

Farmacotoxicologie generala

Farmacotoxicologia este ramura fundamentală a farmacologiei ce studiază efectele sau reacțiile adverse produse de medicamente precum și patologia medicamentelor.

Stari patologice induse de medicamente I

Definitie

Reacțiile adverse sunt reacțiile nedorite dăunatoare ale unui tratament medicamentos ce apar la dozele eficace terapeutice.

Factori favorizanți

- numărul ridicat de medicamente asociate sau polimedicatia
- doze eficace mari
- tratament prelungit
- stări fiziologice particulare (sarcina, vârsta înaintată)
- stări patologice (insuficiența renală, insuficiența hepatică)
- alți factori:
 - o malnutriția
 - o alcoolul
 - o tutunul
 - o insecticidele
 - o alți poluanți din mediu

Frecvența mai mare a reacțiilor adverse se întâlnește la vârstnici.

Reacțiile adverse sunt clasificate în tipuri, după criteriul mecanismului de producere. Cele mai cunoscute mecanisme de producere a reacțiilor adverse pot fi grupate în 5 categorii:

- mecanism farmacodinamic secundar
- mecanism toxic
- mecanism idiosincrazic pe fond de boli genetice
- mecanism imunologic alergic
- mecanism de adaptare fiziologică

Tipuri de reacții adverse

1. efect secundar prin mecanism farmacodinamic
2. efect toxic
3. efect cancerigen
4. efect mutagen
5. intoleranța
 - congenitală (idiosincrazie)
 - dobândită (alergică)
6. efect imunosupresiv
7. toleranța
8. dependența psihică și fizică

9. toxicomania (toleranța + dependența)
10. reacții adverse la întreruperea administrării:
 - efect de rebound
 - sindrom de abstință
 - insuficiența funcțională glandulară
11. efect asupra reproducerii și a fătului

Caracteristici comune ale efectelor secundare și toxice:

- intensitatea și frecvența cresc cu doza fiind dozo-dependente (sunt favorizate de supradozare în general)
- ambele reacții adverse apar fie la doze eficace ca efect advers, fie la doze toxice în intoxicații.

Caracteristica reacțiilor imuno-alergice:

- absența relației gradate doză-efect

1. EFECTELE SECUNDARE

Efectele secundare sunt consecința directă sau indirectă a acțiunii farmacodinamice secundare a medicamentelor. Efectele secundare, fiind un tip de reacții (efecte) adverse, sunt nedorite, în cele mai multe cazuri din practica terapeutică.

Ele trebuie cunoscute de către personalul medico-farmaceutic, aduse la cunoștința pacienților pentru a evita posibila întrerupere a tratamentului efectuat fără stirea medicului și, dacă este cazul, ameliorate prin medicație specifică.

Exemple de efecte secundare

- uscăciunea gurii și constipația produse de atropină (medicament antispastic parasimpatolitic) sunt consecința acțiunii secundare a atropinei – hiposalivație, scăderea tonusului și a peristaltismului normal intestinal.
- somnolență după trezirea din somn produc hipnocoercitivele de lungă durată (ex fenobarbitalul).
- sindroame depresive induse de simpatolitice (ex. alfametildopa = antihipertensiv) și beta-adrenolitice de tip atenolol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, nebivolol.
- sindrom neurologic extrapiramidal cu manifestare clinică de tip sindrom Parkinson produs de neuroleptice clasice (antipsihotice): Emetiral (proclorperazina), Haloperidol.
- convulsii ce pot ajunge până la comă provocate de anestezice locale administrate intravenos datorită acțiunii lor excitante asupra SNC.
- sindrom astmatic prin bronhoconstricție care poate fi declanșat sau agravat de către beta-adrenolitice neselective de tip propranolol sau de acid acetilsalicilic la doze antiinflamatoare.
- ulcer gastro-duodenal care poate fi agravat de AINS și antiinflamatoare steroidiene datorită blocării biosintezei de prostaglandină E2 (PGE2 cu acțiune pe receptorul EP3) cu funcție hiposecretorie de acid gastric.
- hipovitaminoza – în cursul tratamentelor cu antibiotice cu spectru larg (tetraciclina) – consecință a inhibiției florei microbiene saprofite intestinale.

