

# Farmacotoxicologie generala

## Stari patologice induse de medicamente II

### 1. Efecte toxice la nivel sanguin

**Tipuri de efecte adverse la nivel sanguin si medicamentele care sunt implicate in aparitia lor**

- **leucopenie** (număr mic de globule albe) până la **agranulocitoză** (scăderea masivă până la dispariția totală a unor globule albe) și **trombocitopenie** (scaderea numărului de trombocite) - citostatice
- **hipercoagulabilitate** până la tromboze - contraceptivele orale
- **hemoliză** (distrugerea hematiilor) cu **anemie** (în special la cei cu deficit genetic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază) - medicamentele oxidante:
  - o unele antihistaminice
  - o sulfamide
  - o peniciline în exces
  - o acid acetyl salicilic
  - o furazolidonă
- **methemoglobinemie** (creșterea anormală a concentrației de methemoglobină) - paracetamolul
- **anemie megaloblastică** prin deficit de vitamină B<sub>12</sub> - unele antiepileptice – fenitoina
- **aplazie medulară** și **anemie aplastică** - pot apărea la săptămâni după întreruperea tratamentului cu cloramfenicol

*Aplazie medulară = rarefierea măduvei osoase tradusă prin scăderea numărului de globule roșii și albe și de plachete sanguine.*

*Anemia aplastică = producerea deficitară de celule stem de către măduva osoasă, celule stem care există la originea celor 3 tipuri de celule sanguine: eritrocite, leucocite și trombocite (plachete sanguine).*

*Efectul imunosupresiv constă în deprimarea sau suprimarea capacității imunitare de apărare.*

În terapeutică se utilizează unele medicamente pentru acțiunea lor modulatorie asupra sistemului imunitar:

- imunostimulatoare (ex: levamisol (Decaris))
- imunodepresive (inhibă sistemul imunitar) – ciclosporina, basilixmabul, micofenolatul, azatioprina – medicamente post transplant – pentru prevenirea rejetului de grefă

**Atenție!** Există medicamente utilizate în terapeutică cu efecte imunodepresive secundare, nedorite - ex: corticosteroizi, citostatice, etc. Chiar și levamisolul (cunoscut și utilizat ca imunostimulator) poate produce agranulocitoză ce poate fi fatală atunci când este administrat pe termen lung.

## Tipuri de efecte adverse imunosupresive

În funcție de perioada de latență clinică se disting două tipuri de efecte adverse imunosupresive:

- 1. agranulocitoza** = manifestare clinică acută cu evoluție dramatică imediată, spre deces
- 2. deficiența imunitară latentă** = evoluție mascată cu manifestare clinică tardivă, manifestare ce constă în infecții deosebit de grave sau tumori maligne dezvoltate pe fondul de imunodepresie.

### 1. Agranulocitoza

= *diminuarea numărului sau dispariția granulocitelor (Neutrofilele reprezintă în jur de 54-62 % din numărul total de leucocite și peste 99 % din numărul total de granulocite) din sânge.*

Agranulocitoza poate fi declanșată de numeroase medicamente din diferite grupe farmacodinamice:

- analgezice / antipiretice
  - derivați de pirazonă
    - **noraminofenazona (metamizol = ALGOCALMIN)**
    - fenazona
    - propifenazona
  - derivați de anilină
    - fenacetina
    - **paracetamol**
- antiinflamatoare
  - fenilbutazona
- antireumatice
  - săruri de aur
- sulfonamide antimicrobiene
  - sulfafurazolul (NEOXAZOL)
  - **sulfametoxazol + trimetoprim (BISEPTRIM)**
- sulfamide diuretice
  - acetazolamida (EDEREN)
  - hidroclorotiazida (NEFRIX)
  - furosemid
  - indapamid
- sulfamide antidiabetice (hipoglicemiante)
  - glibenclamid (MANINIL)
  - glipizid (GLUCOTROL)
  - gliclazid (DIAPREL)
- alte grupe – antibiotice și chimioterapice
  - cloramfenicol
  - peniciline
  - cefalosporine

- anestezice generale
  - inhalatorii
  - barbiturice administrate i.v.
- anticonvulsivante
  - carbamazepina
  - fenitoina
- neuroleptice fenotiazine
  - levomepromazina
- antidepresive ciclice
- antitiroidiene
- antimalarice
- antihistaminice H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>
- antiaritmice
  - propranolol
  - chinidină
- antihipertensive
  - alfametildopa

Viteza de instalare a agranulocitozei depinde de mecanismul de producere. În mare parte este vorba de un mecanism imunoalergic.

