

MINISTERUL SĂNĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Veaceslav Gonciar • Vasile Cazacu • Eduard Cheptea

FARMACOTOXICOLOGIE

CHISINĂU • 2008



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Veaceslav GONCIAR • Vasile CAZACU • Eduard CHEPTEA

FARMACOTOXICOLOGIE

679592



sl

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*,
Chișinău • 2008

**Aprobat de Consiliul metodic central
al USMF „Nicolae Testemițanu”.**

V. Gonciar – conferențiar universitar, șef Catedră farmacologie și farmacie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”

V. Cazacu – conferențiar universitar

Ed. Cheptea – conferențiar universitar

Recenzenți:

V. Valica – șef Catedră chimie farmaceutică și toxicologică a USMF „Nicolae Testemițanu”, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar

N. Gurschi – conferențiar universitar, Catedra anesteziologie și reanimatologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

În manual sunt expuse principiile asistenței medicale în caz de reacții adverse și stări patologice produse de medicamente, intoxicații medicamentoase acute și cronice cel mai frecvent întâlnite în practica medicală. Lucrarea este elaborată în conformitate cu programa analitică aprobată pentru disciplina dată la specialitatea „Farmacie” și este destinată studenților și rezidenților facultății farmacie și farmaciștilor practicieni.

Redactor: Silvia Vulpe

Corectori: Nadejda Koporskaia, Tatiana Colin

Machetare computerizată: Natalia Dorogan

Coperta: Veaceslav Popovschi

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Gonciar, Veaceslav

Farmacotoxicologie / Veaceslav Gonciar, Vasile Cazacu, Eduard Cheptea; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: CEP Medicina, 2008. – 264 p.

Bibliogr.: p. 264 (13 tit.). – 200 ex.

ISBN 978-9975-918-77-0

615(075.8)

© CEP „Medicina”, 2008

© V. Gonciar, V. Cazacu,
Ed. Cheptea, 2008

CUPRINS

Capitolul I. Obiectul toxicologiei clinice și generale	8
1.1. Caracteristica acțiunii toxicelor	16
1.2. Sindroamele clinice de bază ale intoxicațiilor acute	20
1.3. Evaluarea gravității intoxicației	32
1.4. Măsurile generale de asistență medicală urgentă în intoxicațiile cu medicamente și alte substanțe toxice	33
1.5. Reacțiile adverse la medicamente	42
Capitolul II. Farmacotoxicologia specială	50
2.1. Intoxicațiile cu preparate colinergice	50
2.1.1. <i>Intoxicațiile cu M-colinomimetice</i>	50
2.1.2. <i>Intoxicațiile cu anticolinesterazice</i>	51
2.1.3. <i>Intoxicațiile cu N-colinomimetice</i>	53
2.1.4. <i>Intoxicațiile cu M-colinoblocante</i>	59
2.1.5. <i>Intoxicațiile cu N-colinoblocante</i> <i>(curarizante antidepolarizante)</i>	62
2.1.6. <i>Intoxicațiile cu N-colinoblocante</i> <i>(curarizante depolarizante)</i>	63
2.2. Intoxicațiile cu preparate adrenergice	65
2.2.1. <i>Intoxicațiile cu adrenomimetice</i>	65
2.2.2. <i>Intoxicațiile cu simpatomimetice</i>	66
2.2.3. <i>Intoxicațiile cu adrenoblocante</i>	67
2.3. Intoxicațiile cu hipnotice	74
2.3.1. <i>Intoxicațiile cu barbiturice</i>	74
2.3.2. <i>Intoxicațiile cu hipnotice din alte grupe</i>	81
2.4. Intoxicațiile cu anestezice generale	89
2.4.1. <i>Anestezice generale inhalatorii</i>	89
2.4.2. <i>Anestezice generale intravenoase</i>	91
2.5. Intoxicațiile cu preparate psihotrope	92
2.5.1. <i>Intoxicațiile cu neuroleptice</i>	92
2.5.2. <i>Intoxicațiile cu antidepressive triciclice</i> <i>(timoanaleptice)</i>	97
2.5.3. <i>Intoxicațiile cu antidepressive inhibitoare</i> <i>ale monoaminoxidazei (IMAO, timeretice)</i>	104
2.5.4. <i>Litiul</i>	107
2.5.5. <i>Droguri psihozomimetice</i>	108
2.5.6. <i>Substanțe halucinogene cu nucleu indolic</i>	110
2.5.7. <i>Substanțe halucinogene fără azot în moleculă</i>	111
2.5.8. <i>Substanțe halucinogene de sinteză</i>	114

2.5.9.	<i>Derivații amfetaminei</i>	117
2.5.10.	<i>Derivați xantinici</i>	122
2.5.11.	<i>Anticonvulsivante (antiepileptice)</i>	130
2.5.12.	<i>Antiparkinsoniene</i>	135
2.6.	<i>Intoxicațiile cu analgezice opioace</i>	137
2.7.	<i>Intoxicațiile cu anestezice locale</i>	148
2.7.1.	<i>Naturale</i>	148
2.7.2.	<i>Anestezice locale de sinteză</i>	152
2.8.	<i>Intoxicațiile cu analgezice antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene</i>	158
2.8.1.	<i>Derivați de anilină</i>	159
2.8.2.	<i>Derivații acidului salicilic</i>	160
2.8.3.	<i>Derivații indolacetici</i>	161
2.8.4.	<i>Derivații arilacetici</i>	162
2.8.5.	<i>Oxicami</i>	162
2.8.6.	<i>Fenamați</i>	163
2.8.7.	<i>Acizii arilpropionici</i>	164
2.9.	<i>Intoxicațiile cu alcoolii</i>	165
2.9.1.	<i>Intoxicația alcoolică acută</i>	165
2.9.2.	<i>Intoxicația cu surogați de alcool</i>	169
2.10.	<i>Intoxicațiile acute cu preparate cardiotrope</i>	171
2.10.1.	<i>Glicozide cardiotonice</i>	171
2.10.2.	<i>Medicamente antiaritmice</i>	175
2.10.3.	<i>Medicamente antihipertensive</i>	186
2.11.	<i>Intoxicațiile acute cu preparate ce influențează sistemul respirator</i>	189
2.11.1.	<i>Agoniștii beta 2-adrenoreceptorilor</i>	189
2.12.	<i>Intoxicațiile cu diuretice</i>	191
2.12.1.	<i>Inhibitorii anhidrazei carbonice</i>	191
2.12.2.	<i>Diuretice saluretice</i>	193
2.12.3.	<i>Diuretice de ansă</i>	195
2.12.4.	<i>Diuretice antikaliuretice</i>	197
2.12.5.	<i>Diuretice osmotice</i>	199
2.13.	<i>Intoxicațiile cu remedii cu acțiune asupra sângelui</i>	200
2.13.1.	<i>Intoxicațiile acute cu anticoagulante</i>	200
2.13.2.	<i>Intoxicațiile acute cu antiagregante</i>	201
2.13.3.	<i>Intoxicațiile acute cu substanțe methemoglobinizante (Methemoglobinemii toxice)</i>	204

2.14. Intoxicațiile cu preparate vitaminice	205
2.14.1. Vitamine hidrosolubile	205
2.14.2. Vitamine liposolubile	209
2.15. Intoxicațiile cu antidiabetice orale	213
2.15.1. Derivați de sulfoniluree	213
2.15.2. Derivați de biguanidină	215
2.16. Intoxicațiile cu preparate hormonale	217
2.16.1. Anticoncepționale	217
2.17. Intoxicațiile acute cu antihistaminice	221
2.17.1. Histamina și blocantele H_1 - și H_2 -histaminergice	221
2.18. Intoxicația cu antibiotice și chimioterapice	227
2.18.1. Antibiotice beta-lactamice	227
2.18.2. Antibiotice aminoglicozidice	233
2.18.3. Antibiotice cu structură aralchilică	235
2.18.4. Tetraciclinele	237
2.18.5. Antibiotice macrolide	240
2.18.6. Antibiotice din diverse grupe	242
2.18.7. Sulfamidele antibacteriene	243
2.18.8. Chimioterapice antituberculoase	247
2.19. Intoxicația cu antiseptice și dezinfectante	251
2.19.1. Intoxicații cu fenol și compușii lui	251
2.19.2. Intoxicații cu acid boric	253
2.19.3. Intoxicații cu peroxid de hidrogen	254
2.19.4. Intoxicații cu preparate de iod	254
2.19.5. Intoxicații cu permanganat de potasiu	255
2.19.6. Intoxicații cu săruri de magneziu	257
2.19.7. Intoxicații cu săruri de calciu	258
2.20. Toxicologia metalelor grele	259
2.20.1. Plumbul	259
2.20.2. Mercurul	260
2.20.3. Arsenicul	261
2.20.4. Cadmiul	262
2.20.5. Intoxicația acută cu preparate ce conțin fier	263
Bibliografie	264

LISTA ABREVIERILOR

- ATP - Adenozintrifosfat
DDT - Diclordifeniltricloretan
ECG - Electrocardiogramă
EDTA - Etilendiamidtetraacetat
GABA - Acidul gamaaminobutiric
HIN - Hidrazida acidului izonicotinic
Ig - Imunoglobuline
IMAO - Inhibitorii monoaminoxidazei
LSD - Acid liserginic
NADH - Nicotinamidnucleotid
OMS - Organizația Mondială a Sănătății
PABA - Acidul para-aminobenzoic
SDRA - Sindromul de detresă respiratorie a adultului
SNC - Sistemul nervos central
THC - Tetrahidrocanabinol

*Dedicăm această carte
jubileului de 90 ani a dascălului nostru,
Om Emerit în știință,
Laureat al Premiului de Stat
al Republicii Moldova,
fondatorului școlii farmacologice
din Moldova, profesorului universitar
Efim Muhin*

Deși medicamentele sunt folosite pentru prevenirea, ameliorarea sau tratamentul anumitor maladii, ele prezintă și un oarecare risc pentru cei ce le consumă. Consumul de medicamente a crescut enorm și continuă să crească în toată lumea, de aceea este practic imposibil ca polipragmazia și automedicația să nu genereze un șir de efecte negative ale utilizării lor reprezentate prin reacții adverse, intoxicații medicamentoase, care întregesc o boală nouă a civilizației – „boala medicamentoasă”.

În scopul stocării, evaluării științifice și controlului informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și ale altor produse farmaceutice, întreprinderii măsurilor corespunzătoare la etapa studiilor clinice și la etapa utilizării lor în practica medicală, a fost creat *Sistemul de Stat de farmacovigilență* conform legislației în vigoare. Toxicologia a evoluat paralel cu dezvoltarea unor discipline de bază: chimia, biochimia, farmacologia ș.a. Farmacotoxicologia prezintă un compartiment al toxicologiei care studiază reacțiile adverse și stările patologice produse de medicamente, intoxicațiile medicamentoase acute și cronice, precum și profilaxia lor, modalitățile asistenței medicale de urgență. Disciplina dată este una din specializările importante în pregătirea viitorilor farmaciști și încearcă să prezinte riscurile pe care le implică utilizarea neargumentată sau abuzivă a unor grupe de medicamente.

Intenția de bază a autorilor acestui manual este de a aduce un volum util de informații, accesibile oricărui nivel de pregătire medicală, pentru a permite aplicarea de măsuri adecvate, oportune, de contracarare eficientă a manifestărilor primare ale substanțelor toxice, de profilaxie a intoxicațiilor acute cu risc vital.

Sperăm că *Manualul* va fi util studenților, rezidenților, farmaciștilor practicieni, îmbogățindu-le cunoștințele în domeniu.

CAPITOLUL I

OBIECTUL TOXICOLOGIEI CLINICE ȘI GENERALE

Toxicologia (din gr. *toxicon* – toxic și *logos* – știință) este compartimentul medicinei care se ocupă cu studiul legităților interacțiunii organismului viu și toxicului. În rolul ultimului poate fi practic orice compus chimic care a pătruns în organism în cantități capabile să provoace dereglarea funcțiilor vital importante și să pună în pericol viața. Toxicitatea substanței este cu atât mai mare, cu cât e mai mică cantitatea (doza) ce perturbază funcțiile vitale ale organismului. Substanța care la pătrunderea în organism în cantități mici provoacă intoxicația sau moartea acestuia, se numește **toxic** (otravă, venin).

Renumitul medic antic *Paracelsus* (1493-1541) considera că „totul este otravă și nimic nu este lipsit de toxicitate. Toxicul se deosebește de medicament doar prin doză”. Multe substanțe chimice, administrate intern în doză optimală, conduc la restabilirea funcțiilor organismului dereglate de boală, manifestând astfel proprietăți curative. Alte substanțe sunt parte componentă a organismului viu (proteine, lipide, glucide etc.), de aceea pentru manifestarea proprietăților toxice sunt necesare anumite condiții. Acțiune toxică posedă frecvent substanțele străine organismului viu, numite „xenobiotice” (din gr. *xenos* – străin). Unele substanțe, aflându-se într-o anumită cantitate sau stare în mediul habitual sau mediul intern al organismului uman sau animal, sunt o condiție obligatorie pentru existența lor, de exemplu, microelementele (argint, cadmiu, litiu, cobalt etc.).

Astfel, una și aceeași substanță chimică poate fi otravă sau medicament vital necesar în funcție de condițiile în care el se întâlnește și reacționează cu organismul.

Starea patologică dezvoltată în urma interacțiunii toxicului cu organismul se numește **intoxicație** sau **otrăvire**. Conform terminologiei aprobate, otrăvire se consideră intoxicațiile provocate de otrava „exogenă”, pătrunsă în organism din afara lui.

Sarcinile toxicologiei. Toxicometria

La baza toxicologiei generale stă știința despre deplasarea substanțelor toxice în organism: căile de pătrundere, distribuția, transformarea metabolică (biotransformarea) și eliminarea. De aceea, **sarcina de bază** a toxicologiei este *depistarea și caracteristica proprietăților toxice ale substanțelor chimice care pot provoca în organismul omului sau animalelor schimbări patologice, precum și studierea condițiilor în care aceste proprietăți apar, se manifestă mai evident și dispar.*

Interacțiunea toxicului cu organismul se studiază din două aspecte: cum acționează substanța asupra organismului (*toxicodinamia*) și ce se întâmplă cu substanța în organism (*toxicocinetica*).

A doua sarcină a toxicologiei este *determinarea zonei acțiunii toxice a substanței chimice studiate (toxicometria).*

Parametrii de bază ai toxicometriei sunt:

Lim_{ac} – pragul acțiunii unice (acute) a substanței toxice determinat de doza eficientă minimă care provoacă schimbarea indicilor activității vitale a organismului, care depășesc limitele reacțiilor fiziologice de adaptare.

DL₅₀ (DL₁₀₀) – doza letală medie a substanței administrată pe anumită cale (intern, subcutanat etc., în afară de inhalatie) care provoacă moartea a 50% (100%) din animalele experimentale aflate sub supraveghere timp de 2 săptămâni. Se exprimă în miligrame de substanță la 1 kg masă corporală a animalului (mg/kg).

CL₅₀ (CL₁₀₀) – concentrația letală care provoacă moartea a 50% (100%) din animalele experimentale prin acțiune inhalatorie. Se exprimă în miligrame la 1 m³ aer (mg/m³).

CMA – concentrația maximă admisă a substanței în aer. Se exprimă în miligrame la 1 m³ aer (mg/m³).

NAAI – nivelul aproximativ al acțiunii inofensive a substanței. Se exprimă în miligrame la 1 m³ aer (mg/m³).

Zona acțiunii toxice acute – exprimă pericolul toxic al substanței chimice determinat de raportul:

$$DL_{50} / Lim_{ac}$$

Cu cât este mai mare această valoare, cu atât este mai inofensivă substanța investigată.

Efectul toxic poate fi apreciat prin determinarea schimbărilor funcționale sau structurale ale organelor și sistemelor. Din aceste considerente, **a treia sarcină a toxicologiei** constă în *studierea semnelor clinice și patomorfologice de intoxicație la pătrunderea prin diferite căi a toxicului în organism*. Sub acest aspect otrăvirea se poate considera ca o traumă chimică specifică a organismului, sarcina toxicologului constând în stabilirea localizării ei directe și a reacției generale a organismului.

Importanța practică și teoretică majoră are și determinarea „toxicității selective” a toxicului, adică a proprietății lui de a distruge major anumite celule sau țesuturi, neatingând altele, cu care se află în contact direct. Obținerea unei astfel de informații este necesară pentru studierea antidoturilor eficiente și a altor substanțe terapeutice, precum și a metodelor de prevenire a intoxicațiilor.

Este necesar de accentuat că **indicii toxicității depind nu numai de proprietățile toxicului**, dar și de sensibilitatea (de specie, de gen, de vârstă și individuală) organismului față de el. Astfel, **sarcina a patra a toxicologiei** constă în elaborarea bazelor extrapolării datelor obținute pe cale experimentală asupra omului. Este știut că la lansarea și punerea în vânzare a unui preparat medicamentos nou sunt obligatorii investigațiile clinice asupra organismului uman. Practic s-a constatat că presupunerea acțiunii terapeutice și toxice a preparatului medicamentos în baza experimentelor pe animale este corectă doar în 35% cazuri studiate pe șobolani și în 53% pe câini. Bineînțeles că nu sunt stabilite valorile precise ale dozelor și concentrațiilor letale pentru om. De aceea, la extrapolarea datelor experimentale pe organismul uman se recomandă de a respecta următoarele reguli: dacă dozele letale pentru 4 specii de rozătoare de laborator (șoareci, șobolani, cobai și iepuri) deviază nesemnificativ (de 3 ori și mai puțin), probabilitatea că pentru om de asemenea vor fi letală este înaltă (< 70%).

Toxicologia soluționează un șir de sarcini cu ajutorul cunoștințelor și metodelor de investigații ale științelor exacte limitrofe, îndeosebi a chimiei generale și organice, biochimiei, fiziologiei, imunologiei, gene-

ticii ș.a. Metoda de bază pentru determinarea celor mai fine mecanisme de acțiune ale toxicelor la nivel de organism, sistem, organ, celulă, moleculă este experimentarea pe animale.

Compartimentele toxicologiei

În prezent în toxicologie se determină următoarele direcții: teoretică (experimentală), profilactică (igienică) clinică și specială.

Fiecare direcție cuprinde mai multe compartimente.

I. Toxicologia teoretică (modelarea experimentală):

- Toxicocinetica
- Toxicodinamia

II. Toxicologia profilactică (igienică):

- Comunală
- Industrială
- Agricolă
- Alimentară
- Habituală etc.

III. Toxicologia clinică:

- Maladii chimice: acute, cronice
- Maladii medicamentoase: acute, cronice
- Toxicomaniile (narcologia clinică)

IV. Toxicologia specială:

- Militară
- De aviație
- Cosmică
- Subacvatică
- Legală ș.a.

Toxicologia teoretică rezolvă problemele ce țin de depistarea legăturilor generale de interacțiune a organismului și toxicului, toxicocinetica și toxicodinamia lor.

Toxicologia igienică determină gradul de pericol și elaborează măsurile și căile de prevenire și protecție a omului de acțiunea toxică a substanțelor chimice din mediul ambiant. Această direcție a toxicologiei

poartă un caracter ecologic și include următoarele compartimente de bază: comunal, alimentar, industrial, agricol și habitual.

Toxicologia clinică studiază bolile de etiologie chimică, adică maldiile chimice ale omului apărute în urma acțiunii toxice a compușilor chimici din mediul ambiant. Principalele compartimente ale toxicologiei clinice sunt:

- **toxicologia bolilor chimice acute** (intoxicațiilor acute) care se dezvoltă în urma acțiunii unimomentane a compușilor chimici în doză toxică;
- **toxicologia bolilor chimice cronice** (intoxicațiilor cronice) apărute în urma acțiunii îndelungate și repetate a substanțelor toxice;
- **toxicologia narcologică** studiază mecanismele dezvoltării deprinderii patologice a omului față de anumite substanțe toxice, numite narcotice, și metodele de combatere a acestora;
- **toxicologia medicamentoasă (farmacotoxicologia)** este preocupată de *determinarea latitudinii indicelui terapeutic al preparatelor medicamentoase, a acțiunii adverse sau nocive asupra organismului („boală medicamentoasă”), de elaborarea procedurilor de prevenire și tratament a intoxicațiilor medicamentoase.*

În prezent, la direcția clinică a toxicologiei aderă și știința despre acțiunea biologică a materialelor sintetice, implantate în organismul uman (proteze vasculare, valvule artificiale cardiace etc.).

Se evidențiază și ramuri speciale ale toxicologiei care studiază intoxicarea oamenilor și animalelor în condiții sau împrejurări specifice cu un anumit fel de substanțe toxice. Printre acestea se numără toxicologia militară, cosmică și de aviație, legală și alte varietăți ale toxicologiei care de obicei includ elemente din toate direcțiile de bază ale toxicologiei.