2. EFECTELE TOXICE

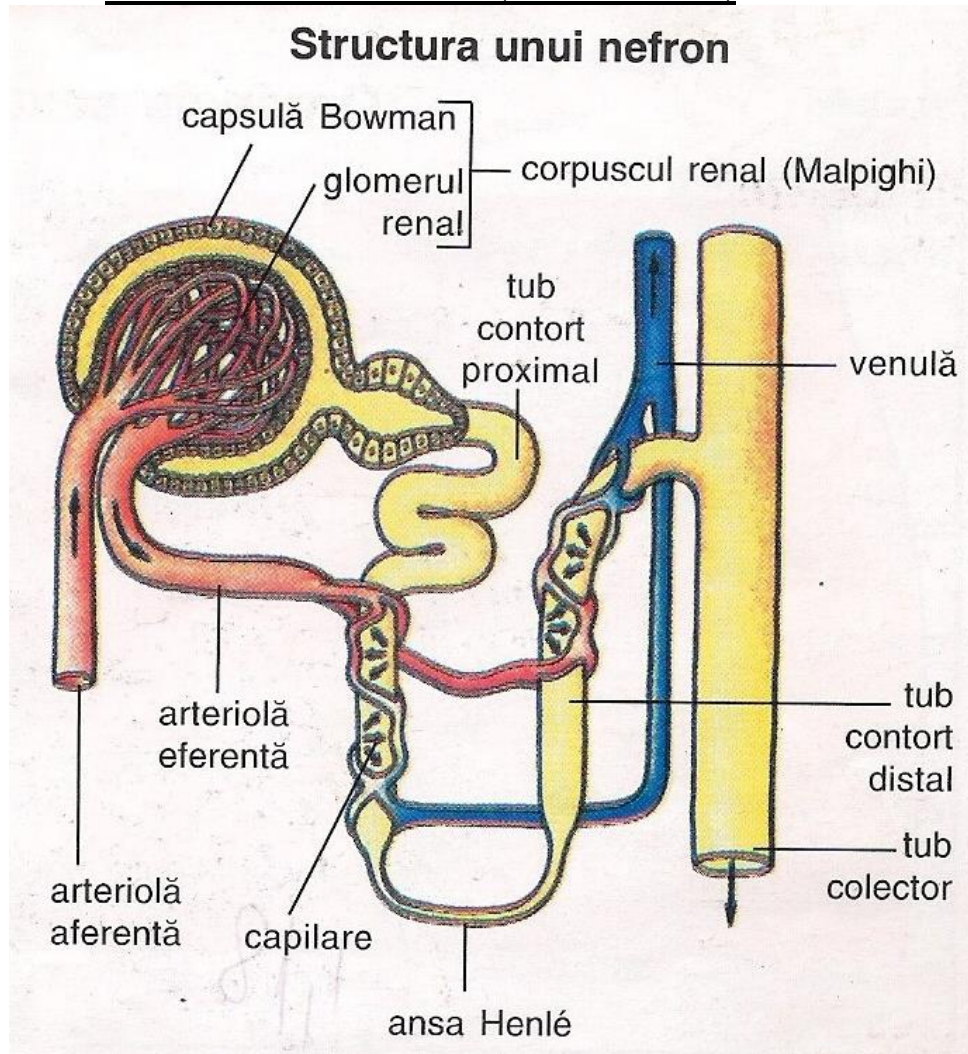
Efectele toxice = tulburări funcționale sau morfologice diferite de efectele farmacodinamice, care apar la o parte din indivizii tratați în condiții similare. Reprezintă un tip de reacții adverse.

Efectele toxice pot fi:

- ușoare
- grave
- fatale (uneori)

Efectele toxice se pot manifesta la nivelul tuturor țesuturilor și organelor.

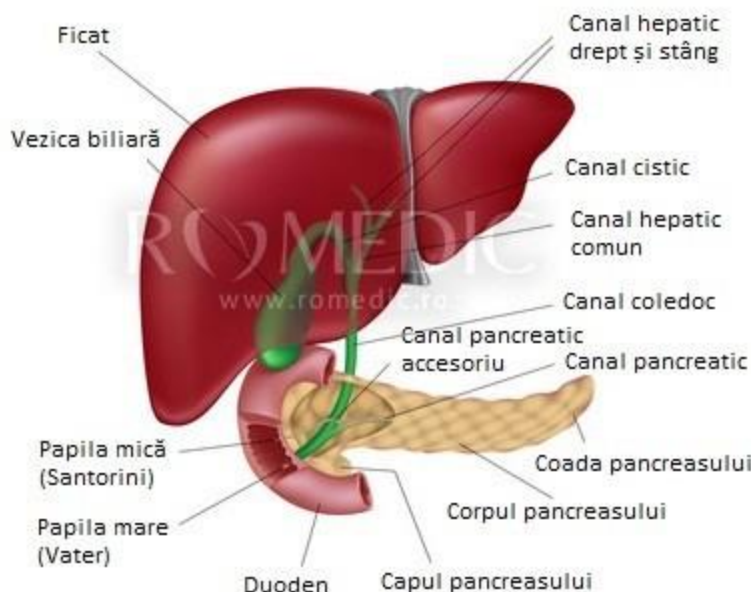
2.1. Efecte toxice la nivelul renal (nefrotoxicitatea)



