărsătura și nu se administrează „antidoturi” populare; absența simptomelor nu înseamnă absența intoxicației, iar

paracetamolul, fierul și amanitinele au toate un interval liniștit înșelător; ambalajul produsului valorează mai mult decât orice descriere; iar farmacistul recunoaște și îndrumă, dar nu tratează intoxicații.

Cu acest capitol se încheie partea dedicată medicamentului privit prin doza lui: obiectul, documentul care îl prescrie și limita dincolo de care el lezează. Capitolul următor iese din zona medicamentului autorizat și trece la celelalte produse pe care farmacia le eliberează — suplimentele alimentare — și la substratul pe care acționează orice tratament: nutrienții și metabolismul. Granița juridică dintre medicament și aliment, trasată în capitolul 1, își arată acolo consecințele practice, iar principiul dozei rămâne neschimbat: și un nutrient are, dincolo de o limită, efecte toxice. Metoda rămâne și ea cea deprinsă — se descompune, se citește de la sufix spre început, se verifică —, iar verificarea are întotdeauna același destinatar final: pacientul care va lua produsul acasă, singur.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

Tabelul 3.22. Glosarul capitolului.

| Termen                   | Definiție                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| antidot                  | substanță care contracarează specific efectul unui toxic                      |
| carcinogen               | agent capabil să producă o tumoră malignă                                     |
| chelator                 | substanță care leagă un ion metalic într-un complex stabil, eliminabil urinar |
| cinetică de ordinul zero | eliminare a unei cantități constante în unitatea de timp                      |
| decontaminare            | îndepărtarea toxicului de la poarta de intrare                                |
| doza letală 50           | doza care produce moartea la jumătate dintre animalele de experiență          |
| doza zilnică admisibilă  | cantitatea ingerabilă zilnic, toată viața, fără risc apreciabil               |
| envenimare               | pătrunderea în organism a unui venin inoculat de un animal                    |
| hazard                   | capacitatea intrinsecă a unei substanțe de a produce un efect nociv           |
| hipersensibilizare       | reacție imunologică apărută după o sensibilizare prealabilă                   |
| iatrogen                 | produs de actul medical însuși                                                |
| idiosincrazie            | reactivitate anormală, determinată genetic, la o doză obișnuită               |
| indice terapeutic        | raportul dintre doza letală 50 și doza eficace 50                             |
| intoxicație              | stare patologică produsă de pătrunderea unui toxic în organism                |
| methemoglobinemie        | prezența în sânge a hemoglobinei cu fier trivalent                            |
| mitridatism              | rezistență la o otrăvă, dobândită prin doze mici, crescute treptat            |
| teratogen                | agent care produce malformații ale embrionului sau ale fătului                |
| toxicovigilență          | supravegherea organizată a efectelor toxice ale produselor de pe piață        |
| toxidrom                 | grup de semne care orientează către o clasă de substanțe toxice               |
| xenobiotic               | substanță străină de metabolismul organismului                                |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante propuse. Cheia se află la finalul capitolului.

**1.** Sufixul care denumește procesul de producere a unei tumori maligne, iar nu agentul care o produce, este:

- a) *-genic*
- b) *-oză*
- c) *-geneză*
- d) *-cid*
- e) *-emie*

**2.** Doza care produce moartea la jumătate dintre animalele de experiență se numește:

- a) doza minimă cu efect advers observabil
- b) doza zilnică admisibilă
- c) doza-prag
- d) doza de referință
- e) doza letală 50

**3.** Forma de combinare *venen/o* trimite la:

- a) venă
- b) otravă
- c) vezică
- d) stomac
- e) ureche

**4.** Care dintre următoarele forme de combinare se referă la un organ-țintă al toxicității?

- a) *hepat/o*
- b) *let/o*
- c) *nefr/o*
- d) *ot/o*
- e) *iatr/o*

**5.** Despre relația doză-răspuns sunt corecte afirmațiile:

- a) descrie proporția indivizilor dintr-o populație care manifestă un efect definit
- b) din ea se citește doza letală 50
- c) este identică cu relația doză-efect
- d) exprimă intensitatea efectului la un singur individ
- e) se referă exclusiv la efectele terapeutice

**6. Bioactivarea metabolică este ilustrată de perechile:**

- a) paracetamol — N-acetil-p-benzochinonimină
- b) metanol — acid formic
- c) etilenglicol — acid oxalic
- d) morfină — codeină
- e) heparină — protamină

**7. Toxidromul anticolinergic se deosebește de cel simpatomimetic prin:**

- a) pupile în mioză
- b) piele uscată și caldă
- c) absența secrețiilor
- d) bradicardie constantă
- e) prezența transpirațiilor abundente

**8. Sunt ramuri ale toxicologiei:**

- a) toxicologia judiciară
- b) toxicologia de reglementare
- c) ecotoxicologia
- d) toxicologia descriptivă
- e) farmacognozia

**9. Care dintre următoarele asocieri toxic-antidot sunt corecte?**

- a) paracetamol — acetilcisteină
- b) opioide — flumazenil
- c) organofosforate — atropină și pralidoximă
- d) cianuri — hidroxocobalamină
- e) dabigatran — protamină

**10. Despre cărbunele activat sunt corecte afirmațiile:**

- a) este cu atât mai eficace cu cât se administrează mai devreme după ingestie
- b) se administrează în siguranță pacientului somnolent sau comatos
- c) adsoarbe eficient alcoolii, metalele și produsele petroliere
- d) o doză unică este suficientă la orice substanță ingerată
- e) nu se administrează după ingestia de substanțe caustice

**11. În intoxicația cu paracetamol sunt corecte afirmațiile:**

- a) simptomele apar imediat după ingestie și orientează diagnosticul
- b) leziunea principală este necroza hepatocelulară
- c) antidotul reface rezerva de glutatation
- d) eficacitatea antidotului este cu atât mai mare cu cât se începe mai devreme
- e) sursa frecventă a supradozării este cumulara mai multor produse cu aceeași substanță activă

**12. Impun trimiterea imediată la serviciul de urgență:**

- a) tulburări de vedere apărute la câteva ore după consumul unei băuturi de proveniență incertă
- b) tulburări digestive apărute la peste șase ore de la o masă cu ciuperci culese
- c) cefalee și greață la mai multe persoane din aceeași locuință, în sezonul rece
- d) o senzație trecătoare de gust amar după administrarea unui comprimat
- e) mioză punctiformă cu respirație rară și somnolență

**13. Despre pictogramele și frazele sistemului CLP sunt corecte afirmațiile:**

- a) pictogramele au formă de romb, cu chenar roșu și simbol negru pe fond alb
- b) frazele H descriu natura pericolului, iar frazele P măsurile de precauție
- c) craniul cu oase încrucișate semnaleză pericolul pentru mediul acvatic
- d) silueta umană cu pieptul marcat semnaleză pericole grave pentru sănătate, între care carcinogenitatea
- e) cuvintele de avertizare folosite sunt „Pericol” și „Atenție”

**14. Despre metalele grele sunt corecte afirmațiile:**

- a) intoxicația cronică cu plumb poartă numele de saturnism
- b) cadmiul lezează în special tubul renal
- c) arsenul produce, în expunerea cronică, hipercheratoză palmo-plantară
- d) mercurul metalic pătrunde mai ales prin inhalarea vaporilor
- e) toate metalele grele dispun de un chelator cu eficacitate stabilită

**15. Sunt corecte, privind rolul farmacistului într-o suspiciune de intoxicație:**

- a) se stabilește conduita terapeutică în oficiină, pe baza simptomelor descrise
- b) se notează denumirea exactă a produsului, cantitatea, ora și calea de expunere
- c) se provoacă vărsătura, dacă ingestia este recentă
- d) se apelează numărul unic de urgență înainte de apariția simptomelor
- e) pacientul este trimis cu ambalajul produsului

**Bibliografie**

- Klaassen C.D. (ed.). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Ediția a 9-a. McGraw Hill, 2018.
- Nelson L.S., Howland M.A., Lewin N.A., Smith S.W., Goldfrank L.R., Hoffman R.S. (ed.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Ediția a 11-a. McGraw Hill, 2019.
- Brunton L.L., Knollmann B.C. (ed.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ediția a 14-a. McGraw Hill, 2022.
- Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Robinson E., Fullerton J. *Rang & Dale's Pharmacology*. Ediția a 10-a. Elsevier, 2023.
- Loscalzo J., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. (ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ediția a 21-a. McGraw Hill, 2022.

- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. BMJ Group și Pharmaceutical Press.
- Agenția Europeană pentru Produse Chimice (ECHA). *Introductory Guidance on the CLP Regulation*.
- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. *Rezumatul caracteristicilor produsului* — baza de date publică.

### Cheia răspunsurilor — Capitolul 3

**Întrebări cu răspuns unic (1–3):** 1. c 2. e 3. b

**Întrebări cu răspuns multiplu (4–15):**

4. a, c, d
5. a, b
6. a, b, c
7. b, c
8. a, b, c, d
9. a, c, d
10. a, e
11. b, c, d, e
12. a, b, c, e
13. a, b, d, e
14. a, b, c, d
15. b, d, e

## Capitolul 4. Terminologia nutriției, a metabolismului și a suplimentelor alimentare

Alina Anton

Capitolul precedent a arătat ce se întâmplă când doza depășește limita dincolo de care substanța lezează. Capitolul de față păstrează întrebarea — cât și ce anume ajunge în organism —, dar schimbă obiectul: nu medicamentul, ci **ceea ce se absoarbe din alimente și ce face organismul cu el**, adică nutrienții și metabolismul. Aparatul care descompune și absoarbe a fost descris în Volumul II, capitolul 5; aici începe drumul de după absorbție, împreună cu vocabularul celeilalte categorii de produse pe care farmacia le eliberează, suplimentele alimentare.

Pentru farmacist, acest vocabular este obligatoriu din trei motive. O parte însemnată din cererile din oficiu privesc suplimente alimentare, care nu sunt medicamente: au alt statut juridic, altă procedură de introducere pe piață și alte limite de comunicare. Apoi, suplimentele interacționează cu medicamentele la fel de real ca medicamentele între ele. În fine, starea de nutriție schimbă efectul tratamentului: vârstnicul denutrit, pacientul cu deficit de vitamina B12 sub metformin sau gravida fără acid folic sunt situații în care un termen recunoscut duce direct la o intervenție.

Terminologia domeniului este, în plus, aproape transparentă: rădăcinile *glic/o*, *lip/o*, *prote/o*, *cet/o* se combină cu sufixele *-emie* și *-urie* după o regulă atât de constantă încât, odată învățată, permite citirea unui buletin de analize necunoscut. Două capcane — *-trofie* și *-oză* — merită semnalate de la început.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să descompuneți termenii nutriției și ai metabolismului în rădăcini, prefixe și sufixe;
- să denumiți macronutrienții și micronutrienții, rolul lor și termenul carenței fiecăruia;
- să explicați un buletin cu markeri nutriționali și să recunoașteți situațiile care impun trimiterea;
- să deosebiți juridic suplimentul alimentar de alimentul cu destinație medicală specială și de medicament;
- să identificați interacțiunile dintre suplimente și medicamente din farmacia comunitară;
- să citiți o etichetă nutrițională și să judecați dacă o mențiune de pe ambalaj este permisă;
- să consiliați nutrițional în limitele competenței și să îndrumați la medic sau la dietetician.

## 4.1 Formele de combinare ale nutriției și ale metabolismului

Vocabularul capitolului stă pe două seturi de rădăcini: unul denumește hrana și comportamentul alimentar, celălalt substanțele care se dozează.

**Tabelul 4.1.** Formele de combinare ale hranei și ale comportamentului alimentar.

| Formă de combinare     | Origine și sens                               | Termen construit | Sensul termenului                        |
|------------------------|-----------------------------------------------|------------------|------------------------------------------|
| <i>trof/o, -trofie</i> | gr. <i>trophē</i> , „hrană, hrănire”          | distrofie        | tulburare a nutriției unui țesut         |
| <i>aliment/o</i>       | lat. <i>alimentum</i> , „hrană”               | alimentație      | ansamblul aporturilor de hrană           |
| <i>nutri-</i>          | lat. <i>nutrire</i> , „a hrăni”               | nutrient         | substanță pe care organismul o folosește |
| <i>orex/o, -orexie</i> | gr. <i>orexis</i> , „pofță”                   | anorexie         | lipsa poftei de mâncare                  |
| <i>fag/o, -fagie</i>   | gr. <i>phagein</i> , „a mânca”                | polifagie        | ingestie exagerată de alimente           |
| <i>diet/o</i>          | gr. <i>diaita</i> , „fel de viață”            | dietetică        | disciplina regimului alimentar           |
| <i>bar/o</i>           | gr. <i>baros</i> , „greutate”                 | bariatric        | privitor la tratamentul obezității       |
| <i>cașex-</i>          | gr. <i>kakos</i> + <i>hexis</i> , „stare rea” | cașexie          | slăbire extremă într-o boală cronică     |

Sufixul *-trofie* nu înseamnă „dezvoltare”, ci **hrănire**: *hipertrofia* este creșterea unui organ prin hrănire excesivă a celulelor, *atrofia* topirea lui prin hrănire insuficientă, *distrofia* o hrănire defectuoasă — echivalarea comodă cu „dezvoltarea” se prăbușește la al treilea termen.

**Tabelul 4.2.** Formele de combinare ale substanțelor nutritive și ale analizelor.

| Formă de combinare           | Origine și sens                                   | Termen construit             | Sensul termenului                            |
|------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>glic/o, glucos/o</i>      | gr. <i>glykys</i> , „dulce”                       | glicemie, glucozurie         | glucoza în sânge; în urină                   |
| <i>lip/o, steat/o</i>        | gr. <i>lipos</i> , <i>stear</i> , „grăsime”       | lipoliză, steatoză           | descompunerea grăsimilor; încărcare grasă    |
| <i>prote/o, protein/o</i>    | gr. <i>proteios</i> , „de primă importanță”       | proteoliză, proteinurie      | descompunerea proteinelor; proteine în urină |
| <i>amil/o</i>                | gr. <i>amylon</i> , „amidon”                      | amilază                      | enzima care scindează amidonul               |
| <i>zahar/o</i>               | gr. <i>sakcharon</i> , „zahăr”                    | polizaharid                  | glucid din multe unități de zahăr            |
| <i>cet/o</i>                 | din <i>cetonă</i>                                 | cetoacidoză                  | acidoză prin corpi cetonici                  |
| <i>vitamin/o</i>             | lat. <i>vita</i> + <i>amină</i>                   | hipervitaminoză              | exces de vitamină, cu efecte toxice          |
| <i>sider/o, fer/o</i>        | gr. <i>sidēros</i> / lat. <i>ferrum</i>           | sideropenie, feritină        | deficit de fier; proteina de depozit         |
| <i>calc/i, natr/o, kal/i</i> | lat. <i>calx</i> , <i>natrium</i> , <i>kalium</i> | calcemie, natremie, kaliemie | calciul, sodiul, potasiul în sânge           |

Ultimul rând enunță o regulă utilă la fiecare buletin: rădăcina urmează denumirea latină din tabelul periodic, de unde *natremie*, nu „sodiemie”, și *kaliemie*, nu „potasemie”.

## 4.2 Prefixe și sufixe utile

Peste rădăcini se așază două seturi de afixe: unele spun cât este, altele unde se măsoară sau ce se întâmplă.

**Tabelul 4.3.** Prefixe de cantitate și de calitate a nutriției.

| Element              | Sens           | Exemplu                                | Observație                                    |
|----------------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>hipo-</i>         | sub normal     | hipoglicemie, hipocalcemie             | cel mai productiv prefix al capitolului       |
| <i>hiper-</i>        | peste normal   | hiperglicemie, hipervitaminoză         | pereche obligatorie cu precedentul            |
| <i>a-, an-</i>       | absența        | afagie, avitaminoză, anorexie          | <i>an-</i> înaintea vocalei                   |
| <i>mal-</i>          | rău, defectuos | malnutriție, malabsorbție, maldigestie | din lat. <i>malus</i> : operație făcută prost |
| <i>dis-</i>          | dereglare      | dislipidemie, disfagie                 | nu absență, ci funcționare anormală           |
| <i>poli-, oligo-</i> | mult / puțin   | polifagie; oligoelement, oligozaharid  | cantitate, nu importanță                      |

*Mal-* descrie o operație efectuată defectuos — maldigestia și malabsorbția se succed logic, fiindcă ce nu a fost digerat nu poate fi absorbit. *Dis-* descrie o compoziție dereglată: dislipidemia înseamnă că profilul lipidic este anormal, nu că organismul „face prost” lipidele.

**Tabelul 4.4.** Sufixe de localizare a măsurătorii și de proces metabolic.

| Element                | Sens                               | Exemplu                                 | Observație                                         |
|------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>-emie</i>           | în sânge                           | glicemie, uremie, cetonemie             | arată unde s-a dozat, nu că valoarea este anormală |
| <i>-urie</i>           | în urină                           | glucozurie, cetonurie, proteinurie      | prezența în urină este de regulă patologică        |
| <i>-penie</i>          | deficit                            | sideropenie, calcipenie                 | din gr. <i>penia</i> , „sărăcie”                   |
| <i>-trofie</i>         | hrănire a unui țesut               | atrofie, hipertrofie, distrofie         | nu „dezvoltare” (vezi secțiunea 4.1)               |
| <i>-orexie, -fagie</i> | poftă / act de a mânca             | anorexie, hiperorexie; disfagie, afagie | <i>disfagia</i> este dificultatea de a înghiți     |
| <i>-geneză, -liză</i>  | formare / descompunere             | lipogeneză și lipoliză; glicogenoliză   | pereche care structurează metabolismul             |
| <i>-oză</i>            | stare sau proces; în chimie, zahăr | cetoză, steatoză / glucoză, lactoză     | două sensuri distincte                             |

Perechea *-geneză* și *-liză* dă sensul unei duzini de termeni metabolici nemaivăzuți; ultimul rând cere însă prudență.

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Sufixul *-oză* are două sensuri complet diferite

În terminologia clinică, *-oză* denumește o stare sau un proces neinflamator: *cetoză*, *steatoză*, *hipervitaminoză*. În nomenclatura glucidelor, aceeași terminație denumește un zahăr: *glucoză*, *fructoză*, *lactoză*, *zaharoză*. Confuzia se produce la termenii hibrizi: **lactoza** este un zahăr, **intoleranța la lactoză** o stare, iar **galactozemia** nu este „prea multă galactoză din alimentație”, ci o boală genetică. Regula practică: dacă termenul denumește o substanță care se poate cântări, *-oză* înseamnă zahăr; dacă denumește ceva ce i se întâmplă unui pacient, stare.

### 4.3 Termeni construiți din componente

Exercițiul de mai jos aplică regula din Volumul I: citirea începe de la sufix și se întoarce spre început.

**Tabelul 4.5.** Descompunerea unor termeni ai nutriției și ai metabolismului.

| Termen          | Descompunere                                   | Citare de la sufix                 | Sens                                         |
|-----------------|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|
| hipoglicemie    | <i>hipo-</i> + <i>glic/o</i> + <i>-emie</i>    | în sânge, zahăr, sub normal        | glucoză sangvină scăzută                     |
| dislipidemie    | <i>dis-</i> + <i>lip/o</i> + <i>-emie</i>      | în sânge, grăsimi, dereglate       | profil lipidic anormal                       |
| cetoacidoză     | <i>cet/o</i> + <i>acid</i> + <i>-oză</i>       | stare de aciditate prin cetone     | acidoză prin corpi cetonici                  |
| steatoree       | <i>steat/o</i> + <i>-ree</i>                   | curgere de grăsime                 | scaune grase, prin lipide nedigerate         |
| sideropenie     | <i>sider/o</i> + <i>-penie</i>                 | sărăcie de fier                    | deficit de fier                              |
| fenilcetonurie  | <i>fenil-</i> + <i>cet/o</i> + <i>-urie</i>    | cetone ale fenilalaninei, în urină | boală ereditară cu eliminare de fenilcetone  |
| malabsorbție    | <i>mal-</i> + <i>absorbție</i>                 | absorbție făcută prost             | trecere insuficientă a nutrienților în sânge |
| hipoproteinemie | <i>hipo-</i> + <i>protein/o</i> + <i>-emie</i> | în sânge, proteine, sub normal     | proteine serice scăzute                      |

Niciunul dintre acești termeni nu a trebuit memorat: cine cunoaște piesele îi citește din prima.

## 4.4 Nutrientul, aportul și energia

**Nutrientul** este o substanță din alimente folosită ca sursă de energie, ca material de construcție sau ca element de reglare. **Macronutrienții** — glucidele, lipidele, proteinele — se consumă în grame și aduc energie; **micronutrienții** — vitaminele și mineralele — se consumă în miligrame sau micrograme și nu aduc energie, dar fără ei căile care o produc nu funcționează. Un nutrient este **esențial** dacă organismul nu îl poate sintetiza suficient: nouă aminoacizi, doi acizi grași, toate vitaminele și mineralele. Termenul **neesențial** nu spune nimic despre importanță — glucoza este vitală și neesențială —, iar cei **condiționat esențiali** devin indispensabili în stări particulare, precum glutamina la pacientul critic.

**Aportul** este cantitatea ingerată, iar **biodisponibilitatea nutrientului** proporția din ea care ajunge efectiv în circulație: fierul hemic din carne se absoarbe mult mai bine decât cel vegetal, vitamina C îi crește absorbția, iar fitații, taninurile și calciul o scad. „Câte miligrame scrie pe cutie” nu este același lucru cu „cât ajunge în sânge”. Tot aici se separă **densitatea energetică**, energia pe unitatea de masă, de **densitatea nutrițională**, micronutrienții raportați la energia adusă.

**Valoarea energetică** se exprimă în **kilocalorii** (kcal) și în **kilojouli** (kJ); 1 kcal = 4,184 kJ. Ea se calculează cu factorii stabiliți de Wilbur Atwater, preluați în legislația europeană a informării consumatorului.

**Tabelul 4.6.** Factorii de conversie energetică folosiți pentru declarația nutrițională.

| Component              | kcal/g | kJ/g | Observație                                  |
|------------------------|--------|------|---------------------------------------------|
| glucide (fără polioli) | 4      | 17   | valoarea Atwater clasică                    |
| proteine               | 4      | 17   | aceeași valoare ca glucidele                |
| lipide                 | 9      | 37   | de peste două ori mai mult, la aceeași masă |
| etanol                 | 7      | 29   | energie fără niciun nutrient asociat        |
| polioli                | 2,4    | 10   | sorbitol, xilitol, maltitol                 |
| fibre alimentare       | 2      | 8    | energie din fermentarea colonică            |
| eritritol              | 0      | 0    | practic neutilizat energetic                |

Cele patru valori de sus — 4, 4, 9 și 7 — permit verificarea mentală a oricărei etichete. Cheltuiala are trei componente: **metabolismul bazal**, energia consumată în repaus complet, în post și la temperatură neutră; **efectul termic al alimentelor**; și energia activității fizice. Suma lor este **cheltuiala energetică totală**.

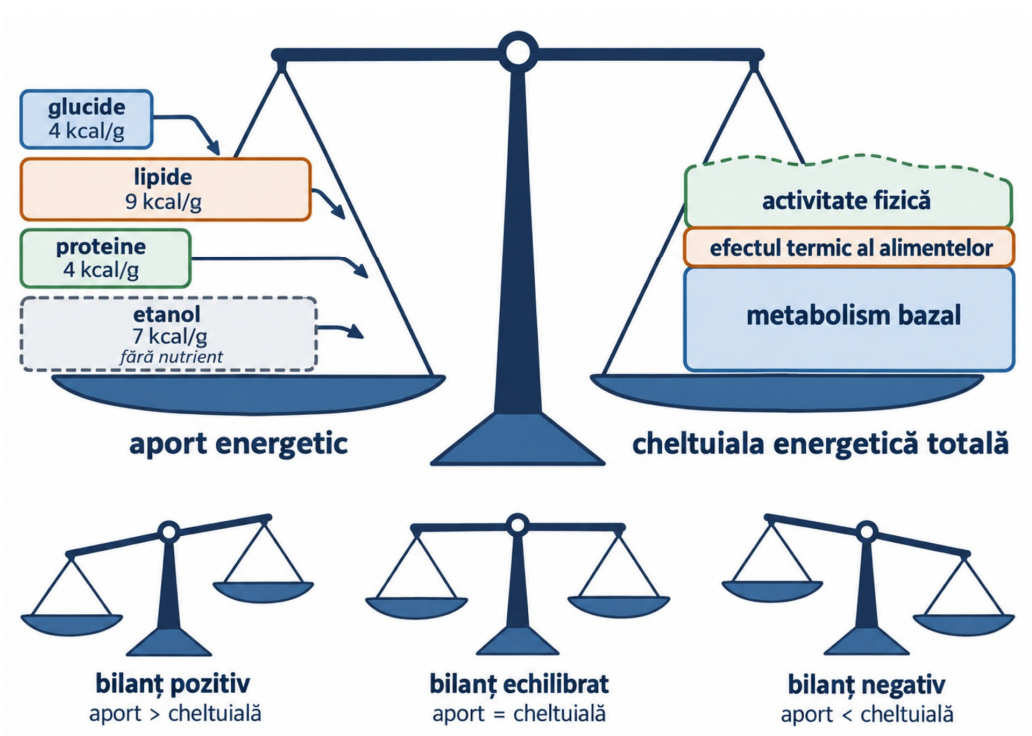


Figura 4.1. Bilanțul energetic: componentele aportului și ale cheltuielii.

**Bilanțul energetic** este diferența dintre aport și cheltuială. Prin analogie, **balanța azotată** compară azotul ingerat sub formă de proteine cu cel eliminat: pozitivă în creștere, în sarcină și în convalescență, negativă în post și în orice stare catabolică. Un gram de azot corespunde la aproximativ 6,25 g de proteine.

#### 4.5 Glucidele

Glucidele sunt principala sursă de energie și se clasifică după numărul de unități elementare.

Tabelul 4.7. Clasificarea glucidelor.

| Clasă                   | Exemple                                   | De reținut                                                   |
|-------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| monozaharide            | glucoză, fructoză, galactoză              | se absorb ca atare, fără digestie                            |
| dizaharide              | zaharoză, lactoză, maltoză                | zaharoza = glucoză + fructoză; lactoza = glucoză + galactoză |
| oligozaharide           | fructooligozaharide, galactooligozaharide | nedigerabile; substrat pentru microbiota colonică            |
| polizaharide digerabile | amidon (amiloză, amilopectină), glicogen  | amidonul, sursa alimentară; glicogenul, depozitul            |
| fibre solubile          | pectine, beta-glucani, inulină, gumă guar | vâscoase: încetinesc absorbția glucozei, scad colesterolul   |
| fibre insolubile        | celuloză, hemiceluloze, lignină           | cresc volumul bolului fecal, accelerează tranzitul           |

Fibrele solubile sunt utile în constipația cronică și în controlul glicemic, dar pot balona. **Indicele glicemic** clasifică alimentele după viteza cu care cresc glicemia, față de un aliment de referință cu valoarea 100 și la cantitate egală de glucide, iar **încărcătura glicemică** corectează indicele cu porția reală. **Polioli** — sorbitol, xilitol, maltitol — au efect laxativ osmotic la doze mari, iar **îndulcitorii intensi** — aspartam, acesulfam K, sucraloză, zaharină, glicozide de steviol — nu aduc energie; toți sunt și excipienți, ceea ce contează în situațiile din secțiunea 4.11.

## 4.6 Lipidele

Dacă glucidele sunt sursa rapidă, lipidele sunt rezerva densă și materialul membranelor și al hormonilor steroidieni; vocabularul lor este cel mai des invocat în consilierea cardiovasculară.

**Tabelul 4.8.** Clasele de lipide și de acizi grași.

| Termen                     | Caracteristică                              | Relevanță practică                                                |
|----------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| trigliceride               | glicerol esterificat cu trei acizi grași    | forma de stocare din țesutul adipos și din alimente               |
| fosfolipide                | glicerol, doi acizi grași și un grup fosfat | componenta membranelor; lecitina, emulgator                       |
| colesterol                 | sterol cu nucleu steranic                   | precursor al hormonilor steroidieni și al acizilor biliari        |
| acizi grași saturați       | fără duble legături                         | acid palmitic, acid stearic                                       |
| acizi grași mononesaturați | o singură dublă legătură                    | acid oleic, dominant în uleiul de măsline                         |
| acizi grași omega-6        | prima dublă legătură la carbonul 6          | acid linoleic (esențial), acid arahidonic                         |
| acizi grași omega-3        | prima dublă legătură la carbonul 3          | acid alfa-linolenic (esențial), eicosapentaenoic, docosahexaenoic |
| acizi grași <i>trans</i>   | izomeri din hidrogenarea parțială           | cei industriali, limitați prin reglementare europeană             |

Numai doi acizi grași sunt **esențiali**: acidul linoleic și acidul alfa-linolenic; conversia ultimului în acid eicosapentaenoic și docosahexaenoic este limitată la om, de unde preferința pentru sursa marină. Acizii grași *trans* industriali sunt singura categorie fără prag de siguranță acceptat, iar conținutul lor este limitat european la cel mult 2 g la 100 g de grăsime. Lipidele circulă în **lipoproteine**: chilomicronii transportă lipidele alimentare, cele cu densitate joasă (LDL) colesterolul spre țesuturi, iar cele cu densitate înaltă (HDL) îl readuc spre ficat; „colesterolul bun” și „colesterolul rău” sunt, așadar, formulări inexacte, fiindcă diferența o face transportorul, nu molecula.