Clasificarea toxicelor și intoxicațiilor

Clasificarea toxicelor. Cantitatea compușilor chimici utilizați în prezent în agricultură, industrie și viața cotidiană este atât de mare, iar caracterul acțiunii lor biologice este atât de variat, încât este necesar de a folosi câteva varietăți de clasificări. Se aplică două grupe de principii de clasificare a toxicelor: generale, bazate pe un anumit principiu de apreciere

caracteristic tuturor substanțelor chimice, și speciale care reflectă legătura dintre particularitățile fizico-chimice și manifestarea toxicității lor.

Principiile de clasificare a toxicelor

I. Generale:

1. După proprietățile chimice (chimic).
2. După scopul utilizării (practic).
3. După gradul de toxicitate (igienic).
4. După modul de acțiune toxică (toxicologic).
5. După „toxicitatea selectivă”.

II. Speciale:

1. După modul dezvoltării hipoxiei (fiziopatologic).
2. După mecanismul de interacțiune cu sistemele enzimatice (chimiopatologic).
3. După caracterul urmărilor biologice ale intoxicațiilor (biologic). După gradul activității cancerigene etc.

Mai frecvent se utilizează clasificarea după principiul chimic care împarte substanțele chimice în organice, neorganice și elemente organice.

Este importantă și clasificarea igienică a toxicelor propusă de S.D.Zaugolinikov și coaut. (1970). La baza ei stă aprecierea cantitativă a pericolului toxic al substanțelor chimice în condiții experimentale cu aprecierea CL_{50} și DL_{50} și CMA. Conform acestei clasificării, fiecărei substanțe toxice i se poate atribui un anumit grad de toxicitate care o caracterizează minimal sau maximal din punct de vedere al pericolului (tab. 1).

Tabelul 1

Clasificarea igienică a toxicelor

Gradul de toxicitate al substanțelor toxice	Calea de pătrundere a toxicului		
	prin inhalatie		enterală
	CL_{50} , mg/m ³	CMA, mg/m ³	DL_{50} , mg/kg
I. Extrem de toxice	<1,0	<1,0	<15
II-III. Foarte toxice	1-10	<10,0	15-150
IV-V. Moderat toxice	11-40	<100,0	151-1500
VI-VIII. Puțin toxice	> 40	> 100,0	> 1500

Importanță majoră pentru toxicologia clinică prezintă clasificarea toxicologică care prevede repartizarea substanțelor chimice după caracterul acțiunii toxice asupra organismului. Ea permite stabilirea diagnosticului primar de intoxicație, elaborarea principiilor de profilaxie și tratament a intoxicației și determinarea mecanismului dezvoltării ei (tab. 2).

Tabelul 2

Clasificarea toxicologică a toxicelor

<i>Caracterul general al acțiunii toxice</i>	<i>Toxicele caracteristice</i>
Acțiune neuroparalitică (bronhospasm, asfixie, convulsii și paralizii)	Insecticidele organofosforice (clorofos, carbofos etc.), nicotină, anabazină, toxice militare (Vi-X, zarină ș.a.)
Acțiune cutanatesorbivă (schimbări inflamatoare sau necrotice locale asociate cu simptome resorbitive toxice generale)	Dicloretan, hexacloran, toxice militare (iprită, luisită), esență de oțet, arseniu și compușii lui, mercur (clorură mercurică)
Acțiune toxică generală (convulsii hipoxice, comă, edem cerebral, paralizii)	Cianura de hidrogen și compușii ei, oxid de carbon, alcoolul etilic și surogații lui, toxice militare (clocianură)
Acțiune asfixiantă (edem pulmonar toxic)	Oxizii de azot, toxice militare (fosgen, difosgen)
Acțiune iritantă și lacrimogenă (iritația mucoaselor externe)	Clorpicrină, toxice militare (Si-Es, adamsită ș.a.), acizi și baze tari
Acțiune psihotropă (dereglarea activității psihice - a conștiinței)	Analgezice opiacee (cocaină, opiu), atropină, toxice militare (Bi-Z, LSD - dietilamidă, acidul liserginic)

Tabelul 3

Clasificarea toxicelor după „toxicitatea selectivă”

<i>Caracterul „toxicității selective”</i>	<i>Toxicele caracteristice</i>
Toxice „cardiace” Acțiune cardiotoxică – dereglarea ritmului și conductibilității cordului, distrofia toxică a miocardului	Glicozide cardiace (digitalice: digoxină, lanatozidă etc.); antidepressive triciclice (imipramină, amitriptilină); toxice vegetale (aconită, strigoaică (<i>Veratrum</i> L.), chinină; toxice animale (tetrodotoxină); sărurile bariului, potasiului
Toxice „neurologice” Acțiune neurotoxică – dereglarea activității psihice, comă toxică, hiperkinezie și paralizie toxică	Preparate psihofarmacologice (analgice opioide, tranchilizante, sedative); compuși organofosforici; oxid de carbon; derivații izoniazidei (tubazid, ftivazid), alcoolul și surogații săi
Toxice „hepatice” Acțiune hepatotoxică – distrofie hepatică toxică	Hidrocarburi clorate (dicloretan ș.a.); ciuperci otrăvitoare (bureți pestriți), fenoli și aldehide
Toxice „renale” Acțiune nefrotoxică – nefropatie toxică	Compușii metalelor grele, etilenglicol, acid oxalic
Toxice ale „sângelui” Acțiune hematotoxică – hemoliză, methemoglobinemie	Anilina și compușii săi; nitriți, hidrogen arseniat
Toxice „gastrointestinale” Acțiune gastrointestinală toxică – gastroenterită toxică	Acizii și bazele concentrate; compușii metalelor grele și arseniului.

Toxicele se mai clasifică după specificitatea consecințelor biologice ale intoxicației (alergene, teratogene, mutagene, supermutagene, cancergene) și după gradul de exprimare (puternic-, mediu- și slabcancergene). Aceste clasificări prezintă importanța pentru diferite ramuri ale biologiei și medicinei.

1.1. CARACTERISTICA ACȚIUNII TOXICELOR

Noțiuni generale, terminologia

Stadiile intoxicațiilor acute

Intoxicațiile acute pot fi definite ca o „traumă chimică” care se dezvoltă în urma pătrunderii în organism a unei doze toxice de substanță chimică străină. Consecințele acțiunii specifice a substanței toxice asupra organismului sunt determinate de efectul toxigen al „traumei chimice”. El poartă un caracter patogen și este mai vădit în stadiul I clinic al intoxicației acute, *toxicogen*, când agentul toxic se află în organism în doză ce poate provoca acțiune specifică. Concomitent se pot declanșa mecanisme patologice lipsite de „specificitate chimică”. Substanța otrăvitoare joacă rol de factor declanșator. Drept exemplu pot servi reacția hipofizar adrenalică (reacție distress), „centralizarea circulației sanguine”, coagulopatiile și alte dereglări ce țin de efectul somatogen al „traumei chimice” și poartă inițial caracter protector. Acestea sunt mai manifeste în stadiul II al intoxicațiilor acute, *somatogen*, care începe după înlăturarea sau distrugerea agentului toxic sub formă de „postacțiune” distrugătoare a structurii și funcțiilor diferitor organe și sisteme ale organismului.

Astfel, **efectul toxic general apare ca rezultat al acțiunii toxice specifice – toxicogene, iar reacțiile nespecifice ale organismului – a acțiunii somatogene.**

Clasificarea intoxicațiilor. Clasificarea intoxicațiilor ca maladii de etiologie chimică se face după trei principii generale: etiopatogenic, clinic și nozologic.

Principiile de clasificare a intoxicațiilor

I. Etiopatogenic:

- După cauza dezvoltării: accidentale, premeditate.
- După condițiile (locul) dezvoltării: industriale, habituale, iatrogene.
- După calea de pătrundere a toxicului.
- După apartenența toxicului etc.

II. Clinic:

- După particularitățile clinice.
- După gravitatea îmbolnăvirii.
- După complicațiile apărute.
- După consecințele intoxicației ș.a.

III. Nozologic:

- După denumirea toxicelor, grupelor și claselor.

Clasificarea etiopatogenică a intoxicațiilor**După cauzele dezvoltării distingem:****I. Intoxicații accidentale:**

- Incident la locul de lucru (avarie) sau habitual;
- Intoxicație alcoolică sau narcotică;
- Supradozarea remediilor medicamentoase (iatrogene).

II. Intoxicații premeditate:

- Criminale: cu scop de omor sau pentru a provoca starea de neputință;
- Suicidale: adevărate, demonstrative;
- „Polițienești”, toxice, militare.

Intoxicațiile accidentale se dezvoltă fără acordul victimei: în urma autotratamentului sau supradozării preparatelor medicamentoase (de exemplu, analgezicelor în caz de sindrom algic sau somniferelor în insomnii), în urma administrării greșite a unui preparat în locul altuia sau la administrarea internă a preparatelor pentru uz extern în intoxicații alcoolice; de asemenea, în cazuri accidentale (explozie, scurgerea substanțelor toxice, deteriorarea ambalajului etc.) în industria chimică, în laboratoare sau în viața cotidiană (de exemplu, în caz de incendiu sau dereglarea sistemului de încălzire).

Intoxicațiile premeditate sunt legate de administrarea intenționată a substanței toxice cu scop de sinucidere (intoxicații suicidale) sau omor (intoxicații criminale). În ultimul caz sunt posibile și intoxicații fără *exitus letalis*, dacă sunt utilizate toxice pentru a provoca la victimă o stare neputincioasă (furt, viol etc.).

679592

Intoxicațiile „polițienești” sunt legate de administrarea toxicelor (gaz lacrimogen) pentru împrăștierea demonstranților, iar cele de luptă (de război) – de administrarea substanțelor otrăvitoare în calitate de armă chimică.

Intoxicațiile suicidale pot purta caracter demonstrativ, când victima poate simula o sinucidere. În anii 70 ai secolului trecut în lume se înregistrau în medie 120 cazuri nemortale și 13 mortale de pe urma intoxicațiilor suicidale la 100 mii locuitori, ceea ce constituia și constituie o problemă social-psihiatrică complicată. Este știut că 10-15% din toate intoxicațiile suicidale sunt comise de persoane bolnave psihic.

Intoxicațiile se deosebesc și după **condițiile (locul) concrete de apariție**. Cele industriale (profesionale) se dezvoltă în urma acțiunii otrăvurilor industriale, utilizate la o anumită întreprindere sau laborator, în timpul accidentelor (avariilor) sau la încălcarea gravă a regulilor tehnicii securității în timpul lucrului cu substanțele otrăvitoare. Intoxicațiile habituale (cele mai numeroase) sunt legate de viața cotidiană a omului contemporan și se întâlnesc în cazul utilizării și păstrării incorecte a substanțelor medicamentoase, chimicalelor casnice, de asemenea la administrarea în cantități mari a alcoolului și a surogatelor lui. Un alt tip de intoxicații, numite frecvent iatrogene, apar în instituțiile medicale din cauza greșelilor personalului medical în dozare sau modul de administrare a substanțelor medicamentoase.

În practica medicală se utilizează clasificarea intoxicațiilor „exogene” conform **căii de pătrundere a substanței toxice în organism**, deoarece aceasta frecvent determină măsurile de prim ajutor în patologiiile date. Printre intoxicațiile habituale sunt răspândite cele *perorale*, legate de pătrunderea toxicului pe cale orală: intoxicații alimentare apărute în urma pătrunderii toxicului în organism cu alimentele. Printre intoxicațiile industriale persistă cele *inhalatorii* care apar la inspirarea substanțelor toxice din mediul înconjurător. Frecvent se întâlnesc și intoxicații *percutane* (dermale), provocate de pătrunderea substanțelor toxice prin țesutul cutanat neprotejat.

Intoxicațiile *injectabile* se dezvoltă la pătrunderea toxicului pe cale parenterală, de exemplu, în caz de înțepături de insecte sau mușcături de

șarpe, iar cele *cavitare* – la pătrunderea toxicului în diferite cavități ale organismului: rect, vagin, conductul auditiv extern etc. Intoxicațiile provocate de pătrunderea toxicului din mediul ambiant al omului se numesc **exogene**, iar cele induse de metaboliți toxici, care se pot forma și acumula în organism în diferite boli, mai des legate de dereglarea funcțiilor organelor excretoare (rinichi, ficat ș.a.), sunt desemnate ca **endogene**.

În funcție de apartenența toxicului distingem intoxicații cu preparate medicamentoase, denumite *medicamentoase*, cu toxice industriale – *industriale*, cu alcool – *alcoolice*.

Clasificarea intoxicațiilor **după principiul clinic** se efectuează după particularitățile clinice ale bolii. Deosebim intoxicații acute și cronice. *Intoxicațiile acute* se dezvoltă la pătrunderea unimomentană în organism a dozei toxice de substanță. Se caracterizează prin debut acut și simptome specifice exprimate. *Intoxicațiile cronice* sunt condiționate de pătrunderea îndelungată, uneori întreruptă, în organism a substanțelor toxice în doze mici (subtoxice). Boala debutează cu simptome puțin specifice, care reflectă preponderent dereglarea primară a funcțiilor sistemelor nervos și endocrin. Se evidențiază și intoxicații subacute când la pătrunderea unimomentană a toxicului în organism tabloul clinic se dezvoltă foarte lent și provoacă dereglarea de lungă durată a sănătății. Acest tip de intoxicații se studiază cu cele acute, de care sunt mai aproape după patogenie și simptomatică.

După gravitate deosebim intoxicații: ușoare, medii, grave, extrem de grave și letale. Gravitatea intoxicației depinde de expresivitatea simptomelor clinice și mai puțin de mărimea dozei toxicului. Complicațiile apărute (pneumonie, insuficiență acută renală sau hepatică ș.a.) înrăutățesc prognosticul fiecărei boli, de aceea intoxicațiile cu complicații se referă la cele grave.

În toxicologia clinică se evidențiază anumite forme nozologice ale intoxicațiilor. Acestea pot fi provocate de substanțe diverse după structura chimică, dar cu aceeași patogenie a acțiunii toxice, cu manifestări clinice și tablou patomorfologic identice. Din aceste considerente, clasificarea nozologică se bazează pe denumirea diverselor preparate chimice (de ex., alcool metilic, arsenic, CO etc.) sau grupe de substanțe (de ex., barbiturice, acizi, baze ș.a.).

Este posibilă utilizarea denumirilor claselor de substanțe, reunite după anumite criterii, de ex., modul de întrebuințare (chimicale toxice, substanțe medicamentoase) sau proveniența (toxice vegetale, animale, sintetice). În aceste cazuri se utilizează nu clasificarea nozologică, ci tipică a intoxicațiilor, necesară pentru sistematizarea generală a formelor nozologice ale bolilor cu etiologie chimică.

1.2. SINDROAMELE CLINICE DE BAZĂ ALE INTOXICAȚIILOR ACUTE

Sindromul neurologic

Disfuncțiile SNC reprezintă o situație adesea întâlnită în intoxicațiile acute manifestată atât prin inhibiție, cât și prin excitație. Inhibiția severă a SNC asociază frecvent depresia circulației, respirației sau a altor funcții reflexe, alterări ale homeostaziei termice. Prezintă importanță și atitudinea terapeutică adecvată în excitațiile marcate ale SNC (agitație, delir, hiperactivitate motorie etc), fiind necesare frecvent tratamente de sedare în doză mare pentru a putea menține pacientul sub control.

Coma

Reversibilitatea unei come la administrarea unui antidot specific este de cele mai multe ori justificată. Întrucât durata efectului antidotului este frecvent mult mai scurtă decât acțiunea agentului toxic, pe parcursul internării pacientul recade în comă. În astfel de situații este mai bine ca pacientul să se trezească din comă spontan cu asistența simptomatică optimă și monitorizare continuă. Astfel, unele antidoturi, precum naloxona sau antagoniștii benzodiazepinici (flumazenil), rămân de rezervă pentru situațiile de excepție când celelalte măsuri sunt inefficiente. De ex., naloxona poate fi folosită pentru stabilizarea nespecifică în comele profunde (gradul IV—Reed) datorită efectului său antiendorfnic.

Convulsiile

Convulsiile reprezintă o eventualitate foarte frecventă și de temut în evoluția intoxicațiilor acute, fiind o expresie a toxicității directe sau indirecte asupra SNC. Asistența bolnavului cu convulsii este o urgență

deoarece prezintă un pericol vital. La tratamentul convulsiilor trebuie să se țină cont de modalitățile strict specifice de răspuns a unor convulsii toxice la alt tratament anticonvulsivant decât cel clasic (de ex. convulsiile ce pot apărea în intoxicațiile cu izoniazidă se jugulează cu precădere prin administrarea de piridoxină, administrarea fenobarbitalului agravând efectele hepatotoxice prin inducție enzimatică și creșterea cantității de intermediar toxic – acetilhidrazină). Principalele anticonvulsivante sunt benzodiazepinele. Una dintre cele mai importante cauze ale convulsiilor prin toxicitate indirectă este hipoxia indusă de tulburarea ventilației, blocarea utilizării oxigenului la nivel celular (de ex. cianuri, hidrogen sulfurat, monoxid de carbon) sau reducerea capacității de transport a oxigenului (monoxid de carbon, methemoglobinizante, *tab. 5*).

Alte cauze ale convulsiilor sunt hipoglicemia, edemul cerebral acut și unele alterări metabolice precum alcaloza, acidoza sau encefalopatia hepatică. Convulsiile pot apărea de asemenea în sindromul de întrerupere (sevrăj).

Tabelul 5

Substanțe toxice uzuale ce provoacă convulsii

<i>Medicamente</i>	<i>Substanțe nemedicamentoase</i>
antiaritmice	camfor
anticolinergice	monoxid de carbon
antihistaminice	metale grele
stimulante SNC	lindan
dextropropoxifen	solvenți organici
disulfiram	compuși organofosforici
izoniazidă	carbamați
opiacee	metanol
orfenadrină	etilenglicol
fenotiazine	stricnină
salicilați	terebentină
simpatomimetice	cianuri
teofilină	hidrogen sulfurat
antidepresive tri/tetraciclice	

În general, convulsiile sunt doar una din manifestările efectului toxic din intoxicațiile acute. Intoxicațiile cu antidepressive triciclice sau cu orfenadrină pot fi însoțite de o disfuncție miocardică severă. Chiar și o hipoxie tranzitorie, o ușoară acidoză metabolică sau tulburările hidroelectrolitice induse de convulsii pot avea efecte majore asupra acestei disfuncții miocardice. Astfel, convulsiile pot induce indirect aritmii majore, inclusiv stop cardiac.

Convulsiile trebuie privite ca un simptom grav, tratamentul cărora trebuie să fie optim și energic, incluzând uneori ventilația care, de obicei, nu prezintă o opțiune în convulsiile de diversă etiologie. Uneori se întâlnesc stări de rău convulsiv ce pot necesita curarizare pentru jugularea lor, pentru controlul ventilației și pentru reducerea necesităților metabolice.

Edemul cerebral

Edemul cerebral este o complicație frecventă în intoxicațiile cu etilenglicol, metanol, glutetimidă sau monoxid de carbon. Poate fi întâlnit și în hipoxia secundară, encefalopatia hepatică sau în convulsii prelungite. În caz de edem cerebral, trebuie evitată orice tendință la hipoventilație, deoarece hipercapnia crește fluxul sangvin cerebral, ceea ce poate agrava edemul cerebral. În astfel de circumstanțe se recomandă hiperventilația controlată, administrarea controlată de lichide, diuretice, de xametazonă.

Sindromul dereglărilor cardiovasculare

Aparatul cardiovascular poate fi afectat de substanțele toxice în mai multe moduri. Hipotensiunea și șocul pot fi induse de hipovolemia adevărată, hipovolemia relativă, insuficiența miocardică sau de unele combinații de factori. Pot surveni toate tipurile de aritmii. Unul dintre obiectivele tratamentului este contracararea efectelor substanțelor cardiotoxice.