Nefrotoxicitatea prezinta urmatoarele manifestari

- **nefropatii** de tipul glomerulonefritei acute si nefritei interstitiale
 - peniciline (glomerulonefrită acută)
 - acidul acetil salicilic și alte AINS, vancomicina, ciprofloxacina, ranitidina, cimetidina, furosemidul (nefrită acută interstițială)
- **cristalurie** (nisip) cu iritația tubilor renali pot produce metaboliți acetilați ai sulfamidelor antimicrobiene greu solubili la pH-ul acid al urinei.
- **insuficiența renală** produsă de săruri de calciu și vitamina D în exces.
- **diabet insipid de origine nefrogenă** (defect la nivelul tubilor renali – structuri ale rinichilor prin care se face excreția și reabsorbția apei; acest defect face ca rinichii să fie incapabili să răspundă adecvat la prezența hormonului antidiuretic – vasopresina, hormon hipofizar): sărurile de litium, foscarnetul, tetraciclina, amfotericina B, fluorurile.
- **afectarea tubilor renali:**
 - necroză tubulară
 - a tubului contort proximal: aminoglicozidele, cisplatina, mediile de contrast, imunoglobulinele, manitolul, amfotericina B
 - a tubului contort distal: AINS, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ciclosporina, sărurile de litium, amfotericina B, ciclofosfamida
 - obstrucție – inflamarea endoteliului tubular: aciclovirul, metotrexatul
- **scăderea ratei de filtrare glomerulară** –
 - prin vasodilatația arteriolei eferente, deci scăderea fluxului sanguin renal: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei – captopril, enalapril, perindopril (inhibă sinteza de angiotensină II care are efect vasoconstrictor asupra arterelor renale, deci care crește rata filtrării glomerulare)
- **scăderea fluxului sanguin renal** -
 - prin vasoconstricția arteriolei aferente: AINS (inhibă sinteza de prostaglandine vasodilatatoare ale arteriolei aferente)
 - prin scăderea forței de contracție a miocardului ce are consecutiv o scădere a perfuziei sanguine renale: β-blocantele
 - prin scăderea volemiei, deci scăderea fluxului sanguin renal: diureticele în doze mari sau asociate, laxativele în doze mari sau la consum cronic

2.2. Efecte toxice la nivelul ficatului (hepatotoxicitatea)



Structura ficatului

Apar numeroase efecte adverse, unele foarte grave

- **citoliza hepatică** – produsă de medicamente cum sunt:

- rifampicină
- paracetamol
- isoniazidă
- antimalarice

Citoliza sau necroza zonală este cel mai des întâlnit efect hepatotoxic. În unele cazuri poate deveni extrem de severă, inducând o insuficiență hepatică acută.

- **colestaza intrahepatică** (distrugerea canalelor biliare - blocarea prin inflamație sau necrozare) produsă de: contraceptive orale, steroizii androgeni, alopurinol, carbamazepină, clorpromazină, amoxicilină + acid clavulanic
- **carcinom hepatocelular** – steroizii androgeni, combinații de contraceptive orale
- **hepatita acută / subacută**
 - prin leziuni necrotice – hepatită focală – cu foci de necroză hepatocelulară înconjurați de limfocite:
 - paracetamol
 - AINS
 - rifampicină
 - sulfamide antibacteriene
 - hepatită pseudovirală – cu leziuni histologice asemănătoare celor din infecțiile hepatice virale:
 - halotanul
 - isoniazida
 - fenitoina
 - hepatită cronică – cu aspect tisular de hepatită autoimună
 - alfametildopa