Exemple:

- agranulocitoza se instalează în 6-10 ore – mecanismul este imunologic la un subiect sensibilizat (s-a mai expus o dată la medicament);
- agranulocitoza se instalează în 7-10 zile dacă subiectul se află la prima expunere la medicament;

*Tratamentul agranulocitozei*

Tratamentul presupune de urgență:

- stoparea imediată a administrării medicamentului
- spitalizare și izolare în cameră sterilă
- tratament de urgență cu asocieri de antibiotice la doze mari
- transfuzie de granulocite
- în cazuri foarte grave se face transplant medular

## **2. Efecte toxice la nivelul aparatului digestiv**

Efectele toxice pot fi de mai multe tipuri

- efecte funcționale:
  - vărsături – anticanceroasele, doxiciclina, antibioticele macrolidice (claritromicina, eritromicina), etc.
  - diaree – antidepresivele inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei
  - dureri abdominale – derivatii de imidazol (fluconazolul, itraconazolul)

- constipație – derivatii opioizi - codeina, sărurile de fier, fenitoina, sărurile de aluminiu  
Acestea pot fi combătute prin medicație simptomatică specifică (antivomitive, antidiareice, laxative)
- efecte morfologice:
  - gastrita, ulcer gastro-duodenal – AINS, corticosteroizii
  - ulcerații și eroziuni la nivelul esofagului – antiosteoporotice – alendronat, risedronat
  - ulcerații bucale și inflamarea gingiilor – blocante ale canalelor de calciu (antihipertensive vasodilatatoare)
  - hipertrofie gingivală: fenitoina

### 3. Efecte toxice la nivel ORL

#### La nivelul urechii

Factorii ce cresc riscul de toxicitate la nivelul urechii sunt:

- dozele mari și tratamentul îndelungat
- administrarea în același timp a medicamentelor care asociază acest efect advers - ototoxicitatea
- insuficiența renală

Ototoxicitatea se manifestă ca:

- toxicitate cohleară (tulburarea auzului până la surditate) - aminoglicozide, mai ales **kanamicina și amikacina**, diuretice (**furosemid**), vancomicina, salicilați în doză mai mare de 6 g / zi. Neomicina produce toxicitate cohleară ireversibilă - nu se administrează sistemic.
- toxicitatea vestibulară (tulburarea echilibrului, vertij, amețeli, greață, vomă) - aminoglicozide, mai ales streptomycină și gentamicina, agenți antineoplazici tip cisplatin

### 4. Efecte toxice la nivel cutanat

Efectele adverse toxice la nivelul pielii pot avea manifestări diverse și pot fi ușoare (erupții cutanate) sau foarte grave chiar letale cum este socul anafilactic.

Exemple de efecte adverse medicamentoase și medicamentele care le produc

- Eritem cutanat:
  - penicilinele
  - sulfamidele
  - tetraciclinele
  - salicilați
  - barbituricele
- prurit:
  - barbiturice
  - opiacee

- antidepresive
- contraceptive orale
- acnee:
  - halotan
  - contraceptive orale
  - steroizi
  - antiepileptice
  - antituberculoase
  - vitamina B<sub>12</sub>
  - barbiturice
  - cloramfenicol
  - penicilina
  - sulfamide
  - fenilbutazona
  - aciclovir
- purpură trombocitopenică, sindrom clinic datorat reducerii numărului de trombocite circulante care se manifesta prin aparitia hematoamelor si echimozelor sau prin extravazarea hematiilor din capilare in tesutul subcutanat si aparitia petesiilor.
  - sulfamide
  - barbiturice
  - anticoagulante
  - acid acetil salicilic
  - indometacin
  - fenitoină
  - citostatice



Exemplu de purpura trombocitopenica

- fotoreacții (pigmentarea pielii în prezența luminii) – fotoalergii (medicate imun la activarea unui component prin lumină) și fototoxicitate (efecte distructive asupra țesuturilor cutanate de către medicament sau metaboliții săi după activarea de către lumină):
  - fenotiazine
  - sulfamide
  - tetraciclina
  - barbiturice
  - acid nalidixic și fluoroquinolone
  - edulcoranți (zaharină, ciclamat)



#### Fotoreacții de sensibilizare

- tulburări pigmentare:
  - antimalaricele
  - citostatice
  - contraceptive orale
  - tetraciclina
  - neuroleptice
  - fenotiazine neuroleptice sau antialergice
- alopecie:
  - citostatice
  - anticoagulante
  - fenitoina
  - contraceptive orale

#### Atenție!

Medicamentele contraceptive orale provoacă un număr însemnat de tipuri de efecte toxice cutanate: prurit, acnee, alopecie (căderea părului), tulburări pigmentare, eritem, etc.