

FARMACOTOXICOLOGIE

- Farmacotoxicologia studiază efectele (reacțiile) adverse produse de medicamente precum și patologia medicamentoasă (patologia iatrogenă).
- **Reacțiile adverse (definiția OMS): sunt reacțiile nedorite, dăunătoare, care apar la doze eficace terapeutice.**

Factorii de risc implicați în apariția efectelor adverse postmedicamentoase:

I. Factori legați de bolnav:

1. *Vârsta bolnavului* – vârstele extreme (copii < 3 ani, bătrânii > 65 ani) reprezintă categoriile de pacienți cele mai expuse la apariția efectelor adverse deoarece:
 - la copilul mic este prezentă o imaturitate a echipamentului enzimatic hepatic
 - la vârstnici apar asocieri de factori care explică incidența crescută a reacțiilor adverse: modificări de ordin farmacocinetic, existența unei polipatologii care implică o polimedicație, complianță scăzută la tratament prin tulburări de memorie, tulburări de comportament, responsabile de erori în dozaj

2. *Constituția genetică a pacientului* este legată de capacitatea de metabolizare a unor medicamente ex: viteza de acetilare a izoniazidei datorată deficitului enzimatic de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza.

3. *Stări fiziologice particulare: sarcina*

- Administrarea unor medicamente în cursul sarcinii poate duce la apariția de malformații congenitale la nou-născut. Aceste medicamente se numesc teratogene.

4. Existența unor afecțiuni patologice asociate

- starea de denutriție (lipsă de aport alimentar) – produce hipoalbuminemie, cu creșterea fracției libere de med. în sânge
- prezența IH sau IR – creează condiții pentru acumularea med. în organism și crește astfel riscul toxicității acestora

II. Factorii legați de medicamente:

- numărul de med. prescrise aceluiași bolnav: se consideră că o rețetă medicală care conține mai mult de 4 medicamente reprezintă o rețetă cu risc pentru un bolnav
- doza și durata tratamentului: cu cât doza și durata de tratament sunt mai mari cu atât riscul de apariție a efectelor adverse, a toxicității M, este mai mare. Dozele mari pe durate scurte de timp au risc scăzut de reacții adverse.
- Calea de administrare: injectarea i.v. datorită instalării rapide a efectului poate expune bolnavul la accidente severe; după aplicarea cutanată a unor antibiotice există risc de apariție a alergodermiilor

III. Factori legați de mediu

- Profesia pacientului: conducătorii auto sau cei care prestează munci la înălțime necesită oprirea temporară a activității atunci când se află sub tratamente cu sedative, hipnotice, antihistaminice H1 de primă generație, care creează somnolență și cresc riscul de accidente
- Alimentația pacientului: sucul de grapefruit inhibă metabolizarea multor medicamente: nifedipina, felodipina, midazolam, crescând riscul de efecte adverse
- Consumul de alcool: asociat celui cu medicamente cu tropism cerebral (antidepresive, sedative, hipnotice) trebuie evitat pe toată durata tratamentului deoarece alcoolul potențează acțiunea deprimantă centrală a acestora rezultând o serie de efecte adverse, nedorite ale lor.
- Condițiile meteorologice: radiațiile ultraviolete solare pot declanșa reacții fototoxice/fotoalergice la pacienții aflați sub diferite tratamente: cu amiodarona, fluorochinolone
- Mediul socio-cultural: publicitatea exagerată a unui medicament îl poate transforma pe acesta în medicamentul ideal, chiar dacă există și alte alternative la fel de eficiente.