Hipovolemia

Hipovolemia adevărată apare după pierderi excesive de fluide ca urmare a arsurilor pielii, leziunilor caustice la nivelul tractului gastrointestinal și leziunilor citotoxice la nivelul mucoasei intestinale (aflatoxine, arsenic). Vărsăturile și diareea pot conduce la pierderi masive de fluide, fiind uneori cauza toxicității sistemice a unor substanțe (venin de șarpe, teofilină,

aflatoxine etc). Hipovolemia secundară unei capilarotoxicoze generalizate, cu pierdere extravasculară de fluide, poate apărea în anumite intoxicații cu venin de șarpe. Hiperventilația însoțită de transpirații abundente (de ex., în intoxicația cu salicilați) poate genera pierderi considerabile de lichide. În toate aceste situații este necesară administrarea adecvată și precoce de fluide, cristaloiizi sau coloizi. Hipovolemia relativă condiționată de „poolingul” periferic al sângelui se întâlnește relativ frecvent în intoxicații. Rezistența vasculară sistemică poate fi redusă prin relaxare vasculară, blocare adrenergică sau inhibiție centrală a tonusului vasomotor, situații în care este necesară administrarea de substituenți plasmatici, iar dacă rezistența vasculară este foarte scăzută se pot administra cu mare precauție substanțe vasopresoare (de ex., norepinefrină, dopamină). Situația poate fi agravată de inhibiția miocardică concomitentă. În acest caz administrarea de fluide trebuie monitorizată prin măsurarea presiunii venoase centrale, preferabil prin cateter introdus în artera pulmonară. Suportul inotropic terapeutic va include obligatoriu administrarea de dopamină sau dobutamină, pentru îmbunătățirea funcției miocardice, restabilirea unei circulații adecvate cu ameliorarea perfuziei tisulare.

Disfuncția cardiacă

Disfuncția cardiacă severă poate surveni în ingestiiile de doze masive de hipnosedative sau narcotice opiacee. În prezent această disfuncție se observă mai frecvent după doze mari de medicamente cardiotrope precum beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu. În aceste intoxicații, ca și în supradozele de orfenadrină, clorochină, dextroproxifen sau alte medicamente cu efect stabilizant de membrană, poate apărea inhibiție miocardică severă complicată cu vasodilatație periferică și aritmii de origine ventriculară. În aceste condiții tratamentul simptomatic trebuie să fie optim și energic, deoarece chiar și o ușoară acidoză, dezechilibrare hidroelectrolitică neînsemnată sau hipoxia pot agrava disfuncția miocardică. De ex., în intoxicația cu antidepressive o supracompensare a acidozei cu bicarbonat de sodiu i.v. sau o hiperventilație ușoară pot avea efecte dramatice asupra funcției miocardice.

Aritmiile de asemenea sunt o expresie importantă a toxicității cardiace. Ele pot apărea ca o manifestare a inhibiției miocardice severe în

intoxicațiile cu medicamente stabilizante de membrană. Efecte aritmogene pot fi atribuite și toxicului însuși. Aritmiile ventriculare sunt tipice pentru intoxicațiile cu antidepressive triciclice, orfenadrină, tioridazină și cloralhidrat, precum și pentru expunerile la tricloretilenă și alte hidrocarburi halogenate. Aritmiile grave se dezvoltă în intoxicațiile cu aconitină, inclusiv în ingestiile de *Aconitum napellus*, o plantă ce conține aconit și se folosește ca remediu în medicina tradițională chineză.

În intoxicația cu digitalice pot apărea toate tipurile de aritmii și tulburări de conducere. În intoxicațiile cu medicamente anticolinergice se întâlnesc, în general, tahicardia atrială și, uneori, fibrilația atrială.

Pentru a combate aritmia apărută într-o intoxicație oarecare se va recurge la tratamentul simptomatic necesar, precum și la tratamentul antiaritmie de elecție în tulburarea de ritm respectivă. În caz de bradicardie severă poate fi necesară instalarea unui pacemaker.

Sindromul tulburărilor respiratorii

Inhibiția respirației și insuficiența respiratorie

Multe substanțe care induc inhibiția SNC determină de asemenea inhibiția respirației, iar opiaceele și compușii organofosforici frânează specific această funcție. Compuși cu efecte toxice asupra nivelurilor spinale și periferice ale sistemului nervos (relaxantele musculare, unele metale grele, toxina botulinică sau anumite veninuri de șerpi, compuși organofosforici) pot de asemenea să producă slăbiciune musculară extremă cu insuficiență respiratorie consecutivă. Cu toate că în anumite situații inhibiția respiratorie poate fi contracarată de unele antidoturi specifice, ventilația controlată rămâne în majoritatea situațiilor atitudinea terapeutică de elecție.

Obstrucția căilor respiratorii superioare

Dacă afectarea sistemului nervos într-o intoxicație oarecare conduce la sindromul obstructiv doar prin disfuncția și diskinezia acestor căi, menținerea bolnavului în „poziția de siguranță” și introducerea unei sonde de intubație oro- sau nazofaringiană sunt suficiente, îngrijirea meticuloasă a căilor respiratorii fiind indispensabilă pentru evitarea acumulării de secreții, dezvoltarea unor atelectazii sau a pneumoniei.

După ingestia de substanțe caustice, obstrucția se poate dezvolta mai ales la copiii sub 2 ani. Edemul glotic sau epiglotic necesită intubația traheală până la diminuarea edemului. După ingestia de corozive riscul de aspirație în arborele traheobronșic crește prin disfuncții la nivel laringian, asociate cu alterarea reflexului protector de tuse.

Dacă la ingestia de hidrocarburi, derivați ai acestora sau alți solvenți organici apar simptome respiratorii precoce trebuie să suspectăm apariția unei pneumonii chimice de aspirație, monitorizarea funcției pulmonare devenind în acest caz crucială. Astfel, orice tendință de creștere sau persistență a hipoxiei, indiferent de originea ei, justifică ventilația asistată.

Edemul pulmonar acut

Edemul pulmonar acut poate însoți majoritatea cazurilor de intoxicații acute. Acesta este indus de insuficiența cardiacă de natură toxică, dar nu trebuie neglijată supraîncărcarea cu lichide. Edemul pulmonar acut poate surveni de asemenea în expunerea la gaze iritante precum amoniacul, clorul, oxidul de azot, hidrogenul sulfurat, fosgenul etc. În astfel de situații edemul pulmonar se poate dezvolta după 24-48 ore, de aceea pacientul trebuie atent supravegheat pe toată perioada de latență. Importanța corticoterapiei în prevenirea și tratamentul edemului pulmonar acut a fost subiectul unor discuții aprinse. În prezent utilizarea acestora este limitată.

În anumite intoxicații, distrucțiile apărute la nivelul capilarelor pulmonare fac pacientul vulnerabil la supraîncărcarea lichidiană. Edemul pulmonar acut tardiv se poate dezvolta și în intoxicația acută cu litiu.

Sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA)

În intoxicații severe, SDRA poate complica evoluția acestora, generând leziuni difuze la nivelul membranei alveolocapilare pulmonare și alterări ale surfactantului. Cauzele acestui sindrom pot fi: supraumplerea patului vascular cu lichide, alterarea perfuziei tisulare și insuficiența cardiacă. Oxigenarea inadecvată în pofida creșterii fracției de oxigen inspirat, tahipneea și apariția infiltratelor pulmonare pe imaginea radiologică la 12-24 de ore de la debutul intoxicației indică dezvoltarea SDRA. Acest sindrom a fost observat mai frecvent în supradozajul anumitor droguri „de stradă”, precum și în alte intoxicații medicamentoase. Prognosticul, de obicei, este

rezervat, de aceea trebuie aplicate măsuri de terapie intensivă, cum ar fi suport ventilator și administrarea de simptomatice. Tratamentul acestui sindrom presupune și administrarea intratraheală de surfactant sintetic, ventilația asistată de mare frecvență sau ventilația prin membrane externe.

Tulburările hidroelectrolitice

Reechilibrarea lichidiană este de mare importanță în tratamentul pacienților intoxicați. Cu acest scop se aplică o terapie adecvată a șocului și se reglementează aportul de lichide în disfuncția cardiacă, alterări pulmonare sau edem cerebral. Pentru a menține balanța echilibrată a apei se vor estima alterările posibile ale acesteia, iar terapia cu lichide va fi condusă printr-o monitorizare atentă a debitului urinar, a parametrilor circulatori și a altor factori.

Restabilirea echilibrului electrolytic este întotdeauna de mare importanță, iar în anumite intoxicații este vital să verificăm repetat ionograma serică. Unele din tulburările electrolytice sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Unele substanțe ce pot induce tulburări electrolytice

Tulburarea	Substanța toxică
Hipopotasemie	bronhodilatatoare β_2 -agoniste, bariu, salicilați, teofilină, antidepressive tri/tetraciclice
Hiperkaliemie	beta-blocante, digitalice
Hiponatremie	carbamazepină, fenotiazine, butirofenone
Hipocalcemie	etilenglicol, fluor, acid hidrofluoric, oxalați

Hipopotasemia și hiperkaliemia

Hipopotasemia induce frecvent aritmii sau doar crește aritmogenicitatea diferitelor toxice (de ex. glicozizii digitalici). O hipopotasemie pronunțată și persistentă se dezvoltă de obicei în intoxicația cu bariu și în intoxicațiile severe cu teofilină sau cu bronhodilatatoare β_2 -agoniste.

Hiperkaliemia însoțește intoxicațiile cu digitalice și intoxicațiile severe cu β -blocante.

Hiponatremia

Hiponatremie pronunțată a fost observată chiar și la doze terapeutice de carbamazepină, unele fenotiazine și butirofenone, precum și în sindromul neuroleptic malign.

Hipocalcemia

Balanța de calciu poate fi dezechilibrată în intoxicațiile acute, inducând aritmii cardiace. Hipocalcemia este un semn predominant în intoxicațiile cu etilenglicol, oxalați și cu teofilină. După expunere cutanată la acid hidrofluoric, se poate dezvolta o hipocalcemie severă, mai ales în caz de soluții concentrate.

Tulburările echilibrului acidobazic

Acidoza

Acidoza metabolică poate fi un factor important de diagnostic în anumite intoxicații. În intoxicațiile acute poate fi favorizată de următoarele substanțe: etilenglicol, formaldehidă, preparatele ce conțin fier, izoniazidă, metanol, paraldehidă, salicilați, teofilină, toluen. Acidoza se poate dezvolta și ca o expresie nespecifică a unei intoxicații sistemice severe. Controlul continuu al stării acidobazice este important nu numai pentru identificarea și corectarea acidozei, ci și pentru urmărirea ratei de generare a acizilor și pentru cuantificarea răspunsului la tratament.

În intoxicațiile cu etilenglicol, metanol, formaldehidă, acidoza este legată de metabolizii acestor compuși. În alte intoxicații acidoza poate apărea după doze masive (salicilați, teofilină, fier), fiind un factor de urmărire a terapiei și în același timp un factor de pronostic. Expunerea la monoxid de carbon, cianuri și hidrogen sulfurat va cauza hipoxie celulară cu acidoză lactică consecutivă, indicând gradul de expunere și facilitând evaluarea intoxicației și monitorizarea tratamentului. Hipoxia cauzată de perfuzia tisulară deficitară, hipoventilație sau convulsii poate produce acidoză metabolică. Aceasta ce se va corecta ușor după ce condiția clinică generală a bolnavului se va afla sub control. La dezvoltarea unei acidoze pot contribui și funcțiile deficitare ale rinichilor și/sau ficatului.

Acidoza are multiple efecte negative, ca, de exemplu, constricția arteriolelor pulmonare, blocarea efectelor bronhodilatatoare ale catecola-

minelor și altor substanțe, inducerea vasodilatației periferice, reducerea contractilității miocardice, inducerea de aritmii și hiperkaliemie. Acidoza metabolică poate de asemenea agrava potențialul toxic al multor substanțe (de ex., creșterea toxicității miocardice a antidepresivelor triciclice și chinidinei, creșterea toxicității salicilaților asupra SNC).

Corectarea precoce a acidozei este întotdeauna esențială. Aceasta trebuie făcută însă cu multă prudență pentru a preveni eventuale tulburări electrolitice sau alcaloza metabolică. Necesarul de tampon pentru substituție diferă foarte mult de la caz la caz, în funcție de originea acidozei. Este de importanță vitală să fie stopată cât mai repede producția de acizi prin metode adecvate de tratament general sau specific.

Alcaloza

Alcaloza metabolică poate apărea în intoxicații, în puține cazuri este un efect toxic primar. În afară de pierderile excesive de potasiu, alcaloza mai poate fi cauzată de pierderi de ioni de hidrogen în vărsături incoercibile.

Sindromul hepatotoxic

Semne de toxicitate hepatică pot fi observate mai ales în intoxicațiile sistemice severe. În același timp, hipotensiunea prelungită, ventilația insuficientă sau hipoglicemia, care preced internarea în spital sau intoxicațiile cu agenți asfixianți, precum monoxidul de carbon, hidrogenul sulfurat, cianurile, pot de asemenea cauza efecte toxice hepatice.

Afectările hepatice cele mai grave sunt produse de efectul direct asupra ficatului a unor medicamente, substanțe chimice sau toxice biologice cu proprietăți hepatice specifice. Numărul acestor substanțe este foarte mare, dar numai câteva sunt utilizate în practica de fiecare zi: alcoolii, aflatoxine, giromitrină, preparate ale fierului și altor săruri metalice, paracetamol, paraquat, izoniazidă, fenilbutazonă, fosfor (alb, galben), solvenți (de ex., hidrocarburi halogenate), rifampicină.

Prin mecanisme variate, aceste substanțe exercită acțiune citotoxică distrugând structurile hepatocelulare. O caracteristică a acestui tip de toxice constă în faptul că semnele clinice și de laborator ale afectării hepatice apar peste 1-3 zile sau mai mult de la momentul expunerii,

afectarea maximă dezvoltându-se după cel puțin 5-6 zile. Această situație implică monitorizare clinică și paraclinică specializată prelungită, supravegherea bolnavului fiind necesară chiar și în suspiciunea incriminării unui astfel de toxic.

Din fericire, în multe situații în care astfel de toxice sunt implicate etiologic, efectele hepatotoxice pot fi preîntâmpinate printr-un tratament adecvat început la timp. De exemplu, a fost demonstrat efectul protectiv al N-acetilcisteinei în intoxicația acută cu paracetamol. Folosirea acestei substanțe s-a dovedit a fi eficientă și în intoxicația cu tetraclorură de carbon. Astăzi această conduită terapeutică este general acceptată. Terapia chelatoare în intoxicațiile cu metale grele sau folosirea agenților protectori în intoxicațiile cu hepatotoxine naturale pot influența pozitiv evoluția și gradul de afectare hepatică în expunerile respective.

Tratamentul simptomatic în afectarea hepatică, precum și în insuficiența hepatică, este de multe ori unica alternativă disponibilă. Pentru a trata un pacient cu astfel de alterări grave ale ficatului sunt necesare aproape întotdeauna facilitățile unui serviciu specializat. Se impune menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, iar tulburările de coagulare trebuie corectate după o strategie foarte bine pusă la punct. În anumite situații poate fi necesar includerea în terapie a hemodializei, hemocarboperfuziei sau plasmaferezei, mai ales când apare și dereglarea funcției renale.

Sindromul renotoxic

Afectarea renală în intoxicații acute are la bază două tipuri de mecanisme: efectul toxic direct al substanței asupra rinichiului sau efectele secundare asupra rinichiului ca urmare a afectării sistemice în intoxicația respectivă. Tipuri variate de afectări renale pot surveni ca reacție la diferite medicamente sau substanțe chimice, cea mai comună fiind necroza acută tubulară, indusă prin mai multe mecanisme. Acțiune nefrotoxică exercită un număr mare de substanțe, printre care:

- Antibiotice aminoglicozidice
- Arsenic
- Tetraclorură de carbon și alte hidrocarburi halogenate

- Clorați
- Toxinele din *Cortinarius*
- DDT
- Etilenglicol și alți glicoli
- Mercur și alte metale grele
- Compuși organofosforici
- Paracetamol
- Paraquat
- Salicilați
- Terebentină

Leziuni renale secundare pot rezulta după șocul toxic sau ischemia renală. Disfuncțiile renale pot fi determinate de hemoliză și/sau rabdomioliză cu precipitarea consecutivă a produșilor rezultați la nivelul tubilor. Hemoliza poate fi provocată de unii produși toxici (hidrogen arseniat, naftalină, venin de șerpi etc.). Coma prelungită, de multe ori chiar înainte de momentul internării în spital, poate implica presiune statică posturală crescută și îndelungată asupra organismului bolnavului, rezultând ischemie și necroză tisulară ce conduc la mioglobinemie excesivă și, respectiv, mioglobulinurie. Rabdomioliza poate fi întâlnită și în intoxicații acute provocate de amfetamine sau alte toxice ce produc activitate musculară excesivă.

Afectarea renală poate fi prevăzută și preîntâmpinată prin măsuri terapeutice energice luate din timp, uneori prin tratamente specifice, îndeosebi simptomatice. Lichide, medicamente cardiotrope sau vasoactive, diuretice (manitol sau diuretice de ansă în supraîncărcările vasculare) sunt administrate pentru a restabili circulația și a menține o diureză sporită. În cazul hemolizei sau rabdomiolizei, urina este menținută alcalină prin administrarea de bicarbonat pentru a preveni depunerea hemoglobinei sau mioglobinei în tubii renali. Electroliții serici, precum și echilibrul acidobazic, trebuie monitorizate cu grijă, iar eventualele dezechilibre corectate.

Un aspect particular al problemei rezidă în instalarea progresivă a insuficienței renale cu reducerea consecutivă a clearance-ului toxicului din organism. În acest caz toxicul va acționa progresiv asupra rinichiului.

lui creând un cerc vicios greu de rupt prin metode terapeutice. Insuficiența renală trebuie tratată conform principiilor generale. Dializa poate fi indicată în două situații: tratamentul insuficienței renale ca atare și creșterea eliminării toxicului din organism. Dacă leziunea renală se dezvoltă gradual, iar rinichii continuă să fie expuși la toxic, inițial trebuie luată în considerare dializa.

Hipoglicemia

Hipoglicemia este un simptom frecvent în toxicologie care necesită măsuri urgente de tratament. Glicemia este unul din testele paraclinice de maximă importanță, fiind considerată test screening în intoxicațiile acute.

Hipoglicemia poate fi indusă direct de toxic (de ex., în supradozele de insulină, în intoxicațiile cu antidiabetice orale, beta-blocante, fier, salicilați, diverși alcoolii). O importanță clinică deosebită are hipoglicemia secundară care apare, de obicei, la bolnavii cu disfuncție hepatică toxică secundară.

Tulburările homeostazei termice

Hipotermia

Hipotermia poate apărea în intoxicația acută cu etanol sau cu anumite hipnotice, sedative, antipsihotice sau opiacee. Severitatea intoxicației depinde deseori de gradul scăderii temperaturii. Hipotermia este adesea pronunțată la pacienții intoxicați care au stat la temperatură ambientală scăzută. Astfel de pacienți trebuie supravegheați și tratați într-un serviciu de terapie intensivă.

Hipertermia

Hipertermia este de cele mai multe ori expresia severă a toxicității și necesită, de obicei, o conduită terapeutică activă. Se poate dezvolta în intoxicațiile cu salicilați, medicamente simpatomimetice, de ex., amfetamine și cafeină, inhibitorii monoaminooxidazei și ai recaptării de serotonină și anticolinergicele. În unele din aceste intoxicații hipertermia este însoțită de o activitate musculară crescută. Administrarea de fluide intravenos, corectarea acidozei și răcirea externă reprezintă măsurile de

bază în tratamentul hipertermiei. În caz de hiperactivitate musculară, relaxarea musculară și ventilația controlată sunt frecvent o necesitate.

PRINCIPALELE COMPLICAȚII ALE UNEI INTOXICAȚII

(după Veltri J. și col., 1984)

A. Complicații ale intoxicației

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| ▪ Aspect de moarte cerebrală | ▪ Insuficiență renală |
| ▪ Stop sau insuficiență respiratorie | ▪ Insuficiență hepatică |
| ▪ Stop cardiac, aritmii, șoc | ▪ Necroză intestinală |
| ▪ Comă, stare de rău convulsiv | ▪ Hipo- sau hipernatremie |
| ▪ Psihoză, automutilare | ▪ Hipopotasemie |
| | ▪ Hipoglicemie |

B. Complicații determinate de tratamentul intoxicației

- | | |
|-----------------------------------|-------------------|
| • Sindrom de detresă respiratorie | • Peritonită |
| • Pneumonie de inhalatie | • Reacții adverse |
| • Șoc hipovolemic | • Sevraj |
| | • Trombocitopenie |

1.3. EVALUAREA GRAVITĂȚII INTOXICAȚIEI

Prin evaluarea gravității unei intoxicații se pot distinge două situații:

prima situație: pacientul este în stare gravă sau foarte gravă (pacientul este „instabil”, decompensat). În acest caz prioritar este nu de a trata intoxicația și nici de a confirma diagnosticul, ci de a stabili pacientul care prezintă insuficiență respiratorie, crize de apnee, instabilitate hemodinamică, alterarea stării de conștiință sau convulsii;

a doua situație: pacientul este stabil sau stabilizat. În acest caz anamneza și examenul fizic permit o rapidă evaluare a situației fără identificarea cu certitudine a substanței toxice în cauză. În aceste situații trebuie să se acționeze chiar dacă intoxicația este nesigură.