## 4.7 Proteinele și aminoacizii

Numele clasei spune totul despre locul ei: *proteios* înseamnă „de primă importanță”. Proteinele sunt enzime, transportori, receptori, anticorpi și elemente de structură. Dintre cei douăzeci de aminoacizi, **nouă sunt esențiali** la adult: histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul, valina.

O **proteină completă** conține toți aminoacizii esențiali în proporții adecvate — cazul oului, al laptelui, al cărnii, al peștelui și al soiei —, iar una **incompletă** are unul sau mai mulți aminoacizi insuficienți, situația majorității proteinelor vegetale; cel aflat în cea mai mică proporție față de nevoi este **aminoacidul limitant**, lizina în cereale și metionina în leguminoase. Asocierea a două surse incomplete care se completează reciproc se numește **complementaritate proteică**, **valoarea biologică** exprimă proporția din proteina absorbită care este reținută, iar **turnoverul proteic** — reînnoirea permanentă prin sinteză și degradare — explică nevoia unui aport zilnic constant.

De aici răspunsul la o întrebare frecventă în farmacie: o alimentație vegetariană sau vegană acoperă nevoia de aminoacizi esențiali prin complementaritate, dar rămâne expusă la deficitul de vitamina B12. Aportul proteic crescut nu are, în schimb, un beneficiu automat: în boala cronică de rinichi se ajustează medical, iar la pacientul care ia levodopa o masă bogată în proteine îi poate reduce absorbția.

## 4.8 Vitaminele

Vitaminele sunt compuși organici necesari în cantități mici, pe care organismul nu îi poate sintetiza suficient; clasificarea urmează solubilitatea, din care decurg absorbția, depozitarea și toxicitatea.

**Tabelul 4.9.** Vitaminele liposolubile: denumire chimică, rol și carență.

| Vitamină | Denumire chimică                 | Rol principal                            | Termenul carenței                                         | VNR    |
|----------|----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------|
| A        | retinol; provitamina betacaroten | vedere, epitelii, imunitate              | xeroftalmie, hemeralopie (orbul găinilor), cheratomalacie | 800 µg |
| D        | coleciferol, ergocalciferol      | absorbția calciului, mineralizare osoasă | rahitism; osteomalacie la adult                           | 5 µg   |
| E        | tocoferoli, tocotrienoli         | antioxidant al membranelor               | rară: anemie hemolitică                                   | 12 mg  |
| K        | filochinonă, menachinone         | sinteza factorilor II, VII, IX, X        | sindrom hemoragic al nou-născutului                       | 75 µg  |

Vitamina D cere o precizare: formele alimentare sau sintetizate în piele sunt inactive și se hidroxilează în ficat, dând **25-hidroxivitamina D**, forma de depozit și cea care se dozează, apoi în rinichi, dând forma activă.

Tabelul 4.10. Vitaminele hidrosolubile.

| Vitamină | Denumire chimică   | Rol principal                 | Termenul carenței                            | VNR    |
|----------|--------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|--------|
| B1       | tiamină            | metabolismul glucidelor       | beriberi; encefalopatie Wernicke             | 1,1 mg |
| B2       | riboflavină        | coenzime flavinice            | cheilită angulară, glosită                   | 1,4 mg |
| B3       | niacină            | coenzime nicotinamidice       | pelagră: dermatită, diaree, demență          | 16 mg  |
| B5       | acid pantotenic    | coenzima A                    | excepțională, cu parestezii                  | 6 mg   |
| B6       | piridoxină         | transaminări, sinteza hemului | polinevrită; indusă de izoniazidă            | 1,4 mg |
| B8       | biotină            | coenzimă a carboxilazelor     | dermatită, alopecie                          | 50 µg  |
| B9       | acid folic, folați | sinteza acizilor nucleici     | anemie megaloblastică; defecte de tub neural | 200 µg |
| B12      | cianocobalamină    | sinteza ADN, mielina          | anemie megaloblastică cu semne neurologice   | 2,5 µg |

Ultimele două rânduri se citesc împreună: deficitul lor produc aceeași anemie megaloblastică, dar numai unul produce leziuni neurologice, iar acidul folic administrat singur corectează tabloul hematologic al unui deficit de vitamina B12 și maschează progresia neuropatiei. Lista se încheie cu **acidul ascorbic** (vitamina C, VNR 80 mg), care participă la sinteza collagenului și crește absorbția fierului nehemc; carența lui dă **scorbutul**.

**Hipervitaminaza** este posibilă practic numai pentru vitaminele liposolubile, care se depozitează, și pentru câteva hidrosolubile luate cronic în doze mari: excesul de retinol dă cefalee, hepatotoxicitate și, la gravidă, malformații; cel de vitamina D, hipercalcemie și calculi renali; piridoxina prelungită, neuropatie senzitivă. Este motivul pentru care „naturalul nu poate face rău” este fals.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Biotina falsifică rezultatele unor analize de laborator

Suplimentele pentru păr și unghii conțin frecvent biotină în doze de sute de ori mai mari decât valoarea nutrițională de referință. Multe dozări imunologice folosesc sistemul biotină-streptavidină, iar excesul din sânge le perturbă, cu rezultate fals crescute sau fals scăzute; sunt afectate în special dozările hormonilor tiroidieni și ale **troponinei**, analizele pe baza cărora se exclude un infarct miocardic. Întrebarea „luați vreun supliment pentru păr, piele sau unghii?” înaintea unei recoltări este o măsură de siguranță reală.

## 4.9 Mineralele și oligoelementele

Mineralele sunt elemente anorganice indispensabile: **macroelementele** se consumă în sute de miligrame sau în grame pe zi, **oligoelementele** în miligrame sau micrograme, iar *oligo-* se referă la doză, nu la importanță.

**Tabelul 4.11.** Macroelementele: rol, deficit și exces.

| Element  | Rol principal                              | Termenul deficitului              | Termenul excesului               | VNR      |
|----------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------|
| calciu   | mineralizare osoasă, contracție, coagulare | hipocalcemie: paretezii, tetanie  | hipercalcemie: sete, litiază     | 800 mg   |
| fosfor   | osul și moleculele de energie              | hipofosfatemie: astenie           | hiperfosfatemie, în boala renală | 700 mg   |
| magneziu | cofactor enzimatic, relaxare musculară     | hipomagneziemie: crampe, aritmii  | efect laxativ osmotic            | 375 mg   |
| sodiu    | osmolaritatea extracelulară                | hiponatremie: confuzie, convulsii | hipernatremie                    | fără VNR |
| potasiu  | potențial de membrană, funcție cardiacă    | hipokaliemie: astenie, aritmii    | hiperkaliemie: stop cardiac      | 2 000 mg |
| clor     | echilibru acido-bazic, suc gastric         | hipocloremie, prin vărsături      | hipercloremie, prin perfuzii     | 800 mg   |

Sodiul nu are valoare nutrițională de referință, iar aceasta nu este o omisiune: pentru el se declară un consum de referință al **sării** de 6 g pe zi, fiindcă problema populațională este excesul. Potasiul și magneziul sunt cele mai frecvente ținte ale automedicației (vezi secțiunea 4.16); elementele necesare în doze mult mai mici urmează în tabelul următor.

**Tabelul 4.12.** Oligoelementele: rol, carență și exces.

| Element | Rol principal                              | Termenul deficitului                       | Observație                                 | VNR    |
|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|
| fier    | transportul oxigenului                     | sideropenie, anemie feriprivă              | exces: hemocromatoză; intoxicație la copil | 14 mg  |
| zinc    | cofactor enzimatic, imunitate, cicatrizare | alterarea gustului, întârziere de creștere | dozele mari dau deficit de cupru           | 10 mg  |
| iod     | sinteza hormonilor tiroidieni              | gușă endemică, hipotiroidism, cretinism    | excesul dă disfuncție tiroidiană           | 150 µg |
| seleniu | enzime antioxidante                        | cardiomiopatie carențială                  | selenoză: alopecie, unghii fragile         | 55 µg  |
| cupru   | metabolismul fierului                      | anemie, neutropenie                        | acumulare în boala Wilson                  | 1 mg   |
| mangan  | cofactor enzimatic                         | excepțional la om                          | acumulare sub nutriție parenterală         | 2 mg   |
| crom    | metabolismul glucidic                      | descriș excepțional                        | dovezi slabe pentru suplimentare           | 40 µg  |
| fluor   | rezistența smalțului                       | carie favorizată                           | exces: fluoroză dentară                    | 3,5 mg |

Ultimele două rânduri arată de ce nu orice oligoelement merită un supliment: dovezile pentru crom sunt slabe, iar fluorul lucrează local.

#### CASETA FARMACISTULUI Cum se eliberează corect un preparat de fier oral

Sărurile feroase se absorb mai bine pe stomacul gol, dar sunt frecvent prost tolerate digestiv; compromisul acceptabil este administrarea la distanță de mese, cu apă sau cu o sursă de vitamina C, evitând ceaiul, cafeaua și laptele. Se distanțează obligatoriu de tetraciline, fluorochinolone, levotiroxină și bifosfonați (vezi secțiunea 4.16). Avertizați asupra colorării în negru a scaunului, care este așteptată și nu trebuie confundată cu o hemoragie digestivă, și asupra constipației. Normalizarea hemoglobinei nu încheie tratamentul, iar preparatele se păstrează departe de copii, la care ingestia accidentală este o intoxicație gravă.

## 4.10 Căile metabolice și vocabularul lor

**Metabolismul** este ansamblul reacțiilor prin care organismul transformă materia și energia: **catabolismul** descompune și eliberează energie, **anabolismul** construiește și o consumă, iar moneda de schimb este adenozintrifosfatul (ATP). Nu reacțiile trebuie reținute, ci numele căilor, pentru că ele apar în denumirile bolilor și în mecanismul medicamentelor.

**Tabelul 4.13.** Principalele căi metabolice și relevanța lor farmaceutică.

| Cale                                   | Ce face                                               | Reper farmaceutic                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| glicoliză                              | degradează glucoza până la piruvat                    | calea comună a utilizării glucozei                  |
| glicogenogeneză și glicogenoliză       | depune și eliberează glicogenul                       | glucagonul mobilizează glicogenul în hipoglicemie   |
| gluconeogeneză                         | sintetizează glucoză din lactat, glicerol, aminoacizi | metforminul o reduce; corticosteroizii o stimulează |
| lipogeneză și lipoliză                 | depune și mobilizează trigliceridele                  | insulina inhibă lipoliza; postul o activează        |
| betaoxidare                            | scindează acizii grași până la acetil-coenzima A      | sursa de energie a postului prelungit               |
| cetogeneză                             | transformă acetil-coenzima A în corpi cetonici        | explică cetoza de post și cetoacidoza diabetică     |
| ciclul Krebs și fosforilarea oxidativă | oxidează acetil-coenzima A și produc ATP              | punctul final comun al macronutrienților            |
| proteoliză și ciclul ureei             | degradează proteinele și elimină azotul ca uree       | insuficiența hepatică duce la hiperamoniemie        |

Tabelul se citește ca o convergență: cei trei macronutrienți ajung toți în acetil-coenzima A.

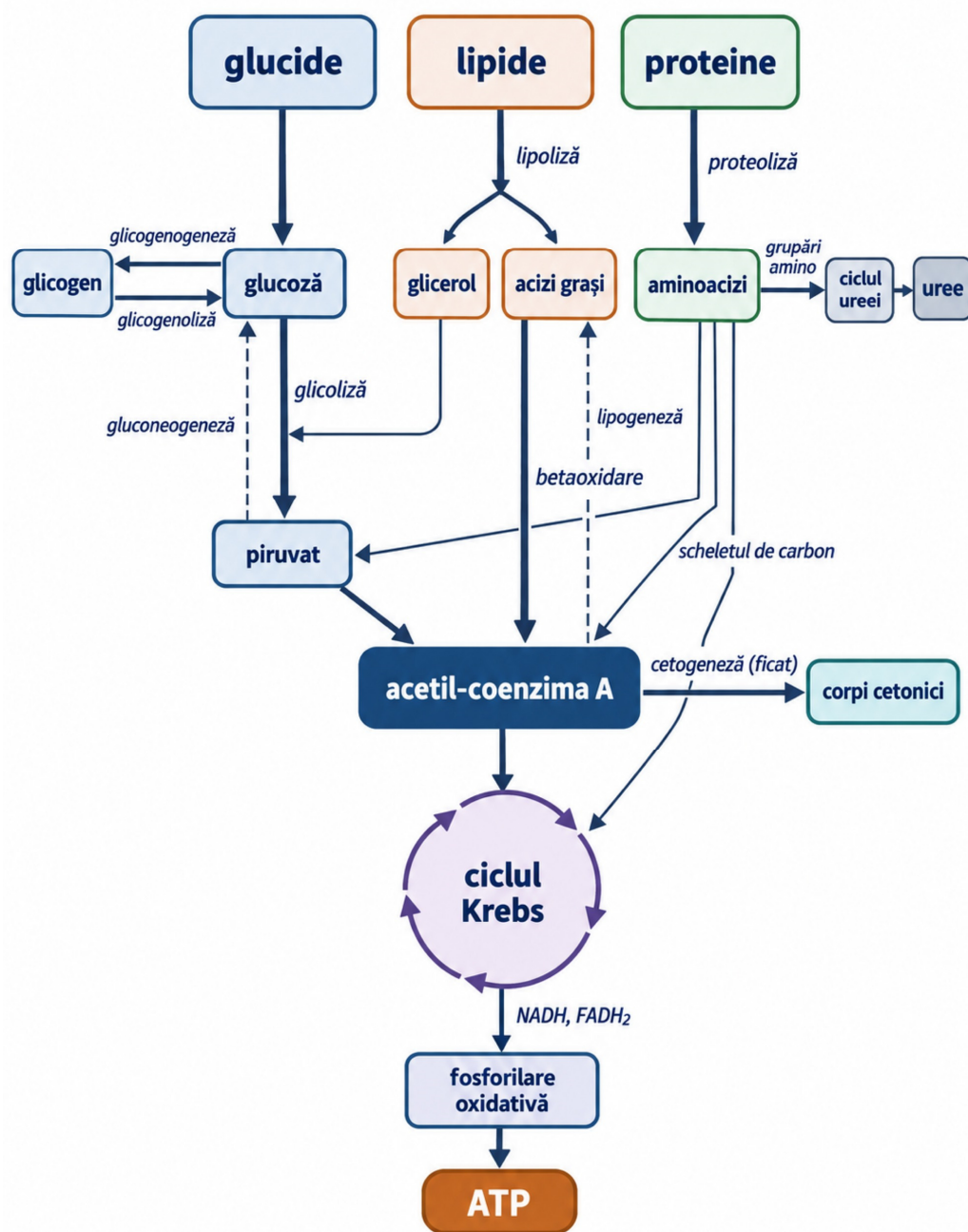


Figura 4.2. Convergența căilor metabolice ale celor trei macronutrienți.

**Cetoza** este starea în care corpii cetonici — acetoacetatul, betahidroxibutiratul și acetona — devin sursă de energie, situație fiziologică în postul prelungit; **cetoacidoza** este forma patologică, în care acumularea lor scade pH-ul sangvin (vezi Volumul III, capitolul 3). **Hiperamoniemia** apare când ciclul ureei nu mai face față, în insuficiența hepatică sau sub acid valproic.

### 4.11 Erorile înnăscute de metabolism și excipienții medicamentelor

O **eroare înnăscută de metabolism** este un defect genetic al unei enzime dintr-o cale metabolică: substratul se acumulează, uneori toxic, iar produsul lipsește. Unele sunt depistate prin screening neonatal, fiindcă un regim început devreme previne leziuni ireversibile; trei au consecințe directe asupra formulărilor.

**Tabelul 4.14.** Trei erori înnăscute de metabolism și consecința lor pentru eliberare.

| Boală                             | Enzima deficitară                   | Ce se acumulează                         | Excipientul de evitat                      |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| fenilcetonurie                    | fenilalanin-hidroxilaza             | fenilalanina, cu efect neurotoxic        | aspartamul, care eliberează fenilalanină   |
| galactozemie                      | galactoz-1-fosfat-uridiltransferaza | galactoz-1-fosfatul, în ficat și rinichi | lactoza, diluant frecvent în comprimate    |
| intoleranță ereditară la fructoză | aldolaza B                          | fructoz-1-fosfatul, cu hipoglicemie      | zaharoza, sorbitolul, fructoza din soluții |

Legătura cu practica trece prin noțiunea de **excipient cu efect notoriu**: o substanță auxiliară fără acțiune terapeutică, dar care poate produce efecte la anumiți pacienți și trebuie declarată pe etichetă și în prospect. Aspartamul poartă mențiunea că este sursă de fenilalanină; lactoza, avertismentul pentru intoleranță ereditară la galactoză; sorbitolul și zaharoza, pe cel pentru intoleranță ereditară la fructoză; aceleași reguli acoperă alcoolul benzilic, propilenglicolul, etanolul și sodiul.

#### CASETA FARMACISTULUI Excipienții nu sunt „substanțe inactive”

Numele îi trădează: *excipiens* înseamnă „care primește”, adică vehiculul substanței active — ceea ce nu îi face inofensivi. Un comprimat cu lactoză este bine tolerat de pacientul cu intoleranță dobândită la lactoză, dar interzis în galactozemie; un sirop cu zaharoză contează la diabetic și la copil, unde administrarea la culcare favorizează caria; un preparat efervescent poate aduce o cantitate de sodiu care nu este neglijabilă în insuficiența cardiacă. Secțiunea „Informații importante privind unele componente” din prospect este locul unde se caută răspunsul.

### 4.12 Evaluarea stării de nutriție

**Indicele de masă corporală** (IMC), raportul dintre greutate și pătratul înălțimii, rămâne instrumentul de primă linie, cu pragurile descrise în Volumul III, capitolul 3. Limitele lui trebuie însă enunțate: nu deosebește masa musculară de cea adipoasă, nu spune nimic despre **distribuția** grăsimii, deși tocmai ea poartă riscul, și nu se aplică identic la copil, la gravidă sau la persoana cu edeme. De aceea se adaugă **circumferința abdominală**, care estimează adipozitatea viscerală.

**Compoziția corporală** se descrie prin **masa grasă** și **masa slabă** — mușchi, oase, organe, apă —, estimate prin **pliuri cutanate**, bioimpedanță sau absorbtimetrie duală cu raze X. **Screeningul nutrițional** este depistarea rapidă a riscului: nu un diagnostic, ci o triere care declanșează evaluarea completă, făcută de medic sau de dietetician. Ea se sprijină pe analizele de mai jos.

**Tabelul 4.15.** Markeri biologici folosiți în evaluarea nutrițională.

| Marker                      | Ce reflectă                            | Limita de interpretare                              |
|-----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| albumină serică             | statusul proteic pe termen lung        | scade și în inflamație și în boala hepatică         |
| prealbumină (transtiretină) | statusul proteic recent                | tot reactant negativ de fază acută                  |
| transferrină                | transportul fierului, statusul proteic | crește în carența de fier                           |
| feritină                    | depozitele de fier                     | reactant de fază acută: poate masca un deficit      |
| hemoglobină                 | transportul oxigenului                 | scade tardiv; anemia este un semn, nu un diagnostic |
| vitamina B12 serică         | rezerva de cobalamină                  | valorile la limită cer confirmare                   |
| 25-hidroxivitamina D        | rezerva de vitamina D                  | forma activă nu reflectă depozitele                 |
| proteina C reactivă         | intensitatea inflamației               | se cere alături de ceilalți                         |

Ultimul rând este cheia tabelului: albumina, prealbumina și feritina se modifică în inflamație independent de starea de nutriție, astfel încât o albumină scăzută la un pacient infectat nu înseamnă denutriție, iar o feritină normală nu exclude un deficit.

### 4.13 Stările patologice de nutriție

**Malnutriția** este termenul cel mai larg și cel mai des folosit greșit: acoperă atât deficitul, cât și excesul, atât dezechilibrul global, cât și carența unui micronutrient. Deficitul global se numește **subnutriție** sau **denutriție**.

**Tabelul 4.16.** Formele deficitului nutrițional.

| Termen                  | Definiție                                               | Element caracteristic                             |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| marasm                  | deficit global, energetic și proteic                    | emaciere extremă, fără edeme                      |
| kwashiorkor             | deficit predominant proteic                             | edeme, hepatomegalie, modificări ale părului      |
| cașexie                 | pierdere musculară într-o boală cronică                 | inflamație și anorexie asociate                   |
| sarcopenie              | pierdere de masă și de forță musculară                  | mai ales cu vârsta (vezi Volumul II, capitolul 2) |
| denutriția vârstnicului | aport insuficient, pe fond de izolare sau polimedicatie | pierdere ponderală involuntară, adesea nesesizată |
| carență specifică       | deficitul unui singur micronutrient                     | tabloul vitaminei sau al mineralului implicat     |

Deosebirea dintre cașexie și denutriție are consecință terapeutică: în denutriție problema este aportul, iar creșterea lui corectează situația; în cașexie se adaugă o componentă inflamatorie legată de boala de fond, iar creșterea aportului nu reface masa musculară. Excesul ponderal, cu obezitatea și sindromul metabolic, este tratat în Volumul III, capitolul 3.

**Sindromul de renutriție** apare la reluarea alimentației după un post prelungit: glucidele reintroduse declanșează secreția de insulină, care împinge brusc fosfatul, potasiul și magneziul în celule, producând hipofosfatemie, hipokaliemie și hipomagneziemie, până la aritmii; prevenirea cere reluare lentă a aportului, tiamină înaintea glucidelor și monitorizarea electroliților. **Deshidratarea**, frecventă la vârstnic, se clasifică după tonicitatea plasmei în izotonă, hipertona și hipotona. **Malabsorbția**, boala celiacă și intoleranța la lactoză au fost tratate în Volumul II, capitolul 5; rămâne de fixat aici o distincție pe care pacienții o confundă.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Intoleranța alimentară nu este alergie alimentară

**Intoleranța** are mecanism nonimun: un deficit enzimatic, ca în intoleranța la lactoză, o absorbție limitată, ca în malabsorbția fructozei, sau o degradare insuficientă, ca în intoleranța la histamină; simptomele sunt digestive și depind de doză. **Alergia alimentară** este o reacție imună, cel mai frecvent mediată de imunoglobuline E, declanșată de urme de aliment, care se poate manifesta prin urticarie, angioedem, bronhospasm și **anafilaxie**. Consecința este netă: pacientul cu intoleranță își ajustează cantitatea, cel cu alergie evită complet alimentul.

**Tulburările de comportament alimentar** — anorexia nervoasă, bulimia nervoasă, tulburarea de alimentație compulsivă — apar aici ca noțiune terminologică: sunt afecțiuni psihiatrice cu răsunet nutrițional, iar abordarea lor este medicală și psihoterapeutică. Farmacistului îi revine recunoașterea unor semnale — cumpărarea repetată de laxative, de diuretice sau de produse „pentru slăbit” — și o îndrumare făcută cu tact.

## 4.14 Dietele terapeutice și suportul nutrițional

Numele dietelor urmează logica de compunere a capitolului: prefixul spune ce se reduce, rădăcina spune ce anume. Dieta **hipocalorică** limitează aportul energetic, cea **hiposodată** sarea, în hipertensiune, insuficiență cardiacă și ciroză cu ascită, cea **hipoproteică** proteinele, în boala renală avansată și în encefalopatia hepatică, iar cea **hipolipidică** grăsimile, în afecțiunile biliare și pancreatice. Dietele **fără gluten** și **fără lactoză** exclud un component precis — grâul, orzul și secara în boala celiacă, pe viață; lactatele în intoleranță —, iar **regimul de cruțare** înlătură alimentele iritante mecanic,

chimic sau termic. Dieta **hiperproteică** sparge tiparul, fiindcă *hiper-* funcționează și în sens terapeutic: se recomandă în denutriție, în plăgi cronice și în convalescență.

Când aportul oral nu mai acoperă nevoile, se trece la **suportul nutrițional**, cu ierarhia lui fermă: întâi **suplimentele nutritive orale**, preparate hipercalorice și hiperproteice băute între mese; apoi **nutriția enterală**, pe sondă nazogastrică pentru termen scurt sau pe **gastrostomă** pentru nevoi prelungite; și, numai dacă tubul digestiv nu funcționează, **nutriția parenterală**, periferică pentru durate scurte, centrală pentru soluții concentrate și totală atunci când acoperă integral nevoile.

Amestecurile parenterale conțin glucoză, aminoacizi, o **emulsie lipidică**, electroliți, oligoelemente și vitamine și ridică probleme de **incompatibilitate** care sunt domeniul farmacistului: calciul asociat cu fosfatul poate da un precipitat insolubil, pH-ul poate destabiliza emulsia, iar medicamentele se adaugă în pungă numai când compatibilitatea este documentată. În nutriția enterală, formele cu eliberare modificată și cele gastrozistente nu se zdrobesc pentru administrarea pe sondă, iar levotiroxina și fenitoina se dau la distanță de aport.

#### 4.15 Suplimentele alimentare: statutul juridic și mențiunile de pe etichetă

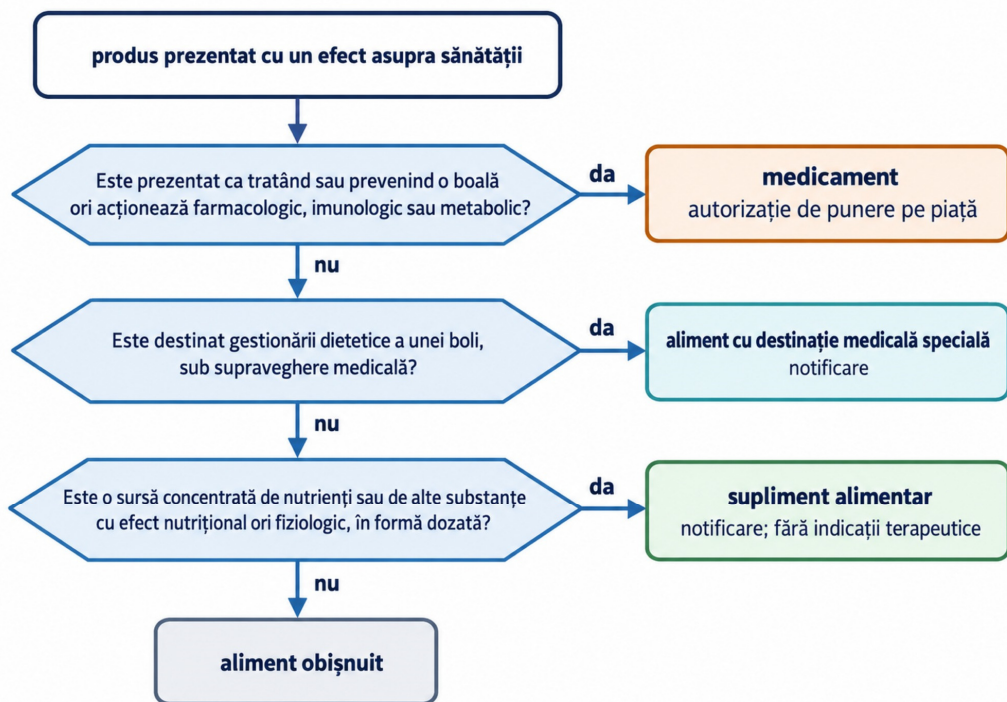
**Suplimentul alimentar** este, juridic, un **aliment** — nu un medicament. Legislația română, care transpune directiva europeană în materie, îl definește ca produs destinat completării regimului alimentar, sursă concentrată de nutrienți, comercializat sub formă dozată.

**Tabelul 4.17.** Trei statute juridice diferite pentru produse care seamănă între ele.

| Categorie                               | Ce este                                                                    | Introducerea pe piață                                       | Ce poate declara                    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| medicament                              | produs cu proprietăți de tratare sau de prevenire a bolilor                | autorizație, cu dosar de calitate, siguranță și eficacitate | indicații terapeutice aprobate      |
| aliment cu destinație medicală specială | produs pentru gestionarea dietetică a unei boli, sub supraveghere medicală | notificare, cu justificarea compoziției                     | destinația dietetică, nu vindecarea |
| supliment alimentar                     | sursă concentrată de nutrienți, în formă dozată                            | notificare, fără evaluarea eficacității                     | numai mențiuni autorizate           |

Deosebirea de fond nu este de compoziție, ci de **procedură**: medicamentul primește o **autorizație de punere pe piață** numai după evaluarea eficacității și a siguranței, în timp ce suplimentul face obiectul unei **notificări**, o înregistrare administrativă care confirmă că produsul a fost declarat, nu că funcționează. Aceeași substanță poate aparține uneia sau alteia dintre categorii, după doză și după mențiuni (vezi capitolul 1

al acestui volum), iar suplimentului îi este interzis să i se atribuie proprietăți de prevenire, de tratare sau de vindecare a unei boli.