Clasificarea reacțiilor adverse produse de medicamente

a) **După gravitatea lor:**

- - reacții adverse minore: erupții cutanate (nu necesită spitalizare)
- - reacții adverse moderate: hemoragii sub tratament cu anticoagulante (necesită spitalizare)
- - reacții adverse grave: edemul glotic (necesită terapie intensivă)
- - reacții adverse mortale: șocul anafilactic

b) După mecanismul de producere:

- reacții adverse de tip alergic;
- reacții adverse de tip toxic;
- reacții adverse de tip idiosincrazic;
- stări patologice induse medicamentos (reacții iatrogene);
- toleranța la medicamente;
- dependența medicamentoasă;

Reacțiile adverse alergice

- Reacțiile adverse alergice la medicamente sunt efecte adverse datorate intervenției unor mecanisme imune. Reprezintă aprox. 10% din totalul reacțiilor adverse.
- Alergia presupune o sensibilizare prealabilă, deci necesita o perioadă de timp până la instalarea stării de hipersensibilitate.
- Sensibilizarea se dezvoltă de obicei în 5 – 14 zile de la prima administrare. Alergia este specifică pentru o anumită substanță chimică, dar ea poate cuprinde și compuși înrudiți structural – alergia încrucișata (ex: pentru diferite tipuri de peniciline sau asocieri de peniciline cu cefalosporine).
- Pe lângă medicamentele propriu-zise pot fi incriminate ca alergene și diferite impurități sau auxiliarele conținute în formele farmaceutice.

Există 4 tipuri de reacții alergice care se deosebesc prin mecanism și manifestări

a) Reacțiile alergice de tip anafilactic sau de tip I sunt mai frecvente la persoanele atopice (predispușe). Ele fac parte din categoria **reacțiilor imediate**.

Mecanism de producere:

- Anticorpii specifici antimedicamente Ig E se fixează prin intermediul fracțiunii lor Fc de receptori de pe suprafața mastocitelor sau bazofilelor. Legarea de medicament reprezintă stimulul pentru eliberarea de histamină și alți mediatori proinflamatori (leucotriene, prostaglandine) de la nivel celular.
- ***Manifestarea acută***, cu caracter general al alergiilor de tipul I este șocul anafilactic. ***Simptomele*** se dezvoltă în câteva minute și constau în: dispnee acută, chiar sufocare prin edem laringian și bronhospasm, hipotensiune cu colaps cardio-vascular. Evoluția poate fi letală dacă nu se intervine rapid medicamentos (adrenalina, hemisuccinat de hidrocortizon i.v.)
- Alte manifestări clinice de alergie anafilactică, mai puțin grave și mai frecvente sunt: urticaria, edemul angioneurotic, rinita seroasă, astmul bronșic.
- ***Medicamente cu potențial alergogen*** de acest tip sunt: penicilinele, cefalosporinele, AINS dintre care aspirina cu frecvența cea mai mare, dextranii.

b) Reacțiile alergice de tip citotoxic sau de tip II se datoresc formării de anticorpi Ig G direcționați specific împotriva unor constituenți tisulari, deveniți antigene ca urmare a interacțiunii cu anumite medicamente.

Complexele formate mediaza activitatea complementului care poate distruge membranele celulelor, promoveaza fagocitoza, atrage neutrofilele si stimuleaza reactiile inflamatorii. Activarea complementului la nivelul celulelor sanguine duce la distrugerea acestora manifestata prin: *anemie hemolitica, agranulocitoza, trombocitopenie*.

Exemple:

- anemie hemolitică imună și autoimună: determinată de peniciline, rifampicină, sulfamide, fenacetina, chinidină, metil dopa, fenilbutazona;
- trombocitopenie imună: antitirodine, diuretice tiazidice, chinidină, sulfamide, rifampicină;
- granulocitopenie imună: aminofenazonă, fenilbutazona, sulfamide;
- cazuri de lupus eritematos diseminat la administrarea sulfasalazinei, beta-blocantelor sau chinidinei;
- sindromul miastenic produs de penicilamina.

c) Reacțiile alergice prin complexe imune sau de tip III se datoresc formării de complexe între antigeni și anticorpi circulanți (Ig G și Ig M).

- Aceste complexe imune solubile se fixează în vasele mici activând complementul și determinând fenomene inflamatorii. Neutrofilele atrase într-o încercare de fagocitare a complexelor eliberează enzime lizozomale care distrug peretele vascular producând inflamatie, vasculita.
- Simptomele includ: febra, exantem, adenopatie, artrita, nefrita, neuropatie.