1.4. MĂSURILE GENERALE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ URGENTĂ ÎN INTOXICAȚIILE CU MEDICAMENTE ȘI ALTE SUBSTANȚE TOXICE

1. Pacient instabil

Prioritatea asistenței medicale a unei intoxicații grave nu constă în tratamentul intoxicației sau confirmarea diagnosticului, ci în stabilizarea pacientului în cazul în care el prezintă insuficiență respiratorie, apnee, instabilitate hemodinamică, alterarea stării de conștiință sau convulsii.

2. Pacient stabil sau stabilizat

Anamneza și examenul fizic permit evaluarea stării generale a pacientului și uneori stabilirea toxicului în cauză. Examenele paraclinice imediate (cercetarea toxicologică a lichidului gastric, urinei, sângelui, stabilirea (dacă este posibil) concentrației sanguine a toxicului) au valoare de examene-cheie în stabilirea etiologiei intoxicației. Aceste investigații-cheie sunt complementate de o serie de examene: studiul gazelor sangvine, ionogramă, osmolaritatea plasmatică, ureea sangvină și creatininemia, glicemia, ECG, radiografia abdomenului fără preparare ș.a.

Tratamentul tuturor intoxicațiilor începe prin:

1. Măsuri conservatoare de bază: permeabilizarea căilor aeriene, în caz de alterare a conștiinței – poziție adecvată, ventilație și oxigenare suficientă, control al problemelor de ritm și al alterărilor hemodinamice, suprimarea convulsiilor etc.
2. Tratamentul propriu-zis. După investigarea rapidă a pacientului, bazată pe anamneză, examenul clinic, aprecierea riscului inerent al intoxicației (întârzierea sau durata expunerii, cantități sau concentrații, toxicitate cunoscută) și a particularităților pacientului (afecțiuni ce predispun, agravează sau contraindică tratamentul adecvat) se trece la tratamentul toxicologic propriu-zis care cuprinde trei abordări distincte:

A. Decontaminarea

B. Accelerarea eliminării toxicului

C. Administrarea antidoturilor specifice

A. DECONTAMINAREA. Îndepărtarea toxicelor ingerate, inhalate sau aflate în contact cu tegumentele, precum și grăbirea eliminării celor deja absorbite, reprezintă una din abordările de importanță vitală în tratamentul intoxicațiilor acute. Cu cât această măsură terapeutică este mai urgent aplicată, cu atât cantitatea de toxic ce pătrunde în umori și țesuturi este mai mică. Aceeași corelație există, evident, și între precocitatea aplicării acestei măsuri terapeutice și prognosticul intoxicației. Mijloacele de îndepărtare a toxicelor depind de calea pătrunderii acestora în organism.

Îndepărtarea toxicelor ingerate

Toxicele ingerate și prezente în tubul digestiv pot fi îndepărtate prin evacuarea conținutului gastric și intestinal prin metodele clasice: *provocarea vărsăturilor, spălătura gastrică și administrarea de purgative*. Înainte de aplicarea acestor metode este recomandabil să se administreze *per os* antidotul chimic care precipită toxicul, întârziind astfel absorbția lui, sau îl inactivează prin reacții de oxidare.

Evacuarea conținutului gastric

a) *Provocarea vărsăturilor* pare să fie metoda cea mai rapidă și mai adecvată pentru îndepărtarea toxicelor ingerate, aflate încă în stomac. Însă eficacitatea ei nu întotdeauna este cea scontată. Această metodă poate fi aplicată la intoxicații conștienți sau cu o ușoară stare de somnolență și la care sunt prezente reflexele de vomă. Întrucât vărsăturile induse nu evacuează totdeauna în întregime conținutul gastric, metoda nu poate fi aplicată în stări comatoase de diferit grad sau în caz de alte contraindicații. Provocarea vomei la un intoxicat în stare de comă se poate solda cu asfixie prin aspirația conținutului gastric sau cu pneumonie de aspirație, deși pot fi aspirate cantități mici de conținut gastric. Provocarea vărsăturii este contraindicată la cardiaci (pericol de colaps), la vârstnicii ateroscleroși și hipertensivi (pericol de hemoragie cerebrală), la emfizematoși (pericol de pneumotorax) și la gravide (pericol de declanșare a travaliului). Provocarea vărsăturilor este contraindicată și în caz de ingerare de substanțe corozive (acizi și baze tari), din cauza pericolului de perforație gastrică, de petrol, fiind posibilă aspirarea conținutului gastric în căile aeriene, precum și în convulsii, acestea putând fi declanșate de vărsături.

Înainte de a provoca vărsătura, pentru ca aceasta să fie eficientă, este obligatoriu de a administra subiectului cantități mari de apă, iar în cazuri particulare de lapte, ouă bătute, suspensie de făină de grâu sau amidon, sucuri de fructe, suspensie de cărbune medicinal sau de antidot etc. Administrarea de lapte are avantajul că întârzie evacuarea stomacului și deci absorbția intestinală a toxicului. Suspensia de făină sau de amidon este un absorbant eficient. Apa, evident, nu absoarbe toxicul, ci-l diluează, și întârzie absorbția acestuia (când toxicul nu este solubil în apă). Cantitatea de lichide administrate subiectului nu trebuie să depășească capacitatea stomacului. În caz contrar conținutul acestuia va fi propulsat, prin pilor, în mezenter și, ca urmare, cantitatea de toxic absorbită va crește.

Există mai multe metode prin care putem provoca vărsătura: *excitarea mecanică a fundului gâtului și stimularea centrului vomei prin substanțe emetizante (apomorfina, sulfat de cupru, sulfat de zinc, tartrat de potasiu sau antimoniu, ipecă etc.)*. Administrarea substanțelor emetizante enumerate mai sus nu se mai practică astăzi. Apomorfina, de exemplu, este foarte periculoasă, ca de altfel toate emeticele, întrucât pot produce colaps. După expulzarea conținutului gastric, se administrează câteva pahare de lichid, după care se provoacă din nou reflexul de vomă. La această metodă se recurge rar, de obicei la subiecții recalitranti, care nu vor să accepte spălătura gastrică. Adăugarea la fiecare pahar de lichid a unei linguri de sare de bucătărie este utilă, datorită acțiunii excitante a soluției călduțe de clorură de sodiu asupra mucoasei gastrice. Provoacarea vărsăturilor este o măsură terapeutică recomandabilă la domiciliul bolnavului. În spital, unde există condiții pentru spălătura gastrică, provocarea vărsăturilor este indicată numai bolnavilor conștienți, care au ingerat substanțe toxice concomitent cu alimente în particule mari, înainte de spălătura gastrică (pentru a preîntâmpina obturarea tubului).

b) *Spălătura gastrică* este una dintre măsurile terapeutice generale cele mai eficiente, de aceea trebuie aplicată imediat, oricărui subiect care a ingerat un toxic, bineînțeles dacă nu există contraindicații. Această măsură terapeutică este de preferat în primele patru ore de la ingestia substanței toxice, dar și mai târziu dacă toxicul a fost ingerat cu cantități mari de alimente sau dacă subiectul a băut cantități importante de lapte

imediat după ingestia toxicului. Unii autori recomandă efectuarea spălăturii gastrice și după acest interval de timp, respectiv până la 6-8 ore, iar alții și mai târziu (până la 24 de ore). Spălătura gastrică este indicată și intoxicațiilor care au prezentat vărsături în suspiciunea unei goliri complete a stomacului. Intubația stomacului este periculoasă la persoanele care au ingerat substanțe corozive, deoarece introducerea unui tub de dimensiuni mai mari le poate provoca hemoragii sau perforații ale esofagului și stomacului. O contraindicație a spălăturii gastrice sunt și *convulsiile* deoarece introducerea tubului mărește atât frecvența, cât și severitatea acestora. La acești subiecți stomacul poate fi intubat și spălat numai în cazul în care convulsiile sunt jugulate și bine controlate.

B. EVACUAREA CONȚINUTULUI INTESTINAL

a) *Administrarea de purgative*. Creșterea peristaltismului intestinal prin administrarea de purgative este o metodă care se folosește, în mod curent, la toți cei cărora li s-a practicat spălătură gastrică. Evident că rolul acesteia în îndepărtarea toxicului existent în tubul digestiv este mult mai mic, comparativ cu spălătura gastrică și provocarea vărsăturilor, dar trebuie folosită atunci când nu sunt contraindicații. Purgația este utilă nu numai pentru îndepărtarea toxicului ingerat, dar și pentru îndepărtarea produșilor rezultați din metabolizarea cantității de toxic deja absorbit și excretat de ficat, prin bilă, sau de mucoasa intestinală. Purgativele au o singură contraindicație: intoxicațiile acute cu substanțe corozive. După spălătură gastrică sau după golirea stomacului prin provocarea vărsăturilor se introduc, per os sau prin sonda gastrică, 30 g sulfat de magneziu sau sulfat de sodiu dizolvate în 250 ml apă. Purgativele sunt contraindicate intoxicațiilor care prezintă vărsături și diaree incoercibile.

b) *Clismă evacuatoare*. În unele cazuri era recomandabilă clisma evacuatoare sau spălătură a intestinului gros, pentru îndepărtarea conținutului intestinal toxic adus în colon prin peristaltica activată de purgativ. În practică această metodă este rareori folosită, în special atunci când administrarea purgativului nu a fost urmată de golirea spontană a colonului.

C. ACCELERAREA ELIMINĂRII TOXINELOR

Diureza „forțată” și manipularea pH-ului urinar

Diureza „forțată” menține un debit urinar de 2 ml/ kg la copil și de 100-200 ml/kg la adult și se efectuează în trei etape:

1. Hidratarea rapidă a organismului (1-2 litri în decurs de o oră). Se administrează soluție fiziologică, soluție de glucoză de 5%, dextran-40;
2. Administrarea diureticelor: soluție de furosemid 100-150 mg intravenos în jet, soluție de manitol de 16% reieșind din 90-120 g substanță uscată timp de 24 ore;
3. Corecția dereglărilor echilibrului hidrosalin (administrarea soluțiilor poliionice).

Uneori eliminarea unei toxine poate fi accelerată printr-o manipulare a pH-ului:

- un pH urinar acid împiedică resorbția tubulară a bazelor slabe
- un pH urinar bazic împiedică resorbția tubulară a acizilor slabi

În practică se utilizează, în special, diureza alcalină în intoxicațiile cu barbiturice sau cu salicilați pe termen lung.

Epurarea extrarenală: hemodializă, dializă peritoneală, hemocarbo-perfuzie, plasmafereză, hemofiltrarea continuă, exsanguinotransfuzie și oxigenoterapie hiperbară.

➤ **Dializa**

Indicațiile dializei sunt următoarele:

- ingerarea unei doze potențial letale;
- concentrație serică letală sau critică;
- agravare clinică a intoxicației tradusă prin dificultăți respiratorii sau hemodinamice;
- apariția unor metaboliți mai toxici decât toxicul însuși;
- insuficiență hepatică sau renală adiacentă;
- afecțiuni adiacente (bronșită cronică sau emfizem) ce pot spori riscul de comă.

➤ **Dializa peritoneală** este mai puțin eficientă decât hemodializa (1/4 din eficacitatea acesteia).

➤ **Hemoperfuzia**

Indicațiile sunt mult mai restrictive și rezervate în cazul substanțelor mai puțin absorbite decât dializate.

- **Administrarea repetată de chelatori**

Administrarea repetată de cărbune activat este frecvent recomandată pentru salicilați, diazepam, digitoxin, digoxin, meprobamat, teofilină, carbamazepină, metotrexat, difenilhidantoină și antidepressive triciclice.

D. ADMINISTRAREA DE ANTIDOTURI SPECIFICE

Prin definiție, antidotul este o substanță care, printr-un mecanism farmacologic, biochimic, imunologic, previne sau inhibă efectele toxice ale unui alt compus. Pentru majoritatea toxicelor nu există nici un antidot ceea ce impune un tratament conservativ și simptomatic, asociat cu măsuri de decontaminare, mai rar de epurare. Căutarea unui antidot eficient nu trebuie niciodată să întârzie folosirea lor. În anumite cazuri, antidoturile specifice pot reduce mortalitatea și morbiditatea, ușurând considerabil tratamentul pacienților. De exemplu, naloxon pentru opiu, fragment FAB pentru intoxicațiile digitalice acute, flumazenil în coma benzodiazepinică etc.

Știința despre antidoturi a fost elaborată de către reprezentanții școlii toxicologice din Sankt-Petersburg care evidențiază 6 grupe de antidoturi (după N.Golicov și S.Loctionov (1977):

1. Antidoturi, acțiunea cărora este bazată pe procesele fizice (cărbuni, rășini și alți adsorbanti).
2. Compuși ce combat acțiunea toxicului prin reacții chimice (oxidanți, reducători).
3. Antidoturi care manifestă afinitate față de toxic (amilnitrit, albastru de metilen, nitrit de sodiu), formând în organismul uman compuși. Sunt utilizați în intoxicații cu cianide și substanțe methemoglobinizante.
4. Preparate medicamentoase care concurează cu toxicul în acțiunea asupra enzimelor, receptorilor și sistemelor fiziologice, adică antagoniști farmacologici (simptomatici): reactivatorii colinesterazei -oximii - în intoxicații cu compuși organofosforici; alcool etilic în intoxicații cu alcool metilic sau etilenglicol; naloxonă în intoxicații

cu analgezice opioide; flumazenil în intoxicații cu benzodiazepine; antioxidanți în intoxicații cu tetracarburi.

5. Antidoturi care influențează transformările metabolice ale toxicului (biotransformarea alcoolului etilic).
6. Antidoturi imunologice. În practica medicală se utilizează anticorpi față de digoxină cu scopul „detoxicării fulminante” în intoxicații cu glicozide din degețel; seruri antitoxice (în cazul mușcăturilor de șerpi veninoși, insecte); se studiază anticorpii față de antidepresive triciclice.

Deci, terapia cu antidoturi își manifestă eficacitatea doar în faza toxicogenă inițială sau precoce, durata căreia depinde de particularitățile toxicocinetice ale toxicului pătruns în organism și se aplică după o analiză minuțioasă și sigură a diagnosticului clinic și de laborator pentru a evita efectele adverse în caz de administrare greșită a antidotului. Eficacitatea terapiei este scăzută în faza finală a intoxicațiilor acute, când se dezvoltă dereglări complicate în sistemul vascular și schimbul de gaze, ce necesită măsuri de reanimare.

Particularitățile reanimării și terapiei intensive a intoxicațiilor acute la copii

Particularitățile reanimării și terapiei intensive a intoxicațiilor acute la copii sunt legate de deosebirile cantitative și calitative ale organismului acestora în comparație cu cel al adulților. Deosebirile calitative sunt mai evidente în vârsta fragedă (până la 5 ani), fiind legate de particularitățile proceselor metabolice (metabolismul hidrosalin), permeabilitatea membranelor sporită (bariera hematoencefalică și endoteliul vaselor sanguine), reglarea neuromorală a funcțiilor sistemului cardiovascular și a organelor excretoare (ficatul, rinichii).

Opinia precum că imperfecțiunea organismului copilului și toleranța scăzută față de toxice sunt cauza principală a tabloului clinic grav al intoxicațiilor la vârsta fragedă este greșită și reflectă o cunoaștere incompletă a toxicologiei de vârstă.

Este cunoscută toleranța sporită a organismului în perioada neonatală prematură față de multe toxice, caracterizată prin acțiunea exci-

tantă a sistemului nervos central (stricnina) sau dobândirea toxicității ca rezultat al „sintezei letale” în urma dezvoltării insuficiente la copii a unor sisteme enzimatice (compușii fosfororganici, alcoolul metilic, etilenglicolul etc.). Clearance-ul renal al majorității toxicelor hidrosolubile la copii de asemenea este mai mare decât ca la maturi. Tabloul clinic grav al intoxicațiilor la copii este legat de anumite particularități. În primul rând, mai mult de 90% din intoxicațiile la copii sunt provocate de preparate cu acțiune psihotropă, care inhibă funcțiile vegetative ale sistemului nervos central. Toleranța față de aceste preparate la copiii de vârstă fragedă evident este scăzută. Copiii de obicei sunt lipsiți de toleranță specifică și nespecifică (dobândită de maturi pe parcursul vieții) față de toxice cu acțiune narcotică (barbiturice, alcool, opiacee ș.a.), fapt ce determină dezvoltarea rapidă a intoxicațiilor cu dominarea stării de amețelă și comă. În al doilea rând, posibilitățile diagnosticării precare la copii a intoxicațiilor întâmplătoare sunt mai mari decât la maturi. De aceea aceștea trebuie spitalizați la timp, asigurând aplicarea oportună a măsurilor terapeutice. În al treilea rând, trebuie luată în vedere intensitatea reacțiilor somatogene la traumă chimică, dependentă de reactivitatea sporită a organismului copilului și dezvoltarea mai rapidă a unor complicații (edemul cerebral toxic, sindromul intoxicației endogene cu catecolamine).

Caracterul măsurilor terapeutice în intoxicații acute la copii nu se deosebește principal de metoda complexă de combatere a intoxicațiilor la maturi. Atenție sporită se acordă eliminării cât mai rapide și eficiente a toxicului din organism prin metode de curățare a tractului gastro-intestinal și detoxicării artificiale (hemodializă, dializă peritoneală, hemorobție, hemotransfuzie de substituție).

În legătură cu particularitățile anatomofiziologice ale copiilor de vârstă fragedă prioritate se dă hemotransfuziei de substituție ca fiind cea mai accesibilă și mai eficientă metodă de detoxicare cu includerea obligatorie în volumul de sânge transfuzat a cel puțin 25-30% de substituenți sanguini (poliglucină, hemodez).

Terapia specifică cu substanțe-antidot este bazată pe indicațiile generale cu respectarea dozării de vârstă a medicamentelor.

Terapia de infuzie și alte măsuri terapeutice simptomatice la copii nu se deosebesc de cele la adulți. La aplicarea lor se va ține cont de vârsta și masa corporală a pacientului. Este necesară analiza de laborator mai minuțioasă a componentei electroliților sângelui și echilibrului acidobazic la diureza forțată și respirația artificială de durată.

Tratarea copiilor cu intoxicații acute are loc în secții de reanimare cu profil pediatric.

Particularitățile reanimării și terapiei intensive a intoxicațiilor acute la pacienții de vârstă înaintată

La pacienții de vârstă înaintată, în urma scăderii capacităților de adaptare ale organismului, tabloul clinic al intoxicațiilor capătă unele particularități, care influențează evident boala și caracterul terapiei intensive. Pentru astfel de pacienți este caracteristică dezvoltarea lentă a sindroamelor patologice de bază ale intoxicațiilor acute, asocierea frecventă și acutizarea maladiilor cronice. De exemplu, pneumonia ca complicație a diferitor intoxicații la astfel de bolnavi se observă de 2 ori mai frecvent, decât la cei tineri, iar insuficiența cardiacă acută în faza somatogenă a intoxicațiilor („colapsul somatogen secundar”) – mai mult de 3 ori. Respectiv, mai lent decurge perioada de remisiune, mai des se manifestă cronicizarea maladii (în combustii chimice ale esofagului și stomacului, distrofia toxică a ficatului și nefropatie).

În același timp, la pacienții de vârstă înaintată stările acute de stres ca răspuns la trauma chimică apar mai rar și mai lent. De exemplu, dezvoltarea șocului exotoxic în caz de intoxicație cu substanțe cauterizante se observă doar la 10,2% din bolnavii de vârstă înaintată (pentru comparație – la tineri se manifestă la 17,6% din bolnavi).

O atenție deosebită trebuie acordată scăderii toleranței bolnavilor față de diferite substanțe toxice, dovadă servind scăderea bruscă a nivelurilor critic și ireversibil al substanțelor toxice în sânge.

1.5. REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE

Reacție adversă. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește în calitate de reacție adversă orice reacție la un medicament sau alt produs farmaceutic ce este dăunătoare și nedorită și care apare la utilizarea lui în doze autorizate (doze terapeutice) pentru profilaxia, diagnosticul și tratamentul unor boli.

Statisticile OMS semnalează cele mai frecvente reacții adverse la următoarele categorii de medicamente: asociațiile estroprogestative orale (utilizate ca anticoncepționale), unele antibiotice și chimioterapice (ampicilină, cotrimoxazol, izoniazidă, nitrofurantoină), câteva deprimante centrale (diazepam, clorpromazină, pentazocină), antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacină), metildopa (antihipertensiv), anumiți compuși iodurați radioopaci. Riscul reacțiilor adverse crește progresiv cu numărul medicamentelor administrate concomitent. Probabilitatea apariției acestor efecte nedorite este mai mare la bătrâni, copii și femei.