În caz de dubiu, când un produs îndeplinește și definiția medicamentului, se aplică regimul medicamentului.

**Figura 4.3.** Criteriile care separă medicamentul, alimentul cu destinație medicală specială și suplimentul alimentar.

Eticheta cuprinde categoriile de nutrienți care caracterizează produsul, **doza zilnică recomandată** de producător, avertismentul de a nu o depăși, mențiunea că suplimentele nu înlocuiesc o alimentație variată și echilibrată și avertismentul de a nu se lăsa la îndemâna copiilor. Vitaminele și mineralele se exprimă și în procente din **valoarea nutrițională de referință** (VNR), folosită în tabelele anterioare: o valoare de **etichetare**, comună pentru adulți, nu o recomandare individualizată și nu o limită de siguranță.

O **mențiune nutrițională** afirmă o proprietate nutrițională benefică și este permisă numai la condiții numerice precise: „sursă de” o vitamină sau un mineral cere cel puțin 15% din VNR la 100 g, „bogat în” cere 30%, „sursă de fibre” cere 3 g la 100 g, „bogat în fibre” 6 g. O **mențiune de sănătate** leagă alimentul de sănătate și este permisă numai dacă a fost autorizată european, după evaluare științifică: cele funcționale — „vitamina C contribuie la funcționarea normală a sistemului imunitar” — figurează pe o listă consolidată, iar cele privind **reducerea unui risc de îmbolnăvire** sunt puține, între

ele sterolii vegetali cu scăderea colesterolului și acidul folic suplimentar, cu reducerea riscului de defecte de tub neural.

#### CASETA FARMACISTULUI „Scrie pe cutie, deci e dovedit” — cum răspundem

Trei lucruri se verifică repede. Întâi, o mențiune funcțională autorizată este formulată prudent — „contribuie la”, „ajută la menținerea” — și privește o funcție normală, nu o boală. Apoi, produsul trebuie să conțină doza la care mențiunea a fost autorizată. În fine, orice formulare care promite vindecarea sau prevenirea unei boli este interzisă pe un supliment. Explicați că absența unei evaluări de eficacitate nu înseamnă că produsul a fost găsit eficace, ci că nu a fost verificat.

## 4.16 Interacțiunile dintre suplimente și medicamente

Statutul de aliment nu scutește un supliment de farmacocinetică; interacțiunile de mai jos sunt frecvente și evitabile prin întrebarea „ce mai luați, în afară de rețetă?”.

**Tabelul 4.18.** Interacțiuni ale vitaminelor și ale mineralelor cu medicamente uzuale.

| Supliment                    | Medicament                                 | Mecanism                          | Conduită                                                |
|------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| vitamina K                   | acenocumarol, warfarină                    | antagonizează antivitamină K      | aport constant; suplimentul, numai cu acordul medicului |
| calciu, magneziu, fier, zinc | doxiciclină, ciprofloxacina, levofloxacina | chelați neabsorbabili             | distanțare de 2–4 ore                                   |
| calciu, fier                 | levotiroxină                               | scad absorbția hormonului         | levotiroxina dimineată, separat                         |
| calciu                       | alendronat, risedronat                     | scade absorbția bifosfonatului    | bifosfonatul, cu apă plată, la distanță                 |
| potasiu                      | enalapril, spironolactonă, eplerenonă      | retenție aditivă de potasiu       | fără suplimente și substituenți de sare                 |
| vitamina D în doze mari      | hidroclorotiazidă                          | risc de hipercalcemie             | supravegherea calcemiei                                 |
| piridoxină                   | levodopa fără inhibitor de decarboxilază   | crește metabolizarea periferică   | verificarea compoziției preparatului                    |
| zinc, prelungit              | —                                          | competiție de absorbție cu cuprul | limitarea duratei                                       |

Prima linie este cea mai importantă din capitol, iar mesajul ei nu este „evitați legumele verzi”: antivitamină K se echilibrează la un aport dat, iar ceea ce dezechilibrează raportul internațional normalizat (INR) este **variația bruscă** a acestui aport.

**Tabelul 4.19.** Interacțiuni ale produselor de origine vegetală.

| Produs                                       | Efect                                     | Medicamente afectate                                                        | Conduită                                |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| sunătoare<br>( <i>Hypericum perforatum</i> ) | inductor enzimatic și al glicoproteinei P | contraceptive orale, ciclosporină, tacrolimus, anticoagulante orale directe | nu se asociază                          |
| sunătoare                                    | efect serotoninergic propriu              | inhibitori ai recaptării serotoninei, triptani                              | risc de sindrom serotoninergic          |
| greșfrut                                     | inhibă CYP3A4 intestinal                  | simvastatină, atorvastatină, amlodipină, ciclosporină                       | se evită; pravastatina nu este afectată |
| omega-3 în doze mari, ginkgo, usturoi        | efect antiagregant                        | acenocumarol, apixaban, rivaroxaban, clopidogrel                            | risc hemoragic; se semnalează medicului |
| ceai verde                                   | taninuri; vitamina K                      | preparate de fier; antivitamine K                                           | scade absorbția fierului                |
| ginseng                                      | influențează glicemia și hemostaza        | antidiabetice, antivitamine K                                               | supravegherea glicemiei                 |
| echinacea                                    | imunomodulare                             | imunosupresoare, corticoterapie prelungită                                  | se evită la imunodeprimat               |
| valeriană                                    | efect sedativ propriu                     | benzodiazepine, hipnotice, antihistaminice                                  | efect aditiv; atenție la condus         |

Sunătoarea ocupă două rânduri pentru că are două mecanisme. Ca **inductor enzimatic**, ea accelerează metabolizarea a numeroase medicamente — mecanismul prin care a produs eșecuri de contracepție și rețeturi de greșă —, iar efectul persistă după oprire.

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Suplimentul cumpărat singur nu apare pe rețetă

Cele mai multe interacțiuni de mai sus nu vor fi vizibile în programul farmaciei, pentru că produsul nu a fost prescris. Trei situații cer întrebarea explicită: pacientul sub **anticoagulant**, la care se caută vitamina K, omega-3, ginkgo, usturoi și sunătoare; pacientul sub **imunosupresor sau contraceptiv**, la care sunătoarea poate anula tratamentul; și pacientul sub **inhibitor al enzimei de conversie**, la care potasiul și substituenții de sare pot produce hiperkaliemie. Formularea care funcționează nu este „luați suplimente?”, ci „ce mai luați în afară de rețetă — vitamine, ceaiuri, produse din plante?”.

## 4.17 Suplimentele la gravidă, la sugar și la vârstnic; probiotice, prebiotice și postbiotice

Există situații în care suplimentarea nu este o opțiune comercială, ci o recomandare medicală stabilită.

**Tabelul 4.20.** Suplimentări cu indicație recunoscută, pe categorii de pacienți.

| Categorii                        | Supliment                                  | Motivul                                     | Precizare                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
| femeie care planifică o sarcină  | acid folic, circa 400 µg pe zi             | reducerea riscului de defecte de tub neural | se începe înainte de concepție                 |
| gravidă cu risc crescut          | acid folic în doză mare                    | antecedente, antiepileptice, diabet         | doza se stabilește de medic                    |
| gravidă și femeie care alăptează | iod, circa 250 µg pe zi                    | dezvoltarea neurologică a fătului           | recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății |
| gravidă                          | vitamina D; fier la deficit documentat     | statusul matern și fetal                    | fierul nu se dă de rutină                      |
| gravidă                          | de evitat: doze mari de retinol            | risc teratogen                              | atenție la produsele combinate                 |
| nou-născut                       | vitamina K, doză unică la naștere          | boala hemoragică a nou-născutului           | se administrează în maternitate                |
| sugar                            | vitamina D, de regulă 400 UI (10 µg) pe zi | prevenirea rahitismului                     | din primele zile, la indicația medicului       |
| vârstnic                         | vitamina D, vitamina B12, proteine         | expunere solară redusă, sarcopenie          | se verifică interacțiunile cu polimedicția     |

Tabelul nu este o listă de recomandat tuturor, ci reperul față de care se judecă o cerere: produsele vândute pentru „imunitate” sau „detoxifiere” nu se regăsesc aici, iar absența lor este informația.

Un caz aparte îl formează produsele care acționează asupra microbiotei. **Probioticele** sunt microorganisme vii care, în cantitate adecvată, aduc un beneficiu gazdei — lactobacili, bifidobacterii, *Saccharomyces boulardii*; **prebioticele** sunt substraturi utilizate selectiv de microbiota gazdei, precum inulina; asocierea lor se numește **simbiotic**, iar preparatele de microorganisme inactivate, **postbiotice**. Nivelul dovezilor trebuie enunțat onest: efectul este specific tulpinii și dozei, cele mai bune date privesc diareea asociată antibioticelor, iar în Uniunea Europeană termenul „probiotic” însuși este considerat o mențiune de sănătate, niciuna privind probioticele nefiind autorizată. Prudența este necesară la imunodeprimat, la prematur și la purtătorul de cateter venos central.

## 4.18 Rolul farmacistului și lectura etichetei nutriționale

Consilierea nutrițională din farmacie are un contur precis. Farmacistul explică rolul nutrienților, citește o etichetă, recunoaște semnele de carență, verifică interacțiunile, descurajează automedicația cu suplimente și îndrumă. Nu stabilește un diagnostic nutrițional, nu prescrie o dietă individualizată și nu apreciază „cât ar trebui să slăbească” un pacient; acestea aparțin medicului și dieteticianului.

Câteva semne întâlnite în oficiină orientează spre o carență: paloarea cu astenie, pentru anemie; cheilita angulară și glosita, pentru deficite ale complexului B; paresteziile distale la un pacient sub metformin sau sub inhibitor de pompă de protoni, pentru deficitul de vitamina B12; sângerarea gingivală, pentru scorbut. Niciunul nu se tratează în farmacie; toate se pot recunoaște acolo.

**Declarația nutrițională** obligatorie a alimentelor preambalate cuprinde, în ordine fixă, valoarea energetică și cantitățile de grăsimi, din care acizi grași saturați, glucide, din care zaharuri, proteine și sare, la 100 g sau la 100 mL, ceea ce permite compararea directă a două produse; exprimarea pe porție este opțională, iar mărimea porției o alege producătorul. Procentele din **consumul de referință** se raportează la o dietă convențională de 2 000 kcal (8 400 kJ), iar **lista ingredientelor** este ordonată descrescător după cantitate, cu alergenii evidențiați tipografic.

### CASETA FARMACISTULUI Cinci întrebări înainte de a elibera un supliment

Prima: **de ce îl luați?** Dacă răspunsul descrie o boală, produsul este probabil greșit ales. A doua: **ce altceva luați?** Se caută rețeta și celelalte suplimente, pentru interacțiunile din secțiunea 4.16. A treia: **cât și cât timp?** Produsele combinate conțin adesea aceeași vitamină, iar suma dozelor poate depăși pragul de siguranță, mai ales pentru vitaminele A și D. A patra: **cine îl ia?** Copilul, gravida, vârstnicul cu insuficiență renală și pacientul transplantat au reguli proprii. A cincea: **de unde îl aveți?** Produsele cumpărate de pe internet pot conține substanțe medicamentoase nedeclarete.

## 4.19 Etimologie și note de limbă

Vocabularul nutriției păstrează urma observației clinice directe: multe boli poartă numele pe care li l-au dat cei care le-au văzut întâi, uneori în limbi îndepărtate de greacă și de latină.

Nucleul grecesc a fost enunțat în secțiunea 4.1: *trophē* („hrană”) dă *atrofie* și *hipertrofie*; *orexis* („poftă”) și *phagein* („a mânca”), *anorexie* și *polifagie*; *glykys* („dulce”) și *sakcharon* („zahăr”), *glicemie* și *polizaharid*; *lipos* („grăsime”) și *proteios* („de primă

importantă”), *lipoliză* și *proteoliză*; *marasmus* („epuizare”), *marasm*, iar *kakos* și *hexis* („stare rea”), *cașexie*. Latina aduce *nutrire* („a hrăni”) și *alimentum* („hrană”).

Câteva nume merită povestite. **Dieta** nu a însemnat niciodată „restricție”: *diata* desemna întregul fel de viață — mâncare, somn, mișcare —, iar sensul actual, îngustat la alimentație, este o pierdere pe care limbajul medical o corectează prin „stil de viață”. **Obezitatea** vine din *obesus*, participiul unui verb care înseamnă „a mânca până la capăt”; termenul păstrează o judecată implicită pe care practica actuală o respinge. **Proteinele** își datorează numele lui Berzelius, care a propus, în prima jumătate a secolului al XIX-lea, un cuvânt derivat din *proteios*.

Numele bolilor carențiale formează un mic atlas lingvistic. **Pelagra** vine din italiană, *pelle agra*, „piele aspră”, după dermatita zonelor expuse la soare; boala a apărut acolo unde porumbul devenise alimentul de bază, fiindcă niacina din porumb este slab biodisponibilă. **Beriberi** provine dintr-un cuvânt singalez care înseamnă „slăbiciune”, repetat pentru intensificare, iar **scorbutul** din latina medievală *scorbutus*, cu origine probabil nordică. **Kwashiorkor** este singurul termen din manual împrumutat dintr-o limbă africană: din limba ga vorbită în Ghana, adus în literatura medicală de Cicely Williams, el desemna boala copilului înțărcat la nașterea următorului frate.

O ultimă notă privește cel mai discutat nume din capitol. **Vitamina** a fost propusă în 1912 de Casimir Funk, care izolase din tărâțele de orez o substanță capabilă să vindece beriberiul și o identificase ca amină: de aici *vita* („viață”) și *amină*. S-a dovedit curând că nu toate substanțele din clasă conțin o grupare aminică, iar termenul a fost corectat prin renunțarea la ultima literă — englezescul *vitamine* a devenit *vitamin* —, corecție pe care româna nu a preluat-o grafic; numele rămâne parțial impropriu, dar consacrat. La fel, **cetona** vine din germanul *Keton*, prescurtat din *Aketon*, forma veche a acetonei, din latinescul *acetum*, „oțet”.

## 4.20 Rezumatul capitolului

Terminologia nutriției se construiește pe două seturi de rădăcini: cel al hranei și al comportamentului alimentar — *trof/o* și *-trofie*, *aliment/o*, *nutri-*, *-orexie*, *-fagie*, *diet/o*, *bar/o*, *cașex-* — și cel al substanțelor măsurabile — *glic/o* și *glucos/o*, *lip/o* și *steat/o*, *prote/o*, *amil/o*, *zahar/o*, *cet/o*, *vitamin/o*, *sider/o* și *fer/o*, *calc/i*, *natr/o*, *kal/i* —, peste care se așază prefixele *hipo-*, *hiper-*, *a-*, *mal-*, *dis-* și sufixele *-emie*, *-urie*, *-penie*, *-geneză*, *-liză*. Două capcane rămân de reținut: *-trofie* înseamnă „hrănire”, nu „dezvoltare”, iar *-oză* denumește când o stare, când un zahăr.

Nutrienții se împart în macronutrienți, care aduc energie după factorii Atwater — 4 kcal/g pentru glucide și proteine, 9 kcal/g pentru lipide, 7 kcal/g pentru etanol —, și micronutrienți, fără de care căile metabolice nu funcționează. Fiecare micronutrient

are un rol, un termen al carenței și, uneori, unul al excesului: xeroftalmia, rahitismul, beriberiul, pelagra, anemia megaloblastică, scorbutul, sideropenia, gușa endemică. Căile metabolice converg spre acetil-coenzima A, iar erorile înăscute de metabolism leagă genetica de raftul farmaciei prin excipienți: aspartamul în fenilketonurie, lactoza în galactozemie, zaharoza și sorbitolul în intoleranța ereditară la fructoză.

Mesajele de siguranță ale capitolului sunt patru: suplimentul alimentar este un aliment notificat, nu un medicament autorizat, și nu i se pot atribui proprietăți de tratare a bolilor; mențiunile de sănătate sunt permise numai dacă sunt autorizate european, iar pentru probiotice nu există nicio mențiune autorizată; suplimentele interacționează real cu medicamentele — vitamina K cu antivitaminele K, sunătoarea ca inductor enzimatic, calciul și fierul cu tetraciclinele, fluorochinolonele, levotiroxina și bifosfonații, potasiul cu inhibitorii enzimei de conversie; iar produsele combinate pot duce la supradozare, mai ales pentru vitaminele A și D.

Cu acest capitol se încheie partea dedicată produselor pe care farmacia le eliberează și substratului pe care ele acționează. Capitolul următor trece de la ceea ce hrănește organismul la ceea ce trăiește pe seama lui: bacteriile, virusurile, fungii și paraziții, împreună cu vocabularul terapiei antiinfecțioase. Legătura nu este numai tematică — starea de nutriție condiționează apărarea față de infecție, iar antibioticul modifică flora intestinală care participă la digestie. Piese rămân aceleași, iar descompunerea lor rămâne o măsură de siguranță a pacientului.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

Tabelul 4.21. Glosarul capitolului.

| Termen                            | Definiție                                                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| balanță azotată                   | diferența dintre azotul ingerat și cel eliminat                                 |
| biodisponibilitate a nutrientului | proporția din cantitatea ingerată care ajunge în circulație                     |
| cașexie                           | pierdere de masă musculară într-o boală cronică, cu inflamație                  |
| cetoacidoză                       | acidoză produsă prin acumularea corpurilor cetonice                             |
| eroare înăscută de metabolism     | boală genetică prin deficitul unei enzime metabolice                            |
| gluconeogeneză                    | sinteza de glucoză din lactat, glicerol și aminoacizi                           |
| indice glicemic                   | viteza cu care un aliment crește glicemia, față de un aliment de referință      |
| kwashiorkor                       | denutriție cu deficit predominant proteic, cu edeme                             |
| macronutrient                     | nutrient consumat în cantități mari, care furnizează energie                    |
| marasm                            | denutriție prin deficit global, cu emaciere și fără edeme                       |
| mențiune de sănătate              | afirmație care leagă un aliment de sănătate, permisă numai dacă este autorizată |
| metabolism bazal                  | energia consumată în repaus, pentru funcțiile vitale                            |
| micronutrient                     | nutrient necesar în cantități mici, fără aport energetic                        |
| nutrient esențial                 | nutrient pe care organismul nu îl sintetizează suficient                        |
| sindrom de renutriție             | complicație metabolică la reluarea alimentației după post prelungit             |
| supliment alimentar               | produs în formă dozată, sursă concentrată de nutrienți                          |
| valoare nutrițională de referință | valoare de etichetare, comună pentru adulți                                     |
| xeroftalmie                       | uscarea conjunctivei și a corneei prin carență de vitamina A                    |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante propuse. Cheia se află la finalul capitolului.

**1.** Forma de combinare *trof/o* și sufixul *-trofie* provin dintr-un etimon grecesc care înseamnă:

- a) dezvoltare
- b) creștere în dimensiuni
- c) hrană, hrănire
- d) formă, aspect
- e) forță, putere

2. Sufixul care indică prezența unei substanțe în urină este:

- a) *-emie*
- b) *-penie*
- c) *-oree*
- d) *-oză*
- e) *-urie*

3. Factorul energetic folosit pentru lipide în declarația nutrițională este:

- a) 4 kcal/g
- b) 9 kcal/g
- c) 7 kcal/g
- d) 2 kcal/g
- e) 2,4 kcal/g

4. Care dintre următoarele forme de combinare se referă la glucide sau la grăsimi?

- a) *glic/o*
- b) *sider/o*
- c) *steat/o*
- d) *kal/i*
- e) *zahar/o*

5. Despre prefixul *mal-* sunt corecte afirmațiile:

- a) provine din grecescul *melas*, „negru”
- b) provine din latinescul *malus*, „rău”
- c) înseamnă absența completă a unui proces
- d) apare în malnutriție, malabsorbție și maldigestie
- e) este sinonim cu *hiper-*

6. Despre vitaminele liposolubile sunt corecte afirmațiile:

- a) se depozitează în ficat și în țesutul adipos
- b) din grupa lor fac parte vitaminele A, D, E și K
- c) excesul lor se elimină ușor pe cale urinară
- d) carența de vitamina D produce rahitism la copil și osteomalacie la adult
- e) vitamina K participă la sinteza hepatică a factorilor coagulării

7. Care dintre următoarele asocieri dintre carență și termenul ei sunt corecte?

- a) carența de fier — pelagră
- b) carența de niacină — pelagră
- c) carența de tiamină — beriberi
- d) carența de vitamina C — xeroftalmie
- e) carența de vitamina A — xeroftalmie

**8. Despre suplimentul alimentar sunt corecte afirmațiile:**

- a) primește o autorizație de punere pe piață, ca orice medicament
- b) i se pot atribui proprietăți de tratare a unei boli, dacă producătorul deține date proprii
- c) este, din punct de vedere juridic, un aliment
- d) eficacitatea lui este evaluată înainte de introducerea pe piață
- e) se introduce pe piață printr-o procedură de notificare

**9. Care dintre următoarele situații reprezintă interacțiuni reale între suplimente și medicamente?**

- a) vitamina K cu acenocumarolul
- b) calciul cu levotiroxina
- c) sunătoarea cu contraceptivele orale
- d) potasiul cu spironolactona
- e) vitamina C cu paracetamolul

**10. Despre căile metabolice sunt corecte afirmațiile:**

- a) glicogenoliza eliberează glucoză din glicogenul depozitat
- b) betaoxidarea sintetizează acizi grași pornind de la acetil-coenzima A
- c) gluconeogeneza descompune glucoza până la piruvat
- d) cetogeneza produce corpi cetonici la nivel hepatic
- e) ciclul ureei asigură eliminarea azotului rezultat din degradarea aminoacizilor

**11. Despre indicele de masă corporală sunt corecte afirmațiile:**

- a) deosebește cu precizie masa musculară de masa adipoasă
- b) se calculează ca raport între greutate și pătratul înălțimii
- c) descrie distribuția grăsimii în organism
- d) înlocuiește măsurarea circumferinței abdominale
- e) trebuie completat cu alte măsurători pentru estimarea riscului

**12. Despre erorile înnăscute de metabolism și excipienți sunt corecte afirmațiile:**

- a) aspartamul este contraindicat în galactozemie, pentru că eliberează galactoză
- b) aspartamul constituie o sursă de fenilalanină și trebuie evitat în fenilketonurie
- c) lactoza folosită ca diluant în comprimate este de evitat în galactozemie
- d) intoleranța ereditară la fructoză impune evitarea sorbitolului și a zaharozei
- e) excipienții cu efect notoriu trebuie declarați pe etichetă și în prospect

**13. Despre stările patologice de nutriție sunt corecte afirmațiile:**

- a) kwashiorkorul se însoțește de edeme
- b) sindromul de renutriție se previne prin reluarea lentă a aportului și prin administrarea de tiamină
- c) cașexia se corectează integral prin simpla creștere a aportului alimentar
- d) marasmul presupune un deficit global, energetic și proteic
- e) intoleranța la lactoză este o reacție imună mediată de imunoglobuline E

**14.** Despre mențiunile de pe ambalajul unui supliment sunt corecte afirmațiile:

- a) mențiunea „vindecă răceala” este permisă dacă produsul a fost notificat
- b) valoarea nutrițională de referință este o limită maximă de siguranță
- c) mențiunea „sursă de” o vitamină cere cel puțin 15% din valoarea nutrițională de referință la 100 g
- d) mențiunile de sănătate sunt permise numai dacă au fost autorizate la nivel european
- e) pentru probiotice există mai multe mențiuni de sănătate autorizate în Uniunea Europeană

**15.** Farmacistul care eliberează un preparat oral de fier consiliază corect atunci când:

- a) recomandă distanțarea de tetraciline și de fluorochinolone
- b) recomandă administrarea împreună cu un pahar de lapte, pentru toleranță
- c) avertizează asupra colorării în negru a scaunului
- d) recomandă distanțarea de levotiroxină și de bifosfonați
- e) atrage atenția că preparatul se păstrează departe de copii

## Bibliografie

- Chabner D.E. *The Language of Medicine*. Ediția a 13-a. Elsevier, 2023.
- Gyllys B.A., Wedding M.E. *Medical Terminology Systems: A Body Systems Approach*. Ediția a 8-a (actualizată). F.A. Davis, 2023.
- Hall J.E., Hall M.E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Ediția a 14-a. Elsevier, 2020.
- Loscalzo J., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. (ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ediția a 21-a. McGraw Hill, 2022.
- Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (ed.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Ediția a 11-a. Elsevier, 2021.
- Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Robinson E., Fullerton J. *Rang & Dale's Pharmacology*. Ediția a 10-a. Elsevier, 2023.
- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. BMJ Group și Pharmaceutical Press.
- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. *Rezumatul caracteristicilor produsului* — baza de date publică a medicamentelor autorizate.
- Organizația Mondială a Sănătății. *ICD-11: International Classification of Diseases, 11th Revision*. 2022.

## Cheia răspunsurilor — Capitolul 4

**Întrebări cu răspuns unic (1-3):** 1. c 2. e 3. b

**Întrebări cu răspuns multiplu (4–15):**

- 4. a, c, e
- 5. b, d
- 6. a, b, d, e
- 7. b, c, e
- 8. c, e
- 9. a, b, c, d
- 10. a, d, e
- 11. b, e
- 12. b, c, d, e
- 13. a, b, d
- 14. c, d
- 15. a, c, d, e

## Capitolul 5. Terminologia microbiologiei și a bolilor infecțioase

Andreea-Adriana Neamțu

Capitolul precedent a descris ceea ce hrănește organismul: nutrienții absorbiți și căile prin care aceștia sunt folosiți. Capitolul de față descrie ființele care trăiesc pe seama lui — bacteriile, fungii, protozoarele, helminții, virusurile și prionii. Sistemul care le opune rezistență a fost prezentat în Volumul III, capitolul 5: sângele care transportă, limfa care drenează, imunitatea înăscută și cea dobândită care recunosc și elimină. Aici se adaugă cealaltă jumătate a poveștii, pentru că un vocabular al apărării fără unul al atacatorilor rămâne o gramatică fără dicționar.

Pentru farmacist, microbiologia nu este o disciplină teoretică. Ea susține singura decizie din oficiu ale cărei consecințe depășesc pacientul din față: eliberând un antibiotic, tratăm o persoană și modificăm ecologia bacteriană a unei comunități întregi. Termenii acestui capitol — *bactericid* și *bacteriostatic*, *spectru îngust* și *spectru larg*, *empiric* și *țintit*, *sensibil* și *rezistent* — nu descriu doar microorganisme, ci decizii.

Vocabularul are aici un avantaj didactic: este aproape integral transparent. Agenții se numesc după formă (*coc*, *bacil*, *vibrion*), bolile după agent plus un sufix (*micoză*, *amibiază*), iar medicamentele după ce fac cu el (*bactericid*, *antipiretic*). Capitolul 6, ultimul al lucrării, va face același lucru pentru genetică și farmacogenomică.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să descompuneți termeni de microbiologie și de patologie infecțioasă;
- să scrieți corect numele științific al unui microorganism și formele românești derivate;
- să deosebiți grupele de agenți infecțioși și clasa terapeutică a fiecăreia;
- să citiți o antibiogramă și să explicați concentrația minimă inhibitoare;
- să explicați mecanismele rezistenței antimicrobiene și termenii asociați;
- să argumentați refuzul unui antibiotic fără prescripție și inutilitatea lui în viroze;
- să consiliați la eliberarea unui antiinfecțios și să recunoașteți urgențele infecțioase.

## 5.1 Formele de combinare ale microbiologiei

Rădăcinile microbiologiei se împart în două familii: prima denumește agentul, aproape întotdeauna după formă; a doua, procesul — otrava, putrefacția, febra, boala.

**Tabelul 5.1.** Formele de combinare care denumesc agentul infecțios.

| Formă de combinare | Origine și sens                               | Termen construit |
|--------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| <i>bacteri/o</i>   | gr. <i>bakterion</i> , „bastonaș”             | bactericid       |
| <i>bacil/o</i>     | lat. <i>bacillum</i> , „bastonaș”             | bacilurie        |
| <i>coc/o</i>       | gr. <i>kokkos</i> , „boabă”                   | streptococ       |
| <i>spiril/o</i>    | lat. <i>spira</i> , „spirală”                 | spiril           |
| <i>vibri/o</i>     | lat. <i>vibrare</i> , „a se agita”            | vibrion          |
| <i>mic/o</i>       | gr. <i>mykes</i> , „ciupercă”                 | micoză           |
| <i>vir/o</i>       | lat. <i>virus</i> , „venin”                   | virologie        |
| <i>parazit/o</i>   | gr. <i>parasitos</i> , „care mănâncă alături” | parazitoză       |

Folosim formele adaptate limbii române — *mic/o*, nu *myc/o*; *coc/o*, nu *cocc/o* —, păstrând grafia latină numai în numele de specie (vezi secțiunea 5.4).