Manifestări clinice:

- *boala serului*, febra, adenopatii, dureri articulare - pot să apară la câteva zile de la administrarea penicilinei G;
- *urticaria, edemul Quinke, vasculitele, pneumonia cu precipitine.*

- **Edemul Quincke** sau edemul angioneurotic - localizare subcutanată la nivelul feței (buze, palpebre) și la nivel visceral (limba, faringe, laringe, plămân). Apare brusc și nu durează mai mult de 1-4 zile.
- **Vasculita** reprezintă o inflamație a vaselor de sânge (vene, arterele și capilarele). Pot determina simptome în orice organ este afectat de vasul de sânge respectiv.
- **Pneumonia cu precipitine**, poate fi determinată de agenți microbieni, proteine animale, substanțe chimice, medicamente. Manifestările apar după 6-8 ore de la contactul cu antigenul și prezintă un tablou pseudogripal cu tuse seacă persistentă, dispnee, subfebrilitate, astenie.
- Exemple de med. care pot da asemenea manifestări: peniciline, sulfamide, aspirina, nitrofurantoină.
- Se pot dezvolta și ***reacții cutanate grave***: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell (necroliză epidermică toxică) la administrarea de peniciline, sulfamide, barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă.

d) Reacții alergice mediate celular de tip IV

- Sunt mediate de limfocitele T: (reacția la tuberculină, brucelină, lepromină etc; dermatitele de contact, reacția de respingere a grefei).
- Fac parte din categoria reacțiilor întârziate și se datorează intervenției limfocitelor T.
- La prima introducere a M în organism se produce sensibilizarea limfocitelor T, care la al 2-lea contact recunosc antigenul și vor elibera limfokine care declanșează o reacție inflamatorie cu leziuni de tip eczemă (dermatita de contact) sau fotosensibilizare.
- Exemple: neomicina administrată local, barbituricele, sulfamidele, fenazona, salicilații, izoniazidă, fluorochinolone, amiodarona, tetraciclina, acidul retinoic.

Efectele secundare ale medicamentelor

- Efectele secundare sunt consecința directă sau indirectă a acțiunilor farmacodinamice secundare ale medicamentelor.
- Exemple:
 - uscăciunea gurii și constipație date de antispasticele parasimpatolitice (atropina, butilscolopamina)
 - sindromul depresiv indus de simpatolitice (reserpina, α metil-dopa, β_1 simpatoliticele) reprezintă o scădere a tonusului simpatic strict necesar pentru antidepresie
 - sindromul neurologic extrapiramidal (asemănător sindromului clinic din Parkinson) este indus de neurolepticele clasice prin blocajul predominant asupra receptorilor dopaminergici D₂.
 - Sindromul astmatic, prin bronchoconstricție, poate fi declanșat sau agravat de către: 1. β adrenoliticele neselective (propranolol), prin blocarea secundară a receptorilor β_2 din bronhii, responsabili de bronhodilatație; 2. acidul acetic salicilic, la doze antiinflamatoare, prin inhibarea secundară a ciclooxigenazei ce catalizează biosinteza PG I₂ responsabilă de bronhodilatație
 - Ulcerul gastro-intestinal poate fi agravat de AINS sau AIS ca o consecință a blocării biosintezei de PG E₂ care are funcție hiposecretoare gastrică
 - Hipovitaminoza, în cursul tratamentului cu antibiotice cu spectru larg (tetraciclină) este consecința inhibiției florei microbiene saprofite intestinale

Efectele toxice a medicamentelor

- Sunt tulburări funcționale sau morfologice, diferite de efectele farmacodinamice care apar doar la o parte din indivizii tratați în condiții similare.
- Pot fi ușoare sau grave, uneori chiar fatale.