Creșterea, în ultimul timp, a numărului de reacții adverse semnalate în legătură cu creșterea continuă a arsenalului terapeutic medicamentos, impune o testare preclinică minuțioasă, precum și o urmărire responsabilă a eventualelor reacții adverse în timpul evaluării clinice a medicamentelor noi. De asemenea este necesară monitorizarea reacțiilor adverse pe tot parcursul utilizării terapeutice a fiecărui medicament.

În ultimii ani au fost semnalate reacții adverse și pentru unii excipienți din componența diferitelor forme farmaceutice, ceea ce impune investigarea lor atentă și luarea în considerare la evaluarea riscului preparatelor medicamentoase.

Deosebim 4 tipuri de reacții adverse la medicamente:

A – frecvente, prevăzute, legate de activitatea farmacologică a medicamentelor și care se pot manifesta la orice individ. Sunt prezentate prin: toxicitatea legată de supradozare (hepatotoxicitatea dozelor mari de acetaminofen); efectele secundare (efectul hipnotic al antihistaminicelor, disbacterioza la utilizarea antibioticelor), toxicitatea legată de interacțiunea medicamentelor la administrarea asociată.

B – rare, neprevăzute, apar numai la persoanele sensibile. La categoria dată de efecte adverse se referă: intoleranța medicamentoasă, idiosincrazia, hipersensibilitatea și reacțiile pseudoalergice.

C – reacții determinate de utilizarea îndelungată a medicamentelor (dependența medicamentoasă).

D – efectele cancerigen, mutagen și teratogen al medicamentelor.

Reacțiile de tip A

Aproximativ 80% din toate reacțiile adverse ale medicamentelor se atribuie la tipul dat. Reacțiile adverse ale majorității medicamentelor utilizate sunt binecunoscute și descrise în instrucțiuni, uneori inevitabile chiar și la utilizarea în doze terapeutice, fiind determinate de proprietățile farmacologice ale acestora. La elaborarea medicamentelor noi se impune creșterea specificității acțiunii lor.

Toxicitatea legată de supradozare. În doze mari multe preparate pot provoca reacții toxice (administrarea dozelor mari de penicilină, mai ales la persoanele cu insuficiență renală, poate provoca somnolență, confuzie, convulsii). Pentru determinarea toxicității substanței medicamentoase se apreciază indicele terapeutic. Preparatele cu indice terapeutic mare rar provoacă complicații toxice. La cele cu indice terapeutic mic reacțiile toxice sunt practic inevitabile.

Efectele secundare. Sunt legate de lipsa selectivității acțiunii medicamentului (izoprenalina stimulează beta-receptorii atât ai bronhiilor, cât și ai inimii, provocând aritmii).

Toxicitatea legată de interacțiunea medicamentelor la administrarea asociată. Sunt efectele adverse ce apar în urma interacțiunii farmacocinetice a medicamentelor (teofilina poate provoca efecte toxice în cazul utilizării asociate cu eritromicina, deoarece ultima inhibă metabolizarea hepatică a teofilinei).

Reacțiile de tip B

Categoria dată de reacții adverse nu depinde de doză și, cu excepția intoleranței, nu sunt legate de proprietățile farmacologice ale medicamentului. La baza lor stau particularitățile individuale ale organismului – alergii sau dereglările genetice în sistemele fermentative. Ele nu

pot fi prevăzute, nu sunt descrise la înregistrarea medicamentelor și se manifestă pe parcursul utilizării clinice. Alergia presupune instalarea unei stări de hipersensibilitate într-o perioadă de la 5 până la 14 zile din momentul primei administrări sau mai mult în cazul unor tratamente continue. Contactul inițial este uneori greu de precizat ca urmare a necunoașterii tratamentului de către bolnavi, administrării de preparate complexe sau prezenței alergenului în alimente sau în mediul înconjurător. Riscul sensibilizării și producerii de reacții alergice este mai mare pentru administrarea locală și mai mic pentru administrarea orală. Alergia este specifică pentru o anumită structură chimică, dar poate cuprinde și substanțe cu structuri analoge – alergie încrucișată.

Intoleranța este un efect nedorit, legat de proprietățile farmacologice ale medicamentului ce apar la utilizarea în doze terapeutice sau subterapeutice. Se poate observa intoleranță individuală la orice preparat.

Idiosincrazia prezintă o reacție necaracteristică la medicament, care nu poate fi explicată prin acțiunea farmacologică. În majoritatea cazurilor idiosincrazia este determinată genetic și se caracterizează prin sensibilitate sporită la un anumit preparat cu efect pronunțat și/sau de lungă durată. La bază stau reacțiile determinate de defectul ereditar în sistemele fermentative (administrarea sulfamidelor la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază provoacă anemie hemolitică).

Reacțiile de hipersensibilitate sau reacțiile alergice sunt fenomene legate de implicarea proceselor imune. Majoritatea medicamentelor posedă proprietăți antigenice slabe, însă reacțiile alergice apar dacă: preparatul indicat este o haptенă și se cuplează cu proteinele cu formarea ulterioară de anticorpi; induce modificarea proprietăților proteinelor unor țesuturi cu declanșarea reacțiilor autoimune.

Deosebim următoarele tipuri de reacții alergice:

- 1) **reacții alergice de tip imediat (tipul I):** sunt provocate de cuplarea antigenului cu imunoglobulina E sau cu reaginele de pe suprafața mastocitelor, bazofilelor cu eliberarea și/sau sinteza mediatorilor umorali – histamina, chinine, leucotriene, prostaglandine, care acționează sistemic sau la nivelul unor organe, provocând simptome caracteristice. Exemplu: șoc anafilactic, urticarie, edem angioneurotic, astm bronșic;

- 2) **reacții citotoxice (tipul II):** se dezvoltă în urma formării de anticorpi Ig G direcționați specific asupra unor componente tisulare, devenite antigeni în urma interacțiunii cu anumite medicamente. Anticorpii determină liza celulelor purtătoare de haptene medicamentoase. Exemplu, citopenii sangvine produse de sulfamide, fenilbutazonă;
- 3) **reacții prin complexe imune (tipul III):** sunt condiționate de formarea de complexe între antigenii și anticorpii circulanți, de obicei Ig G, rar Ig M. Aceste complexe se fixează pe vasele mici și în membranele bazale activând complementul și determinând fenomene inflamatorii, de exemplu boala serului, edemul Quincke, vasculite etc.;
- 4) **reacții alergice de tip întârziat (tipul IV):** apar la intervenția limfocitelor sensibilizate, care eliberează limfokine, generând infiltrate monocelulare, perivenulare, de exemplu, dermatita de contact.

Reacțiile pseudoalergice clinic imită reacțiile alergice, însă nu au substrat imunologic în mecanismul apariției. Sunt determinate de eliberarea directă sau indirectă a substanțelor biologic active din mastocite sub influența medicamentelor.

Reacțiile de tip C

Dependența medicamentoasă este starea de intoxicație cronică caracterizată prin necesitatea subiectivă și/sau obiectivă de administrare a unor toxice sau medicamente. Cele 4 componente care definesc dependența în forma ei completă sunt: dependența psihică, toleranța, dependența fizică și psihotoxicitatea.

Dependența psihică este determinată de interacțiunea unui complex de factori de ordin farmacologic, psihologic și social. Efectul plăcut direct sau indirect (calmarea unor simptome neplăcute precum anxietatea, durerea) îndeamnă la repetarea administrării, contribuind în cele din urmă prin întărirea repetată a condiționării la învățarea comportamentului ce caracterizează dependența. Probabilitatea dezvoltării dependenței psihice este foarte mare pentru morfină și analogii ei, barbiturice, tranchilizante, alcool, cocaină, amfetamină și relativ slabă pentru lisergidă, marijuana, cafeină, nicotină.

Dependența fizică este necesitatea administrării preparatului pentru evitarea sindromului de abinență caracteristic pentru fiecare grupă de

medicamente cu potențial de dependență. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse decât cele provocate de substanța responsabilă de dependență (convulsii în cazul sindromului de abinență de tip alcool, barbiturice). Mecanismul dependenței fizice este, probabil, asemănător cu cel al toleranței. Se presupune că intervin fenomene biochimice sau fiziologice compensatorii față de acțiunea medicamentului, ce se dezvoltă în timpul folosirii lui (denervarea chimică a unor structuri vegetative periferice, modificarea echilibrului fiziologic al unor mediatori – serotonina, catecolamine, endorfine) și modificarea funcției unor sisteme enzimatic.

Psihotoxicitatea se manifestă prin tulburări de comportament, uneori cu aspect psihotic.

Reacțiile de tip D

Efect cancerigen – inducerea dezvoltării unor tumori maligne (cancerul vezicii urinare la utilizarea fosfamidei).

Efect mutagen – modificarea permanentă a genotipului care, ulterior, după mai multe generații, poate afecta fenotipul.

Efect teratogen – producerea unor malformații majore.

Medicamentele dismorfogene sunt substanțele care, administrate femeii însărcinate, pot provoca defecte morfologice congenitale, acționând toxic asupra embrionului și, mai puțin, asupra fătului. În funcție de gradul de teratogenitate, deosebim următoarele categorii de medicamente dismorfogene:

- **categoria A** – preparate, acțiunea teratogenă a cărora nu este depistată clinic sau experimental (însă riscul teratogenității nu poate fi exclus pe deplin în cadrul experimentelor efectuate);
- **categoria B** – preparate care conform datelor experimentale nu posedă efect teratogen, însă datele clinice lipsesc;
- **categoria C** – preparate cu acțiune nefavorabilă asupra fătului demonstrată experimental, însă date clinice concludente lipsesc;
- **categoria D** – preparate cu efect teratogen demonstrat, însă necesitatea administrării lor întrece riscul potențial al afectării fătului. Se administrează numai după indicații vitale, femeia însărcinată fiind informată despre consecințele posibile;

- **categoria X** – medicamente cu efect teratogen demonstrat, administrarea cărora la gravide este contraindicată.

Instrucțiune cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice

Instrucțiunea este elaborată în corespundere cu prevederile Legilor „Cu privire la medicamente” (nr.1409 XIII din 17.12.97), „Cu privire la activitatea farmaceutică” (nr.1456 XII din 25.05.93), „Cu privire la modificarea și completarea Legii cu privire la activitatea farmaceutică” (nr.1460 XIII din 28.01.98). Au fost luate în considerare și alte acte normative utilizate în practica internațională – Îndrumarul Conferinței Internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice față de autorizarea remediilor medicamentoase de uz uman și Directiva Consiliului Comunității Economice Europene pe problemele farmacovigilenței nr. 75/319, inclusiv și completările la această directivă nr. 83/570 și nr. 93/39.

Instrucțiunea stabilește cerințele de bază față de colectarea datelor necesare pentru realizarea supravegherii reacțiilor adverse ale remediilor medicamentoase și altor produse farmaceutice, apărute la utilizarea lor în practica medicală, inclusiv și unele cerințe pentru analiza științifică a acestor informații.

Supravegherea reacțiilor adverse la medicamente și alte produse farmaceutice este efectuată de către Agenția Medicamentului. În cadrul acesteia activează Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență care are drept sarcină să înregistreze, să examineze, să valideze și să evalueze sistematic reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice.

Definirea principalelor noțiuni

Sistemul de farmacovigilență – sistem de stat creat pentru stocarea, evaluarea științifică și controlul informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice în scopul întreprinderii măsurilor corespunzătoare la etapa studiilor clinice și la cea de utilizare în practica medicală conform legislației în vigoare.

Comunicări spontane – comunicări despre toate tipurile de reacții adverse apărute la utilizarea în practică a remediilor medicamentoase.

Reacția adversă gravă – orice reacție adversă periculoasă pentru viața pacientului apărută la utilizarea medicamentului (independent de doza lui) sau altui produs farmaceutic și care necesită spitalizarea pacientului sau prelungirea termenului de spitalizare. Poate cauza invalidizarea sau decesul pacientului, anomalii de dezvoltare a fătului, malformații congenitale.

Reacția adversă moderată – orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.

Criteriile de imputabilitate – criteriile de cauzalitate a efectelor adverse conform terminologiei scolii franceze de farmacovigilență recomandate de OMS. În corespundere cu aceste criterii deosebim 6 tipuri de reacții adverse medicamentoase: sigură, probabilă, posibilă, improbabilă, condiționată/neclasificată, neevaluabilă/neclasificabilă.

Reacție adversă sigură – eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și care nu poate fi explicat prin boli asociate sau prin terapii concomitente. La întreruperea administrării medicamentului tabloul clinic regresează. Evenimentul trebuie să fie bine definit farmacologic sau fenomenologic, folosind, dacă este nevoie, readministrarea (la readministrare reacția adversă apare din nou).

Reacție adversă probabilă – eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și care este improbabil provocat de alte afecțiuni sau alți factori (terapii concomitente), regresează după întreruperea administrării. Readministrarea nu este necesară.

Reacție adversă posibilă – eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) posibil legat de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic, dar care poate fi explicat și prin maladii asociate sau prin alți factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.). Informațiile despre răspunsul clinic la întreruperea administrării pot să lipsească sau să fie neclare.

Reacție adversă improbabilă – eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare într-o relație temporară neclară față de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și

care poate fi explicat și prin maladii asociate sau prin alți factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.)

Reacție adversă condiționată/neclasificată: eveniment clinic, cuprinzând și modificări paraclinice, raportat ca fiind efect advers, dar pentru care sunt esențiale mai multe date în vederea evaluării corecte sau informațiile sunt încă examinate.

Reacție adversă neevaluabilă/neclasificabilă: un raport sugerând o reacție adversă, dar care nu poate fi judecat deoarece informațiile sunt insuficiente sau contradictorii și nu pot fi suplimentate sau verificate.

Reacție adversă prevăzută – reacție adversă, caracterul și gradul de expresie al căreia corespunde informației prezentate în instrucțiunea pentru utilizarea produsului farmaceutic (pentru preparatele autorizate).

Reacție adversă neprevăzută – reacție adversă, caracterul și gradul de expresie al căreia nu corespunde informației prezentate în instrucțiunea pentru utilizarea produsului farmaceutic.

Reacții de interacțiune medicamentoasă – reacții care apar pe fundalul administrării mai multor preparate medicamentoase fiind cauzate de interacțiunile lor farmacodinamice și/sau farmacocinetice.

Inofensivitatea (siguranța) remediilor medicamentoase – lipsa reacțiilor adverse grave și neprevăzute în cadrul studiilor clinice sau la utilizarea terapeutică a remediilor medicamentoase ce corespund criteriului beneficiu/risc.

Studii clinice suplimentare – studii lansate cu scop de a depista sau de a confirma careva acțiuni periculoase ale produsului farmaceutic la utilizarea lui în practica medicală și care ar putea prezenta risc pentru sănătatea pacienților. Aceste studii deseori implică necesitatea unor decizii corelate cu legislația în vigoare.

Certificat de înregistrare (autorizare) – document care permite utilizarea, importul, vânzarea și utilizarea medicamentului pe teritoriul Republicii Moldova.

CAPITOLUL II

FARMACOTOXICOLOGIA SPECIALĂ

2.1. INTOXICAȚIILE CU PREPARATE COLINERGICE

2.1.1. Intoxicațiile cu M-colinomimetice

PILOCARPINA

Etiologia intoxicațiilor. *Pilocarpina* prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute (rare) accidentale, prin confuzie sau supradozare, și intoxicații acute voluntare (tentative de sinucidere, rare).

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se absoarbe repede din tractul digestiv și de la locurile de administrare parenterală. Se *biotransformă* parțial în organism. *Eliminarea* se efectuează pe cale urinară sub formă de glucuronoconjuzați.

Toxicodinamia. *Pilocarpina* prezintă acțiuni muscarinice puternice și acțiuni nicotinic slabă. Principala utilizare terapeutică este în glaucom.

Reacțiile adverse. *Pilocarpina* poate provoca următoarele efecte adverse: *hipersecreția glandelor exocrine* (salivare, gastrice, sudoripare); *efecte oculare* (mioză, scăderea presiunii intraoculare din glaucom); *contractia mușchilor netezi* ai tractului digestiv, bronhiilor și vaselor sanguine.

Administrată în doze toxice, pilocarpina poate determina edem pulmonar, dispnee, bronhoconstricție, sensibilizarea conjunctivei oculare. Doza toxică este de 20 mg, iar doza letală de 60 mg.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se caracterizează prin: *tulburări digestive* (greturi, vărsături, diaree), *hipersalivație*, *lăcrimare*, *mioză*, *spasmul acomodatiei*, *bronhospasm*, *edem pulmonar*, *tulburări cardiovasculare* (hipertensiune, bradicardie). Moartea se produce prin edem pulmonar acut sau paralizie respiratorie la câteva ore de la producerea intoxicației.

Tratamentul:

- *Antidot:* atropină sulfat până la dispariția miozei.
- *Tratament simptomatic:* combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii acute, combaterea convulsiilor.

2.1.2. Intoxicațiile cu anticolinesterazice

FIZOSTIGMINA

Etiologia intoxicațiilor. *Fizostigmina* prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute accidentale produse prin supradozare sau confuzie la folosirea ei în oftalmologie în tratamentul glaucomului cronic (ca salicilat).

Toxicocinetica. *Fizostigmina* pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se absoarbe bine la nivel gastrointestinal și de la locul de injectare. *Biotransformarea* fizostigminei are loc în ficat, intestin și rinichi printr-o reacție de hidroliză cu trecere la fizostigmol care nu mai prezintă proprietăți anticolinesterazice. *Eliminarea* fizostigminei se efectuează pe cale renală în stare neschimbată și ca metaboliți glucuroconjuzați.

Toxicodinamia. *Fizostigmina* prezintă proprietăți anticolinesterazice cu acțiune reversibilă. Ea inhibă colinesteraza prin competiție cu acetilcolina. Acțiunea toxică se produce prin apariția de efecte muscarinice și nicotinică în urma acumulării de acetilcolină. Doza toxică este de 6-10 mg.

Reacțiile adverse. Tulburări digestive, hipersecreție glandulară, edem pulmonar, tulburări cardiovasculare (hipertensiune sau hipotensiune), tulburări vizuale, contracții musculare.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se caracterizează prin: grețuri, vomă, dureri epigastrice, diaree sanguinolentă, mioză, dispnee, bradicardie, secreții bronșice, hipertensiune. Moartea se poate produce prin stop cardiorespirator.

NEOSTIGMINA

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și parenterală, traversează greu membranele. Absorbția digestivă este slabă. Legarea de proteinele plasmatică se efectuează în proporție de 15-25%. În organism se *biotransformă* în ficat și plasmă prin hidroliză în prezența colinesterazei, având un timp de înjumătățire de 1-3 ore. *Eliminarea* se efectuează pe cale renală nemetabolizată și ca metaboliți glucuroconjuzați (3-hidroxi-fenildimetilamoniu).

Toxicodinamia. *Neostigmina* în doze mici stimulează ganglionii vegetativi și mușchii striati, iar în doze mari îi inhibă. Acțiunea toxică se manifestă în special la nivel digestiv și cardiovascular. Dispneea este consecința constricției bronhiolilor și secreției bronșice abundente. De asemenea, este afectată musculatura striată prin contracții fasciculare generalizate, nistagmus și dizartrie. S-au raportat reacții alergice (rash) la folosirea bromurii de neostigmină. Doza letală la adult variază între 40-60 mg oral.

Simptomatologia. În caz de *supradozare* apare „*criza colinergică*”, caracterizată prin efecte muscarinice și nicotinic. Semnele clinice includ: transpirații excesive, lăcrimare, creșterea peristaltismului, mioză, nistagmus, cefalee, bradicardie, crampe musculare, fasciculații, slăbiciune musculară, paralizie, hipersecreție bronșică asociată cu bronhoconstricție.

Efectele asupra sistemului nervos central constau în ataxie, neliniște, agitație, disartrie, convulsii, comă. La nivelul tractului gastrointestinal se constată: sialoree, grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie sau stop cardiac.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, apoi se administrează purgativ salin.
- Atropinizare sub control cardiologic: în doză de atac, apoi în doze de menținere până la o atropinizare ușoară.
- Administrarea de reactivatori ai colinesterazei: dipiroxim, alloxim.
- *Tratamentul simptomatic* constă în combaterea insuficienței respiratorii și a tulburărilor cardiace.
- Administrare de tubocurarină în doze mici pentru combaterea spasmelor musculare.