**Tabelul 5.2.** Formele de combinare care denumesc grupa de paraziți și procesul infecțios.

| Formă de combinare            | Origine și sens                                     | Termen construit   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|
| <i>helminth/o</i>             | gr. <i>helmins</i> , „vierme”                       | antihelmintic      |
| <i>protozo/o</i>              | gr. <i>protos</i> + <i>zoon</i> , „animal primitiv” | protozoar          |
| <i>sept/o</i>                 | gr. <i>sepsis</i> , „putrefacție”                   | sepsis, antiseptic |
| <i>pir/o</i> , <i>piret/o</i> | gr. <i>pyr</i> , „foc”; <i>pyretos</i> , „febră”    | antipiretic        |
| <i>tox/o</i>                  | gr. <i>toxikon</i> , „otravă”                       | toxigen            |
| <i>pat/o</i>                  | gr. <i>pathos</i> , „suferință”                     | patogenitate       |

Rădăcina *sept/o* are cea mai bogată descendență: **septic** înseamnă contaminat cu germeni; **aseptic**, lipsit de germeni; **antiseptic**, aplicat pe țesut viu pentru a-i distruge; **sepsis**, disfuncția de organ produsă de răspunsul dereglat al gazdei la infecție. Termenul mai vechi *septicemie* încă circulă în documente, dar a fost înlocuit în nomenclatura actuală (vezi Volumul I, capitolul 5). Perechea *pir/o* și *piret/o* dă *antipiretic*, dar *pir/o* apare și în termeni fără legătură cu infecția, precum *pirozis*.

## 5.2 Prefixe și sufixe utile

Peste rădăcini se așază un set restrâns de afixe. Sufixele sunt cele mai productive din lucrare: două dintre ele, *-cid* și *-static*, descriu relația dintre un medicament și un microorganism.

**Tabelul 5.3.** Prefixe frecvente în terminologia infecțioasă.

| Prefix         | Sens                      | Exemplu                                                  |
|----------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>anti-</i>   | împotriva                 | antibiotic, antifungic, antiseptic                       |
| <i>a-, an-</i> | fără, lipsit de           | aseptic, anaerob                                         |
| <i>zoo-</i>    | animal                    | zoonoză                                                  |
| <i>entero-</i> | intestin                  | enterotoxină, enterobacterie                             |
| <i>nos/o</i>   | boală (gr. <i>nosos</i> ) | nosologie; nosocomial, din <i>nosokomeion</i> , „spital” |

Prefixul privativ explică o pereche citită constant greșit: **aerob** are nevoie de oxigen, **anaerob** se dezvoltă în absența lui — nu „nu respiră”.

**Tabelul 5.4.** Sufixe care descriu acțiunea, prezența și boala.

| Sufix                  | Sens                               | Exemple                                     |
|------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>-cid</i>            | care omoară (lat. <i>caedere</i> ) | bactericid, fungicid, virucid, sporicid     |
| <i>-static</i>         | care oprește multiplicarea         | bacteriostatic, fungistatic                 |
| <i>-emie</i>           | prezența în sânge                  | bacteriemie, viremie, fungemie, parazitemie |
| <i>-oză</i>            | stare, proces, boală               | toxoplasmoză, giardioză, ascaridioză        |
| <i>-iază</i>           | boală parazitară                   | amibiază, lambliază, filariază              |
| <i>-ită</i>            | inflamație                         | meningită, endocardită, colită              |
| <i>-geneză, -genic</i> | producere; care produce            | patogeneză, toxigenic, piogenic             |

Opoziția *-cid* / *-static* structurează capitolul de terapie: un bactericid distruge bacteria, un bacteriostatic îi oprește multiplicarea și lasă eliminarea pe seama imunității gazdei — deosebire decisivă la imunodeprimat. Dubletul *-oză* / *-iază* nu are regulă strictă: uzul a fixat *amibiază*, dar *toxoplasmoză*.

## 5.3 Termeni construiți din componente

Exercițiul următor verifică mecanismul, după regula din Volumul I: definiția pornește de la sufix și se întoarce spre începutul cuvântului.

**Tabelul 5.5.** Descompunerea unor termeni de microbiologie și de patologie infecțioasă.

| Termen         | Descompunere                                    | Sens                                 |
|----------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|
| bacteriemie    | <i>bacteri/o + -emie</i>                        | bacterii prezente în sânge           |
| bacteriostatic | <i>bacteri/o + -static</i>                      | care inhibă multiplicarea bacteriană |
| stafilococ     | gr. <i>staphyle</i> („ciorchine”) + <i>-coc</i> | coc dispus în grămezi                |
| antipiretic    | <i>anti- + piret/o + -ic</i>                    | care scade febra                     |
| toxigeneză     | <i>tox/o + -geneză</i>                          | producerea unei toxine               |
| helmintiază    | <i>helmint/o + -iază</i>                        | parazitoză cu viermi                 |
| sporicid       | <i>spor/o + -cid</i>                            | care distruge sporii                 |
| nosocomial     | <i>nos/o + gr. komein</i> („a îngriji”)         | contractat în spital                 |

Niciunul nu a fost memorat: toți au fost deduși. Ce nu se poate deduce este numele microorganismului însuși, care ascultă de reguli separate.

## 5.4 Nomenclatura binomială a microorganismelor

Numele științific al unui microorganism este o adresă cu două componente, după sistemul lui Linné. **Nomenclatura binomială** atribuie fiecărei specii un **gen** și un **epitet specific**: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Regulile de scriere nu sunt de stil, ci de corectitudine.

**Tabelul 5.6.** Regulile de scriere a numelor științifice.

| Regulă                                    | Corect                                     | Greșit                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| genul, cu majusculă                       | <i>Streptococcus</i>                       | <i>streptococcus</i>        |
| epitetul specific, cu literă mică         | <i>Escherichia coli</i>                    | <i>Escherichia Coli</i>     |
| ambele, în cursiv                         | <i>Candida albicans</i>                    | Candida albicans            |
| abrevierea genului, după prima menționare | <i>S. aureus</i>                           | <i>Staph. A.</i>            |
| prima apariție, cu numele întreg          | <i>Staphylococcus aureus</i>               | <i>S. aureus</i> , la debut |
| <i>spp.</i> („mai multe specii”), drept   | <i>Candida spp.</i>                        | <i>Candida spp.</i>         |
| <i>subsp.</i> („subspecie”), drept        | <i>Salmonella enterica subsp. enterica</i> | <i>S. enterica enterica</i> |
| familia și ordinul, drept, cu majusculă   | Enterobacteriaceae,<br>Lactobacillales     | <i>enterobacteriaceae</i>   |

Abrevierea este valabilă numai dacă nu produce ambiguitate: acolo unde apar și *Streptococcus pneumoniae*, și *Staphylococcus aureus*, buna practică cere *Strep. pneumoniae* și *Staph. aureus*.

**Tabelul 5.7.** Termenii care descriu populațiile sub nivelul speciei.

| Termen            | Definiție                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| tulpină           | populație descendentă dintr-un izolat, cu caractere stabile |
| izolat            | cultura obținută dintr-o probă a unui pacient               |
| clonă             | descendenții unei singure celule, identici genetic          |
| serotip (serovar) | subdiviziune definită prin antigenele de suprafață          |
| biotip            | subdiviziune definită prin caractere metabolice             |
| variantă          | formă cu modificări față de secvența de referință           |

Patogenitatea este o însușire a speciei, iar virulența și rezistența, însușiri ale tulpinii (vezi Volumul I, capitolul 5); de aceea antibiograma se face pe izolatul pacientului.

Româna a împrumutat din aceste nume forme comune, scrise cu literă mică, drept, cu plural și adjectiv proprii: **stafilococ** (pl. stafilococi, adj. stafilococic), **streptococ** (streptococi, streptococic), **pneumococ**, **meningococ**, **gonococ**. Ele denumesc grupul, nu specia: o „angină streptococică” este produsă de un streptococ, iar specia — *Streptococcus pyogenes* — se scrie în cursiv.

## 5.5 Clasificarea microorganismelor și relația cu gazda

**Procariotele** — bacteriile — nu au nucleu delimitat de membrană, iar materialul lor genetic este un cromozom circular unic, plus eventuale **plasmide**. **Eucariotele** — fungi, protozoarele, helminții — au nucleu, mitocondrii și un aparat celular asemănător celui uman. Consecința terapeutică este directă: antibacterienele atacă structuri absente la om (peretele de peptidoglican, ribozomul procariot), în timp ce antifungicele și antiparazitarele au ținte apropiate de cele umane, de unde toxicitatea lor mai mare.

**Tabelul 5.8.** Grupele de agenți infecțioși.

| Grupă      | Structură                                   | Clasa terapeutică      |
|------------|---------------------------------------------|------------------------|
| bacterii   | procariote, cu perete celular               | antibacteriene         |
| fungi      | eucariote, cu membrană bogată în ergosterol | antifungice            |
| protozoare | eucariote unicelulare, fără perete          | antiprotozoarice       |
| helminți   | eucariote pluricelulare (viermi)            | antihelmintice         |
| virusuri   | acid nucleic în capsidă, fără metabolism    | antivirale             |
| prioni     | proteine anormal pliate, fără acid nucleic  | fără terapie specifică |

Prionii sparg definiția agentului infecțios: transmisibili, dar fără material genetic, iar rezistența lor la sterilizarea uzuală explică de ce instrumentarul neurochirurgical suspect nu se reutilizează.

Nu orice microorganism prezent în organism este un agresor. Comunitățile care populează normal tegumentul și mucoasele formează **microbiota** — termenul corect, care l-a înlocuit pe cel de „floră”, moștenit din vremea când bacteriile erau clasificate printre plante. **Microbiomul** desemnează ansamblul genelor lor.

**Tabelul 5.9.** Relația dintre microorganism și gazdă.

| Termen              | Definiție și exemplu                                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| comensal            | trăiește pe seama gazdei, fără beneficiu și fără prejudiciu              |
| simbiont            | beneficiu reciproc: bacteriile colice care sintetizează vitamina K       |
| saprofit            | se hrănește din materie organică moartă din mediu                        |
| oportunist          | îmbolnăvește numai gazda cu apărare scăzută: <i>Candida albicans</i>     |
| patogen strict      | îmbolnăvește și gazda imunocompetentă: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| patogen condiționat | patogen numai în anumite localizări: <i>Escherichia coli</i>             |

*Escherichia coli* ilustrează relația fluidă: comensal în colon, agent al majorității infecțiilor urinare când ajunge în vezică. Antibioticul cu spectru larg distruge deopotrivă agentul și microbiota — mecanismul candidozei postantibiotice și al colitei cu *Clostridioides difficile*.

## 5.6 Bacteriile: morfologie și colorații

Bacteriile se descriu prin trei caractere observabile la microscop: forma, dispoziția și comportamentul la colorație. Obținute în câteva minute pe un frotiu, ele orientează tratamentul empiric înaintea culturii.

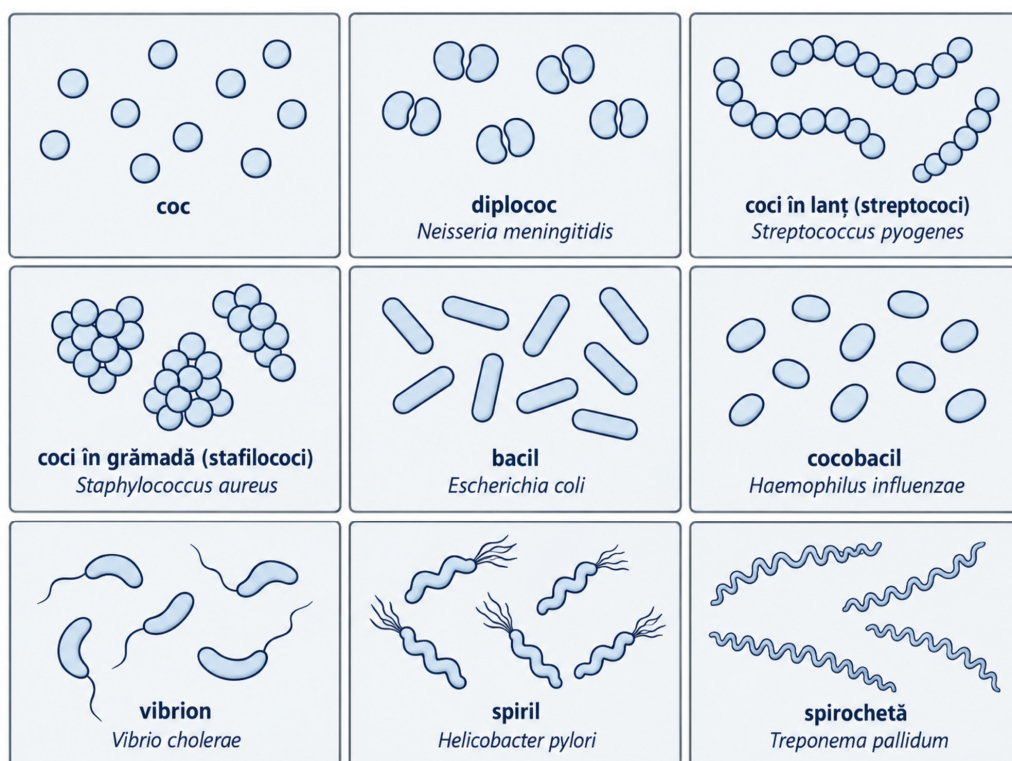


Figura 5.1. Clasificarea morfologică a bacteriilor, după formă și după dispoziție.

**Cocii** sunt sferici, iar dispoziția lor rezultă din planul de diviziune: perechi (**diplococi**), lanțuri (**streptococi**) sau grămezi (**stafilococi**). **Bacilii** sunt alungiți, iar formele scurte se numesc **cocobacili**. **Spirilii** sunt rigizi și spiralați, **spirochetele** subțiri și flexibile, iar **vibrionii** au forma unei virgule.

Colorația **Gram**, descrisă în 1884, împarte bacteriile după comportamentul peretelui la decolorarea cu alcool. Cele **Gram-pozitive** au un perete gros de peptidoglican, rețin colorantul și rămân violete. Cele **Gram-negative** au peptidoglican subțire, acoperit de o **membrană externă** care se dizolvă în alcool; ele se decolorează și se recolorează în roșu. Micobacteriile scapă acestei colorații: au în perete **acizi micolici**, ceruri care opresc coloranții obișnuiți, și se evidențiază prin colorația **Ziehl-Neelsen**, cu fucsină fenicată la cald; bacteriile care rezistă decolorării se numesc **acido-alcoolo-rezistente** și apar ca bastonașe roșii pe fond albastru.

Consecința practică este imediată: vancomicina, care se leagă de precursorii peptidoglicanului, nu traversează membrana externă a Gram-negativilor și este inactivă asupra lor.

## 5.7 Structura bacteriană și factorii de virulență

Dincolo de perete, celula bacteriană are structuri accesorii care nu sunt indispensabile supraviețuirii, dar decid dacă bacteria produce sau nu boală: **factorii de virulență**.

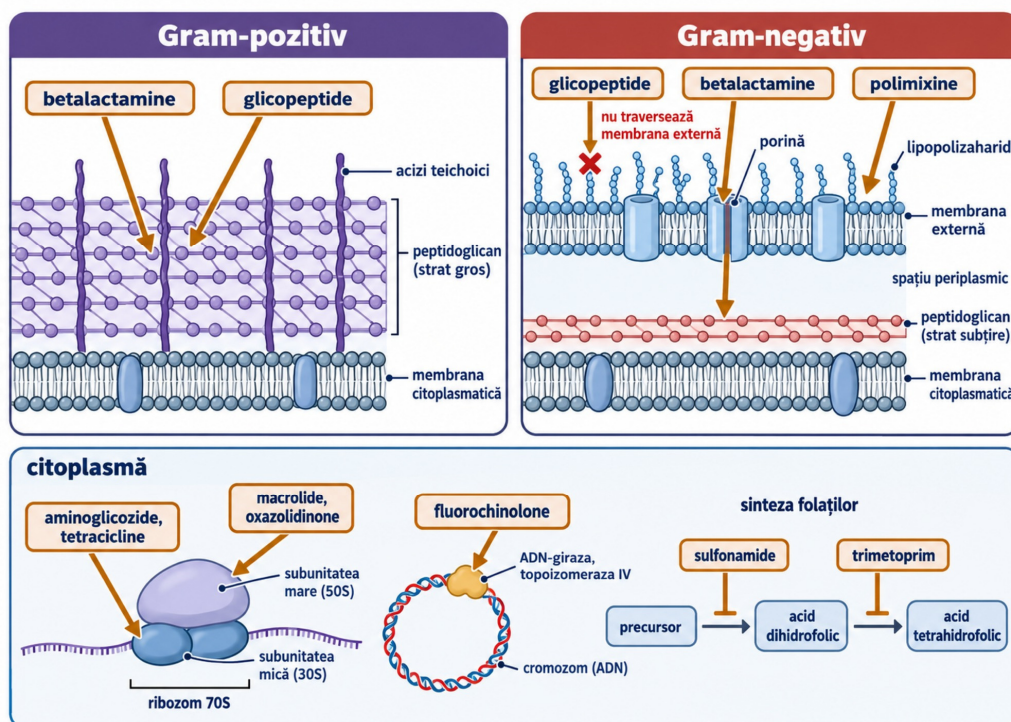


Figura 5.2. Peretele bacterian Gram-pozitiv și Gram-negativ, cu locul de acțiune al principalelor clase de antibacteriene.

**Capsula** polizaharidică împiedică fagocitoza; este principalul factor de virulență al pneumococului, al meningococului și al *Haemophilus influenzae* de tip b, iar vaccinurile împotriva lor sunt construite din polizaharide capsulare conjugate. **Flagelii** asigură mobilitatea, **pili** aderența la epiteli, iar pilul sexual servește transferului de material genetic (vezi secțiunea 5.17). **Sporul** este o formă de rezistență, deshidratată și metabolic inertă, produsă de genurile *Bacillus*, *Clostridium* și *Clostridioides*; el supraviețuiește fierberii și dezinfectantelor obișnuite, de unde faptul că soluțiile alcoolice nu sunt **sporicide**. **Biofilmul** este o comunitate fixată pe o suprafață, într-o matrice proprie, în care sensibilitatea la antibiotice scade de zeci de ori — de aceea infecțiile de cateter sau de proteză cer îndepărtarea materialului. Necesarul de oxigen împarte bacteriile în **aerobe**, **anaerobe**, **facultativ anaerobe** și **microaerofile**: abcesele sunt tipic anaerobe, iar metronidazolul, activ numai în anaerobioză, este medicamentul lor de referință.

**Tabelul 5.10.** Exotoxine și endotoxine.

| Caracter                  | Exotoxină                      | Endotoxină                           |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| natură chimică            | proteină                       | lipopolizaharid                      |
| origine                   | secretată de bacteria vie      | componentă a membranei externe       |
| producători               | Gram-pozitive și Gram-negative | numai Gram-negative                  |
| stabilitate termică       | labilă                         | stabilă, rezistă la autoclavare      |
| efect                     | specific, la distanță de focar | nespecific: febră, hipotensiune, șoc |
| transformare în anatoxină | posibilă                       | imposibilă                           |

Ultimul rând explică un fapt de vaccinologie: vaccinurile antitetanic și antidifteric sunt **anatoxine** — exotoxine care și-au pierdut toxicitatea, păstrându-și puterea antigenică (vezi Volumul III, capitolul 5). Endotoxina nu poate fi neutralizată astfel, iar eliberarea ei la liza Gram-negativilor stă la baza șocului septic.

## 5.8 Principalele bacterii de interes practic

Tabelele următoare reunesc bacteriile întâlnite curent în buletine și scrisori medicale, grupate după colorația Gram, pentru că aceasta orientează alegerea terapeutică.

**Tabelul 5.11.** Bacterii Gram-pozitive de interes practic.

| Specie                          | Boli produse                                     | De reținut                                           |
|---------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | furuncul, abces, osteomielită, endocardită       | tulpinile rezistente la metilcină                    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | angină, scarlatină, erizipel, fascită necrozantă | antibioticul previne complicațiile poststreptococice |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | pneumonie, otită, sinuzită, meningită            | încapsulat; vaccinuri conjugate                      |
| <i>Clostridium tetani</i>       | tetanos                                          | spor din sol; prevenit prin anatoxină                |
| <i>Clostridioides difficile</i> | colită pseudomembranoasă postantibiotică         | sporulat; denumire nouă, din 2016                    |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | listerioză, meningită, infecție neonatală        | se multiplică la temperatura frigiderului            |

*Clostridioides difficile* a fost transferat în 2016 într-un gen nou, pe baza analizei genetice; ambele denumiri circulă. La fel, agentul acneei, *Propionibacterium acnes*, se numește astăzi *Cutibacterium acnes*.

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Diareea de după antibiotic și *Clostridioides difficile*

Orice antibiotic poate produce diaree, prin dezechilibrarea microbiotei colice; majoritatea acestor diarei sunt ușoare și cedează după cură. Există însă o formă gravă, produsă de *Clostridioides difficile*: scaune apoase numeroase, în timpul curei sau la câteva săptămâni după ea, cu crampe, febră și, uneori, sânge. Ea nu se tratează cu antidiareice inhibitoare ale tranzitului, care agravează evoluția, ci impune consult medical imediat. Sporii nu sunt distruși de alcool: mâinile se spală cu apă și săpun, suprafețele se dezinfectează cu hipoclorit.

**Tabelul 5.12.** Bacterii Gram-negative de interes practic.

| Specie                        | Boli produse                                  | De reținut                                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i>       | infecție urinară, diaree, sepsis              | unele serotipuri dau sindrom hemolitic-uremic            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | pneumonie, infecție urinară, de cateter       | frecventă în rezistența la carbapeneme                   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | infecții de plagă și de arsură, otită externă | rezistență naturală largă; mediu umed                    |
| <i>Salmonella</i> spp.        | febră tifoidă, gastroenterită                 | ouă și carne de pasăre insuficient preparate             |
| <i>Shigella</i> spp.          | dizenterie bacilară                           | doză infectantă foarte mică                              |
| <i>Campylobacter jejuni</i>   | enterocolită acută                            | cea mai frecventă diaree bacteriană în Europa            |
| <i>Helicobacter pylori</i>    | gastrită cronică, ulcer gastric și duodenal   | microaerofil; scheme de eradicare                        |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | otită, sinuzită, bronșită, meningită          | cocobacil; tipul b, prevenit prin vaccinare              |
| <i>Vibrio cholerae</i>        | holeră, cu diaree apoasă masivă               | vibron cu enterotoxină; transmitere prin apă contaminată |

Genul *Neisseria* cuprinde doi diplococi cu profil diferit: *Neisseria gonorrhoeae*, gonococul, și *Neisseria meningitidis*, meningococul, agentul meningitei epidemice și al meningococemiei fulminante, cu erupția purpurică ce nu dispare la vitropresiune. *Bordetella pertussis* produce tusea convulsivă, în care faza catarală este cea contagioasă.

**Tabelul 5.13.** Bacterii cu perete atipic, intracelulare și spirochete.

| Specie                            | Particularitate                             | Boli produse                             |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | acido-alcoolo-rezistent, multiplicare lentă | tuberculoză pulmonară și extrapulmonară  |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>      | strict intracelulară                        | uretrită, cervicită negonococică, trahom |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>      | fără perete celular                         | pneumonie atipică                        |
| <i>Treponema pallidum</i>         | spirochetă necultivabilă pe medii uzuale    | sifilis, în trei stadii                  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>       | spirochetă transmisă prin căpușe            | boala Lyme, cu eritem migrator           |

Micoplasmele, lipsite de perete, și chlamidiile, strict intracelulare, sunt **insensibile la betalactamine**; tratamentul lor se sprijină pe macrolide, tetraciline sau fluorochinolone, în timp ce spirochetele rămân sensibile la peniciline.

## 5.9 Virusurile

Virusul nu este o celulă: este un fragment de material genetic — ADN sau ARN — închis într-o **capsidă** proteică, uneori acoperită de o **anvelopă** lipidică din membrana celulei-gazdă. Neavând metabolism propriu, perete sau ribozomi, virusurile nu se multiplică singure și nu răspund la antibiotice.

Replicarea parcurge cinci etape: **atașarea** de un receptor celular specific, **pătrunderea**, **decapsidarea**, **sinteza** componentelor virale cu aparatul celulei-gazdă și **asamblarea**, urmată de eliberarea noilor particule; fiecare etapă este o țintă posibilă, iar clasele de antivirale se definesc după etapa pe care o blochează. Preferința unui virus pentru un tip de celulă se numește **tropism**: virusurile hepatitice sunt hepatotrope, cel rabic este neurotrop, virusul imunodeficienței umane are tropism pentru limfocitele T care poartă receptorul CD4. Herpesvirusurile rămân după infecția inițială în **latență** — prezente în celulă, fără multiplicare și fără manifestări — și pot suferi o **reactivare**.

Variabilitatea virusurilor cu ARN este mult mai mare decât a celor cu ADN, pentru că enzimele lor de copiere nu corectează erorile. **Deriva antigenică** este acumularea lentă de mutații punctiforme, care modifică treptat antigenele de suprafață și impune actualizarea anuală a vaccinului gripal. **Saltul antigenic** este o schimbare bruscă, prin recombinarea segmentelor a două virusuri gripale; el produce un virus față de care populația nu are imunitate și stă la originea pandemiilor. Termenii **tulpină** și **variantă** se aplică și aici.

**Tabelul 5.14.** Virusuri respiratorii și herpesvirusuri.

| Virus                       | Genom                    | De reținut                                            |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|
| virusuri gripale A și B     | ARN segmentat, anvelopat | vaccin reformulat anual; antivirale eficiente precoce |
| SARS-CoV-2                  | ARN, anvelopat           | variante succesive, urmărite prin secvențiere         |
| rinovirusuri                | ARN, neanvelopat         | răceala comună; peste o sută de serotipuri            |
| virus sincițial respirator  | ARN, anvelopat           | bronșiolita sugarului; infecție la vârstnic           |
| virus herpes simplex 1 și 2 | ADN, anvelopat           | herpes labial și genital; latență ganglionară         |
| virus varicelo-zosterian    | ADN, anvelopat           | varicelă, apoi zona zoster; antiviral în 72 de ore    |
| virus Epstein-Barr          | ADN, anvelopat           | mononucleoză; ampicilina produce o erupție            |
| citomegalovirus             | ADN, anvelopat           | infecție congenitală; reactivări la transplantați     |

Rândul despre virusul Epstein-Barr ascunde o capcană: erupția apărută la un adolescent cu angină tratată cu aminopenicilină nu este, de regulă, o alergie, ci semnul unei mononucleoze — iar eticheta pusă atunci îl însoțește ani la rând.

**Tabelul 5.15.** Virusuri hepatice, digestive și cu transmitere sexuală.

| Virus                          | Transmitere                  | De reținut                                     |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|
| virusul hepatitic A            | fecal-orală                  | nu cronicizează; vaccin disponibil             |
| virusul hepatitic B            | sangvină, sexuală, verticală | cronicizează; vaccin inclusiv la nou-născut    |
| virusul hepatitic C            | sangvină                     | vindecabil prin antivirale cu acțiune directă  |
| virusul hepatitic D            | numai împreună cu virusul B  | aggravează evoluția                            |
| virusul hepatitic E            | fecal-orală, alimentară      | evoluție severă la gravidă                     |
| virusul imunodeficienței umane | sexuală, sangvină, verticală | tratamentul suprimă replicarea, fără eradicare |
| papilomavirusuri umane         | contact direct, sexuală      | veruci; tipuri oncogene; vaccin disponibil     |
| rotavirus și norovirus         | fecal-orală                  | gastroenterite; rotavirusul are vaccin oral    |

Literele hepatitelor indică ordinea descoperirii, nu vreo înrudire: cele cu transmitere fecal-orală (A și E) nu cronicizează la persoana imunocompetentă, în timp ce cele sangvine (B, C, D) o fac frecvent. Virusul rujeolic, extrem de contagios, produce boala eruptivă descrisă în Volumul II, capitolul 1.

## 5.10 Fungii și paraziții de interes medical

Fungii sunt eucariote cu perete de chitină și glucani și cu membrană bogată în **ergosterol** — molecula care ține locul colesterolului uman și este ținta majorității antifungicelor. **Levurile** (drojdiile) sunt unicelulare și se multiplică prin înmugurire; **fungii filamentoși** formează **hife**, care alcătuiesc un **miceliu**. Unele specii sunt **dimorfe**: levuri în țesuturi, filamentoase în mediu.

**Tabelul 5.16.** Fungii de interes practic.

| Fung                                                     | Formă           | Afecțiuni și observații                           |
|----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| <i>Candida albicans</i>                                  | levură          | candidoză bucală, vaginală, sistemică; oportunist |
| dermatofiti ( <i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> ) | filamentoși     | tinea corporis, pedis, capitis, unguium           |
| <i>Malassezia</i> spp.                                   | levură lipofilă | pitiriazis versicolor, dermatită seboreică        |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>                             | filamentos      | aspergiloză pulmonară; gravă la imunodeprimat     |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i>                            | atipic          | pneumonie la imunodeprimat                        |

Deosebirea are consecință terapeutică: echinocandinele sunt active mai ales pe *Candida*, iar aspergiloza cere azoli cu spectru extins sau amfotericină B.

Paraziții se împart în **protozoare** — eucariote unicelulare — și **metazoare**: helminți și artropode. Terminologia lor folosește trei termeni proprii: **gazda definitivă**, în care parazitul ajunge la maturitate sexuată; **gazda intermediară**, în care parcurge stadii larvare; **vectorul**, artropodul care îl transportă.