1. La nivelul SNC

- Apar tulburări psihice și neurologice, favorizate de terenul neuropsihic predispus:
 - psihoze tip schizofrenie în hipercorticism provocat de supradozarea glucocorticoizilor sau la administrarea îndelungată
 - psihoze și halucinații produse de AINS
 - meningita aseptică (cefalee, febră, letargie) observată la femei tinere tratate cu AINS (ibuprofen, sulindac, naproxen)
 - stare confuzională produsă de barbiturice la bătrâni
 - tulburări de memorie, dezorientare, halucinații produse de anticolinergice datorită reducerii numărului de neuroni colinergici centrali.
 - La nivelul sistemului nervos periferic apar nevrite ex: polinevrita senzitivo-motorie la doze mari de nitrofurantoină

2. La nivelul inimii

- efecte funcționale: aritmii datorate supradozării antiaritmice sau în supradozajul digitalic
- efecte morfologice: leziuni degenerative: daunorubicin și doxorubicina

3. La nivel sanguin

- aplazie medulară și anemie aplastică în cazul tratamentului cu cloramfenicol
- leucopenie până la agranulocitoză și trombocitopenie: citostaticele și fenotiazinele
- hipercoagulabilitate până la tromboze: contraceptivele orale
- methemoglobinemie la adm. paracetamolului, fenacetinei
- anemie megaloblastică: fenitoina

4. La nivelul aparatului digestiv

- efecte funcționale: vărsături, colici
- morfologice: ulcere

5. La nivelul ficatului

- citoliză hepatică: izoniazida, rifampicin, paracetamol
- colestază intrahepatică și icter colestatic: contraceptive orale, estrogeni, steroizi anabolizanți, antidiabeticele orale
- hepatită : alfa-metil dopa, paracetamol, fenacetina, AINS, izoniazida, IMAO, halotan
- ciroză: metotrexat

6. La nivelul rinichiului

- nefropatii: aminoglicozidele, fenacetina
- cristalurie cu iritația tubilor renali: metaboliții acetilați ai sulfamidelor antimicrobiene, greu solubili la pH-ul acid al urinei
- tubulopatii cronice: săruri de litiu, tetraciclinele perimate

7. La nivelul aparatului respirator

- fibroză pulmonară: bleomicina, ciclofosfamida, clorambucil, amiodarona

8. La nivelul urechii

- ototoxicitate cohleară(tulburarea auzului până la surditate): aminoglicozidele(kanamicina, amikacina), vancomicina, diuretice de ansă
- ototoxicitate vestibulară(tulburarea echilibrului, vertij): aminoglicozidele (streptomicina, gentamicina)

Observație: Dintre aminoglicozide, cea mai toxică este neomicina, de aceea este exclusă administrarea sistemică.

9. La nivelul ochiului

- retinită pigmentară fără afectarea vederii: neurolepticele fenotiazinice(tioridazina, clorpromazina)
- glaucom subcapsular posterior produc glucocorticoizii
- pigmentarea irisului, corneei, retinei (depozite galben-brune) cu atrofia retinei ireversibilă și tulburări de vedere: antimalaricele(clorochina, hidroxiclorochina) adm. Îndelungat și în doze mari în tratamentul poliartritei reumatoide și a lupusului

10. La nivelul mușchilor și țesutului conjunctiv

- miopatii: corticoizi, beta-blocante, fluorochinolone, aminoglicozide, polimixine
- rabdomiolize: AINS, AIS, antidepresive(IMAO, litiu), diuretice(furosemid)

11. La nivelul pielii: efectele toxice la nivelul pielii sunt de la cele mai ușoare (erupții cutanate) până la cele mai severe (necroliza epidermică toxică)

- prurit, erupții, eritem, purpură: barbiturice, contraceptive orale, bromuri, ioduri, beta-blocante, peniciline, diuretice tiazide, săruri de aur, antimalarice, sulfamide, salicilați
- fotoreacții: fenotiazine, sulfamide, tetraciclina, acid nalidixic
- tulburări pigmentare: antimalarice, citostatice, contraceptive orale, tetraciclina, fenotiazine neuroleptice
- alopecie: citostaticele, anticoagulante, fenitoina, beta-blocante, retinol la supradoză, contraceptive orale
- dermatită exfoliativă: fenitoina, barbituricele, sulfamide, barbituricele, săruri de aur

Efectele adverse cancerigene

- Constau în inițierea și dezvoltarea de celule canceroase
- Substanțele incriminate sunt:
 - hidrocarburi policiclice (fum de țigară)
 - amine aromatice
 - azocoloranții
 - citostaticele alchilante
 - estrogenii ca tratament substitutiv la menopauză, neasociați cu progestativele pot fi responsabili de apariția cancerului mamar/uterin
 - metotrexatul administrat pe termen lung la un pacient cu psoriazis poate determina cancer cutanat sau leucemie
 - aminofenazona este incriminată în apariția cancerului gastric datorită nitrozaminelor apărute în stomac.