2.1.3. Intoxicațiile cu N-colinomimetice

NICOTINA

Tutunul, plantă din familia *Solanaceae*, originară din America, în 1506 a fost adus în Europa, iar de aici în Asia Mică, Africa și Australia. Fernandez de Toledo (1520) a introdus tutunul în Spania, iar ceva mai târziu Jean Nicot (1558), ambasadorul lui Frederic al II-lea în Portugalia, introducea tutunul în Franța sub denumirea de „iarba reginei”; în țara noastră obiceiul prizării ultimului îl datorăm legăturilor cu imperiul Otoman și Republica Venețiană.

Din cele peste 600 specii de *Nicotiana* se cultivă mai ales *Nicotiana tabacum* și *Nicotiana rustica*. Nicotina, principalul alcaloid din diferite specii de tutun, a fost izolată în 1828 (Posselt și Reimann), formula acesteia fiind elucidată în 1893 (Pinner), iar sinteza realizată în 1904 (Pictet).

Toxicitatea tutunului era cunoscută încă de indienii americani care îl foloseau și ca otrăvă pentru săgeți. Prizarea tutunului și fumatul de pipă se practică din secolele XVII – XVIII, iar din secolul XIX se folosește țigăretea. Pulberea și sucii concentrați erau utilizați încă din secolul XVII în calitate de insecticide. În prezent, cu acest scop se utilizează soluții apoase de sulfat de nicotină de 40%, pulberi de prăfuit și hârtii impregnate pentru fumigare.

Etiologia intoxicațiilor

Intoxicația acută poate avea loc:

- accidental prin confuzie de substanță, în special de către lucrătorii care o manipulează, sau confuzie de recipient, soluția concentrată de nicotină fiind lăsată printre alte sticle și la îndemâna unor persoane neavizate;
- profesional, la muncitorii care manipulează cu nicotina (la extracția nicotinei din tutun);
- terapeutic, în trecut frecventă, la întrebuințarea nicotinei ca vermifug, în fricțiuni sub formă de soluții alcoolice;
- voluntar (crime, sinucideri, rar). Crima cea mai celebră cu nicotină a fost afacerea Boçarme (Belgia, 1850). De această crimă este legată

elaborarea de către stat a metodei de extracție a alcaloizilor folosită și astăzi.

Intoxicația cronică – tabagismul – apare prin abuz de fumat.

Toxicocinetica. Datorită volatilității, hidro- și liposolubilității sale, nicotina *pătrunde* în organism pe toate căile: respiratorie, transcutanată și digestivă. Se absoarbe instantaneu la nivelul mucoasei bucale, iar a celei gastrice mai greu, ca urmare a efectului iritant și vomitiv.

Absorbția cutanată este de cele mai multe ori mai rapidă pentru alcaloidul liber decât pentru sărurile sale cu acizii. La tineri apare o boală cunoscută sub numele de „*boala tutunului verde*” manifestată prin paloare, provocată probabil de absorbția cutanată a nicotinei din frunzele umede. Absorbția transcutanată a nicotinei stă la baza sistemelor transdermice care facilitează absorbția nicotinei într-o cantitate de 0,9 mg nicotină pe oră, în funcție de forma farmaceutică.

Cantitatea de nicotină pătrunsă în organism depinde de mai mulți factori:

- concentrația de nicotină din aer, foarte importantă mai ales pentru fumătorii pasivi;
- timpul de expunere, numărul de țigări fumate, concentrația de nicotină din aer, perioada cât s-a fumat;
- condițiile individuale: activitatea respiratorie, vârsta, efortul fizic, obișnuința expunerii la tutun. Copiii sunt mult mai sensibili decât adulții din cauza frecvenței respiratorii crescute. Efortul fizic crește severitatea intoxicației din cauza accelerării respirației;
- condițiile de mediu: prezența altor substanțe, temperatura și umiditatea mediului ambiant (creșterea lor favorizează absorbția nicotinei).

După pătrunderea în circulație, nicotina se distribuie în toate țesuturile și organele, inclusiv în laptele matern (laptele fumătoarelor poate conține până la 0,5 mg nicotină /litru).

Metabolizarea nicotinei se efectuează rapid în proporție de 80-90% în ficat, rinichi, plămâni. Se biotransformă la nivelul nucleului pirolidinic prin oxidare, formându-se diferiți metaboliți, dintre care cotinina este cea mai toxică; prin N-demetilarea nicotinei se formează nornicotina.

Nicotina este metabolizată până la cotinină și de către făt. Cotinina se găsește în cantitate mare în urina fumătorilor. La injecție repetată animalelor de experiență provoacă carcinoame, leucemie, epitelioame și limfosarcoame.

Prin clivarea inelului pirolidinic al nicotinei se formează acidul nicotinic și trigonelină (acid N-metilnicotinic). Alți metaboliți ai nicotinei sunt N-oxizii cu acțiune cancerigenă.

Eliminarea nicotinei are loc în principal pe cale renală și secundar prin plămâni, salivă, transpirație, lapte matern (10% sub formă nemetabolizată). Nicotina traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Nicotina este un toxic puternic care acționează la nivelul sinapselor ganglionare și pe joncțiunea neuromusculară. În general sunt influențate sinapsele N-colinergice de la nivelul ganglionilor vegetativi, mușchilor striati și SNC.

Doza letală per os pentru adult este 40-60 mg nicotină. În experiment s-a demonstrat că două picături de nicotină puse pe limba câinelui sau o picătură pusă pe cornea iepurelui produc moartea animalelor respective.

Acțiunea toxică a nicotinei se manifestă la nivelul:

- *sistemului nervos central* – în doze mici are acțiune excitantă, atenuând senzația de foame, oboseală și producând euforie. La doze mari produce paralizia centrului respirator bulbar și mușchilor respiratori cu oprirea respirației; la nivelul musculaturii apare stimulare urmată de paralizie;
- *sistemului respirator* – apar efecte lezionale bronhopulmonare ce provoacă inflamarea mucoasei și creșterea reactivității bronșice;
- *sistemului cardiovascular* – la doze mici apare bradicardie prin stimulare vagală; la doze mari tahicardie determinată de stimularea ganglionilor cardiaci simpatici. Hipertensiunea apare ca urmare a vasoconstricției periferice. Nicotina mai produce palpitații, senzație de presiune cardiacă, aritmii, dispnee de efort, creșterea numărului de eritrocite în sânge. Cantitatea de carboxihemoglobină la marii fumători poate avea valori peste 10% din totalul hemoglobinei. La femeile care fumează există un risc mai mare de infarct miocardic, mai ales dacă folosesc și anticonceptionale;

- *tubului digestiv* – inițial secrețiile sunt stimulate, ca urmare a efectului iritativ, apoi sunt inhibitate;
- *musculaturii scheletice* – se produce stimulare urmată de paralizie;
- *metabolismelor*:
 - glucidic – nicotina produce hiperglicemie și glucozurie;
 - lipidic – hipercolesterolemie, modificări ale raportului α/β -lipoproteine;
 - proteic – creșterea moderată a concentrației γ -globulinelor și scăderea nivelului albuminei.

Fumatul determină obișnuință, toleranță, toxicomanie de tip minor. Nicotina poate provoca dependență psihică care se instalează mai rapid decât la alcool și alte droguri, iar întreruperea fumatului poate determina apariția sindromului de abținere caracterizat prin: anxietate, iritabilitate, frustrare, furie, dificultăți de concentrare, insomnie, diminuarea ritmului cardiac și creșterea apetitului.

Simptomatologia. *Intoxicația supraacută* se manifestă prin: arsuri buco-faringiene și epigastrice, vărsături, colici abdominale, diaree. La scurt timp apare o stare de obnubilare, tremurături, tulburări respiratorii de origine bulbară și exitus în câteva ore prin colaps sau insuficiență respiratorie acută determinată de paralizia mușchilor respiratori.

Reacțiile adverse

Intoxicația acută se manifestă sub două forme: severă și ușoară

Forma severă este însoțită de:

- *tulburări digestive*: hipersalivație, arsuri și colici puternice, grețuri, vomă incoercibilă, diaree (la ingerarea toxicului), grețuri, vomă moderată (în absorbția respiratorie sau cutanată);
- *tulburări nervoase*: paloare, cefalee, ambliopie, tulburări auditive, stare depresivă, anxietate, sufocare, mioză apoi midriază, convulsii tonico-clonice, delir;
- *tulburări cardiace*: tahicardie, hipertensiune, apoi hipotensiune. Poate surveni moartea prin sincopă cardiacă, paralizie respiratorie sau fenomenele pot ceda în câteva ore. Timp de câteva zile pot persista tulburările vestibulare, astenia și dezgustul accentuat pentru tutun.

Forma ușoară a intoxicației se manifestă printr-o stare pseudoebriasă, cefalee, transpirație și frisoane.

Intoxicația cronică (tabagismul)

În evoluția și întreținerea tabagismului intervin factori fiziologici și psihologici.

Factori fiziologici sunt:

- gustul și mirosul tutunului;
- fascinația vizuală a rotoalelor de fum albăstrui;
- senzația, în parte reală, că fumul anihilează foamea și somnul.

Factorii psihologici:

- atracția incontestabilă pe care o exercită gesturile fumătorului;
- așa-numitul efect dizolvant al plictisului, al solitudinii și chiar al suferinței.

Geneza fumatului: de la o simplă joacă cu țigara, practică de obicei în adolescență, se ajunge la un viciu durabil și dizolvant.

Intoxicația cronică cu fum de tutun este condiționată de:

- nicotină (și alți alcaloizi din tutun), cauza majoră de intoxicație, când alcaloizii trec în curentul principal de fum (aspirat de fumători) în proporție de 30-40%; se consideră că la fumatul unei țigări 3-4 mg de nicotină trec în căile respiratorii, din care 90% sunt resorbite în plămâni;
- substanțe cancerigene (benzpirenul, fenoli, crezoli, dibenzantracenu), care se formează prin combustie. Există substanțe cocancerigene, precum esterii acizilor și acizii grași liberi;
- oxidul de carbon: faza gazoasă a fumului de țigară conține 4% oxid de carbon. El pătrunde în organism prin inhalare determinând creșterea procentului de carboxihemoglobină la fumători.

Se consideră că tabagismul este cauza a 90% din cancerele bronhopulmonare; 75% din bolile respiratorii cronice și 25% din bolile cardiovasculare. Tabagismul reprezintă o toxicomanie minoră larg răspândită care determină multiple efecte nocive. Cele mai importante sunt:

afecțiuni pulmonare:

- *alterarea funcției respiratorii* (scăderea capacității vitale și creșterea volumului rezidual);
- „*sindromul respirator al fumătorului*” caracterizat prin: tuse matinală, dispnee, constricție faringiană, dureri anginoase;
- *bronșită cronică și emfizem pulmonar;*

tulburări cardiovasculare: tahicardie, aritmie, extrasistole și crize de tahicardie paroxistică;

- **infarct miocardic** – există o corelație între gradul aterosclerozei și numărul de țigări fumate;

tulburări digestive: inapetență, dispnee, hipersalivație (determinată nu numai de nicotină, ci și de iritația provocată de fum); contracțiile stomacului sunt inhibitate în mod reflex (inhibiția poate dura 16-60 minute);

afecțiuni oculare: „ambliopia tabagică” ca urmare a spasmului vaselor retiniene;

tulburări neuropsihice: cefalee, nervozitate, insomnie, atenuarea reflexelor, astenie;

manifestări la nivelul tegumentelor și unghiilor: apar la muncitorii care manipulează tutunul, s-au observat dermatite și atacarea unghiilor (care devin casante);

efectul negativ asupra sarcinii a fost demonstrat în 1957. S-a dovedit statistic dublarea riscului de avort, a numărului de prematuri și a mortalității, precum și decese la scurt timp de la naștere;

durata de viață: o anchetă efectuată pe 30000 de subiecți a arătat o creștere a mortalității cu 70% la fumători față de nefumători. Se consideră că fumătorul are perspectiva de a-și scurta viața cu 8 ani față de nefumător. Statistica lui Hammond demonstrează că un mare fumător pierde 4 ani din viață față de un mic fumător.

Tratamentul. În *intoxicația acută cu nicotină* tratamentul constă în:

- îndepărtarea nicotinei de pe tegumente prin spălare cu apă și săpun;
- spălătură gastrică cu apă sau cu suspensie de cărbune activat (sau *antidot* universal), soluție de permanganat de potasiu 1:5.000 la îngerarea toxicului. Spălătura gastrică se efectuează în primele 4 ore de la ingestie sau chiar mai târziu, dacă toxicul a fost ingerat o dată cu alimentele sau dacă s-a administrat lapte după ingestie;
- spălătura gastrică este contraindicată dacă bolnavul prezintă convulsii deoarece introducerea tubului mărește frecvența și severitatea acestora;
- provocarea de vărsături atunci când spălătura gastrică nu este posibilă;

- înainte de a provoca voma se administrează subiectului o cantitate mare de apă, ouă bătute, suspensie de făină sau amidon, sucuri de fructe, cărbune medicinal, *antidot* universal;
- provocarea de vărsături este contraindicată la cardiaci (pericol de colaps), la vârstnici, ateroscleroși și hipertensivi (pericol de hemoragie cerebrală), la emfizematoși (pneumotorax), gravide (declanșarea travaliului) sau bolnavi în stare de comă (pericol de asfixie prin aspirarea conținutului gastric sau al pneumoniei de aspirație);
- administrarea de purgativ salin pe cale orală sau prin sonda gastrică (30 g sulfat de sodiu sau magneziu dizolvate în 250 ml apă);
- respirație artificială și oxigenoterapie;
- în caz de stop cardiac se efectuează masaj cardiac.

Măsurile terapeutice generale cuprind:

- tratarea insuficienței circulatorii acute;
- tratarea convulsiilor cu pentobarbital sodic (100-500 mg, intravenos). În *intoxicația cronică* (tabagism) ca tratament se folosesc:
- metode non-medicamentoase: reducerea progresivă a consumului, terapie de aversiune, hipnoză, acupunctură;
- metode medicamentoase: se folosesc agoniști ai nicotinei (lobelina), clonidina (agonist α_2 – adrenergic); tratamentul substitutiv pe cale cutanată (plasture) sau sub formă de gumă de mestecat (Nicorette) care conține 2-4 mg nicotină.

2.1.4. Intoxicațiile cu M-colinoblocante

Etiologia intoxicațiilor. Deși frecvența intoxicațiilor cu preparatele din grupul dat este în creștere, incidența lor este încă mare. Alcaloizii tropanici prezintă implicații toxicologice concretizate prin intoxicații acute accidentale și voluntare (uneori cu sfârșit letal), cât și prin reacții adverse.

Intoxicațiile accidentale apar în special la copii prin consumarea fructelor de mătrăgună confundate cu afine sau cireșe negre. Sunt citate cazuri de intoxicații alimentare prin consumarea cărnii unor animale care se hrănesc cu aceste plante și pentru care ele nu sunt toxice.

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală și parenterală. Prezintă o absorbție rapidă gastrointestinală și de la nivelul mucoaselor. S-a stabilit că această absorbție este limitată de tegumentele intacte. Se distribuie rapid în întreg organismul, traversând și bariera placentară. *Biotransformarea* se realizează prin hidroliză, în prezența atropinesterazei trecând în tropină și acid tropic, care are o toxicitate redusă.

Timpul de înjumătățire este de 3-4 ore.

Eliminarea se efectuează în principal pe cale renală, sub formă de produși de hidroliză și conjugat, și 57% nemetabolizate. Căile secundare de eliminare sunt bila și laptele matern.

Alcaloizii tropanici prezintă diferență de toxicitate în funcție de specie, fenomen explicat prin diferențele cantitative ale biotransformării lor prin hidroliză.

Toxicodinamia. Efectele toxice ale alcaloizilor tropanici se manifestă la nivelul sistemului nervos central, concretizate inițial prin acțiune excitantă urmată de acțiune deprimantă pentru atropină și hiosciamină. Scopolamina prezintă numai acțiune deprimantă la nivelul SNC. Alte efecte toxice se manifestă la nivel: respirator, ocular, renal, secretor.

Reacțiile adverse. Alcaloizii tropanici dau ca reacții adverse: *tulburări digestive* (sete, uscăciunea gurii, tranzit întârziat); *tulburări oculare* (midriază, fotofobie); *tulburări neuropsihice* (insomnie, halucinații, delir, paralizie bulbară); *tulburări respiratorii* (inhibarea secreției nazale și bronșice); *tulburări cardiovasculare* (bradicardie/tahicardie, hipotensiune, vasodilatație periferică); *tulburări renale* (micțiune redusă și dureroasă).

Semnele clinice ale intoxicației apar după 3-5 mg de alcaloid. Doza letală a sulfatului de atropină este de 10-15 mg.

Simptomatologia. *Intoxicația subacută* cu atropină poate apărea în urma unui tratament de atropinizare puternică manifestându-se prin uscăciunea mucoasei bucofaringiene, dificultate de deglutiție, alterarea vocii, cefalee, tahicardie ușoară, midriază moderată.

Intoxicația acută cu atropină (sau mătrăgună) se manifestă prin: midriază, sclere uscate, strălucitoare, fotofobie, privire îndreptată în infinit, piele uscată, fierbinte, hiperemiată, hipertermie, xerostomie, hidrofobie, disfagie, dizartrie, modificarea timbrului vocii, excitație motorie

și verbală, dereglarea memoriei, orientăției în timp și spațiu, halucinații, respirație amfoteră, tahicardie, puls accelerat, aritmic, deficit de puls, atonie intestinală, constipație, oligurie sau anurie, convulsii, comă.

În *intoxicația acută cu hiosciamină* (sau laur-porcesc) s-a constatat absența manifestărilor secretorii sau apariția de hipersecreție, tulburările vasculare sunt mai reduse, iar cele oculare sunt specifice atropinei. Tulburările psihice pot varia de la forma delirantă cu agitație, logoree, halucinații, hipertensiune, delir până la forma comatoasă cu somnolență, confuzie, comă, în funcție de porțiunea de plantă ingerată.

Intoxicația acută cu scopolamină (sau măselariță), ca urmare a depresiunii SNC, este însoțită de: somnolență, oboseală, inconștiență, insuficiență respiratorie, asfixie, edem pulmonar acut.

Tratament:

- Izolarea pacientului într-o încăpere rece și întunecoasă.
- Epurare gastrică cu suspensie de cărbune activat, urmată de administrare de purgativ salin.
- Se administrează *antidoși fiziologici*:
 - *preparate anticolinesterazice* (neostigmină, galantamină, aminostigmină);
 - *pilocarpină* numai în intoxicații ușoare și medii deoarece în intoxicațiile severe aceasta poate spori depresiunea SNC cu depri-marea centrilor respiratori.
- *Tratament simptomatic*:
 - hidratare orală sau perfuzii în scopul reducerii uscăciunii mu-coaselor bucofaringiene;
 - împachetări reci pentru combaterea hipertermiei;
 - combaterea convulsiilor cu derivați barbiturici (nu în exces);
 - combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii;
 - combaterea tulburărilor oculare prin instilare de pilocarpină;
 - combaterea fenomenului de hiperexcitabilitate cu sedative;
 - aplicare de cateter la nivel vezical.

2.1.5. Intoxicațiile cu N-colinoblocante (curarizante antidepolarizante)

Toxicocinetica. *Tubocurarina* pătrunde în organism pe cale parenterală. După administrarea intravenoasă se repartizează în toate țesuturile. Întrucât pătrunde cu greu în celulă se răspândește în lichidele extracelulare. Nu traversează bariera hematoencefalică, fiind astfel lipsită de acțiune centrală. Se *biotransformă* în cantitate mică. *Eliminarea* se face pe cale renală, în cea mai mare parte ca produs netransformat (63%). Cantități mici se mai pot elimina prin bilă.

Galamina pătrunde în organism pe cale intravenoasă și se elimină aproape în totalitate pe cale renală.

Pancuroniu pătrunde în organism pe cale parenterală și se distribuie repede în mușchi. Se biotransformă prin hidroliză la nivelul ficatului. Eliminarea are loc în principal pe cale renală, sub formă de metaboliți (67%).

Vecuroniu pătrunde în organism pe cale parenterală. Se biotransformă în proporție mare. Se elimină în principal prin bilă și pe cale renală în proporție de 15-18%, netransformat. Prezintă o tendință de acumulare la repetarea dozelor.

Toxicodinamia. Curarizantele acetilcolinocompetitive intră în competiție cu acetilcolina pentru receptorii colinergici nicotinici, împiedicând acțiunea depolarizantă a mediatorului. Ele blochează transmisia neuromusculară producând paralizie musculară. Nu acționează toxic la nivel cardiac, deficiențele care pot să apară sunt consecința hipoxiei produse prin insuficiență respiratorie.