**Tabelul 5.17.** Protozoare de interes practic.

| Protozoar                    | Transmitere                                   | Boală și observații                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>Giardia duodenalis</i>    | fecal-orală, apă contaminată                  | giardioză (lambliază), cu diaree prelungită |
| <i>Entamoeba histolytica</i> | fecal-orală                                   | amibiază intestinală, abces hepatic         |
| <i>Toxoplasma gondii</i>     | carne insuficient preparată, fecale de pisică | toxoplasmoză; periculoasă în sarcină        |
| <i>Plasmodium</i> spp.       | înțepătură de țânțar<br><i>Anopheles</i>      | malarie; febra la întoarcere este o urgență |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> | sexuală                                       | tricomoniază; se tratează și partenerul     |

Helminții se împart în trei clase, după forma corpului, iar clasa determină antihelminticul.

**Tabelul 5.18.** Helminți și ectoparaziți de interes practic.

| Grupă                                 | Exemple                                                                                    | Boală                               |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| nematode (viermi cilindrici)          | <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Trichinella spiralis</i> | ascaridioză, oxiuroză, trichineloză |
| cestode (viermi lați, segmentați)     | <i>Taenia saginata</i> , <i>Taenia solium</i> , <i>Echinococcus granulosus</i>             | teniază, hidatidoză                 |
| trematode (viermi lați, nesegmentați) | <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Schistosoma</i> spp.                                         | fascioloză, schistosomiază          |
| ectoparaziți                          | <i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Pediculus humanus capitis</i>                                | scabie, pediculoză                  |

Oxiuroza este parazitoza în care farmacia poate face cel mai mult: prurit anal nocturn la copil, tratamentul întregii familii, repetarea dozei, igiena lenjeriei.

### 5.11 Vocabularul bolii infecțioase și lanțul epidemiologic

Pentru ca o infecție să se producă trebuie parcurse șase verigi. Ruperea oricăreia oprește transmiterea — și în această observație stă întreaga prevenție.

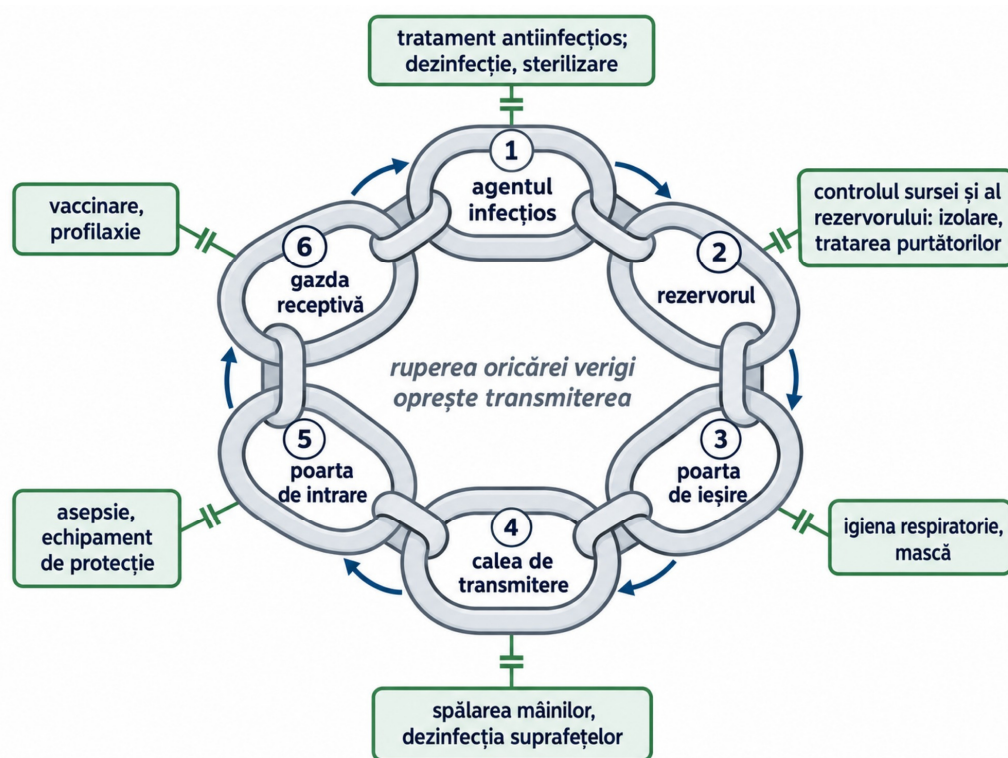


Figura 5.3. Lanțul epidemiologic al transmiterii și punctele în care poate fi întrerupt.

**Sursa de infecție** este organismul de la care pleacă agentul — un bolnav sau un purtător. **Rezervorul** este mediul în care agentul se menține în natură: omul, animalele, solul, apa. Cele două nu coincid întotdeauna: rezervorul tetanosului este solul, sursa este plaga contaminată. **Poarta de intrare** este locul pătrunderii: o mucoasă, conjunctiva, o plagă sau o injectare.

Căile de transmitere — aerogenă, prin picături, fecal-orală, sangvină, sexuală, verticală, vectorială — au fost descrise în Volumul I, capitolul 5. Se adaugă două distincții. Prima separă transmiterea **directă**, prin contact nemijlocit, de cea **indirectă**, prin obiecte, mâini, alimente sau apă. A doua separă transmiterea **prin picături**, cu particule care cad la câțiva metri și impun mască, de cea **aerogenă**, cu nuclei de picătură care rămân suspendați și impun ventilație — deosebirea dintre gripă și tuberculoză.

**Tabelul 5.19.** Vocabularul evoluției în timp a bolii infecțioase.

| Termen                     | Definiție                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------|
| perioadă de incubație      | intervalul dintre pătrunderea agentului și primele manifestări |
| prodrom                    | manifestările nespecifice care preced tabloul caracteristic    |
| perioadă de contagiozitate | intervalul în care bolnavul poate transmite agentul            |
| purtător sănătos           | fără semne de boală, dar capabil să transmită                  |
| purtător cronic            | elimină agentul luni sau ani după episodul acut                |
| infecție localizată        | invazie limitată la un țesut sau la un organ                   |
| infecție invazivă          | pătrundere în sânge sau în cavități normale sterile            |
| infecție sistemică         | manifestări generale, cu răsunet asupra întregului organism    |

Contagiozitatea nu coincide cu boala: în varicelă, copilul este contagios cu una-două zile înaintea erupției. Treptele următoare — bacteriemie, sepsis, șoc septic — sunt definite în Volumul I, capitolul 5.

## 5.12 Infecția în populație și infecțiile asociate asistenței medicale

Vocabularul epidemiologic de bază — incidență, prevalență, endemie, epidemie, pandemie — a fost stabilit în Volumul I, capitolul 5. Se adaugă termenii impuși de investigarea unui **focar**, grupare de cazuri legate în timp și în spațiu.

**Tabelul 5.20.** Termenii investigării unui focar și ai infecției contractate în spital.

| Termen                                | Definiție                                                      |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| caz index                             | primul caz identificat, de la care pornește investigația       |
| contact                               | persoană expusă unui caz, în intervalul de contagiozitate      |
| izolare                               | separarea unei persoane bolnave, pentru a nu transmite boala   |
| carantină                             | limitarea circulației unei persoane expuse, dar încă sănătoase |
| rata de atac                          | proporția persoanelor expuse care s-au îmbolnăvit              |
| numărul de reproducere                | numărul mediu de cazuri secundare generate de un caz           |
| zoonoză                               | boală transmisă de la animalul vertebrat la om                 |
| infecție asociată asistenței medicale | infecție legată de îngrijire, neincubată la internare          |

Deosebirea dintre **izolare** și **carantină** este cea mai des greșită, inclusiv public: se izolează bolnavul, se carantenează contactul sănătos. **Numărul de reproducere** are

două forme — cel **de bază**, într-o populație complet receptivă, și cel **efectiv**, într-una parțial imună; epidemia crește cât timp valoarea rămâne peste 1.

**Infecția asociată asistenței medicale**, numită tradițional **nosocomială**, se opune celei **comunitare**; deosebirea este terapeutică, nu administrativă: germenii de spital sunt frecvent multirezistenți. Trei termeni descriu relații între infecții: **coinfecția**, prezența simultană a doi agenți; **suprainfecția**, o a doua infecție peste una preexistentă; **infecția oportunistă**, produsă de un microorganism care nu ar fi îmbolnăvit o gazdă normală (vezi Volumul III, capitolul 5).

### 5.13 Diagnosticul de laborator al infecției

Un rezultat microbiologic este exact atât de bun cât proba din care provine. Regulile de recoltare sunt condiții de validitate, iar farmacistul le explică des: pacientul primește recipientul la farmacie.

**Tabelul 5.21.** Principalele probe microbiologice și condițiile lor.

| Probă                 | Condiții de recoltare                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| hemocultură           | mai multe seturi, la debutul frisonului, înainte de antibiotic |
| urocultură            | prima urină de dimineață, jet mijlociu, după toaletă locală    |
| coprocultură          | scaun proaspăt, fără urină, transportat rapid                  |
| exsudat faringian     | dimineața, pe nemâncate, fără gargară prealabilă               |
| spută                 | expectorație de dimineață; saliva nu este acceptabilă          |
| secreție de plagă     | din profunzime, nu de pe crusta superficială                   |
| lichid cefalorahidian | prin puncție lombară, cu transport imediat                     |

Regula comună tuturor rândurilor este momentul: **proba se recoltează înainte de prima doză de antibiotic**. După prima doză, cultura se poate nega în câteva ore, iar pacientul rămâne cu un tratament empiric pe care nimeni nu îl mai poate ajusta.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Recipientul de recoltare eliberat în farmacie

Cele treizeci de secunde de explicație valorează cât analiza. Pentru urocultură: prima urină de dimineață, toaletă locală, primul jet se aruncă, se recoltează jetul mijlociu, capacul nu se atinge pe interior, proba ajunge la laborator în două ore. Pentru coprocultură: scaun proaspăt, fără urină. Întrebarea decisivă este însă „ați început deja un antibiotic?” — dacă da, semnalati-o: rezultatul se interpretează altfel.

Metodele se împart în patru familii. **Examenul microscopic direct** dă un răspuns în minute. **Cultura** izolează germenul și permite testarea sensibilității. **Testele imunologice** detectează antigenele agentului, prin teste rapide, sau anticorpii gazdei, prin **serologie**. **Tehnicile moleculare** detectează materialul genetic: **reacția de polimerizare în lanț** amplifică o secvență, iar **secvențierea** citește ordinea nucleotidelor.

Tabelul 5.22. Interpretarea principalelor rezultate.

| Rezultat                                 | Semnificație și capcană                                                |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| IgM prezente                             | infecție recentă; pot persista săptămâni după vindecare                |
| IgG prezente                             | contact anterior, prin boală sau vaccinare; nu înseamnă boală activă   |
| seroconversie                            | aparitia anticorpilor la o persoană negativă; cere două probe          |
| titru crescut de patru ori               | infecție activă; o singură valoare nu are semnificație                 |
| test antigenic rapid pozitiv             | agent prezent; rezultatul negativ nu exclude boala                     |
| reacție de polimerizare în lanț pozitivă | material genetic prezent, uneori și după ce agentul nu mai este viabil |

**Antibiograma** testează sensibilitatea izolatului și raportează una dintre trei categorii. Terminologia europeană actuală a schimbat sensul uneia dintre ele: **S** înseamnă sensibil la doza standard; **I** nu mai înseamnă „intermediar”, ci **sensibil la expunere crescută**, adică activ la doze mai mari sau perfuzii prelungite; **R** înseamnă rezistent. Măsura din spatele literelor este **concentrația minimă inhibitorie** (CMI) — cea mai mică concentrație care împiedică multiplicarea vizibilă a germenului; ea se compară cu valorile-prag ale fiecărei perechi germen–antibiotic, astfel încât o valoare mică nu înseamnă prin ea însăși sensibilitate. Pentru fungi există teste analoge, folosite în candidozele invazive.

## 5.14 Vocabularul terapiei antiinfecțioase

**Antibioticul**, în sensul istoric, este o substanță produsă de un microorganism care distruge sau inhibă un altul; astăzi termenul acoperă și moleculele semisintetice și sintetice. **Antibacterian** este termenul exact pentru acțiunea asupra bacteriilor, iar **antiinfecțios** sau **antimicrobian** este termenul-umbrelă, care cuprinde și antifungicele, antiviralele și antiparazitarele.

**Tabelul 5.23.** Vocabularul deciziei terapeutice.

| Termen                          | Definiție și consecință practică                                 |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| spectru îngust                  | activitate limitată; de preferat când germenul este cunoscut     |
| spectru larg                    | perturbă microbiota și selectează rezistență                     |
| concentrație minimă bactericidă | cea mai mică concentrație care distruge germenul; peste CMI      |
| efect postantibiotic            | inhibiție care persistă după scăderea concentrației sub prag     |
| dependent de concentrație       | contează vârful: aminoglicozide, fluorochinolone                 |
| dependent de timp               | contează durata peste prag: betalactamine, în doze fracționate   |
| sinergism                       | efectul asocierii depășește suma: betalactamină + aminoglicozidă |
| antagonism                      | o substanță reduce efectul celeilalte                            |

Rândurile despre dependența de concentrație și de timp explică o instrucțiune pe care pacienții o cred excesivă: pentru o betalactamină contează timpul petrecut peste concentrația inhibitorie, de aceea amoxicilina se ia la intervale regulate; pentru o fluorochinolona contează vârful, iar priza unică zilnică este schema optimă.

Momentul deciziei împarte tratamentele în trei: **terapia empirică** se începe înainte de a cunoaște germenul, **terapia țintită** se ajustează după antibiogramă, iar **dezescaladarea** este trecerea la un spectru mai îngust — gestul cel mai eficient de limitare a rezistenței. **Profilaxia antibiotică** nu este tratament: se dă înaintea unei expunerii previzibile, pe durată scurtă.

## 5.15 Clasele de antibacteriene

Clasificarea antibacterienelor urmează mecanismul de acțiune, iar mecanismul, structura bacteriană din secțiunea 5.7 și Figura 5.2.

**Tabelul 5.24.** Betalactaminele și inhibitorii de betalactamază.

| Subclasă                         | DCI reprezentative                                       | De reținut la eliberare                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| peniciline naturale              | benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină                  | de elecție în angina streptococică               |
| aminopeniciline                  | amoxicilină, ampicilină                                  | erupție în mononucleoză                          |
| peniciline antistafilococice     | oxacilină, cloxacilină                                   | inactive pe tulpinile rezistente la metilicilină |
| asocieri cu inhibitor            | amoxicilină + acid clavulanic, piperacilină + tazobactam | diaree mai frecventă                             |
| cefalosporine, generațiile I–II  | cefalexină, cefuroximă                                   | mai active pe Gram-pozitivi                      |
| cefalosporine, generațiile III–V | ceftriaxonă, ceftazidimă, ceftarolină                    | spectru extins; majoritar injectabile            |
| carbapeneme                      | meropenem, imipenem, ertapenem                           | rezervate infecțiilor grave                      |
| monobactami                      | aztreonam                                                | activ numai pe Gram-negativi aerobi              |

Toate betalactaminele împart același mecanism: se leagă de enzimele care asamblează peptidoglicanul, ceea ce le face bactericide și explică inactivitatea lor pe germeii fără perete clasic (vezi secțiunea 5.8). Inhibitorii de betalactamază — acid clavulanic, tazobactam, sulbactam — nu au singuri activitate utilă: blochează enzima bacteriană și redau antibioticului spectrul pierdut.

**Tabelul 5.25.** Celelalte clase de antibacteriene.

| Clasă                                                | DCI reprezentative                                    | Mecanism                                                           | De reținut                                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| macrolide                                            | azitromicină, claritromicină                          | subunitatea ribozomală mare                                        | interacțiuni prin citocromi; interval QT       |
| tetraciclone                                         | doxiciclină, minociclină                              | subunitatea ribozomală mică                                        | calciu și fier; fotosensibilizare              |
| aminoglicozide                                       | gentamicină, amikacină                                | subunitatea mică, bactericid                                       | nefrotoxice și ototoxice                       |
| fluorochinolone                                      | ciprofloxacină, levofloxacină                         | ADN-giraza                                                         | tendință; nu cu antiacide                      |
| glicopeptide                                         | vancomicină, teicoplanină                             | precursorii peretelui                                              | inactive pe Gram-negativi                      |
| oxazolidinone                                        | linezolid                                             | inițierea sintezei proteice                                        | mielosupresie; serotoninergice                 |
| sulfonamide și trimetoprim                           | sulfametoxazol + trimetoprim                          | sinteza folaților                                                  | erupții; prudență renală                       |
| nitroimidazoli, nitrofurani, lincosamide, polimixine | metronidazol, nitrofurantoină, clindamicină, colistin | ADN în anaerobioză; metaboliți reactivi; ribozom; membrană externă | metronidazol și alcool; clindamicină și colită |

Tetraciclinele și fluorochinolonele formează cu ionii bivalenți și trivalenți complexe neabsorbabile: un pahar de lapte, un antiacid sau un supliment de fier pot anula tratamentul. Metronidazolul cu alcool produce înroșirea feței, greață și palpitații; iar nitrofurantoina, utilă în cistita necomplicată, nu se folosește în pielonefrită.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Trei verificări înainte de a elibera un antibiotic

Prima: schema. Doza, intervalul și durata trebuie să fie coerente — o betalactamină la ore fixe, o fluorochinolonă în priză unică —, iar durata se transmite în zile, nu „până vă simțiți bine”. A doua: ce mai ia pacientul; antiacidele, calciul, fierul și magneziul blochează absorbția ciclinelor și a chinolonelor, iar claritromicina și fluconazolul modifică metabolizarea multor medicamente. A treia: momentul față de mese, păstrarea suspensiei la frigider și interdicția de a păstra restul cutiei.

## 5.16 Antifungice, antivirale și antiparazitare

Diferența semnalată în secțiunea 5.5 se vede cel mai bine aici: cu cât agentul seamănă mai mult cu celula umană, cu atât fereastra terapeutică este mai îngustă.

**Tabelul 5.26.** Clasele de antifungice.

| Clasă          | DCI reprezentative                                | Mecanism                                      |
|----------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| azoli          | fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol | blochează sinteza ergosterolului              |
| polienice      | amfotericină B, nistatină                         | se leagă de ergosterol și perforează membrana |
| echinocandine  | caspofungin, micafungin                           | inhibă sinteza glucanului din perete          |
| alilamine      | terbinafină                                       | etapă anterioară a sintezei ergosterolului    |
| alte structuri | griseofulvină, flucitozină                        | diviziunea celulară; antimetabolit            |

Azoliile sistemice sunt una dintre cele mai importante surse de interacțiuni din farmacie: inhibă enzimele care metabolizează statinele, anticoagulatele orale și imunosupresoarele. Terbinafina rămâne de elecție în dermatofitii, nistatina se folosește numai local.

**Tabelul 5.27.** Clasele de antivirale.

| Clasă                                    | DCI reprezentative                                                          | Indicație și observație                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| analogi nucleozidici antiherpetici       | aciclovir, valaciclovir                                                     | herpes, zona zoster; eficaci în 72 de ore       |
| inhibitori de neuraminidază              | oseltamivir, zanamivir                                                      | gripă; beneficiu în primele 48 de ore           |
| antivirale cu acțiune directă            | sofosbuvir, velpatasvir, glecaprevir                                        | hepatita C; cure scurte, cu vindecare frecventă |
| analogi nucleoz(t)idici antihepatitici B | entecavir, tenofovir                                                        | hepatita B; nu se opresc fără indicație         |
| antiretrovirale                          | asocieri de inhibitori de revers-transcriptază, de protează și de integrază | infecția cu virusul imunodeficienței umane      |

Antiretroviralele nu se folosesc niciodată în monoterapie: schema asociază molecule cu mecanisme diferite, pentru a împiedica selecția mutantelor rezistente — ca și în tratamentul tuberculozei.

Tabelul 5.28. Clasele de antiparazitare.

| Grupă                          | DCI reprezentative                                           | Observație la eliberare                         |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| antimalarice                   | artemeter + lumefantrină, atovaquonă + proguanil, clorochină | profilaxia începe înainte de plecare            |
| antihelmintice benzimidazolice | albendazol, mebendazol                                       | în oxiuroză, doza se repetă după două săptămâni |
| alte antihelmintice            | praziquantel, ivermectină, pirantel                          | praziquantelul acoperă viermii lați             |
| antiprotozoarice               | metronidazol, tinidazol, nitazoxanid                         | în tricomoniază se tratează și partenerul       |

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Febra la întoarcerea dintr-o zonă endemică

Orice febră apărută la o persoană întoarsă recent dintr-o zonă cu malarie este o urgență medicală până la proba contrarie: malaria cu *Plasmodium falciparum* poate deveni fatală în câteva zile. Farmacistul nu recomandă aici un antipiretic și așteptare, ci trimite pacientul la medic în aceeași zi, precizând destinația călătoriei. Aceeași regulă privește diareea prelungită, icterul sau erupția de după o călătorie.

## 5.17 Rezistența antimicrobiană și utilizarea judicioasă a antibioticelor

**Rezistența antimicrobiană** este capacitatea unui microorganism de a supraviețui în prezența unui antimicrobian care în mod normal l-ar inhiba. Ea nu este o proprietate a pacientului — formulare greșită, dar frecventă în oficiină: nu pacientul devine rezistent la antibiotice, ci bacteria.

Rezistența este **naturală** (intrinsecă) atunci când ține de structura speciei: bacteriile Gram-negative sunt natural rezistente la vancomicină, pentru că membrana lor externă nu lasă molecula să treacă. Este **dobândită** atunci când apare la o tulpină anterior sensibilă, prin mutație spontană sau prin **transfer orizontal de gene** — mecanismul cel mai eficient, prin care o bacterie preia material genetic de la alta, chiar de la altă specie: **conjugare**, cu trecerea unei **plasmide** printr-un pil sexual; **transformare**, cu preluarea de ADN liber; **transducție**, prin bacteriofag. Antibioticul nu creează rezistența, ci o selectează: indivizii rezistenți există dinainte, în proporție infimă, iar expunerea elimină restul. Această **presiune de selecție** explică de ce dozele insuficiente, curele întrerupte la ameliorare și utilizarea în infecțiile virale duc la același rezultat.

**Tabelul 5.29.** Mecanismele rezistenței bacteriene.

| Mecanism                        | Cum funcționează                         | Exemplu                                                |
|---------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| inactivare enzimatică           | o enzimă degradează antibioticul         | betalactamazele, care hidrolizează inelul betalactamic |
| modificarea țintei              | structura vizată nu mai este recunoscută | proteina de legare modificată a stafilococului         |
| reducerea permeabilității       | pierderea porinelor împiedică intrarea   | rezistența la carbapeneme a unor Gram-negative         |
| pompe de eflux                  | antibioticul este expulzat activ         | rezistența la tetraciline și macrolide                 |
| protecția sau înlocuirea țintei | ținta este acoperită ori înlocuită       | rezistența la vancomicină                              |

Mecanismele nu se exclud: o tulpină poate cumula o betalactamază, o pompă de eflux și pierderea unei porine, iar rezultatul este un profil imposibil de acoperit terapeutic. Vocabularul lor este standardizat: **multirezistența** înseamnă lipsa de sensibilitate la cel puțin un reprezentant din trei sau mai multe clase; **rezistența extinsă**, sensibilitate păstrată la cel mult două clase; **panrezistența**, la niciuna.

Trei abrevieri revin constant în documente. **MRSA** desemnează *Staphylococcus aureus* rezistent la metiliclină, la care o proteină de legare modificată face ineficiente toate betalactaminele obișnuite. **ESBL** desemnează enterobacteriile producătoare de **betalactamaze cu spectru extins**, care distrug penicilinele, majoritatea cefalosporinelor și monobactamii, dar nu carbapenemele. **CPE** desemnează enterobacteriile producătoare de **carbapenemaze**.

Ca răspuns, Organizația Mondială a Sănătății a introdus clasificarea **AWaRe**, care împarte antibioticele după impactul asupra rezistenței.

**Tabelul 5.30.** Clasificarea AWaRe a Organizației Mondiale a Sănătății.

| Grupă   | Definiție                                                               | Exemple                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Access  | prima alegere în infecțiile obișnuite, cu potențial redus de rezistență | amoxicilină ± acid clavulanic, doxiciclină, nitrofurantoină, gentamicină, metronidazol        |
| Watch   | prima alegere numai pentru anumite infecții, cu potențial mai mare      | ciprofloxacină, levofloxacină, azitromicină, ceftriaxonă, meropenem, vancomicină intravenoasă |
| Reserve | ultimă opțiune, în infecții cu germeni multirezistenți                  | colistin, linezolid, daptomicină, tigeciclină, ceftazidimă + avibactam                        |

Clasificarea nu este descriptivă, ci normativă: ea susține ținta ca cel puțin șaiszeci la sută din consumul de antibiotice al unei țări să provină din grupa Access, prag ridicat prin

angajamentul statelor membre ale Organizației Națiunilor Unite din 2024 la șaptezeci la sută până în 2030. Ansamblul măsurilor — protocoale, audit al prescrierii, deescaladare, durate limitate — se numește în engleză *antimicrobial stewardship*; în română circulă **administrarea judicioasă a antimicrobienelor și utilizarea responsabilă a antibioticelor**.

Rolul farmacistului este concret: **refuză eliberarea fără prescripție**, explicând motivul, nu regula; **explică durata completă** a curei; **descurajează antibioticul în viroze**, oferind o alternativă simptomatică și criterii de revenire; **verifică alergiile declarate la penicilină**; **gestionează resturile de tratament**, care se aduc la farmacie — nu la gunoi și nu în canalizare, pentru că antibioticul ajuns în mediu selectează el însuși rezistență.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Antibioticul nu tratează o viroză

Răceala comună, gripa, majoritatea faringitelor și bronșitelor acute și cea mai mare parte a gastroenteritelor sunt virale, iar antibioticul nu le scurtează cu nicio zi. Trei convingeri întrețin cererea. „Secreția galben-verzuie înseamnă infecție bacteriană”: culoarea vine de la enzimele neutrofilelor și apare curent într-o viroză. „Am febră, deci îmi trebuie antibiotic”: febra este un răspuns al gazdei. „Data trecută mi-a mers cu antibiotic”: viroza s-ar fi vindecat oricum. Ce oferim în schimb: tratament simptomatic și criterii de revenire — febră peste trei-patru zile, agravare după o ameliorare inițială, dificultate de respirație.

#### SEMNAL DE SIGURANȚĂ Alergia declarată la penicilină

Aproximativ unul din zece pacienți se declară alergic la penicilină, dar, la testare, marea majoritate nu se confirmă: eticheta provine adesea dintr-o erupție de copilărie apărută în cursul unei viroze, dintr-un episod de greață ori din antecedente familiale. Consecințele sunt reale — pacientul primește alternative cu spectru mai larg și mai selectante de rezistență. Farmacistul nu infirmă niciodată o alergie declarată, dar poate documenta episodul: ce medicament, cât timp după prima doză, ce manifestări, ce s-a întâmplat după oprire. Reacțiile grave — angioedem, dificultate de respirație, hipotensiune — se consemnează distinct, iar evaluarea alergologică se recomandă.

## 5.18 Asepsie, antisepsie, dezinfectie, sterilizare și prevenție

Ultima secțiune tratează măsurile care împiedică infecția să se producă. **Asepsia** împiedică pătrunderea germenilor într-o zonă; **antisepsia** îi distruge de pe un țesut viu; **dezinfectia** are același scop, dar se aplică obiectelor și suprafețelor, fără a distruge

obligatoriu sporii; **sterilizarea** distruge toate formele de viață, inclusiv sporii. Confuzia are consecințe: un produs pentru suprafețe nu se aplică pe piele, iar „sterilizarea” unei plăgi cu alcool este o formulare imposibilă.

**Tabelul 5.31.** Antiseptice și dezinfectante uzuale.

| Substanță                     | Concentrație uzuală | Utilizare și observație                                |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|
| alcool etilic sau izopropilic | 70%                 | igiena mâinilor, tegument intact; nu este sporicid     |
| clorhexidină                  | 0,5–4%              | antisepsia tegumentului; toxică pentru ureche și ochi  |
| povidon-iod                   | 7,5–10%             | plăgi și mucoase; prudență la gravidă și la nou-născut |
| hipoclorit de sodiu           | soluții diluate     | suprafețe, sporicid; niciodată cu produse acide        |
| apă oxigenată                 | 3%                  | curățare mecanică; întârzie epitelizarea               |
| compuși cuaternari de amoniu  | soluții diluate     | suprafețe; inactivați de materia organică              |

Alcoolul absolut este mai puțin eficient decât cel de 70%, pentru că apa este necesară denaturării proteinelor microbiene; iar apa oxigenată nu întreține plaga, ci o curăță mecanic (vezi Volumul II, capitolul 1).