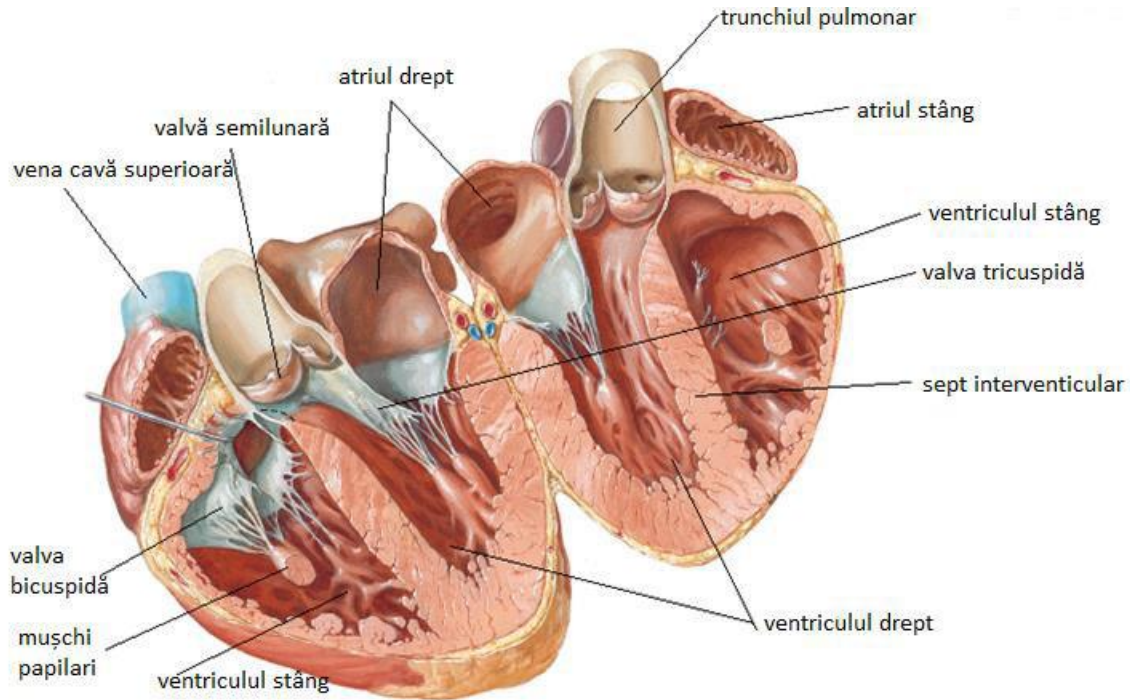
- diclofenac
- **ciroza hepatică prin leziuni necrotice** - metotrexatul administrat în doze mari, timp îndelungat (poliartrita reumatoidă)
- **granulomatoza hepatică benignă** – sunt implicate și mecanisme alergice (de hipersensibilitate) și se însoțește uneori de o vasculită sistemică – produsă de alopurinol, fenitoină, isoniazidă, chinină, chinidină, penicilină G
- **steatoza hepatică**
 - prin acumulare de trigliceride:
 - în formă de microvezicule – acid acetic salicilic, ketoprofen, tetraciclină
 - în formă de macrovezicule – paracetamol, metotrexat
 - prin acumulare de fosfolipide (fosfolipidoza) - amiodarona
- **afectare vasculară:**
 - tromboza venelor suprahepatice produsă de contraceptivele orale
 - venoocluzie (blocarea unor vene hepatice mici prin inflamarea endoteliului) – ciclofosfamida în doze mari

Observatie!!!

1. **Contraceptivele orale** au un potențial toxic hepatic ridicat, prin multe mecanisme!
2. **Paracetamolul** este de obicei bine tolerat la dozele uzuale, însă la supradozare sau utilizat la pacienți cu funcție hepatică deficitară (vârstnici, copii, pacienți cu ciroză, insuficiență hepatică, cancer hepatic, hepatite, etc.) este puternic hepatotoxic conducând la o insuficiență hepatică acută severă. De fapt este toxic metabolitul său după oxidarea de către CYP450 – N-acetil-p-benzochinon-imina. În mod normal, metabolitul este conjugat cu ajutorul glutatationului, însă dacă este generat în cantități mari, depășește puterea de conjugare a respectivului pacient și devine hepatotoxic. Factorii care îi amplifică hepatotoxicitatea, pe lângă funcția hepatică deficitară și supradozaj ar fi: consumul concomitent de alcool, consumul concomitent de alte medicamente hepatotoxice.

Antidotul este acetilcisteina – o substanță cu caracter reducător ce inactivează chimic metabolitul.

2.3. Efecte toxice la nivelul cardiac



Pot apărea:

- **efecte funcționale** – tulburări de ritm cardiac –

Exemple:

- combinații de substanțe simptomatice pentru răceală care conțin cafeină, pseudoefedrina, xilometazolina, oximetazolina
 - o cafeina stimulează frecvența cardiacă – producând tahiaritmii
- bupivacaina inhibă influxul de sodiu în celulele contractile ale miocardului – inhibă conducerea atrioventriculară, deprimă contractilitatea miocardului – provoacă bradiaritmii
- antihistaminicele H1 (terfenadina-retrasa, cetirizina); antibioticele macrolidice (eritromicina, claritromicina); fluorochinolonele (ofloxacină, moxifloxacină) provoacă tulburări de ritm (torsada varfurilor);
- **efecte morfologice** – insuficiența cardiacă congestivă - doxorubicina (antibiotic citotoxic utilizat în chimioterapia antineoplazică)