Reacțiile adverse. Curarizantele antidepolarizante prezintă ca reacții adverse: *acțiune histaminică* cu bronhospasm (produs prin contracția mușchilor striati), *edem pulmonar* (indus prin hiperpermeabilitate vasculară), *ganglioplegie* (cu tahicardie, hipotensiune). Aceste efecte sunt mai slabe pentru galamină și pancuroniu. Utilizarea galaminei la persoanele care prezintă insuficiență cardiacă, tahicardie, hipertensiune arterială se efectuează cu prudență.

Vecuroniu, atracuriu și alcuroniul au acțiune histamino-eliberatoare și ganglioplegică nesemnificativă și nu au efecte circulatorii. Doza letală la adult este de 50 mg/litru la administrare parenterală.

Simptomatologia. În anestezie, accidentele survenite constau în paralizia musculaturii, inițial a mușchilor cranieni (mușchii pleoapelor, urechilor, faciali, cervicali), apoi a mușchilor membrelor și trunchiului, și, în final, a mușchilor intercostali și a diafragmei. Ca semne clinice apar: pareza pleoapelor, diplopia, „căderea capului” imposibilitatea deglutiției și oprirea respirației, asfixie și moartea.

Tratamentul:

- *Antidot: neostigmină* în asociere cu *atropină*. Această combinație conduce la acumularea de acetilcolină și anihilează inhibiția (evită efectele muscarinice ale neostigminei).
- *Tratamentul simptomatic* constă în: ventilație asistată, oxigenoterapie, combaterea bronhospasmului.

2.1.6. Intoxicațiile cu N-colinoblocante (curarizante depolarizante)

Etiologia intoxicațiilor. Intoxicații acute pot apărea prin supradozare terapeutică sau când pacientul prezintă o predispoziție specială.

Toxicocinetica. *Suxametoniu* pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se *biotransformă* prin hidroliză în prezența pseudocolinesterazelor plasmatice și a esterazelor hepatice ceea ce explică durata scurtă de acțiune. S-a constatat că 2% din populație poate prezenta un deficit genetic la care lipsesc pseudocolinesterazele sau acestea sunt atipice, condiționând la o metabolizare scăzută a succinilcolinei și, ca urmare, un efect curarizant prelungit. *Eliminarea* se efectuează în principal pe cale renală (nemetabolizat și ca metaboliți).

Dantrolenu pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Absorbția este incompletă, dar realizează concentrații plasmatice active. *Biotransformarea* are loc la nivel hepatic, iar *eliminarea* pe cale renală.

Toxicodinamia. Curarizantele acetilcolinomimetice se fixează de receptorii colinergici nicotinici de la nivelul plăcii motorii și îi activează

producând depolarizarea și întrerupând transmisia între placa motorie și mușchi.

Reacțiile adverse. La *doze mari* apare paralizia precedată de fibrilație musculară și contracții, ceea ce induce o stimulare a mușchiului înainte de paralizie.

*Suxametoniu*l, deși are durată scurtă de acțiune, produce depresiune respiratorie în 10% din cazuri, persistentă după refacerea transmisiei neuromusculare.

Dantrolenul determină slăbiciune musculară, hepatită, convulsii (arareori, dar severe). Persoanelor, care prezintă afecțiuni hepatice (hepatită, ciroză), *dantrolenul* este contraindicat.

Simptomatologia. Semnele clinice în intoxicațiile cu *suxametoniu* sunt: tensiune intraoculară, tahicardie, apnee, stimularea contracțiilor miocardice, reacții alergice (uneori), șoc anafilactic (în mod excepțional). La asociere cu halotan poate provoca hipertermie malignă cu creșterea excesivă a temperaturii și contracții musculare.

În intoxicația acută cu *dantrolen* se înregistrează: somnolență, slăbiciune, amețeli, oboseală, diaree.

Tratamentul:

- Administrarea de calciu intravenos cu scopul reducerii apneei.
- *Tratament simptomatic:* oxigenoterapie, masaj cardiac, ventilație asistată.

2.2. INTOXICAȚIILE CU PREPARATE ADRENERGICE

2.2.1. Intoxicațiile cu adrenomimetice

Etiologia intoxicațiilor. *Epinefrina* prezintă implicații toxicologice prin efectele adverse pe care le poate produce, prin intoxicațiile acute terapeutice și prin supradozare.

Toxicocinetica. *Epinefrina* pătrunde în organism pe cale parenterală, prin mucoase (nazală, conjunctivală, pulmonară) și cutanat. Se *metabolizează* la nivelul ficatului și intestinului prin oxidare și conjugare. Grupările fenolice pot fi oxidate de mai multe sisteme enzimatică, iar lanțul lateral poate suferi o dezaminare oxidativă mai ales sub acțiunea aminooxidazei.

Toxicodinamia. *Epinefrina* este mesager chimic indispensabil pentru apărarea organismului în condiții de criză, favorizând producerea de energie și distribuirea sângelui în organele vitale. De asemenea este implicată în funcțiile sistemului nervos central.

Epinefrina provoacă vasoconstricție la nivel cutanat, al mucoaselor și splanhnic, și vasodilatație în teritoriul musculaturii striate, cerebral și coronar. Stimulează inima prin acțiune directă, exercită acțiune bronhodilatatoare. La persoanele de sex feminin relaxează miometrul (acțiune beta₂-adrenomimetică). Produce midriază prin contracția mușchiului radial al irisului, stimulează musculatura striată și micșorează oboseala musculară. Dozele terapeutice pot cauza excitație și anxietate. Efectele metabolice constau în creșterea glicemiei și a metabolismului oxidativ.

Epinefrina este o substanță cu potențial toxic (doza letală minimă, subcutanat, este de 4 mg).

Reacțiile adverse. În *doze terapeutice* (administrare subcutanat) poate provoca anxietate, slăbiciune, palpitații, lipotimie. *Dozele mari* pot cauza hipertensiune brutală, accidente vasculare, aritmii grave până la fibrilație ventriculară, uneori edem pulmonar. Calea intravenoasă de administrare este periculoasă, deoarece poate conduce la hemoragie cerebrală și aritmii cardiace.

Simptomatologia. Semnele clinice constau în: palpitații, hipertensiune, tahicardie, dureri anginoase, anxietate, cefalee, slăbiciune, amețeli, tremor în extremități, glicemie crescută.

Tratamentul:

- Lavaj gastric urmat de administrarea de purgativ salin.
- *Tratamentul simptomatic* constă în repaus la pat, liniște, administrarea de substanțe vasodilatatoare de tipul nitriților.

2.2.2. Intoxicațiile cu simpatomimetice

EFEDRINA

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice rezidă din intoxicații prin supradozare și reacții adverse.

Toxicocinetica. Efedrina administrată oral se absoarbe bine la nivelul tubului digestiv. Este *metabolizată* prin N-demetilare până la norefedrină, probabil, pe cale minoră suferă parahidroxilare și conjugare în faza următoare. *Eliminarea* are loc pe cale renală.

Toxicodinamia. Efedrina face parte din clasa simpatomimeticelor cu spectru larg de acțiune. Caracteristicile moleculei explică de ce efedrina acționează predominant indirect: nu se poate fixa decât în mică măsură pe receptorii alfa și beta-adrenergici, dar pătrunde în terminațiile simpatice, eliberând norepinefrina.

Efedrina are acțiune vasoconstrictoare, crescând tensiunea arterială, și bronhodilatatoare, însă mai puțin intensă decât epinefrina. Stimulează slab musculatura striată. Provoacă stimulare psihomotorie, îndepărtează senzația de oboseală. Local provoacă vasoconstricție cu consecințe decongestive.

Reacțiile adverse:

- *Tulburări neuropsihice:* nervozitate cu hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie, deliruri paranoice, halucinații, psihoze, cefalee, convulsii.
- *Manifestări cardiovasculare:* hipertensiune arterială, tahicardie, aritmii, infarct miocardic.
- *Tahifilaxie* - injectarea repetată la intervale scurte este urmată de efect din ce în ce mai slab ca urmare a epuizării depozitelor de norepinefrină (prin intermediul cărora acționează).

- *Alte efecte:* sudorație, greață, vomă, hepatită, dermatită, creșterea glicemiei, anorexie, midriază până la fotofobie.

Simptomatologia. Doza toxică este de 400 mg, iar doza letală minimă de 2 g pentru adult. Simptomele *intoxicației acute* sunt: greață, vomă, anorexie, insomnie, nervozitate, tremurături, palpitații, cefalee, slăbiciune musculară, hipertensiune arterială, tahicardie, midriază, fotofobie.

Tratamentul:

- Epurarea gastrică (spălătură stomacală cu cărbune activat) urmată de administrare de purgativ salin.
- Epurarea renală prin diureză osmotică forțată.
- Monitorizarea funcțiilor respiratorie și circulatorie.
- Administrarea derivaților barbiturici cu acțiune rapidă.

2.2.3. Intoxicațiile cu adrenoblocante

Clasificarea adrenoblocantelor:

- *Alcaloizii din Ergot – Ergoline – (ergotamina, ergotoxina) și analogi (nicergolina).*
- *Beta-haloalchilamine (dibenamina, fenoxibenzamina).*
- *Imidazoli (tolazolina, fentolamina).*
- *Chinazoline (prazosina, doxazosina, terazosina).*
- *Derivați de indol: iohimbani.*

Intoxicațiile cu alcaloizi de ergot

Alcaloizii cornului secarei se clasifică:

A. După origine:

- Substanțe naturale:*
 - alcaloizi amine (aminoalcooli): ergometrina (ergonovina);
 - alcaloizi aminoacizi (polipeptidici): ergotamina și ergotoxina.
- Substanțe de semisinteză:* derivați dehidrogenați ai alcaloizilor naturali.

B. După acțiunea farmacoterapeutică:

- cu acțiune predominant ocitocică: ergometrina;
- cu acțiune predominant vasoconstrictoare: ergotamina, ergotoxina, dihidroergotamina (ergotamina și dihidroergotamina se utilizează ca antimigrenoase: cofedol, cornhidral);

- cu acțiune predominant vasodilatatoare: dihidroergotoxina și componentele sale.

Deși sunt clasificați ca agenți blocați alfa-adrenergici, cele mai importante efecte ale alcaloizilor din ergot sunt determinate de acțiunea asupra SNC și de stimularea directă a musculaturii netede.

C. După structura chimică:

- *Grupa ergometrinei* – ergometrina, ergobazina, ergonovina.
- *Grupa ergotaminei* – ergotamina, ergozina, ergovalina.
- *Grupa ergotoxinei* – ergocristina, ergocriptina, ergocornina.
- *Grupa ergoxinei* – ergostina, ergonina, ergoptina.

Etiologia intoxicațiilor. *Intoxicațiile acute* cu preparate din cornul secarei sunt accidentale. Fiind cunoscute ca abortive au fost întrebuințate empiric provocând deseori intoxicații. Intoxicații acute pot apărea în supradozarea terapeutică și hipersensibilitatea individuală. De altfel, stările febrile și septice, precum și bolile de ficat, pot fi însoțite de o sensibilitate mărită față de alcaloizii ergotini. Sunt frecvente intoxicațiile ergotice la bolnavii cu febră puerperală.

De asemenea s-au înregistrat o serie de cazuri fatale de pe urma gangrenei la bolnavii cu leziuni hepatice care au primit ergotamină pentru ameliorarea pruritului, care însoțea insuficiența hepatică. Se presupune că asemenea bolnavi au o sensibilitate vasculară sporită la ergotamină, medicamentul fiind utilizat timp îndelungat în tratamentul migrenei, fără apariția unor manifestări toxice serioase.

O altă sursă de accidente este cea alimentară prin consumarea făinii de secară infestată cu corn de secară. Astfel de accidente au condus la intoxicații cronice, care uneori au afectat colectivități destul de mari. *Ergotismul* (intoxicația cronică), atât de frecvent în secolele trecute, astăzi este o boală istorică, care apare localizat și foarte rar.

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală, parenterală și rectală. Se absorb greu din tractul gastrointestinal, mai bine din supozitoare. Metabolismul intermediar și excreția alcaloizilor ergotici este insuficient studiată. Alcaloizii ergotici cu greutate moleculară mai mare se absorb în măsură redusă și neregulat în tractul gastrointestinal. Doza orală eficientă este de 8-10 ori mai mare decât doza intramusculară, iar

acțiunea care urmează este întârziată și nesigură. Chiar și în cazul administrării intramusculare există o perioadă de latență de 20 minute între injectarea substanței și începutul răspunsului uterin. Acțiunea este totuși de o durată destul de lungă și poate să persiste câteva ore.

Ergometrina se absoarbe repede și bine după administrarea orală, începutul acțiunii fiind prompt.

Metilergometrina are o absorbție digestivă rapidă (concentrația sanguină maximă apare după 1/2 oră), biodisponibilitatea fiind de 64%. Absorbția postpartum este mai lentă (concentrația maximă instalându-se după 3 ore). Biotransformarea este intensă, iar eliminarea bifazică. Timpul de înjumătățire pentru prima fază este de circa 2 minute, pentru faza a doua 0,5-2 ore. Prin urină se elimină 3% din doză, excreția principală realizându-se pe cale biliară. În laptele matern trece 0,3% din doza administrată.

Ergotamina se absoarbe lent, incomplet și inegal din intestin, biodisponibilitatea după administrare orală fiind de 4-20%. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 2 ore de la ingerare. Asocierea cu cafeină crește considerabil viteza absorbției și cantitatea absorbită, dublând nivelul plasmatic (mecanismul nu este cunoscut). Absorbția de la locul injectării intramusculare este completă, dar relativ lentă, efectul dezvoltându-se după circa 20 minute. Alcaloidul este reținut la nivelul unor țesuturi. Este metabolizat practic în totalitate în ficat, metaboliții eliminându-se predominant prin bilă. Timpul de înjumătățire în plasmă este de două ore, dar persistența în organism este îndelungată.

Dihidroergotoxina se absoarbe pe cale digestivă în proporție de circa 25%. În mare parte este metabolizată hepatic și se elimină predominant prin bilă și scaun; timpul de înjumătățire fiind de aproximativ 13 ore.

Nicergolina sub formă de tartrat se absoarbe oral la fel de bine ca și parenteral. Se metabolizează în ficat prin demetilare și ruperea legăturii estereice. Metaboliții se elimină sub formă de glucurono-conjugați prin urină.

Toxicodinamia. Concentrația totală și proporția alcaloizilor în ergot variază în funcție de specia parazitată și de condițiile mediului (temperatură, umiditate). Toxicitatea ergotului depinde de compoziția chimică, de specie, de aceea în literatură sunt puține date certe asupra riscului său toxic atât în condiții experimentale, cât și chimice.

Alcaloizii din ergot au **acțiune cardiovasculară**, central-nervoasă și ocitocică. Acțiunea toxică a acestora se caracterizează prin inhibarea SNC, a centrilor respirator și vasomotor, și stimularea vagului, și centrului vomei.

Alcaloizii din ergot produc vasoconstricție periferică, alterează endoteliul capilar cu formare de trombi care pot obtura arteriolele (lipsește la ergobazină). Aceste fenomene sunt responsabile de perturbări circulatorii grave ce pot avansa până la gangrenă.

Efectele adverse se traduc prin tulburări digestive și ischemice (parestezii și dureri), hipertensiune arterială.

Ergotamina este contraindicată în timpul sarcinii și nașterii deoarece are acțiune ocitocică marcată. Doza letală pentru ergotamină este de 10-30 mg oral, câteva miligrame intravenos, iar pentru cornul de seară proaspăt 10-20 g.

Dihidroergotoxina (hidergiri) este indicată în hipertensiunea arterială și tulburări ale circulației periferice și cerebrale. În timpul tratamentului cu dihidroergotoxină pot apărea *reacții adverse* precum: grețuri, vărsături, cefalee, amețeli, congestie și obstrucție nazală, hipertensiune și bradicardie.

Nicergolina are proprietăți farmacodinamice asemănătoare dihidroergotoxinei provocând accelerarea circulației și stimulare metabolică în creier și vasodilatație.

Reacțiile adverse: somnolență, hipotensiune ortostatică, amețeli, senzație de căldură, rareori intoleranță gastrică.

Ergometrina și metilergometrina au acțiune ocitocică, de aceea se folosesc în grăbirea involuției uterine, în meno- și metroragii hemostatice postpartum sau postabortum. Ca *reacții adverse* pot provoca hipertensiune arterială, amețeli, cefalee, grețuri, palpitații, dispnee, rar ischemie periferică (mai ales intravenos ergometrina).

Simptomatologia. Semnele clinice ale *intoxicației acute* sunt:

- grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree, sete, senzație de arsură, prurit;
- tahicardie, câteodată sindroame coronariene; vasoconstricție și creșterea presiunii arteriale prin contracția mușchilor netezi arteriolari,

rezultând cianoză și răcirea extremităților cu ischemie dureroasă (în special la ergotoxină și ergotamină);

- metroragie, posibilitate de avort (în special la ergobazină);
- amețeli, tulburări senzoriale (auditive, vizuale, tactile), mers ebrios, confuzie mintală, halucinații, delir, comă (rareori convulsii).

Moartea poate surveni prin insuficiență cardiacă sau prin paralizie respiratorie. Alcaloizii naturali de tip aminoalcooli sunt de câteva ori mai toxici decât derivații lor dihidrogenați. Ergometrina prezintă aproximativ un sfert din toxicitatea celorlalți alcaloizi naturali.

Tratamentul:

- Spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, soluție de tanin sau soluție iod-iodurată și administrarea sulfatului de sodiu (25 g) prin sonda gastrică.
- Administrarea de vomitiv (apomorfina).
- Epurarea renală prin diureză osmotică forțată.

Tratament simptomatic:

- tulburările vasculare se combat prin inhalatii cu nitrit de amil (2-3 picături pe batistă); în cazurile cronice se administrează tolazolină per os;
- injecții intraarteriale cu aminofilină și papaverină;
- administrarea de cafeină și ulei camforat.
- în caz de paralizie respiratorie: intubație și ventilație asistată; oxigenoterapie;
- administrarea de medicamente vasodilatatoare în apariția unor manifestări acute de hipersensibilitate, în cazuri mai puțin acute se administrează dibenzazepină (ilidor) de 3 ori /zi câte 0,05-0,75 g per os și perfuzii intravenoase zilnice cu 50 mg la 250 ml ser fiziologic, aminofilină 0,5 g intravenos;
- aport de căldură sub formă de baie de lumină și sticle calde. Băile calde, clismele cu clorhidrat pot aduce ameliorări simțitoare;
- dacă apar convulsii se administrează clorpromazină 25 mg/doză, tiopental sodic, clorhidrat 2 g intrarectal.

Intoxicațiile cu derivați de imidazol

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală și parenterală.

Tolazolina se absoarbe digestiv lent, se elimină repede, pe cale renală, mai ales sub formă nemodificată.

Fentolamina se absoarbe digestiv 20%, se metabolizează în proporții ridicate. Prin urină se elimină numai 10% din doza administrată.

Toxicodinamia. Efectele nocive, care apar în urma tratamentului cu tolazolină, se explică prin trei mecanisme:

- efecte de tip simpaticomimetic;
- efecte de tip parasimpaticomimetic (expresia tulburării echilibrului vegetativ vagosimpatic prin acțiunea de blocaj adrenergic);
- efecte de tip histaminic generate de structura apropiată a celor două substanțe (histamina și tolazolina), radicalul imidazol fiind, se pare, responsabil de aceste acțiuni.

La fel sunt explicate efectele cardiovasculare secundare care apar ca urmare a amfotoniei vegetative, cu predominanța unui anumit sistem.

Reacțiile adverse. Pentru *Tolazolină* sunt caracteristice: tahicardia, aritmiile ectopice, durerile anginoase, hipotensiunea sau hipertensiunea, agravarea ulcerului, greața, voma, diareea, piloerecția, frisoanele. Injectarea intraarterială poate provoca senzația de căldură, furnicături sau senzația de arsură locală, slăbiciune, vertij postural, neliniște, palpații, rareori agravarea ischemiei.

În cazul *Fentolaminei* au fost semnalate, mai ales pentru doze mari, hipotensiune, tahicardie, amețeli, greață, diaree, congestie nazală. Introducerea pe cale intravenoasă a fentolaminei trebuie făcută cu atenție. În cazul administrărilor repetate au fost semnalate reacții fibrotice locale.

Intoxicațiile cu adrenoblocante – chinazoline

PRAZOSINA

Toxicocinetica. Prazosina se administrează pe cale orală și se absoarbe bine la nivel gastrointestinal. Circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 90-95%. Se biotransformă în ficat, eliminarea se efectuează în principal prin bilă (90%) și materii fecale. O cantitate mică se elimină pe cale renală. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2,9 ore.

Toxicodinamia. Prazosina este un blocant alfa₁-adrenergic cu acțiune vaso-dilatatoare. Scade presiunea arterială prin blocarea receptorilor alfa₁-adrenergici postsinaptici de la nivelul musculaturii vasculare.