**Tabelul 5.32.** Metodele de sterilizare.

| Metodă                | Agent                                    | Se aplică la                                    |
|-----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| autoclavare           | vapori de apă sub presiune               | instrumentar metalic, textile, medii de cultură |
| căldură uscată        | aer cald, în etuvă                       | sticlărie, pulberi, uleiuri                     |
| radiații ionizante    | radiații gamma sau fascicul de electroni | material de unică folosință, ambalat            |
| filtrare sterilizantă | membrane cu pori foarte fini             | soluții termolabile, preparate injectabile      |
| oxid de etilenă       | gaz, la temperatură joasă                | material termosensibil, cu aerare obligatorie   |

Autoclavarea rămâne metoda de referință, pentru că vaporii sub presiune distrug inclusiv sporii; filtrarea este singura potrivită pentru soluțiile termolabile. Un material steril își pierde calitatea odată ambalajul deschis, motiv pentru care integritatea lui se verifică la eliberare.

**CASETA FARMACISTULUI** Igiena mâinilor explicată în treizeci de secunde

Este cea mai eficientă măsură antiinfecțioasă cunoscută și cea mai prost executată. Pe mâini vizibil curate, soluția hidroalcoolică este de preferat apei și săpunului: acționează mai repede și usucă mai puțin pielea. Se freacă până la uscare, insistând pe vârfurile degetelor, pe police și pe spațiile interdigitale — zonele cel mai des omise. Apa și săpunul rămân obligatorii pe mâini murdare și la contactul cu un pacient cu diaree suspectă de *Clostridioides difficile*.

Prevenția specifică rămâne **vaccinarea**, descrisă în Volumul III, capitolul 5, și nereluată aici. Se adaugă un termen: **profilaxia postexpunere**, măsurile aplicate după contactul cu un agent infecțios, dar înainte de apariția bolii. Ea combină, după caz, imunizarea activă, imunoglobuline specifice și tratamentul antiinfecțios, iar eficacitatea ei depinde de rapiditate: se aplică în ore, nu în zile — la expunerea la rabie, la virusul hepatitic B, la meningococ sau după înțepătura profesională cu ac. Farmacistul nu o decide, dar recunoaște situația și trimite imediat pacientul.

## 5.19 Etimologie și note de limbă

Numele disciplinei s-a născut din trei cuvinte grecești: *mikros* („mic”), *bios* („viață”) și *logos* („știință”). Termenul **microb**, propus în secolul al XIX-lea din primele două, a fost preferat pentru că nu prejudeca natura agentului.

Numele formelor bacteriene sunt metafore vizuale. *Bakterion* este diminutivul grecescului *baktron*, „băț”, deci „bastonaș”; latina oferă același sens prin *bacillum*, diminutivul lui *baculum*, de unde **bacil**. *Kokkos* însemna „boabă, sâmbure”, de unde **cocul**; *staphyle*, „ciorchine”, dă **stafilococul**, iar *streptos*, „răsucit”, dă **streptococul** în lanț. *Spira*, grecescul *speira*, însemna „colac, spirală”, iar verbul latin *vibrare*, „a se agita”, a dat numele **vibrionului**, după mișcarea lui la microscop. *Mykes* însemna „ciupercă”, de unde **mic/o** și **micoză**.

**Virus** este un cuvânt latin care însemna „venin, suc otrăvitor”. În latina clasică era un substantiv de masă, folosit practic numai la singular, fără plural atestat; de aceea formele *virī* sau *vira*, inventate uneori din reflex latinist, nu au temei. În română, pluralul corect al termenului biologic este **virusuri**. *Parasitos* era compus din *para* („alături”) și *sitos* („hrană”) și desemna persoana care mânca la masa altuia — sensul de exploatare a gazdei este cuprins în cuvânt de la început.

Vocabularul procesului infecțios vine din aceeași rezervă. *Sepsis* însemna „putrefacție”, de unde **septic**; cu *anti-* dă **antisepsie**, iar cu *a-* privativ, **asepsie**. *Pyretos*, „febră”, din *pyr*, „foc”, explică **piretic** și **antipiretic**. *Nosokomeion*, din *nosos* („boală”) și *komein* („a îngriji”), însemna „locul unde se îngrijesc bolnavii”, de unde **nosocomial**. *Epidemia*

însemna „asupra poporului”, din *epi-* și *demos*; același *demos* dă **pandemia** și **endemia**. **Carantina** vine din venețianul *quarantena*, „patruzeci de zile” — durata izolării impuse corăbiilor sosite la Veneția în timpul ciumei.

Două cuvinte din farmacoterapie își arată la fel de limpede originea. **Antibioza** a fost formată prin opoziție cu **simbioza**: dacă *symbiosis* este „viața împreună”, *antibiosis* este „viața împotriva”, iar **antibioticul** este substanța care o realizează. **Penicilina** poartă numele mucegaiului *Penicillium*, din latinescul *penicillus*, „pensulă mică”, după forma structurilor purtătoare de spori. **Vaccinul** păstrează latinescul *vacca*, „vacă” (vezi Volumul III, capitolul 5).

## 5.20 Rezumatul capitolului

Microbiologia oferă cel mai transparent vocabular al lucrării: formele bacteriene se numesc după înfățișare (*coc/o*, *bacil/o*, *spiril/o*, *vibri/o*), grupele de agenți după natura lor (*bacteri/o*, *mic/o*, *vir/o*, *parazit/o*, *helmin/o*, *protozo/o*), iar acțiunea medicamentelor prin perechea *-cid* / *-static*; prezența și boala, prin *-emie*, *-oză* și *-iază*. *Sept/o*, *piret/o*, *tox/o* și *pat/o* completează inventarul.

Numele microorganismelor ascultă de nomenclatura binomială: gen cu majusculă, specie cu literă mică, ambele în cursiv. Sub nivelul speciei, tulpina, izolatul, clona, serotipul și biotipul descriu populații tot mai restrânse, iar rezistența la antibiotice este o însușire a tulpinii, nu a speciei. Agenții se împart în bacterii, fungi, protozoare, helminți, virusuri și prioni, cu o linie de demarcație — procariote și eucariote — din care decurge întreaga farmacologie antiinfecțioasă.

Vocabularul bolii infecțioase se organizează în jurul lanțului epidemiologic, a căruia rupere în oricare verigă oprește transmiterea. Diagnosticul de laborator adaugă vocabularul recoltării, al culturii, al serologiei și al antibiografei. Terapia se descrie prin spectru, prin caracterul bactericid sau bacteriostatic, prin dependența de concentrație ori de timp și prin momentul deciziei.

Trei mesaje de siguranță închid capitolul: antibioticul nu tratează o viroză, iar refuzul argumentat este un act profesional; o alergie declarată la penicilină se documentează, nu se preia ca atare; proba microbiologică se recoltează înaintea primei doze de antibiotic.

O întrebare rămâne însă fără răspuns aici: de ce același antiinfecțios, la aceeași doză și pentru același germene, este bine tolerat de un pacient și produce la altul o reacție gravă. Răspunsul nu se află în microorganism, ci în gazdă — în informația ereditară care stabilește cum este metabolizat medicamentul. Ea face obiectul capitolului următor, ultimul al lucrării.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

**Tabelul 5.33.** Glosarul capitolului.

| Termen                          | Definiție                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| antibiogramă                    | test care stabilește sensibilitatea unui izolat la antimicrobiene   |
| antisepsie                      | distrugerea microorganismelor de pe un țesut viu                    |
| bactericid                      | care distruge bacteriile                                            |
| bacteriemie                     | prezența bacteriilor în sânge                                       |
| bacteriostatic                  | care oprește multiplicarea bacteriilor                              |
| biofilm                         | comunitate microbiană fixată pe o suprafață, într-o matrice proprie |
| carantină                       | limitarea circulației unei persoane expuse, încă sănătoase          |
| concentrație minimă inhibitoare | cea mai mică concentrație care oprește multiplicarea germenului     |
| dezescaladare                   | trecerea la un antimicrobian cu spectru mai îngust                  |
| endotoxină                      | lipopolizaharid din membrana externă a Gram-negativilor             |
| exotoxină                       | proteină secretată de o bacterie vie                                |
| microbiotă                      | microorganismele care populează normal tegumentul și mucoasele      |
| nomenclatură binomială          | denumirea speciilor prin gen și epitet specific                     |
| nosocomial                      | contractat în cursul îngrijirii medicale                            |
| oportunist                      | care îmbolnăvește numai o gazdă cu apărare scăzută                  |
| plasmidă                        | ADN circular extracromozomial, transmisibil între bacterii          |
| rezistență antimicrobiană       | supraviețuirea în prezența unui antimicrobian                       |
| spor                            | formă bacteriană de rezistență, metabolic inertă                    |
| tulpină                         | populație descendentă dintr-un izolat                               |
| virulență                       | gradul de patogenitate al unei tulpini                              |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante propuse. Cheia se află la finalul capitolului.

1. Sufixul care indică oprirea multiplicării, fără distrugerea microorganismului, este:

- a) *-cid*
- b) *-emie*
- c) *-geneză*
- d) *-static*
- e) *-iază*

2. În scrierea corectă a unui nume științific:

- a) ambii termeni se scriu cu majusculă
- b) genul cu majusculă, epitetul specific cu literă mică
- c) ambii termeni se scriu cu literă mică
- d) numele se scrie drept, niciodată în cursiv
- e) abrevierea genului se folosește de la prima menționare

3. Endotoxina bacteriană este:

- a) o proteină secretată de bacteria vie
- b) prezentă la toate bacteriile
- c) distrusă prin autoclavare
- d) transformabilă în anatoxină
- e) lipopolizaharidul din membrana externă a Gram-negativilor

4. Care forme de combinare denumesc agenți infecțioși?

- a) *mic/o*
- b) *cherat/o*
- c) *helmint/o*
- d) *oste/o*
- e) *seb/o*

5. Despre bacteriile Gram-negative sunt corecte afirmațiile:

- a) au peptidoglican subțire
- b) au membrană externă cu lipopolizaharid
- c) se colorează în violet prin metoda Gram
- d) sunt insensibile la vancomicină
- e) pierderea porinelor reduce pătrunderea unor antibiotice

6. Despre sporul bacterian sunt corecte afirmațiile:

- a) este produs de toți Gram-pozitivii
- b) este o formă de rezistență, metabolic inertă
- c) nu este distrus de soluțiile hidroalcoolice

- d) se formează numai în gazda umană
- e) este produs de *Clostridium* și *Clostridioides*

7. Sunt insensibile la betalactamine, prin absența peretelui clasic sau prin localizare intracelulară:

- a) *Streptococcus pyogenes*
- b) *Escherichia coli*
- c) *Staphylococcus aureus*
- d) *Mycoplasma pneumoniae*
- e) *Chlamydia trachomatis*

8. Despre virusuri sunt corecte afirmațiile:

- a) nu au metabolism propriu și se multiplică intracelular
- b) genomul poate fi ADN sau ARN
- c) toate au anvelopă lipidică
- d) unele rămân în latență, cu reactivări
- e) nu răspund la antibiotice

9. Despre recoltarea probelor microbiologice sunt corecte afirmațiile:

- a) hemocultura se recoltează înaintea primei doze de antibiotic
- b) urocultura se recoltează din primul jet
- c) exsudatul faringian se recoltează dimineața, fără gargară
- d) pentru urocultură se folosește jetul mijlociu
- e) sputa poate fi înlocuită cu salivă

10. În antibiograma europeană actuală, categoria „I” înseamnă:

- a) germeni intermediar rezistenți, la orice doză
- b) germeni sensibili la expunere crescută
- c) rezultat neinterpretabil tehnic
- d) germeni rezistenți la toate betalactaminele
- e) eficacitate posibilă cu doze mai mari sau perfuzii prelungite

11. Sunt mecanisme ale rezistenței bacteriene:

- a) creșterea permeabilității peretelui
- b) inactivarea enzimatică a antibioticului
- c) modificarea țintei moleculare
- d) expulzarea prin pompe de eflux
- e) pierderea porinelor din membrana externă

12. Despre transferul orizontal de gene sunt corecte afirmațiile:

- a) conjugarea presupune trecerea unei plasmide printr-un pil sexual
- b) se produce numai în aceeași specie
- c) transformarea înseamnă preluarea de ADN liber din mediu
- d) este mai puțin eficient decât mutația spontană

e) transducția se realizează prin bacteriofag

**13.** În clasificarea AWaRe, grupa Reserve:

- a) cuprinde antibioticele de primă alegere în infecțiile obișnuite
- b) cuprinde antibiotice fără potențial de a selecta rezistență
- c) cuprinde substanțe precum colistinul și linezolidul
- d) este rezervată infecțiilor cu germeni multirezistenți
- e) reprezintă ținta de consum majoritar recomandată statelor

**14.** La eliberarea unui antibiotic, farmacistul verifică și explică:

- a) durata completă a curei, în zile
- b) interacțiunea ciclinelor și a chinolonelor cu calciul și fierul
- c) că restul de tratament nu se păstrează pentru altă dată
- d) cum a fost documentată o alergie declarată la penicilină
- e) că antibioticul scurtează evoluția unei viroze

**15.** Despre antiseptice, dezinfectante și sterilizare sunt corecte afirmațiile:

- a) alcoolul de 70% este sporicid
- b) antisepticul se aplică pe țesut viu, dezinfectantul pe suprafețe
- c) apa oxigenată este antisepticul de întreținere a plăgii
- d) autoclavarea distruge inclusiv sporii
- e) filtrarea sterilizantă se folosește pentru soluții termolabile

## Bibliografie

- Chabner D.E. *The Language of Medicine*. Ediția a 13-a. Elsevier, 2023.
- Glyls B.A., Wedding M.E. *Medical Terminology Systems: A Body Systems Approach*. Ediția a 8-a (actualizată). F.A. Davis, 2023.
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Medical Microbiology*. Ediția a 9-a. Elsevier, 2020.
- Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (ed.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ediția a 9-a. Elsevier, 2020.
- Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Robinson E., Fullerton J. *Rang & Dale's Pharmacology*. Ediția a 10-a. Elsevier, 2023.
- Organizația Mondială a Sănătății. *AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*. 2023.
- Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. BMJ Group și Pharmaceutical Press.
- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. *Rezumatul caracteristicilor produsului*.

## **Cheia răspunsurilor — Capitolul 5**

**Întrebări cu răspuns unic (1–3):** 1. d 2. b 3. e

**Întrebări cu răspuns multiplu (4–15):**

- 4. a, c
- 5. a, b, d, e
- 6. b, c, e
- 7. d, e
- 8. a, b, d, e
- 9. a, c, d
- 10. b, e
- 11. b, c, d, e
- 12. a, c, e
- 13. c, d
- 14. a, b, c, d
- 15. b, d, e

## Capitolul 6. Terminologia geneticii medicale și a farmacogenomicii

Andreea-Adriana Neamțu

Capitolul precedent a descris agenții din afară: bacteriile, virusurile, fungii și paraziții împotriva cărora organismul se apără, împreună cu substanțele prin care îi combatem. Rămâne stratul dinăuntru — informația pe care fiecare celulă o poartă cu ea și din care se construiesc toate sistemele parcurse în Volumele II și III. Nefronul din Volumul III, capitolul 1, hemoglobina din Volumul III, capitolul 5, și enzima care metabolizează un antibiotic sunt, fiecare, produsul unei secvențe scrise în același alfabet de patru litere.

Pentru farmacist, genetica medicală nu este un capitol de cultură generală adăugat la sfârșit. Ea explică de ce doi pacienți de aceeași vârstă și greutate, cu aceeași boală și aceeași doză, nu au același răspuns: unul se ameliorează, al doilea nu resimte nimic, al treilea face o reacție adversă gravă. Disciplina care studiază diferența se numește **farmacogenetică**, iar varianta ei extinsă la scara genomului, **farmacogenomică** (vezi capitolul 1 al acestui volum); consecințele lor sunt astăzi scrise în rezumatele caracteristicilor produsului.

Vocabularul capitolului are un avantaj și o dificultate. Se construiește din piese recognoscibile — *gen/o*, *crom/o*, *cario-*, *fen/o*, *zig/o*, *-som*, *-mer* —, dar o parte dintre termeni sunt recenți, iar nomenclatura lor încă se schimbă sub ochii noștri, cel mai vizibil exemplu fiind înlocuirea treptată a cuvântului *mutație* cu *variantă*.

### OBIECTIVELE CAPITOLULUI

La finalul acestui capitol veți putea:

- să descompuneți termeni de genetică medicală în formele de combinare, prefixele și sufixele lor;
- să explicați traseul de la genă la proteină și locul în care intervin terapiile moderne;
- să deosebiți modurile de transmitere a bolilor ereditare și vocabularul arborelui genealogic;
- să folosiți nomenclatura actuală a variantelor și cele cinci clase de patogenitate;
- să explicați fenotipurile metabolizatorului și consecința lor asupra concentrației plasmatice;
- să recunoașteți o informație farmacogenetică și să acționați în limitele competenței;
- să enunțați regulile etice care guvernează informația genetică a unui pacient.

## 6.1 Formele de combinare ale geneticii medicale

Rădăcinile capitolului se împart în trei familii: informația însăși și sediul ei, forma materialului genetic și manifestarea lui vizibilă. Ele acoperă aproape tot vocabularul de mai jos.

**Tabelul 6.1.** Formele de combinare care denumesc informația ereditară și sediul ei.

| Formă de combinare      | Origine și sens                       | Termeni construiți        |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| <i>gen/o, genet/o</i>   | gr. <i>genos</i> , „naștere, neam”    | genotip, genetică, genom  |
| <i>gene-</i>            | aceeași rădăcină, ca prefix           | geneză                    |
| <i>nucle/o</i>          | lat. <i>nucleus</i> , „sâmbure”       | nucleotidă, nucleu        |
| <i>cario-</i>           | gr. <i>karyon</i> , „sâmbure, nucleu” | cariotip, cariotecă       |
| <i>crom/o, cromat/o</i> | gr. <i>chroma</i> , „culoare”         | cromozom, cromatină       |
| <i>som/o, -som</i>      | gr. <i>soma</i> , „corp”              | autozom, ribozom, lizozom |
| <i>fen/o</i>            | gr. <i>phainein</i> , „a apărea”      | fenotip                   |
| <i>morf/o</i>           | gr. <i>morphē</i> , „formă”           | polimorfism, dismorfism   |

Observați deosebirea dintre *crom/o* și *cromat/o*: prima dă numele corpului colorabil, a doua pe al substanței din care este alcătuit. Familia următoare denumește structura materialului genetic.

**Tabelul 6.2.** Formele de combinare care denumesc structura și cantitatea de material genetic.

| Formă de combinare | Origine și sens                              | Termeni construiți                     |
|--------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>ploid-</i>      | gr. <i>-ploos</i> , „împăturit, de câte ori” | haploid, diploid, poliploid, aneuploid |
| <i>zig/o</i>       | gr. <i>zygotos</i> , „înjugat”               | zigot, homozigot, heterozigot          |
| <i>tel/o</i>       | gr. <i>telos</i> , „capăt”                   | telomer                                |
| <i>centr/o</i>     | gr. <i>kentron</i> , „centru”                | centromer                              |
| <i>-mer</i>        | gr. <i>meros</i> , „parte”                   | polimer, telomer, dimer                |
| <i>muta-</i>       | lat. <i>mutare</i> , „a schimba”             | mutație, mutagen                       |
| <i>onc/o</i>       | gr. <i>onkos</i> , „masă, umflătură”         | oncogenă, oncogeneză                   |
| <i>terat/o</i>     | gr. <i>teras</i> , „monstru”                 | teratogen, teratogeneză                |

Rădăcinile *muta-* și *terat/o* fac legătura cu capitolul 3: același agent poate fi mutagen — modifică secvența — și teratogen — modifică dezvoltarea, iar numai prima modificare se poate transmite descendenților.

## 6.2 Prefixe și sufixe utile

Peste rădăcini se așază prefixe numerice și de relație și sufixe care indică originea sau procesul.

**Tabelul 6.3.** Prefixe frecvente în terminologia genetică.

| Element        | Sens              | Exemple                           |
|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| <i>mono-</i>   | unul singur       | monogenic, monozigot              |
| <i>poli-</i>   | mai mulți         | poligenic, polimorfism, poliploid |
| <i>homo-</i>   | la fel            | homozigot                         |
| <i>hetero-</i> | diferit           | heterozigot, heteroplasmie        |
| <i>trans-</i>  | dincolo de, peste | transcriere, translație, transgen |
| <i>epi-</i>    | deasupra          | epigenetică                       |
| <i>idio-</i>   | propriu           | idiopatic, idiosincrazie          |
| <i>a-, an-</i> | lipsă             | aneuploidie                       |

Prefixul *idio-* a fost explicat în Volumul I, capitolul 5, în termenul *idiopatic*. Aceeași rădăcină dă *idiosincrazie*, reacția proprie unui individ — iar o parte dintre reacțiile numite cândva idiosincrazice au azi o explicație genetică (vezi secțiunea 6.16).

**Tabelul 6.4.** Sufixe frecvente în terminologia genetică.

| Element                  | Sens                               | Exemple                              |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>-genic</i>            | care produce (însușirea agentului) | mutagenic, oncogenic                 |
| <i>-geneză</i>           | procesul de producere, nu agentul  | oncogeneză, embriogeneză             |
| <i>-som</i>              | corp, corpusul distinct în celulă  | cromozom, ribozom, autozom           |
| <i>-mer</i>              | parte, unitate a unui ansamblu     | telomer, centromer                   |
| <i>-tip</i>              | model, tipar                       | genotip, fenotip, cariotip, haplotip |
| <i>-ploidie</i>          | garnitură cromozomială             | euploidie, aneuploidie               |
| <i>hered-, -ereditar</i> | moștenit, transmis prin gameți     | ereditate, ereditar                  |
| <i>congen-, famil-</i>   | născut cu; de familie              | congenital, familial                 |

Ultimul rând conține capcana cea mai frecventă. **Congenital** înseamnă „prezent la naștere”, dar nu tot ce este prezent la naștere este moștenit: o infecție congenitală sau o malformație produsă de un teratogen sunt congenitale fără a fi ereditare. **Ereditar** înseamnă „transmis prin gameți”, iar o boală ereditară se poate manifesta la cincizeci de ani. **Familial** este cel mai slab dintre cei trei: spune doar că boala apare la mai mulți membri ai unei familii, ceea ce poate ține de gene, de mediul comun sau de amândouă.

### 6.3 Termeni construiți din componente

Exercițiul următor arată mecanismul la lucru, după regula din toată lucrarea: definiția începe de la sufix spre începutul cuvântului.

**Tabelul 6.5.** Descompunerea unor termeni de genetică medicală.

| Termen          | Descompunere                     | Citire de la sufix                                | Sens                                                 |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| cariotip        | <i>cario- + -tip</i>             | tiparul nucleului                                 | garnitura cromozomială a unui individ                |
| heterozigot     | <i>hetero- + zig/o</i>           | împerecheat diferit                               | cu două alele diferite în același locus              |
| aneuploidie     | <i>an- + eu- + -ploidie</i>      | garnitură care nu este cea bună                   | număr anormal de cromozomi                           |
| telomer         | <i>tel/o + -mer</i>              | partea de la capăt                                | secvența de la extremitatea cromozomului             |
| polimorfism     | <i>poli- + morf/o + -ism</i>     | stare cu mai multe forme                          | variantă frecventă a unei secvențe                   |
| oncogeneză      | <i>onc/o + -geneză</i>           | procesul de formare a unei mase                   | etapele care duc la tumoră                           |
| transcriere     | <i>trans- + scriere</i>          | scriere de pe un suport pe altul                  | copierea secvenței genei în ARN                      |
| farmacogenomică | <i>farmac/o + gen/o + -omică</i> | studiul global al genelor, raportat la medicament | determinanții genetici ai răspunsului la medicamente |

Niciunul dintre acești opt termeni nu a trebuit memorat: odată cunoscute rădăcinile și afixele precedente, sensul se reconstruiește. Secțiunea următoare pune piesele în ordine biologică.

### 6.4 Materialul genetic: de la nucleotidă la genom

**Acidul dezoxiribonucleic** (ADN) poartă informația ereditară. Unitatea lui este **nucleotida**: un zahar cu cinci atomi de carbon, un rest fosfat și o **bază azotată**; bazele sunt patru — adenina, guanina, citozina, timina — și constituie alfabetul sistemului. **Acidul ribonucleic** (ARN) are aceeași arhitectură, cu riboză și cu uracil în locul timinei. ADN-ul se prezintă ca o **catenă dublă** răsucită în elice, ale cărei baze se împerechează strict: adenina cu timina, guanina cu citozina. Din această **complementaritate** decurge copierea fidelă a informației și repararea unei catene după modelul celeilalte; tot ea explică de ce funcționează medicamentele cu oligonucleotide.

**Gena** este segmentul de ADN care conține informația pentru un produs funcțional. Structura ei nu este continuă: secvențele care ajung în produsul final se numesc **exoni**, cele intercalate și îndepărtate la prelucrare, **introni**, iar regiunea care decide când și cât se exprimă gena, **promotor**. Genomul uman cuprinde circa douăzeci de mii de gene

codificatoare de proteine, care ocupă o mică parte din secvență. Deasupra genei se așază termenii cu *-om*, pentru ansamblul unei categorii de molecule.

**Tabelul 6.6.** Nivelurile „-omice” și obiectul fiecăruia.

| Termen       | Ce cuprinde                                               | Utilizare practică                 |
|--------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| genom        | totalitatea ADN-ului unui individ                         | secvențierea genomului             |
| exom         | numai secvențele exonice, circa 1–2% din genom            | diagnosticul bolilor rare          |
| transcriptom | totalitatea moleculelor de ARN dintr-o celulă             | studiul expresiei genelor          |
| proteom      | totalitatea proteinelor dintr-o celulă sau dintr-un țesut | identificarea țintelor terapeutice |

Deosebirea dintre genom și exom are consecință asupra costului unui test: exomul este o fracțiune mică din secvență, dar concentrează majoritatea variantelor cu efect clinic cunoscut.

## 6.5 Cromozomul, cariotipul și cromatina

ADN-ul unei celule umane ar măsura, întins, aproximativ doi metri; încape în nucleu pentru că este împachetat în jurul unor proteine numite histone. Complexul de ADN și proteine se numește **cromatină**, iar în timpul diviziunii se condensează și devine vizibil la microscop sub formă de **cromozomi** — literal „corpuri colorate”, fiindcă primii citologi i-au descoperit prin afinitatea lor pentru coloranți.

Celula somatică umană conține patruzeci și șase de cromozomi, în douăzeci și trei de perechi: douăzeci și două de **autozomi** și perechea **cromozomilor sexuali**, XX la femeie, XY la bărbat. Gameții, cu o singură garnitură, sunt **haploizi**; celulele somatice, **diploide**. **Poliploidia** înseamnă mai mult de două garnituri complete, iar **aneuploidia**, un număr anormal de cromozomi.

**Tabelul 6.7.** Termenii care descriu cromozomul și analiza lui.

| Termen          | Sens și observație practică                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| cromatină       | complexul de ADN și proteine din nucleu, forma materialului genetic între diviziuni |
| cromatidă       | fiecare dintre cele două copii ale cromozomului replicat, unite la centromer        |
| centromer       | strangularea care leagă cromatidele; poziția ei clasifică morfologic cromozomii     |
| telomer         | secvență repetitivă de la capătul cromozomului; se scurtează cu vârsta              |
| autozom         | cromozom care nu determină sexul: perechile 1–22                                    |
| cromozom sexual | X sau Y; determină sexul genetic                                                    |
| cariotip        | garnitura cromozomială ordonată și numerotată: 46,XX; 46,XY; 47,XY,+21              |
| cariotecă       | învelișul nucleului, care separă materialul genetic de citoplasmă                   |

Notăția cariotipului apare în scrisorile medicale: întâi numărul total de cromozomi, apoi garnitura sexuală, apoi anomaliile.  $47,XY,+21$  înseamnă un individ de sex masculin cu patruzeci și șapte de cromozomi, prin prezența unui al treilea cromozom 21.

## 6.6 De la genă la proteină: replicare, transcriere, translație

Traseul informației se descrie în trei verbe, dintre care ultimele două sunt construite cu prefixul *trans*-. **Replicarea** este copierea ADN-ului înaintea diviziunii. **Transcrierea** este copierea secvenței unei gene într-o moleculă de ARN mesager — scriere de pe un suport pe altul, cu păstrarea alfabetului. **Translația** este traducerea acestei secvențe într-un lanț de aminoacizi, la ribozom: o schimbare de alfabet, de unde și numele, din latinescul *translatio*. Între ele, transcriptul primar este prelucrat prin **matizare** (internațional, *splicing*): intronii sunt îndepărtați, exonii sunt uniți, iar **matizarea alternativă** face ca din aceeași genă să rezulte mai multe proteine înrudite.