Efecte adverse mutagene

- Constau în alterarea mesajului genetic. Modificarea genotipului poate afecta și fenotipul.
- Exemple de medicamente mutagene: citostaticele alchilante, toxicele fusului de diviziune (colchicina, podofilotoxina), anticonvulsivantele (fenitoina), fungicidele, metronidazolul.

Reacții adverse teratogene (dismorfogene):
constau în apariția de malformații congenitale la copil dacă se administrează gravidei astfel de medicamente: citostaticele, antidiabeticele orale, aminoglicozidele, litiul.

Reacții adverse de tip idiosincrazic

Intoleranta congenitala

- **Idiosincrazia** (intoleranta congenitala de grup) se manifesta ca deviatie de la raspunsul farmacodinamic normal al populatiei la un medicament.
- Cauza : particularitati genetice.

A. Idiosincrazie cu manifestari farmacodinamice

- Se datoreaza unor defecte genetice de expresie a unor enzime :
- deficianta de glucozo-6-fosfatdehidrogenaza ;
- hemoglobinopatii ;
- acatalazia ;
- deficianta de methemoglobinreductaza eritrocitara ;
- inductia de acid gama aminolevulinic sintetaza .

1. Deficienta de G6P-DH este produsa de :

- antimalarice (chinina, clorochina) ;
- sulfamide antimicrobiene (sulfafurazol, sulfatiazol) ;
- sulfoniluree hipoglicemiante (tolbutamid).

Manifestari clinice : anemie acuta hemolitica ; anemie cronica ; icter grav la nou-nascut, daltonism.

2. Acatalazia reprezinta lipsa enzimei catalaza care catalizeaza descompunerea peroxidului de hidrogen toxic in apa si oxigen in cursul metabolismului. Este produsa in cantitati mari in hematiile umane.

Manifestari :

- ulceratii ale mucoasei bucale ;
- infectii periodontale recurente ;
- gangrenarea gingiilor ;
- distrugerea osului alveolar si pierderea dintilor.

3. Deficienta in methemoglobin reductaza

- Conduce la acumularea in hematii a cantitatii mari de methemoglobina oxidata de cul.bruna. Apare dupa administrarea de sulfamide si dispare dupa administrarea de albastru de metilen.

4. Acid gama amino levulinic sintetaza catalizeaza sinteza de acid D aminolevulinic (ALA) precursorul tetrapiroloilor.

- Manifestari : anemia sideroblastica este cauzata de mutatii in gena care determina sinteza de ALA.

5. Hemoglobinopatiile

- Ex : talasemia este determinata de scaderea productiei de hemoglobina normala prin blocarea totala sau partiala a lanturilor polipeptidice a hemoglobinei.
- Manifestari : debut in primele luni de viata, facies mongoloid, atrofie musculara, cardiomegalia, tulburari de ritm, IC, anemie hipocroma, microcitara.
- Siclemia=modificare in lantul beta peptidic al hemoglobinei consecinta fiind anemie severa. Lantul prezinta forma de secera si contine hemoglobina S si o durata de viata de 16 zile comparativ cu 120 zile cum ar fi normal.

B. Reactii idiosincrazice cu manifestari farmacocinetice :

- **Deficienta de pseudocolinesteraza** se manifesta in cazul relaxantului muscular suxametoniu folosit in anesteziologie. Este metabolizat de pseudocolinesteraza, iar deficitul in enzima impiedica metabolizarea m cu aparitia fenomenelor toxice grave: paralizia musculaturii respiratorii cu apnee.
- **Polimorfismul N-acetil-transferazei** hepatice, se manifesta printr-o variavbilitate biologica genetica anormala cantitativ in viteza de acetilare.

In populatie exista **2 tipuri de acetilatori**:

- lenti;
- rapizi.

Exemple: izoniazida, hidralazina, procainamida, dapsona au un $T_{1/2}$ de 2-3 ori mai mare la acetilatori lenti.

Consecinta:

- pentru acetilatorii lenti: $T_{1/2}$ este mai mare, medicamentul se acumuleaza in organism cu risc de reactii adverse;
- pentru acetilatorii rapizi rata de metabolizare este crescuta cu concentratii plasmatiche ineficace.

Toleranța la medicamente

- **Definiție:** toleranța medicamentoasă constă în diminuarea sau dispariția sensibilității organismului față de efectele unui M administrat repetat în doză constantă. Este necesară creșterea dozei pentru obținerea aceluiași efect farmacodinamic dorit.

Tipuri de toleranță

A. Toleranță congenitală

1. De specie: iepurele are toleranță înnașcută la atropină, deoarece dispune de o atropin-esterază care metabolizează rapid atropina.
2. De grup: în populație există:
 - indivizi acetilatori rapizi care prezintă rezistență la M metabolizate prin acetilare;
 - indivizii hidroxilatori rapizi prezintă rezistență la anticoagulante și necesită doze mai mari de M.

B. Toleranta dobandita

1. Toleranta acuta=TAHIFILAXIA

- Consta in diminuarea progresiva a intensitatii efectului prin administrari repetate la intervale scurte de timp.

Caracteristici:

- se instaleaza repede;
- este reversibila la oprirea tratamentului;
- este de scurta durata dupa intreruperea tratamentului.

Ex: antiastmatice adrenomimetice; efedrina; pseudoefedrina si derivatii ei.

- Mecanismul de instalare: epuizarea (saturarea) unor receptori.

2. Toleranta cronica=OBISNUINTA

Consta in:

- diminuarea treptata a unor efecte ale medicamentelor in urma administrarii repetate;
- obtinerea aceluiasi efect cu doze marite;
- se instaleaza lent;
- este un fenomen reversibil.

Ex: hipnotice barbiturice, benzodiazepine, morfino-mimetice, antidepressive triciclice, nitrati.

■ Caracteristici:

- În câteva ore de la debutul terapiei sau după utilizarea a 2 – 3 doze de M. Această formă de toleranță instalată rapid se numește tahifilaxie și apare după administrarea subst. simpatomimetice de tipul efedrinei, xilometazolinei.
- Poate să apară după câteva luni de tratament în funcție de $T_{1/2}$ al med. ex: barbiturice, benzodiazepine.
- Pentru un M dat toleranța med. poate să intereseze toate acțiunile lui farmacodinamice sau numai unele dintre ele = toleranța disociată; ex: toleranța la morfină apare pentru efectul analgezic și euforizant
- Toleranța med. poate sau nu să fie însoțită de dependență med.: aceasta se manifestă prin fenomenul de rebound la întreruperea tratam. sau/și prin sindromul de sevraj
- Există o corelație între toleranța med. și doza utilizată: instalarea toleranței la morfină este favorizată de utilizarea unor doze relativ mari care au fost adm. la intervale frecvente de timp și care permit menținerea constantă a unui nivel crescut al conc. plasmatică a M în organism.
- Diminuarea sau dispariția sensibilității organismului este reversibilă: după încetarea adm. M care a indus toleranța sensibilitatea normală a organismului revine în câteva zile.

Mecanismele de producere a toleranței medicamentoase

Există trei mecanisme care stau la baza producerii toleranței:

- Prin modificarea comportamentului farmacocinetic al M, mai ales a metaolizării hepatice care se desfășoară accelerat prin autoinducție enzimatică = toleranță dispozițională caracteristică fenobarbitalului, carbamazepinei.
- Prin diminuarea sau pierderea sensibilității receptorilor
- Acționarea repetată sau prelungită a receptorilor de către un agonist poate determina modificarea sensibilității unor receptori datorită:
 - scăderii nr. de receptori sau chiar dispariția lor prin expunere prelungită = *fenomen de down reglare*; ex: toleranța la bronhodilatatoarele simpatomimetice
 - desensibilizarea sau pierderea sensibilității receptorilor față de med. agonist (antidepresivele triciclice antrenează un fenomen de down reglare asupra receptorilor beta; aplicarea repetată a TTS cu nitroglicerina duce la pierderea sensibilității receptorilor necesitând o pauză de 6-8 ore între aplicări pentru a preveni instalarea toleranței)
 - dificultatea de a transporta M spre receptori
 - interacțiunile medicam.