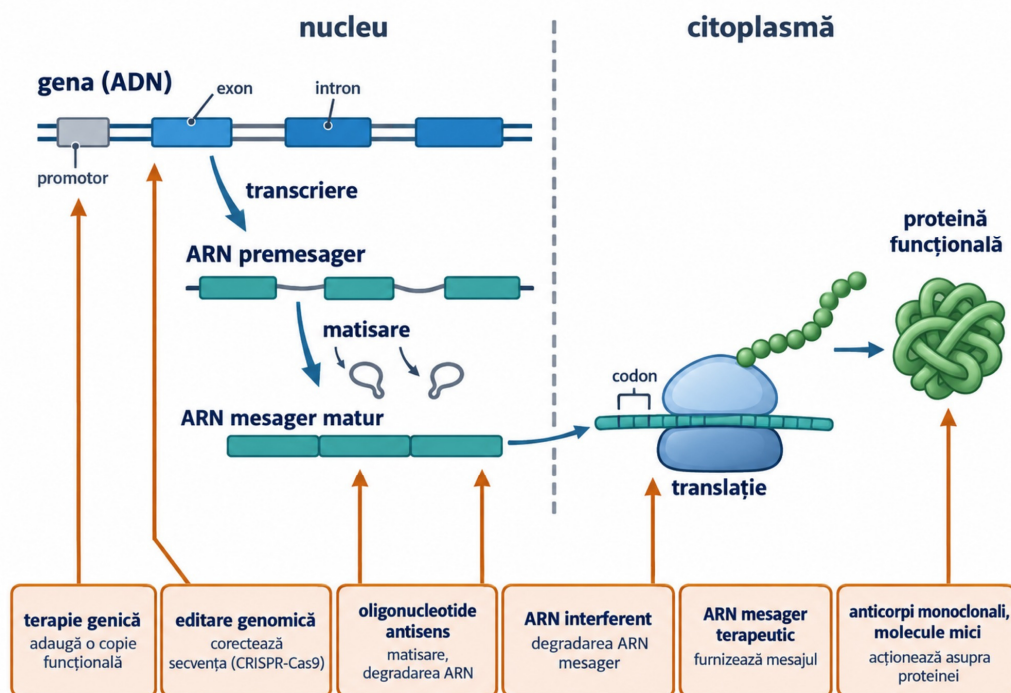


Figura 6.1. De la genă la proteină și punctele în care intervin terapiile moderne.

Sucesiunea ADN → ARN → proteină a fost numită **dogma centrală** a biologiei moleculare. Formularea rămâne utilă didactic, dar se folosește astăzi cu nuanțări, pentru că excepțiile ei au consecințe terapeutice. Retrovirusurile transcriu invers, de la ARN la ADN, cu reverstranscriptaza — ținta unei clase de antivirale; o mare parte din ARN-ul celular nu se traduce în proteină, dar reglează expresia altor gene; iar prionii se

propagă prin conformație, fără acid nucleic. Dogma descrie fluxul dominant, nu o lege fără excepții.

Citirea ARN-ului mesager se face din trei în trei baze. Grupul de trei baze se numește **codon**, iar poziția din care începe citirea definește **cadru de citire**. Corespondența dintre codoni și aminoacizi constituie **codul genetic**: din cele șaizeci și patru de combinații, una marchează începutul lanțului, trei oprirea, restul codifică cei douăzeci de aminoacizi. Mai mulți codoni desemnează deci același aminoacid — **degenerarea codului genetic** —, ceea ce nu este un defect, ci o protecție: o schimbare pe a treia poziție a unui codon lasă adesea proteina neschimbată.

## 6.7 Vocabularul eredității și noțiunile de epigenetică

Poziția fixă ocupată de o genă pe un cromozom se numește **locus**, iar formele alternative ale genei în acel loc, **alele**, de la grecescul *allos*, „altul”. Un individ are două alele în fiecare locus autozomal: identice, și atunci este **homozigot**, sau diferite, și atunci este **heterozigot**. Bărbatul, cu un singur cromozom X, este **hemizigot** pentru genele de pe X — de aceea bolile X-linkate recesive se manifestă la el cu o singură alelă modificată. **Genotipul** este ansamblul alelelor purtate, **fenotipul** ansamblul caracterelor observabile, de la culoarea ochilor la răspunsul la un medicament; tabelul descrie abaterile de la o echivalență simplă între cele două.

**Tabelul 6.8.** Vocabularul relației dintre genotip și fenotip.

| Termen        | Definiție                                    | Exemplu sau consecință                               |
|---------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| dominant      | alela se exprimă și la heterozigot           | o singură alelă modificată produce boala             |
| recesiv       | alela se exprimă numai la homozigot          | heterozigotul este purtător sănătos                  |
| codominanță   | ambele alele se exprimă simultan și integral | grupele sangvine din sistemul ABO                    |
| penetranță    | proporția purtătorilor care manifestă boala  | penetranță incompletă: purtători aparent sănătoși    |
| expresivitate | gradul de severitate la cei afectați         | expresivitate variabilă în neurofibromatoza de tip 1 |
| pleiotropie   | o genă influențează mai multe caractere      | sindromul Marfan: ochi, schelet, aortă               |
| haplotip      | grup de variante vecine, moștenite împreună  | alelele HLA; haplotipurile farmacogenetice           |

Penetranța și expresivitatea se confundă des: prima răspunde la întrebarea „câți dintre purtători se îmbolnăvesc?”, a doua la „cât de grav?”. Amândouă explică de ce o boală dominantă pare uneori să sară o generație.

Peste secvență se suprapune un nivel suplimentar de reglare, numit **epigenetică**: modificări care schimbă expresia genelor fără a schimba secvența și sunt, în parte, transmisibile la diviziunea celulară. Cea mai studiată este **metilarea** ADN-ului, care în regiunile promotore reduce expresia genei. Un caz particular este **imprintingul genomic**: pentru un mic număr de gene contează dacă alela provine de la mamă sau de la tată, fiindcă numai una este activă — de aici și faptul că pierderea aceleiași regiuni produce două sindroame diferite.

## 6.8 De la „mutație” la „variantă”: nomenclatura actuală

Termenul **mutație**, din latinescul *mutare*, a desemnat multă vreme orice modificare a secvenței ADN. El are însă două neajunsuri. Primul este tehnic: „mutație” sugerează o modificare rară și dăunătoare, în opoziție cu **polimorfismul**, modificarea frecventă și considerată banală — opoziție care nu rezistă, pentru că frecvența unei modificări și efectul ei asupra sănătății sunt independente. Al doilea este de comunicare: pentru pacient, cuvântul poartă o încărcătură negativă pe care nicio explicație nu o șterge.

Nomenclatura actuală folosește de aceea termenul neutru **variantă** pentru orice deosebire față de o secvență de referință, iar efectul asupra sănătății se exprimă separat, printr-o clasificare explicită. „Mutație” rămâne legitim în contexte precise — *mutageneză*, *agent mutagen*, *mutație somatică* în oncologie —, dar nu mai este numele generic al fenomenului. Se păstrează și *polimorfismul unui singur nucleotid*, denumirea variantei punctiforme frecvente, folosită în studiile de populație.

**Tabelul 6.9.** Cele cinci clase de patogenitate ale unei variante.

| Clasă | Denumire                         | Interpretare clinică                                               |
|-------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 5     | variantă patogenă                | rol cauzal în boală considerat stabilit                            |
| 4     | variantă probabil patogenă       | probabilitate mare de rol cauzal; se folosește clinic, cu prudență |
| 3     | variantă cu semnificație incertă | dovezile nu permit încadrarea; nu fundamentează o decizie clinică  |
| 2     | variantă probabil benignă        | probabilitate mare de a fi lipsită de efect                        |
| 1     | variantă benignă                 | fără rol în boală                                                  |

Clasa a treia este cea mai des greșit înțeleasă. O **variantă cu semnificație incertă** nu este „un rezultat pe jumătate pozitiv”: înseamnă că nu se știe, iar pe baza ei nu se ia nicio decizie și nu se testează rudele. Încadrarea nu este definitivă: pe măsură ce se acumulează date, o variantă poate fi reclassificată.

**SEMNAL DE SIGURANȚĂ** „Rezultat negativ” nu înseamnă „risc zero”

Un test genetic caută numai ceea ce a fost proiectat să caute. Un rezultat negativ nu exclude o variantă dintr-o genă netestată, una structurală pe care metoda nu o detectează sau o cauză negenetică. Formularea corectă este „nu s-a identificat o variantă patogenă în genele analizate”, nu „pacientul nu are boala”. Prudența se aplică și invers: o variantă patogenă într-o genă de predispoziție nu înseamnă că boala va apărea cu certitudine, ci că riscul este crescut. Confuzia dintre risc și certitudine este sursa celor mai multe neînțelegeri în clinică.

## 6.9 Tipurile de variante și efectul lor asupra proteinei

Variantele se clasifică după două criterii independente. Primul privește natura modificării secvenței.

**Tabelul 6.10.** Tipurile de variante după modificarea secvenței.

| Tip                                     | Ce se întâmplă                           | Observație                                   |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| substituție                             | o bază este înlocuită cu alta            | cea mai frecventă                            |
| inserție                                | se adaugă una sau mai multe baze         | poate deplasa cadrul de citire               |
| deleție                                 | se pierde una sau mai multe baze         | poate deplasa cadrul de citire               |
| duplicare                               | un segment este copiat în plus           | modifică dozajul genic                       |
| inversie                                | un segment este întors cu 180 de grade   | poate întrerupe o genă la punctul de ruptură |
| translocație                            | un segment trece pe alt cromozom         | poate crea gene de fuziune                   |
| expansiune de repetiții trinucleotidice | tripletul se repetă de tot mai multe ori | boala Huntington, sindromul X fragil         |

Expansiunea de repetiții explică **anticipația**: apariția bolii la vârste tot mai mici și cu severitate crescândă de-a lungul generațiilor. Al doilea criteriu privește consecința asupra proteinei.

**Tabelul 6.11.** Tipurile de variante după efectul asupra proteinei.

| Tip                                         | Efect asupra secvenței de aminoacizi          | Consecință tipică                            |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| variantă silențioasă (sinonimă)             | niciunul: noul codon indică același aminoacid | de regulă fără consecință                    |
| variantă cu sens greșit ( <i>missense</i> ) | un aminoacid este înlocuit cu altul           | efect variabil, de la nul la complet         |
| variantă nonsens                            | apare prematur un codon de oprire             | proteină trunchiată, de regulă nefuncțională |
| variantă cu deplasarea cadrului de citire   | toți codonii următori se citește greșit       | proteină diferită și scurtată                |
| variantă de matisare                        | exonii se unesc greșit                        | exon omis sau intron păstrat                 |

Gravitatea crește de sus în jos: varianta silențioasă este de regulă inofensivă, cea cu sens greșit poate fi orice, iar cele nonsens și cu deplasarea cadrului desființează proteina.

Un al treilea criteriu privește celula în care s-a produs modificarea. Varianta **germinală** este prezentă în toate celulele și se transmite descendenților; varianta **somatică** apare după fecundare și stă la baza majorității cancerelor — de aceea un marker tumoral somatic orientează tratamentul, dar nu spune nimic despre riscul rudelor. O variantă *de novo* este prezentă la copil și absentă la ambii părinți: ea explică apariția unei boli dominante într-o familie fără antecedente, iar riscul de recurență pentru frați rămâne mic. **Mozaicismul** este coexistența, la același individ, a două populații de celule cu genotipuri diferite, provenite dintr-un singur zigot.

## 6.10 Modurile de transmitere mendeliană și mitocondrială

Bolile determinate de o singură genă se transmit după câteva tipare regulate, recognoscibile în arborele genealogic. Recunoașterea lor nu cere calcule, ci două observații: dacă boala apare în fiecare generație și dacă sexele sunt afectate diferit.

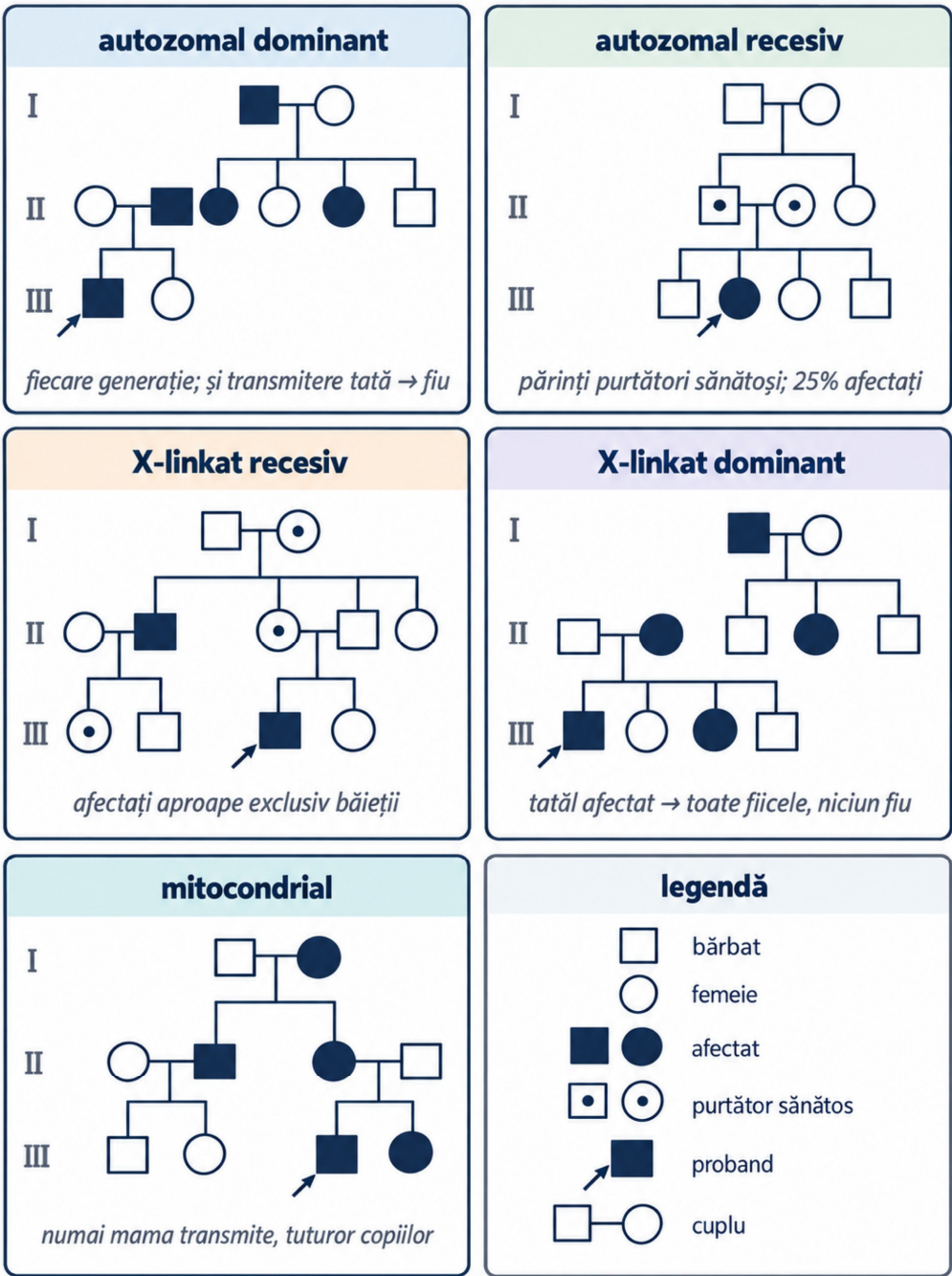


Figura 6.2. Cele cinci moduri de transmitere, ilustrate prin arbori genealogici schematici.

**Tabelul 6.12.** Modurile de transmitere și semnele lor în arborele genealogic.

| Mod de transmitere | Semne caracteristice                                             | Risc pentru descendenți                                |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| autozomal dominant | boala apare în fiecare generație, la ambele sexe                 | 50% pentru fiecare copil                               |
| autozomal recesiv  | părinți sănătoși, frați afectați; consangvinitatea crește riscul | 25% pentru fiecare copil                               |
| X-linkat recesiv   | afectați aproape exclusiv băieții, prin mame purtătoare          | toate fiicele unui tată afectat sunt purtătoare        |
| X-linkat dominant  | afectate ambele sexe, mai frecvent femeile                       | tatăl afectat transmite tuturor fiicelor, niciunui fiu |
| mitochondrial      | transmitere exclusiv maternă, ambele sexe afectate               | toți copiii unei mame afectate sunt expuși             |

Ultimul rând separă net tabelul: transmiterea mitocondrială nu urmează regulile lui Mendel, pentru că mitocondriile provin practic în întregime din ovul. Severitatea variază din cauza **heteroplasmiei** — proporția inegală de mitocondrii cu variantă în țesuturi diferite.

**Tabelul 6.13.** Exemple de boli monogenice, pe mod de transmitere.

| Mod de transmitere | Boli                                    | Element de interes pentru farmacie                             |
|--------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| autozomal dominant | boala Huntington                        | testare predictivă numai cu consiliere prealabilă              |
| autozomal dominant | hipercolesterolemia familială           | tratament hipolipemiant precoce                                |
| autozomal dominant | neurofibromatoza de tip 1               | penetranță completă, expresivitate variabilă                   |
| autozomal recesiv  | fibroza chistică                        | enzime pancreatice, tehnici inhalatorii, aderență              |
| autozomal recesiv  | fenilketonuria                          | atenție la excipienții cu fenilalanină                         |
| autozomal recesiv  | beta-talasemia, hemocromatoza ereditară | chelatoare de fier; fierul, contraindicat în hemocromatoză     |
| X-linkat recesiv   | hemofilia A și B                        | fără injecții intramusculare, fără AINS din inițiativă proprie |
| X-linkat recesiv   | distrofia musculară Duchenne            | corticoterapie prelungită, monitorizată                        |

Fenilketonuria este exemplul în care terminologia farmaceutică întâlnește direct genetica: preparatele cu aspartam eliberează fenilalanină, iar mențiunea din rezumatul caracteristicilor produsului există pentru acești pacienți. Bolile X-linkate dominante includ rahitismul hipofosfatic X-linkat, iar cele mitocondriale, neuropatia optică ereditară Leber.

**CASETA FARMACISTULUI** Când o boală ereditară schimbă consilierea de rutină

Câteva boli monogenice modifică sfaturi pe care le dăm zilnic. Pacientului cu fenilcetonurie i se verifică prezența aspartamului, inclusiv în formele orodispersabile și în siropuri. Celui cu hemocromatoză ereditară nu i se recomandă produse cu fier, nici multivitamine care îl conțin. Pacientul cu hemofilie nu primește injecții intramusculare și nici antiinflamatoare nesteroidiene fără avizul medicului. Întrebarea utilă nu este „aveți vreo boală genetică?”, la care răspunsul este de obicei negativ, ci „există ceva ce trebuie să evitați în mod obișnuit?”.

## 6.11 Anomaliile cromozomiale și bolile multifactoriale

Alături de bolile monogenice există o categorie în care modificarea nu privește o genă, ci un cromozom întreg: anomaliile **numerice** constau în lipsa sau prezența în plus a unui cromozom, cele **structurale**, în rearanjarea materialului.

**Tabelul 6.14.** Principalele anomalii cromozomiale numerice.

| Anomalie    | Cariotip                | Denumire clinică      |
|-------------|-------------------------|-----------------------|
| trisomia 21 | 47,XX,+21 sau 47,XY,+21 | sindromul Down        |
| trisomia 18 | 47,XX,+18 sau 47,XY,+18 | sindromul Edwards     |
| trisomia 13 | 47,XX,+13 sau 47,XY,+13 | sindromul Patau       |
| monosomia X | 45,X                    | sindromul Turner      |
| XXY         | 47,XXY                  | sindromul Klinefelter |

Logica notației se citește imediat: cifra de după semnul plus arată cromozomul aflat în exces, iar absența unuia se deduce din numărul total. Anomaliile cromozomilor sexuali au manifestări mai discrete decât trisomiile autozomale. Cele **structurale** au fost descrise în Tabelul 6.10; particularitatea lor este că un părinte purtător al unei translocății echilibrate este sănătos, dar are risc crescut de a avea copii cu dezechilibru cromozomial.

A treia categorie de boli, cea mai numeroasă, nu se încadrează în niciuna dintre primele două. Bolile **multifactoriale**, numite și **poligenice**, rezultă din acțiunea combinată a mai multor gene cu efect mic și a factorilor de mediu: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, astmul, boala coronariană, majoritatea bolilor psihiatrice și autoimune. Ele se agregă familial fără tipar mendelian, iar riscul se exprimă statistic — de unde și răspunsul dat pacientului care întreabă dacă „va face și el diabet, ca tatăl lui”: riscul este crescut, nu soarta hotărâtă.

## 6.12 Arborele genealogic și vocabularul riscului

Investigarea unei boli ereditare începe cu arborele genealogic, al cărui vocabular apare în scrisorile serviciilor de genetică medicală.

**Tabelul 6.15.** Termenii arborelui genealogic și ai evaluării riscului.

| Termen               | Definiție și observație                                                               |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| proband (caz-index)  | persoana prin care familia ajunge în atenția medicală; se marchează cu o săgeată      |
| purtător             | poartă o alelă patogenă fără a manifesta boala; tipic în bolile recesive și X-linkate |
| consangvinitate      | înrudirea de sânge a părinților; crește probabilitatea aceleiași alele rare la ambii  |
| risc de recurență    | probabilitatea reapariției bolii la o sarcină ulterioară, după modul de transmitere   |
| rudă de gradul întâi | părinte, frate, copil: împarte în medie jumătate din materialul genetic               |
| segregare            | modul în care alelele se distribuie la descendenți; baza calculului de risc           |
| status de purtător   | rezultatul testării de purtător: informație pentru cuplu, nu despre sănătatea proprie |

Ultimul rând conține o distincție de reținut: testarea de purtător nu caută o boală a persoanei testate, ci o informație despre riscul descendenților ei, iar un rezultat pozitiv nu face pe nimeni bolnav — una dintre cele mai frecvente surse de anxietate nejustificată.

## 6.13 Testarea genetică: tipurile de test și tehnicile de laborator

Expresia „test genetic” acoperă situații foarte diferite, iar deosebirea dintre ele nu este tehnică: ține de întrebarea la care se răspunde și de momentul în care se pune.

**Tabelul 6.16.** Tipurile de testare genetică, după scop.

| Tip de testare        | Întrebarea la care răspunde                 | Context tipic                                  |
|-----------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
| diagnostică           | boala prezentă are cauză genetică?          | pacient simptomatic                            |
| predictivă            | care este riscul de a dezvolta boala?       | persoană sănătoasă, cu risc familial           |
| presimptomatică       | boala, practic sigură, când va apărea?      | penetranță foarte mare: boala Huntington       |
| de purtător           | pot transmite o alelă patogenă?             | cuplu care planifică o sarcină                 |
| prenatală             | fătul este afectat?                         | sarcină cu risc crescut                        |
| preimplantatorie      | care embrion nu poartă varianta?            | fertilizare <i>in vitro</i> , cu risc cunoscut |
| neonatală (screening) | există o boală tratabilă, fără simptome?    | toți nou-născuții, în programul național       |
| farmacogenetică       | cum va răspunde pacientul la un medicament? | înaintea unui tratament cu risc                |

Testarea **prenatală** se împarte în neinvazivă și invazivă. Cea **neinvazivă** analizează ADN-ul fetal liber circulant din sângele matern; este lipsită de risc, dar rămâne un test de triaj, ale cărui rezultate pozitive se confirmă prin metodă invazivă. Cea **invazivă** presupune prelevarea de material fetal: **amniocenteza**, extragerea de lichid amniotic, și **biopsia de vilozități coriale**, posibilă mai devreme; ambele comportă un risc mic de pierdere a sarcinii și se fac numai pe indicație și după consiliere. **Screeningul nou-născutului** se adresează tuturor și urmărește boli cu tratament eficient început precoce — fenilcetonuria și hipotiroidismul congenital.

**Tabelul 6.17.** Tehnicile de laborator și ce detectează fiecare.

| Tehnică                               | Ce analizează                              | Ce detectează                         |
|---------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| cariotipare                           | cromozomii în metafază                     | anomalii numerice și structurale mari |
| hibridare fluorescentă <i>in situ</i> | o regiune cromozomială marcată fluorescent | microdeleții și rearanjări țintite    |
| analiză cromozomială prin microarray  | dozajul genomului                          | deleții și duplicări submicroscopice  |
| reacția de polimerizare în lanț       | amplificarea unei secvențe țintă           | prezența unei secvențe cunoscute      |
| secvențiere Sanger                    | o genă sau un exon, citit bază cu bază     | confirmarea unei variante punctiforme |
| secvențiere de generație următoare    | mii de secvențe în paralel                 | paneluri de gene, exom, genom         |

Alegerea tehnicii urmează o logică simplă: cu cât modificarea căutată este mai mare, cu atât metoda este mai grosieră. Cariotiparea vede un cromozom în plus, dar nu o literă schimbată; secvențierea Sanger vede litera, dar nu cromozomul. Secvențierea de generație următoare permite analiza a sute de gene deodată — de aici și problema etică a secțiunii următoare: cu cât se citește mai mult, cu atât se găsește mai mult decât s-a căutat.

## 6.14 Consilierea genetică și etica informației genetice

**Consilierea genetică** este procesul prin care o persoană sau o familie primește informația necesară pentru a înțelege natura unei afecțiuni genetice, riscul de transmitere și opțiunile disponibile, într-un cadru care permite o decizie proprie. Ea nu este o formalitate atașată testului, ci condiția lui: în testarea predictivă și presimptomatică, consilierea precede testul, îl urmează și adesea îl amână deliberat. Exigența vine din natura informației genetice: este **permanentă**, fiindcă rezultatul nu poate fi retras; **familială**, fiindcă privește rude care nu au cerut nimic; **predictivă**,

fiindcă poate anunța o boală inexistentă încă și uneori fără tratament; și poate deveni **stigmatizantă** în afara medicinei.

Tabelul 6.18. Principiile etice ale testării genetice.

| Principiu                            | Ce presupune în practică                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| consimțământ informat                | explicarea prealabilă a scopului, a limitelor și a consecințelor                     |
| confidențialitate                    | rezultatul aparține persoanei testate, nu familiei, angajatorului sau asigurătorului |
| dreptul de a nu ști                  | persoana poate refuza cunoașterea rezultatului, integral sau parțial                 |
| autonomia deciziei                   | consilierea informează, nu direcționează alegerea                                    |
| protecția minorului                  | testarea predictivă pentru boli ale adultului se amână până la vârsta deciziei       |
| gestionarea rezultatelor incidentale | se stabilește dinainte ce se comunică în afara întrebării inițiale                   |

Ultimele două rânduri concentrează dificultățile actuale. **Rezultatele incidentale**, numite și secundare, sunt descoperirile fără legătură cu motivul testării: se caută explicația unei boli neurologice și se găsește o variantă care predispune la un cancer; posibilitatea lor se discută înaintea testului. **Dreptul de a nu ști** este corolarul autonomiei: a refuza informația este la fel de legitim ca a o cere. Farmacistul nu comunică și nu interpretează rezultate, dar păstrează confidențialitatea informației aflate întâmplător dintr-un document, răspunde la întrebări despre medicamentele implicate și îndrumă spre serviciul de genetică medicală.

## 6.15 Farmacogenetica și farmacogenomica: fenotipurile metabolizatorului

Deosebirea dintre cele două discipline este una de scară. **Farmacogenetica** studiază efectul variantelor dintr-o singură genă — a unei enzime, a unui transportor sau a unui receptor — asupra răspunsului la un medicament; **farmacogenomica**, aceeași problemă la scara genomului. Termenii se folosesc adesea unul în locul celuilalt, iar ceea ce contează este noțiunea comună: **variabilitatea interindividuală a răspunsului la medicament**. Ea are multe surse — vârsta, greutatea, funcția renală și hepatică, interacțiunile, aderența —, dar componenta genetică explică diferențele rămase după ce toate celelalte au fost luate în calcul, și se vede cel mai clar la **citocromii P450** (vezi capitolul 1). Mecanismul este același ca la o interacțiune — activitatea enzimei crește sau scade —, dar acolo cauza este o altă substanță și efectul este reversibil, pe când la polimorfism cauza este genotipul, iar efectul, permanent.

Tabelul 6.19. Fenotipurile metabolizatorului și semnificația lor.

| Fenotip                         | Activitate enzimatică     | Medicament activ ca atare                     | Promedicament                               |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| metabolizator lent              | absentă sau foarte redusă | concentrație mare, risc de toxicitate         | activare insuficientă, lipsă de eficacitate |
| metabolizator intermediar       | redușă                    | concentrație crescută                         | activare redusă                             |
| metabolizator normal (extensiv) | obișnuită                 | răspunsul așteptat la doza uzuală             | răspunsul așteptat                          |
| metabolizator rapid             | ușor crescută             | concentrație scăzută                          | activare crescută                           |
| metabolizator ultrarapid        | mult crescută             | concentrație scăzută, risc de eșec terapeutic | activare excesivă, risc de toxicitate       |

Ultimele două coloane explică singura sursă reală de confuzie a domeniului. Pentru un medicament activ ca atare, metabolizarea înseamnă eliminare: metabolizatorul lent acumulează, cel ultrarapid rămâne sub nivelul efice. Pentru un **promedicament**, activ abia după metabolizare (vezi capitolul 1), relația se inversează. Codeina, clopidogrelul și tamoxifenul sunt promedicamente, de aceea consecințele lor farmacogenetice par, la prima vedere, „pe dos”.

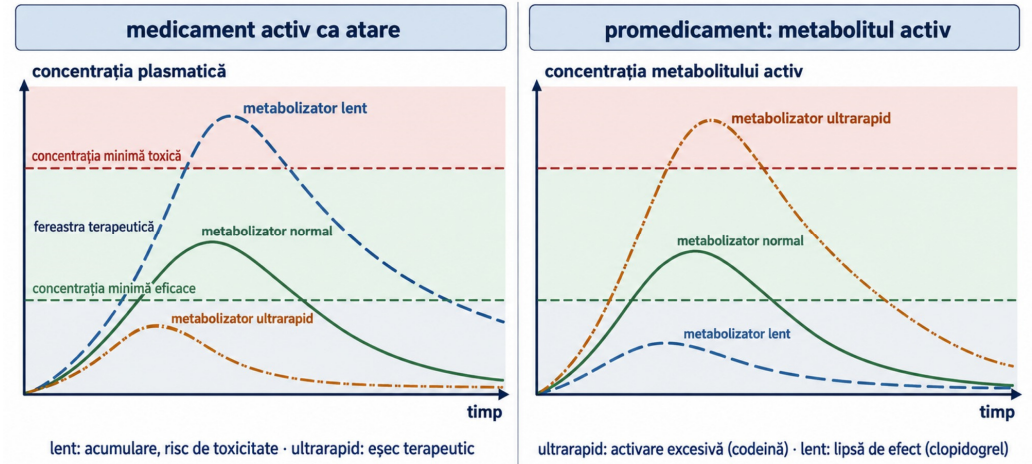


Figura 6.3. Fenotipurile metabolizatorului și efectul lor asupra concentrației plasmatice, la un medicament activ ca atare și la un promedicament.

## 6.16 Asocierile farmacogenetice cu consecință la eliberare

Numărul asocierilor descrise în literatură este mare, dar numai o parte au consecință practică demonstrată și apar în documentele medicamentului. Tabelul următor le reunește pe cele ale citocromilor P450.

**Tabelul 6.20.** Asocieri farmacogenetice care implică citocromii P450.

| Enzimă           | Medicamente                                                       | Consecința fenotipului extrem                                                                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP2D6           | codeină, tramadol                                                 | ultrarapid: metabolit activ în exces (morfină, respectiv O-desmetiltramadol), cu deprimare respiratorie; lent: fără analgezie |
| CYP2D6           | tamoxifen                                                         | lent: formare redusă a metabolitului activ; se evită inhibitorii puternici ai enzimei                                         |
| CYP2C19          | clopidogrel                                                       | lent: activare insuficientă, cu efect antiagregant redus                                                                      |
| CYP2C19          | omeprazol, pantoprazol și ceilalți inhibitori de pompă de protoni | lent: expunere mai mare; ultrarapid: expunere redusă                                                                          |
| CYP2C19          | voriconazol                                                       | lent: concentrații mari, cu risc de toxicitate; ultrarapid: concentrații subterapeutice                                       |
| CYP2C9 și VKORC1 | warfarină, acenocumarol                                           | necesar de doză mult mai mic la unele genotipuri, cu risc hemoragic                                                           |

Ultimul rând arată două gene acționând împreună: **CYP2C9** determină viteza de eliminare a anticoagulantului, iar **VKORC1** codifică ținta lui, enzima care regenerează vitamina K (vezi Volumul III, capitolul 5). Un pacient cu variante în ambele are nevoie de o doză mult mai mică — explicația genetică a unui fapt cunoscut empiric: la antivitaminile K doza se stabilește prin titrare, nu se deduce din greutate și vârstă.

#### **SEMNAL DE SIGURANȚĂ** Codeina, tramadolul și metabolizatorul ultrarapid CYP2D6

Codeina este un promedicament: efectul analgezic aparține morfinei rezultate prin acțiunea CYP2D6. La metabolizatorul ultrarapid conversia este masivă, iar concentrația de morfină atinge valori toxice la doze obișnuite, cu somnolență profundă și deprimare respiratorie. De aceea codeina este contraindicată la copiii sub 12 ani, este contraindicată, până la 18 ani, după amigdalectomie sau adenoidectomie efectuată pentru apnee obstructivă și este contraindicată în timpul alăptării — morfina trece în laptele matern — și la metabolizatorul ultrarapid cunoscut. Restricții asemănătoare privesc tramadolul, al cărui metabolit activ se formează pe aceeași cale. La capătul opus, metabolizatorul lent nu obține analgezie, iar absența efectului nu se corectează prin creșterea dozei.

Alte asocieri nu privesc citocromii. Ele au în comun faptul că fenotipul extrem nu produce o simplă ineficacitate, ci o reacție adversă gravă și previzibilă.

**Tabelul 6.21.** Asocieri farmacogenetice în afara citocromilor P450.

| Genă sau enzimă                               | Medicamente                                                                | Consecință și conduită                                                    |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| TPMT, NUDT15                                  | azatioprină,<br>mercaptopurină                                             | mielosupresie severă; doza se adaptează genotipului                       |
| DPYD                                          | fluorouracil,<br>capecitabină                                              | toxicitate severă la deficit enzimatic; evaluare înaintea inițierii       |
| UGT1A1                                        | irinotecan                                                                 | glucuronoconjugare redusă, cu neutropenie și diaree severe                |
| HLA-B*57:01                                   | abacavir                                                                   | hipersensibilitate; testarea precede obligatoriu prima doză               |
| HLA-B*15:02                                   | carbamazepină                                                              | sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (origine asiatică) |
| HLA-A*31:01                                   | carbamazepină                                                              | hipersensibilitate, inclusiv erupție cu eozinofilie și simptome sistemice |
| G6PD                                          | primachină,<br>rasburicază,<br>sulfonamide,<br>nitrofurantoină,<br>dapsonă | hemoliză acută la cel cu deficit enzimatic                                |
| butirilcolinesterază<br>(pseudocolinesterază) | suxametoniū,<br>mivacuriu                                                  | apnee prelungită după anestezie                                           |

Trei observații se desprind. Alelele HLA se scriu după o convenție proprie — litera locusului, un asterisc și două grupuri de cifre despărțite prin două puncte: *HLA-B\*57:01* se citește „locusul B, grupul de alele 57, alela 01”, iar scrierea fără cifrele finale este imprecisă. În Uniunea Europeană, evaluarea dihidropirimidin-dehidrogenazei este recomandată înaintea fluoropirimidinelor, iar testarea *HLA-B\*57:01* precede obligatoriu prima doză de abacavir. În fine, deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, X-linkat și frecvent în bazinul mediteranean, este cel mai răspândit dintre toate, iar lista substanțelor de evitat trebuie cunoscută în oficiu.

#### **CASETA FARMACISTULUI** Ce facem cu o informație farmacogenetică din documentele pacientului

Un rezultat farmacogenetic ajunge la farmacie sub forme diferite: o mențiune într-o scrisoare medicală, un card purtat de pacient, o observație pe rețetă. Conduita are patru pași. Se citește exact ce spune: gena, alelele, fenotipul dedus. Se verifică dacă vreun medicament eliberat figurează în asocierile cunoscute. Dacă da, se consultă secțiunile de contraindicații, atenționări și proprietăți farmacocinetice ale rezumatului caracteristicilor produsului. În fine, se semnalează prescriptorului, nu pacientului, orice neconcordanță. Farmacistul nu modifică doza și nu interpretează rezultatul; el face legătura dintre o informație pe care medicul poate să nu o fi văzut și medicamentul care tocmai se eliberează.

## 6.17 Markerii țintei terapeutice, terapia țintită și medicina de precizie

Toate exemplele de până acum priveau genotipul pacientului. Există însă o a doua categorie de informație genetică: cea care descrie nu pacientul, ci **tumora** lui. Variantele somatice determină dacă tumora răspunde la anumite tratamente, iar identificarea lor a devenit condiția prescrierii unor clase întregi de medicamente.

**Tabelul 6.22.** Markerii ai țintei terapeutice folosiți în alegerea tratamentului oncologic.

| Marker       | Ce indică                                                | Clasa terapeutică asociată                          |
|--------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| HER2         | supraexpresia receptorului, în cancerul mamar și gastric | trastuzumab, pertuzumab                             |
| EGFR         | variante activatoare, în cancerul pulmonar               | gefitinib, erlotinib, osimertinib                   |
| KRAS         | variantă activatoare în aval de EGFR                     | prezența ei anulează efectul anticorpilor anti-EGFR |
| BRAF         | variante V600, în melanom și în alte tumori              | vemurafenib, dabrafenib, trametinib                 |
| ALK          | rearanjare a genei, în cancerul pulmonar                 | crizotinib, alectinib                               |
| BRCA1, BRCA2 | deficit de reparare a ADN-ului                           | inhibitori de PARP: olaparib, niraparib             |
| PD-L1        | expresia proteinei pe celula tumorală                    | pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab              |

Rândul referitor la KRAS ilustrează o logică ce se repetă: markerul nu indică întotdeauna un medicament de administrat, ci poate indica unul de evitat. EGFR și KRAS sunt pe aceeași cale de semnalizare, KRAS în aval; dacă acesta este activat permanent, blocarea receptorului din amonte nu mai schimbă nimic.

Testul care condiționează utilizarea unui medicament se numește **testare însoțitoare** (internațional, *companion diagnostic*): validat împreună cu medicamentul și prevăzut în indicația autorizată. Practica poartă numele de **medicină de precizie**, iar medicamentele astfel selectate, pe cel de **terapie țintită**, prin opoziție cu chimioterapia citotoxică clasică. Terapia țintită nu înseamnă absența toxicității: efectele adverse au un profil propriu — cutanat pentru inhibitorii de EGFR, cardiac pentru anticorpul anti-HER2. Segmentele finale ale denumirilor comune internaționale anunță clasa (vezi Volumul I, capitolul 3): *-nib* pentru inhibitorii de kinază, *-mab* pentru anticorpul monoclonal, *-parib* și *-ciclib* pentru subclase precise.

## 6.18 Biotehnologia, terapiile avansate și rolul farmacistului

Ultimul grup de termeni privește medicamentele obținute prin mijloace ale biologiei moleculare. **Proteinele recombinante** sunt proteine umane produse de celule modificate genetic: insulina, hormonul de creștere, eritropoietina, factorii de coagulare.

**Anticorpii monoclonali**, cu sistemul de denumire din Volumul I, capitolul 3, constituie clasa cea mai numeroasă. **Biosimilarele**, definite în capitolul 1, sunt medicamente biologice foarte asemănătoare cu unul de referință, iar consecința practică este că nu se substituie automat în oficiină.

**Tabelul 6.23.** Medicamentele pentru terapii avansate și alte platforme moderne.

| Categorie                                 | În ce constă                                                      | Exemplu de utilizare           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| terapie genică                            | introducerea sau corectarea unei secvențe în celulele pacientului | boli monogenice rare           |
| terapie celulară somatică                 | celule modificate sau selecționate, date ca medicament            | terapie regenerativă           |
| inginerie tisulară                        | țesut obținut <i>in vitro</i> , destinat regenerării              | leziuni cartilaginoase, arsuri |
| celule CAR-T                              | limfocite T modificate să exprime un receptor antigenic himeric   | hemopatii maligne refractare   |
| ARN mesager terapeutic                    | mesajul introdus direct, pentru ca celula să producă proteina     | vaccinurile cu ARN mesager     |
| ARN interferent, oligonucleotide antisens | secvențe scurte care modulează expresia unei gene                 | amiloidoze ereditare           |
| editare genomică                          | modificarea precisă a secvenței, prin sisteme CRISPR-Cas9         | hemoglobinopatii severe        |

Primele trei rânduri constituie categoria **medicamentelor pentru terapii avansate**, definită prin reglementare europeană, la care se adaugă produsele combinate. Ultimele trei privesc Figura 6.1, pentru că acționează la niveluri diferite ale aceluiași traseu: oligonucleotidele și ARN-ul interferent asupra mesajului, ARN-ul mesager terapeutic furnizând chiar mesajul, editarea genomică modificând sursa. **CRISPR-Cas9** este un sistem bacterian preluat ca instrument de laborator, care permite tăierea ADN-ului într-un punct ales; primele medicamente bazate pe el au fost autorizate, în indicații restrânse. Cadrul etic și de reglementare deosebește editarea celulelor somatice, admisă în condiții stricte, de modificarea liniei germinale, care s-ar transmite descendenților și nu este acceptată în practica medicală.

Multe dintre aceste medicamente se adresează **bolilor rare**. În Uniunea Europeană o boală este rară dacă afectează cel mult o persoană din două mii, iar medicamentul destinat ei poate primi statutul de **medicament orfan** — de la grecescul *orphanos*: produsul care nu și-ar găsi un dezvoltator în condiții obișnuite de piață.

**CASETA FARMACISTULUI** Consilierea la terapiile biologice: păstrare, administrare, aderență

Medicamentele biologice ridică probleme practice pe care formele orale nu le au. Păstrarea la frigider, între 2 °C și 8 °C, fără congelare și ferit de lumină, este regula; întreruperea lanțului de frig se semnalează, nu se ignoră. Stiloul injector sau seringă preumplută se scot din frigider cu o jumătate de oră înainte și nu se agită, iar locurile de injectare se rotează. Aderența cere o discuție separată: tratamentele sunt de lungă durată, iar ameliorarea simptomelor îi determină pe unii pacienți să le rărească. Orice semn de infecție apărut sub tratament biologic se raportează medicului, pentru că imunosupresia îi estompează manifestările.

Rolul farmacistului în fața informației genetice se delimitează prin ceea ce face și prin ceea ce nu face. **Face:** recunoaște o informație farmacogenetică într-un document al pacientului; verifică avertismentele și recomandările de doză din rezumatul caracteristicilor produsului; consiliază privind păstrarea, administrarea și aderența la terapiile biologice; păstrează confidențialitatea informației genetice ca pe a oricărei date de sănătate; îndrumă spre consiliere genetică pacientul cu o problemă de risc familial; raportează reacțiile adverse cu posibil substrat farmacogenetic. **Nu face:** nu interpretează și nu comunică un rezultat genetic; nu stabilește un fenotip pe baza istoricului familial; nu modifică doza prescrisă; nu recomandă teste genetice oferite direct consumatorului. Ultima rezervă merită explicată: testele vândute direct publicului au calitate analitică variabilă, acoperă un număr limitat de variante, oferă interpretări fără context clinic și nu sunt însoțite de consiliere, iar un rezultat „liniștitor” poate întârzia o investigație necesară. Răspunsul dat în oficiu nu este o dezaprobare, ci o trimitere către medicul de familie și serviciul de genetică medicală.

O ultimă notă privește vocabularul folosit cu pacientul. Expresiile „genă defectă” și „defect genetic” se evită astăzi, din două motive. Primul este de exactitate: o variantă nu este un defect de fabricație, ci o deosebire față de o secvență de referință, care poate fi dezavantajoasă într-un context și neutră în altul. Al doilea este de respect: „aveți o genă defectă” mută boala în identitatea persoanei. Formulările descriptive — „o formă a genei care modifică felul în care organismul prelucrează acest medicament” — sunt și mai exacte.

## 6.19 Etimologie și note de limbă

Vocabularul geneticii s-a construit din elemente grecești și latinești, cu deosebirea că formarea lui este recentă și deci vizibilă: majoritatea acestor cuvinte au fost create în ultimele două secole, de autori care știau exact ce compun.

Rădăcina centrală este grecescul *genos*, „naștere, neam”, înrudit cu verbul *gignesthai*, „a se naște”: din ea provin *genă*, *genetică*, *genotip*, *genom*, *geneză* și sufixele *-genic* și *-*

geneză. *Chroma*, „culoare”, explică *cromozomul* — literal „corp colorat”, denumire primită pentru afinitatea structurii față de coloranți, nu pentru vreo culoare proprie. *Karyon*, „sâmbure, miez de nucă”, a fost ales pentru nucleul celulei, de unde *cariotip* („tiparul nucleului”) și *cariotecă* („cutia nucleului”, din *thēkē*, „cutie”). *Soma*, „corp”, dă -*som* în *cromozom*, *ribozom*, *lizozom* și *autozom*. *Telos*, „capăt”, și *kentron*, „centru”, se combină cu *meros*, „parte”, în *telomer* și *centromer*; același *meros* dă *polimer* și *dimer*. *Phainein*, „a apărea”, explică *fenotipul*. *Zygotos*, „înjugat”, este imaginea celor doi gameți uniți și, prin extensie, a celor două alele: de aici *zigot*, *homozigot*, *heterozigot*. *Haploos*, „simplu”, și *diploos*, „dublu”, dau *haploid* și *diploid*. Latinescul *mutare* dă *mutație* și *mutagen*, *allos* („altul”) dă *alelă*, iar *locus* este cuvântul latinesc pentru „loc”. *Idios*, „propriu”, stă la baza lui *idiopatic*, explicat în Volumul I, capitolul 5, și a lui *idiosincrazie*; *epi-*, „deasupra”, dă *epigenetică*; iar *orphanos*, „orfan”, a produs sintagma *medicament orfan*, printr-o metaforă transparentă.

O notă de limbă încheie capitolul. În română se scrie **cromozom**, cu *z*, nu „cromosom”; forma cu *s*, influențată de grafia franceză, nu este cea normată. Se scrie **acid dezoxiribonucleic**, prescurtat ADN, nu „deoxiribonucleic”; cu *z* se scriu și **zigot**, **homozigot**, **heterozigot**, după modelul grecescului *zygotos*; iar **cariotip**, **cariotipare** și **cariotecă** au grafie adaptată, nu „karyotip”. Regula este cea enunțată în Volumul II, capitolul 1, pentru *cheratină*: grafia adaptată la limba română este forma de referință, iar cea internațională se păstrează numai în denumirile neadaptate.

## 6.20 Rezumatul capitolului

Vocabularul geneticii medicale se construiește pe un număr mic de rădăcini — *gen/o* și *genet/o*, *crom/o* și *cromat/o*, *cario-* și *nucle/o*, *som/o* și -*som*, *fen/o*, *zig/o*, *tel/o*, *centr/o* și -*mer* — combinate cu prefixele *mono-*, *poli-*, *homo-*, *hetero-*, *trans-* și *epi-* și cu sufixele -*tip*, -*ploidie*, -*genic* și -*geneză*.

Structura explică terapia. Gena, cu exonii, intronii și promotorul ei, se transcrie în ARN mesager și se traduce în proteină, iar cele trei etape sunt punctele în care intervin terapiile moderne. Nomenclatura actuală preferă termenul neutru *variantă* celui de *mutație* și separă natura modificării de efectul ei, exprimat prin cele cinci clase de patogenitate; modurile de transmitere se recunosc în arborele genealogic, cu vocabularul care merge de la proband la riscul de recurență.

Partea cu cea mai directă aplicare în farmacie este farmacogenetica. Fenotipurile metabolizatorului explică de ce aceeași doză produce efecte diferite, cu inversarea logicii la promedicamente. CYP2D6, CYP2C19, perechea CYP2C9 și VKORC1, TPMT și NUDT15, DPYD, UGT1A1, alelele HLA, G6PD și butirilcolinesteraza constituie lista scurtă pe care merită să o știți, iar HER2, EGFR, KRAS, BRAF, ALK, BRCA1, BRCA2 și PD-L1 pe cea a terapiei țintite.

Mesajele de siguranță sunt trei: codeina — și, cu restricții asemănătoare, tramadolul — este contraindicată la copilul mic, în timpul alăptării și la metabolizatorul ultrarapid CYP2D6; testarea HLA-B\*57:01 precede prima doză de abacavir, iar evaluarea dihidropirimidin-dehidrogenazei, tratamentul cu fluoropirimidine; o variantă cu semnificație incertă nu fundamentează nicio decizie. Farmacistul recunoaște, verifică, consiliază și îndrumă, dar nu interpretează un rezultat genetic și nu recomandă teste oferite direct consumatorului.

Aici se încheie drumul început în Volumul I. Firul a fost unul singur, de la prima pagină până la ultima: termenul medical este un mecanism care se poate demonta. Rădăcina spune despre ce este vorba, sufixul, ce se întâmplă, prefixul, cât, unde sau în ce fel. Volumul I a predat piesele, Volumele II și III le-au aplicat sistem cu sistem, iar volumul de față le-a dus în domeniul propriu al profesiei: medicamentul, prescripția, doza toxică, nutriția și suplimentele, agenții infecțioși și, în cele din urmă, informația ereditară. Capitolul de față a fost proba cea mai bună a metodei, pentru că vocabularul lui este cel mai nou din lucrare și totuși s-a lăsat descompus cu aceleași unelte: cine cunoaște *genos*, *soma*, *meros* și *phainein* citește *farmacogenomică*, *telomer* și *fenotip* fără să le fi învățat vreodată. Nu ați primit un dicționar, ci un set de piese și regulile după care se îmbină — iar setul funcționează și pe termeni care nu existau când aceste rânduri au fost scrise.

Pentru farmacist, metoda nu rămâne însă o chestiune de vocabular. Un fenotip citit greșit, un avertisment farmacogenetic trecut cu vederea într-un rezumat al caracteristicilor produsului, o codeină eliberată unei mame care alăptează, un rezultat cu semnificație incertă luat drept diagnostic — toate au consecințe care se măsoară în pacienți. Descifrarea corectă a termenului este, la capătul celor patru volume, exact ceea ce s-a anunțat la început: o măsură de siguranță a pacientului.

## Glosar — termeni esențiali ai capitolului

Tabelul 6.24. Glosarul capitolului.

| Termen              | Definiție                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| alelă               | una dintre formele alternative ale unei gene într-un locus dat                     |
| cariotip            | garnitura cromozomială a unui individ, ordonată și numerotată                      |
| consiliere genetică | proces de informare și sprijin care precede și urmează testarea genetică           |
| cromozom            | structură de ADN și proteine, vizibilă în timpul diviziunii celulare               |
| epigenetică         | studiul modificărilor de expresie a genelor care nu schimbă secvența               |
| exom                | totalitatea secvențelor exonice, care codifică proteinele                          |
| farmacogenetică     | studiul influenței variantelor unei gene asupra răspunsului la un medicament       |
| farmacogenomică     | studiul determinantilor genetici ai răspunsului la medicamente, la scara genomului |
| fenotip             | ansamblul caracterelor observabile ale unui individ                                |
| genom               | totalitatea materialului genetic al unui individ                                   |
| genotip             | ansamblul alelelor purtate de un individ                                           |
| haplotip            | grup de variante vecine, moștenite împreună                                        |
| heterozigot         | care are două alele diferite în același locus                                      |
| locus               | poziția fixă a unei gene pe un cromozom                                            |
| medicament orfan    | medicament destinat unei boli rare, cu statut special de autorizare                |
| metabolizator lent  | persoană cu activitate absentă sau foarte redusă a unei enzime de metabolizare     |
| penetranță          | proporția purtătorilor unei variante care manifestă boala                          |
| polimorfism         | variantă a unei secvențe, frecventă în populație                                   |
| testare însoțitoare | test validat împreună cu un medicament și necesar utilizării lui                   |
| variantă patogenă   | variantă cu rol cauzal în boală considerat stabilit                                |

## Întrebări de aprofundare

Întrebările 1–3 au un singur răspuns corect. Întrebările 4–15 au între 2 și 4 răspunsuri corecte din cele cinci variante. Cheia se află la finalul capitolului.

1. Forma de combinare *cario*- trimite la:

- a) culoare
- b) corp
- c) capăt
- d) parte
- e) nucleul celulei

2. Individul care are două alele identice în același locus este:
- a) homozigot
  - b) heterozigot
  - c) hemizigot
  - d) haploid
  - e) poliploid
3. Metabolizatorul ultrarapid CYP2D6 tratat cu codeină este expus la:
- a) lipsa completă a efectului analgezic
  - b) hemoliză acută
  - c) mielosupresie
  - d) toxicitate opioidă prin formare excesivă de morfină
  - e) creșterea riscului hemoragic
4. Care dintre următoarele perechi formă de combinare — sens sunt corecte?
- a) *centr/o* — „culoare”
  - b) *zig/o* — „nucleu”
  - c) *tel/o* — „capăt”
  - d) *morf/o* — „mișcare”
  - e) *fen/o* — „a apărea”
5. Despre exoni și introni sunt corecte afirmațiile:
- a) intronii codifică întotdeauna proteine
  - b) exonii sunt secvențele păstrate în ARN mesagerul matur
  - c) intronii sunt îndepărtați prin matisare
  - d) exomul reunește secvențele exonice
  - e) matisarea alternativă dă mai multe proteine dintr-o singură genă
6. Sunt boli cu transmitere autozomal recesivă:
- a) boala Huntington
  - b) fibroza chistică
  - c) hipercolesterolemia familială
  - d) fenilcetonuria
  - e) hemocromatoza ereditară
7. Despre transmiterea X-linkată recesivă sunt corecte afirmațiile:
- a) băieții afectați moștenesc alela de la mama purtătoare
  - b) tatăl afectat transmite boala tuturor fiilor
  - c) transmiterea se face exclusiv pe linie paternă
  - d) fiicele unui tată afectat sunt purtătoare
  - e) hemofilia A și distrofia Duchenne se transmit astfel

**8. Clasificarea actuală a variantelor cuprinde clasele:**

- a) „variantă dominantă”
- b) „variantă letală”
- c) „variantă obligatoriu *de novo*”
- d) „variantă probabil patogenă”
- e) „variantă cu semnificație incertă”

**9. Despre evaluarea DPYD înaintea tratamentului cu fluoropirimidine sunt corecte afirmațiile:**

- a) vizează activitatea dihidropirimidin-dehidrogenazei
- b) previne toxicitatea severă a fluorouracilului și a capecitabinei
- c) este recomandată în Uniunea Europeană înaintea inițierii
- d) rezultatul influențează exclusiv durata perfuziei
- e) deficitul impune reducerea dozei sau altă schemă

**10. Sunt asocieri farmacogenetice corecte:**

- a) HLA-B\*57:01 — abacavir
- b) UGT1A1 — clopidogrel
- c) TPMT și NUDT15 — azatioprină și mercaptopurină
- d) CYP2C9 — irinotecan
- e) VKORC1 — warfarină și acenocumarol

**11. Despre deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sunt corecte afirmațiile:**

- a) se transmite X-linkat
- b) expune la hemoliză acută
- c) se manifestă prin mielosupresie tardivă
- d) primachina și rasburicaza sunt declanșatoare recunoscute
- e) sulfonamidele și nitrofurantoina se evită

**12. Despre consilierea genetică sunt corecte afirmațiile:**

- a) farmacistul interpretează rezultatul unui test genomic
- b) se rezumă la comunicarea unui procent de risc
- c) precede și urmează testarea genetică predictivă
- d) include dreptul pacientului de a nu ști rezultatul
- e) exclude discuția despre rudele pacientului

**13. Sunt markeri ai țintei terapeutice folosiți în alegerea unui tratament oncologic:**

- a) CYP2C19
- b) HER2
- c) EGFR
- d) VKORC1
- e) BRAF

**14. Despre terapiile avansate și medicamentele biologice sunt corecte afirmațiile:**

- a) terapiile avansate cuprind terapia genică, terapia celulară și ingineria tisulară
- b) celulele CAR-T sunt limfocite T modificate genetic
- c) se eliberează fără condiții speciale, ca orice medicament
- d) unele impun condiții stricte de păstrare și un circuit dedicat
- e) biosimilarul nu se substituie automat în farmacie

**15. La eliberarea unui medicament cu avertisment farmacogenetic, farmacistul:**

- a) recomandă un test genetic oferit direct consumatorului
- b) verifică mențiunile din rezumatul caracteristicilor produsului
- c) stabilește genotipul pe baza istoricului familial
- d) semnalează prescriptorului informația din documentele pacientului
- e) modifică doza prescrisă după fenotipul presupus

**Bibliografie**

- Chabner D.E. *The Language of Medicine*. Ediția a 13-a. Elsevier, 2023.
- Gylys B.A., Wedding M.E. *Medical Terminology Systems: A Body Systems Approach*. Ediția a 8-a (actualizată). F.A. Davis, 2023.
- Cohn R.D., Scherer S.W., Hamosh A. (ed.). *Thompson & Thompson Genetics and Genomics in Medicine*. Ediția a 9-a. Elsevier, 2023.
- Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Ediția a 10-a. Elsevier, 2020.
- Brunton L.L., Knollmann B.C. (ed.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ediția a 14-a. McGraw Hill, 2022.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. *CPIC Guidelines for Gene–Drug Pairs*.
- Agenția Europeană a Medicamentului. *EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine*. 2020.
- Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. *Rezumatul caracteristicilor produsului — baza de date publică a medicamentelor autorizate*.

## Cheia răspunsurilor — Capitolul 6

**Întrebări cu răspuns unic (1–3):** 1. e 2. a 3. d

**Întrebări cu răspuns multiplu (4–15):**

- 4. c, e
- 5. b, c, d, e
- 6. b, d, e
- 7. a, d, e
- 8. d, e
- 9. a, b, c, e
- 10. a, c, e
- 11. a, b, d, e
- 12. c, d
- 13. b, c, e
- 14. a, b, d, e
- 15. b, d

ISBN 978-606-786-645-2 (*General*)  
978-606-786-649-0 (*Vol. IV*)