- Prin scăderea reactivității organelor asupra cărora acționează M = toleranță prin contrareglare

Ex: efectul natriuretic al hidroclorotiazidei este redus progresiv în timp datorită declanșării unei contrareglări prin intervenția sistemului renină-angiotensină-aldosteron de hipovolemia de la nivel renal.

- Exemple de M care pot produce toleranță:
 - Barbituricele;
 - Benzodiazepinele;
 - Morfina;
 - Carbamazepina;
 - derivatii nitrati;
 - bronhodilatatoarele simpatomimetice.

Dependenta medicamentoasa

- **Definitie:** stare psihica si uneori fizica rezultata din interactiunea dintre un M si organismul uman si caracterizata prin tulburari de comportament si de dorinta imperioasa a pacientului de a lua acel medicament in mod continuu sau periodic cu scopul de a evita simptomele sindromului de sevraj.
- Observatie: aceasta stare poate sau nu sa fie insotita de toleranta, acelasi individ putand sa fie dependent de unul sau mai multe M.

Tipuri de dependente M:

- **a) Dependenta psihica:** corespunde unei dorinte iresistibile, incontrolabile a individului pentru a refolosi M si a gasi senzatia agreabila traita anterior.
- Ex: senzatia calmarii unei stari anxioase sau a unei dureri intense, cu timpul, pe masura ce dependenta psihica se accentueaza dorinta irezistibila de a lua m devine un scop principal in viata pacientului iar pentru aceasta pacientul comite si acte antisociale.

b) Dependenta fizica se manifesta prin aparitia unui grup de simptome dezagreabile, necunoscute anterior utilizarii M, specifice fiecărei clase de M care poate induce dependenta si care sunt cunoscute sub denumirea de sindrom de sevraj sau de abstinenta.

- Acest sindrom apare la intreruperea brusca sau doar la scaderea dozei de M. Primele semne apar la 8-12 ore de la administrarea ultimei doze, atingand un maxim la 36-48 ore.

Ex. - sindromul de sevraj la morfina, manifestat prin:

- tulburari psihice: agitatie, insomnie;
- dureri musculare si articulare;
- simptome cardio-vasculare si respiratorii: tahicardie, cresterea valorilor tensionale, tahipnee;
- tulburari digestive: anorexie, greata, voma, diaree;
- transpiratii, rinoree, cresterea secretiei lacrimale;
- deshidratare severa.

Factorii care favorizeaza instalarea dependentei:

- durata de tratament;
- utilizarea de doze mari;
- oprirea brusca a tratamentului administrat prelungit, fiind necesara scaderea treptata a dozelor.
- asocierea mai multor medicamente in schema de tratament;
- personalitatea pacientului;
- mediul.

Medicamente care dezvoltă dependență:

- toate M psihotrope la intreruperea brusca a terapiei pot declansa fenomene de rebound sau sindrom de sevraj.
- benzodiazepinele dau la aprox.10% din pacienti dependenta M ce apare la mai putin de 9 luni de tratament.
- barbituricele, la intreruperea brusca a tratamentului pacientilor epileptici, pot declansa crize comitiale.

- antiparkinsonienele: de tipul agonistilor dopaminici ex: levodopa, bromocriptina, selegilina;
- glucocorticoizii

Oprirea brusca a terapiei prezinta dublu risc:

- apare insuficienta corticosuprarenala;
- se agraveaza boala de baza prin aparitia fenomenului de rebound.
- unele medicamente de uz cardio-vascular pot declansa o criza hipertensiva sau anginoasa:
 - beta blocantele
 - clonidina