Reacțiile adverse. Efectul nedorit principal este așa-numitul „*fenomen al primei doze*” caracterizat prin: lipotimie, amețeli, palpitații, rareori sincopă care survine în prima jumătate de oră după administrarea dozei inițiale. Tulburările sunt consecința hipotensiunii posturale (2-16% pacienți) și depind de doză. Acestea fiind favorizate de efort și agravate de un deficit de sodiu pot fi evitate prin începerea tratamentului cu doze mici.

Printre *reacțiile adverse* se numără: hipotensiune ortostatică, cefalee, somnolență, greață, xerostomie, retenție hidrică, depresie, incontinență urinară, poliartralgi, erupții cutanate; tulburările sexuale sunt foarte rare. Prazosina poate fi folosită la bolnavii cu cardiopatie ischemică numai în asociație cu propranolol.

Intoxicațiile cu adrenoblocante – yohimbani

Etiologia intoxicațiilor. Intoxicațiile cu yohimbani sunt accidentale prin supradozare sau folosirea ca afrodisiac.

Toxicocinetica. Yohimbina se absoarbe bine de la nivel digestiv. Se metabolizează în ficat, se elimină prin urină.

Toxicodinamia. Yohimbina este un blocant alfa-adrenergic cu acțiune specifică, dar de scurtă durată și neeficace la stimuli puternici.

Rauwolcina și coryanthina manifestă selectivitate de acțiune față de adrenoreceptorii alfa₂, rauwolscina fiind mult mai puternică decât yohimbina. Comparativ cu yohimbina, acțiunea față de adrenoreceptorii alfa a rauwolscinei este mult mai slabă. Manifestă acțiune vasodilatatoare și hipotensivă, relaxantă asupra musculaturii netede, stimulează sistemul nervos central. Yohimbina acționează ca afrodisiac prin stimularea funcțiilor hormonale și congestia la nivelul organelor genitale. Are de asemenea acțiune anestezică locală și antidiuretică.

Yohimbina se folosește în impotență masculină de etiologie psihică și insuficiența sexuală. Folosirea sa ca afrodisiac este interzisă.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se manifestă prin: insomnie, anxietate, amețeli, dureri anginoase, hipotensiune ortostatică, tahicardie, midriază, vărsături. Exitusul survine prin paralizie bulbară.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu cărbune activat, purgativ salin.
- Tratament simptomatic.

2.3. INTOXICAȚIILE CU HIPNOTICE

2.3.1. Intoxicațiile cu barbiturice

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale derivaților barbiturici derivă din intoxicațiile acute frecvente, intoxicații cronice și efecte adverse.

Intoxicațiile acute accidentale se produc în special la copii, iar cele produse prin supradozare la persoanele în stare confuzională și la administrarea în doze repetate. În general intoxicațiile terapeutice apar la folosirea derivaților barbiturici cu durată scurtă de acțiune.

Intoxicațiile acute voluntare (sinucideri) sunt frecvente în timp ce cazurile de suicid sunt mai rar întâlnite deoarece sunt necesare doze mari de substanță care sunt greu de administrat.

Intoxicațiile cronice pot apărea la folosirea acestor compuși timp îndelungat, fiind generatoare și de toxicomanie.

Efectele adverse în urma folosirii derivaților barbiturici sunt multiple. A doua zi după administrarea barbituricelor (chiar și la o singură priză unică), după trezire, poate avea loc fenomenul de postacțiune – senzație de slăbiciune, oboseală, dereglarea reacțiilor psihomotorii și a atenției. Cu cât mai greu este eliminat (inactivat) preparatul, cu atât este mai exprimată postacțiunea. Astfel, înjumătățirea dozei administrate de fenobarbital ($T_{1/2}$) are loc peste 3-5 zile, de aceea postacțiunea se manifestă destul de frecvent. Postacțiunea este mai de scrută durată după administrarea etaminalului de sodiu ($T_{1/2}$ constituie 30-40 ore).

La administrarea repetată a barbituricelor are loc acumularea materială mai exprimată la preparatele ce se elimină mai încet din organism (de exemplu, la fenobarbital).

La administrarea îndelungată a barbituricelor se dezvoltă deficitul fazei somnului „rapid”. La anularea bruscă a preparatelor apare fenomenul „rebound”, care poate dura până la câteva săptămâni.

Administrarea îndelungată și neîntreruptă a barbituricelor induce dezvoltarea toleranței și poate fi cauza dependenței medicamentoase (psihică și fizică). La utilizarea zilnică a barbituricelor toleranța se dezvoltă aproximativ peste 2 săptămâni de la începutul administrării. Viteza de dezvoltare a dependenței medicamentoase este determinată de doza preparatului. Dacă dozele sunt comparativ mari, dependența medicamentoasă se poate dezvolta peste 1-3 luni. Anularea preparatului în caz de dependență medicamentoasă este însoțită de dereglări grave psihice și somatice (sindromul de abstenență). Apar neliniște, iritabilitate, frică, vomă, dereglarea văzului, convulsii, hipotensiune ortostatică etc. În cazuri grave poate surveni moartea.

La utilizarea barbituricelor în doze terapeutice dereglări importante ale organelor interne sau ale sistemelor lor de obicei nu se determină. Pot apărea doar reacții alergice (afecțiuni cutanate, icter, febră), mai ales după administrarea fenobarbitalului.

Intoxicații acute cu barbiturice apar în supradozarea întâmplătoare sau premeditată și sunt însoțite de inhibarea SNC. În intoxicații grave se dezvoltă comă, inconștientă, activitatea reflectorie se inhibă, scade volumul respirației în legătură cu inhibarea centrului respirator. Scade tensiunea arterială, se dereglează funcția renală.

Toxicocinetica. Pătrunderea derivaților barbiturici în organism se realizează pe mai multe căi:

- *calea digestivă* (orală). Sunt absorbite mai rapid din tractul gastrointestinal sărurile sodice decât acizii liberi. Administrarea parenterală se folosește atunci când bolnavul nu poate colabora activ, vomită, este muribund sau când se urmărește instalarea rapidă a acțiunii inhibitoare;
- *calea subcutanată* de administrare se folosește atunci când este necesară instalarea rapidă a acțiunii (în convulsii);
- *calea intravenoasă* este cea mai periculoasă, fiind aplicată în tratamentul de urgență al stărilor convulsive (sindromul epileptic, intoxicația cu medicamente convulsivante).

Calea rectală de administrare este indicată uneori la nou-născuți sau bolnavii care vomită. Medicamentul poate fi administrat în suspensie sau ca supozitor.

Derivații barbiturici se absorb bine la nivelul stomacului, intestinului și colonului, fenomen favorizat de liposolubilitatea acestora. Forma ionizată se absoarbe mai ușor la nivelul stomacului datorită prezenței în sucii gastrici a acidului clorhidric, care retrogradează disocierea acestora. Cantitățile absorbite trec în sânge, unde se pot acumula în hematii și în plasmă. În plasmă derivații barbiturici se află fie sub formă liberă, dializabilă, fie legate de proteine. Procentul de substanță legată este diferit: 65% pentru tiopental, 40-65% pentru pentobarbital, 40-60% pentru fenobarbital și fără importanță pentru barbital. Barbituricele legate de proteinele plasmatică sunt transportate și distribuite la țesuturi și organe. Formele nedisociate, liposolubile, prezintă electivitate pentru țesuturile bogate în lipide – SNC (creier), țesutul adipos. În cantități mici se fixează în oase și mușchi, iar în cantități mari în țesuturile parenchimatose. După administrarea i.v. a derivaților cu acțiune rapidă are loc fixarea imediată în țesutul nervos și ulterior redistribuirea cu diminuarea consecutivă sau chiar dispariția acțiunii. Timpul necesar transportării substanțelor din sânge în creier este relativ mare la barbital și fenobarbital, scurt la pentobarbital și ciclobarbital, și foarte scurt la tiobarbiturice. Scăderea pH-ului sanguin determină trecerea acestor compuși în proporții mai mari în țesuturi și scăderea concentrațiilor lor sanguine. În general, viteza de metabolizare a barbituricelor hipnotice, ca și viteza lor de eliminare, sunt factorii cei mai importanți care determină evoluția lor în organism și, prin urmare, durata lor de acțiune. Cu cât un barbituric este mai repede metabolizat, cu atât durata sa de acțiune este mai scurtă. Unii dintre derivații barbiturici se metabolizează aproape total (hexobarbitalul), alții în proporție de 70% (fenobarbitalul), iar veronalul în proporție de doar 10%. Enzimele, care intervin în biotransformarea barbituricelor, nu sunt specifice. *Biotransformarea* derivaților barbiturici se realizează prin oxidarea radicalilor cu formare de compuși oxigenați (alcool primar, aldehydă, cetonă, acid carboxilic, alcool secundar, fenol) și deschiderea hidrolitică a ciclului pirimidinic în diverse poziții, demetilare. Derivații tiobarbiturici se me-

tabolizează prin desulfurare oxidativă cu formarea derivatului barbituric corespunzător. Sediul principal al biotransformării derivatilor acidului barbituric este ficatul, la nivelul microzomilor hepatici, ficatul, mușchii și plasma iar pentru derivații acidului tiobarbituric.

Gradul de metabolizare depinde de liposolubilitate: barbituricele mai puțin liposolubile (barbitalul) se metabolizează în parte și apoi sunt excrete prin urină; barbituricele liposolubile sunt biotransformate în compuși mai puțin activi, mai polari, ca atare mai ușor de eliminat prin urină.

Cea mai mare parte din barbiturice și metabolizii lor se elimină pe cale renală, cantități mici prin bilă, fecale și secreție lactată. Barbituricele nemodificate ca structură se elimină pe cale renală. Viteza de eliminare depinde de natura produsului (structura chimică). Astfel, barbituricele cu lanț scurt se elimină lent, iar acțiunea lor este prelungită; cei care se metabolizează se elimină mai rapid, iar acțiunea lor va fi mai scurtă. Eliminarea urinară a barbituricelor continuă 10-12 zile. Eliminarea renală a barbituricelor se efectuează prin filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară. Eliminarea finală este influențată de pH-ul urinei, precum și de fluxul urinar. Reabsorbția este influențată de cantitatea de apă reabsorbită. În timpul diurezei forțate se elimină de 5-6 ori mai mult barbituric decât în mod normal. Alcalinizarea urinei împiedică reabsorbția fenobarbitalului, influențând neînsemnat alte barbiturice. Datorită eliminării lente și metabolizării reduse, barbituricele pot produce fenomene de acumulare dacă sunt administrate zilnic.

Derivații barbiturici sunt inductori enzimatici, stimulează activitatea enzimelor propriului metabolism (autoinducție), precum și metabolizarea altor substanțe (antipirină, bilirubină), concomitent cu propria lor metabolizare (fenobarbital). Astfel, prezintă implicații și în biodisponibilitatea unor medicamente.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a derivaților barbiturici variază în funcție de compus, constatându-se că cei ce reprezintă activitate mai mare sunt și cei mai toxici. Derivații barbiturici cu durată scurtă de acțiune sunt mai toxici decât cei cu durată de acțiune mai lungă. Prezintă acțiune toxică la nivelul SNC, alterând starea de conștiință, la nivelul respirator, producând hipoxie, și la nivelul centrului termic. Acțiunea

toxică cardiovasculară (deprimantă) este consecutivă cu oprimarea centrilor vasomotori și acțiunea toxică asupra miocardului.

Acțiunea inhibantă asupra SNC produsă de barbiturice este proporțională cu doza. S-a stabilit că dozele unice de 30-40 mg prezintă o acțiune sedativă, cele mai mari de 50-60 mg anticonvulsivantă, iar de 100- 200 mg hipnotică.

Barbituricele cu acțiune inhibitoare asupra lanțului respirator, la nivelul mitocondriilor, produc perturbarea oxidării NADH-ului și scad consumul de oxigen de către țesuturi, inclusiv de către SNC, de asemenea împiedică fosforilarea oxidativă, mecanism esențial în metabolismul celular. Pe de altă parte, barbituricele blochează sinteza ATP-ului. Toxicitatea acestor substanțe depinde de doza ingerată, natura produsului, calea de administrare, sensibilitatea individuală, vârstă, starea funcțională a ficatului, rinichilor, inimii. Insuficiența hepatică poate fi cauza creșterii considerabile a duratei de acțiunea majorității derivaților barbiturici.

În general doza toxică este de 5-10 ori mai mare decât doza hipnotică, iar doza letală de 10-20 ori mai mare decât doza hipnotică obișnuită. Astfel doza toxică pentru fenobarbital este de 1-2 g. Etanolul potențează acțiunea barbituricelor, provocând, la ingerarea concomitentă, comă cu un pronostic grav.

Reacțiile adverse sunt reprezentare de următoarele manifestări:

- **digestive** cu deprimarea secrețiilor (gastrice, salivare), limbă saburală, anorexie, scăderea apetitului, întârzierea tranzitului intestinal;
- **respiratorii** cu oprimarea respirației, edem sau congestie pulmonară. Se poate produce moartea prin paralizie respiratorie;
- **neuropsihice**: scăderea capacității de concentrare, labilitate emotivă, tulburări de vedere, irascibilitate, tensiune psihică produse prin inhibiția reversibilă a unor formațiuni centrale;
- **renale**: apariția de edeme produse prin retenție hidrică;
- **cardiovasculare** cu hipotensiune și tahicardie ușoară, uneori apariția de tromboflebite, stare de șoc, hipoxie prelungită și deshidratare;
- **hepatice** la persoanele cu antecedente hepatice;
- **alergice**. Acestea sunt relativ rare și se traduc prin apariția de edeme și erupții cutanate.

Derivații barbiturici sunt generatori de farmacodependență atunci când sunt folosiți în combaterea insomniilor zilnic timp de 3-4 luni. Prolungirea tratamentului cu doze crescânde poate genera toxicodependență. Toleranța se dezvoltă în special pentru derivații barbiturici cu durată lungă de acțiune și care interesează predominant efectul sedativ hipnotic, crescând pericolul de intoxicație acută. Farmacodependența barbiturică prezintă o serie de manifestări psihice, respiratorii, cardio-circulatorii și renale. Dependența fizică crește pe durata tratamentului. Întreruperea bruscă a administrării barbituricelor conduce la apariția sindromului de abținere manifestat prin agitație nervoasă, tremurături, iar în cazuri grave prin delir și convulsii.

Simptomatologia. *Intoxicațiile acute* se produc în general cu derivați barbiturici cu durată lungă sau scurtă de acțiune, fiind destul de frecvente. În funcție de doză și durata de acțiune distingem următoarele faze ale intoxicației:

faza de debut – precoma: la doze mici de barbiturice semnele clinice apar după 10-60 minute de la ingerarea acestora și se manifestă prin diverse tulburări de comportament, precum sindromul de „beție barbiturică” caracterizat prin mers ebrios, vorbire incoerentă la care se adaugă, în funcție de doză, somnolență (la doze mici), cefalee, vertij, uneori grețuri și vărsături. La doze mari intoxicația debutează chiar cu comă;

faza de comă prezintă patru subperioade: I – comă superficială, asemănătoare unui somn adânc; II – subiectul răspunde coordonat la incitații nociceptive, III – subiectul răspunde necoordonat la incitații nociceptive; funcția respiratorie și tensiunea fiind normale; IV – corespunde unei come profunde cu oprimarea respiratorie și circulatorie, abolirea completă a sensibilității bolnavului.

În decursul comei pot apărea unele tulburări care agravează intoxicația acută, și anume:

- *tulburări respiratorii* generate de acțiunea deprimantă a barbituricelor asupra centrilor respiratori. Se manifestă prin hipoventilație, urmată de apnee, pierderea motilității traheobronșice și tuse. Aceste tulburări pot cauza moartea intoxicatului dacă nu se intervine prompt;

- *tulburări cardiovasculare* – de la hipotensiune și tahicardie moderată până la starea de șoc. Aceste tulburări sunt mai severe în cazul barbituricelor cu acțiune rapidă;
- *tulburări renale*. Poate surveni insuficiența renală în urma scăderii debitului urinar, deshidratării, stării de șoc;
- *hipotermia*, frecventă în intoxicațiile grave cu barbiturice cu durată scurtă de acțiune, este expresia dereglării centrale a termoreglării.

Uneori apar leziuni ale pielii cu necroza glandelor sudoripare. Dacă doza este foarte mare, moartea poate surveni timp de 1-8 zile. La început apare paralizia respirației, apoi colaps, cu insuficiență renală acută, sau complicații pulmonare tardive. Diagnosticul se pune în funcție de împrejurările intoxicației și poate fi confirmat prin analiza toxicologică.

Intoxicația cronică. Tratamentul îndelungat cu doze mari (400-800 mg/zi) de derivați barbiturici poate provoca relativ frecvent fenomene de intoxicație cronică. Apar următoarele semne clinice: confuzie mintală, tulburări afective, nistagmus, ataxie, dizartrie, hiporeflexie. Prolungirea tratamentului poate conduce chiar la toxicodependență.

Tratament. În *intoxicația acută* recentă se recurge la spălătură gastrică, asigurându-se supravegherea intoxicatului. Dacă intoxicatul este în stare de conștiință se practică: provocare de vărsături, spălătură stomacală cu suspensie de cărbune activat sau soluție de permanganat de potasiu de 0,2% și apoi se administrează purgativ salin.

În coma superficială se evacuează conținutul gastric și se aplică diureza forțată alcalinizată până la ieșirea din comă. În coma profundă spălătura stomacală se efectuează după intubația traheală cu instituirea măsurilor terapeutice de reanimare și terapie intensivă. Eliminarea toxicului este favorizată de alcalinizarea urinei pentru barbituricele a căror epurare depinde predominant de eliminarea renală (fenobarbitalul). Pentru alcalinizarea urinei se poate folosi bicarbonat de sodiu în concentrație de 4% i.v. Se mai pot administra diuretice osmotice (manitol), la nevoie se efectuează dializă peritoneală sau hemodializă. Se recurge la reanimare cardiovasculară cu perfuzii și amine vasopresoare, reechilibrare hidroelectrolitică. Dacă funcția renală nu este alterată, se administrează soluție de glucoză de 10% sau ser fiziologic.

Este contraindicată administrarea de excitanți ai SNC (cafeină, nicotamidă). Datele clinice arată că folosirea lor conduce la stimularea centrului respirator pentru o perioadă scurtă de timp după care inhibarea este mult mai profundă. Folosirea acestor substanțe crește consumul de oxigen și poate genera accidente grave de tipul insuficienței cardiorespiratorii, complicații neurologice.

Tratamentul *intoxicației cronice* trebuie să se facă fără întreruperea bruscă a administrării barbituricelor și cu spitalizarea bolnavului. Se efectuează reechilibrare hidroelectrolitică și se urmărește echilibrul nutritiv. Se instituie măsuri de reabilitare psihiatrică.

2.3.2. Intoxicațiile cu hipnotice din alte grupe

GLUTETIMIDA

Glutetimida este un derivat de piperidindionă cu efecte hipnotice, asemănător derivaților barbiturici. În doze mari este anticonvulsivant.

Etiologia intoxicațiilor. Glutetimida prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute voluntare (suicid), precum și prin reacții adverse.

Toxicocinetica. Glutetimida pătrunde în organism pe cale orală și parenterală (i.m. și i.v.). Se absoarbe repede la nivel gastrointestinal. Circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 92% și se distribuie în toate țesuturile și organele, cu preponderență în organele bogate în lipide în ficat, plămâni, rinichi. *Biotransformarea* glutetimidei are loc la nivelul ficatului și constă în dezalchilare, hidroxilare, glucurononconjugare. *Eliminarea* se efectuează în principal pe cale renală (ca atare și ca metaboliți). Glutetimida traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a glutetimidei constă în deprimarea SNC, având efect hipnotic rapid și de durată scurtă. Prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase, potențând efectele barbituricelor și ale analgezicelor narcotice. Doza letală variază între 8-20 g pentru adult. Este contraindicată bolnavilor cu afecțiuni hepatice și în sarcină.

Reacțiile adverse constau în: inhibiție respiratorie, tulburări digestive, tulburări neuropsihice și erupții cutanate. În tratament prelungit induce farmacodependență.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se caracterizează prin: grețuri, uscăciunea gurii, atonie gastrointestinală și vezicală, midriază, hipertermie, psihoze toxice, convulsii.

Tratamentul. În intoxicația cu glutetimidă se aplică un tratament simptomatic cu combaterea insuficienței respiratorii și cardiocirculatorii.

BENACTIZINA, HIDROXIZINA

Etiologia intoxicațiilor. Derivații difenilmetanici prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute accidentale, intoxicații voluntare (sinucideri) și o serie de reacții adverse.

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală și parenterală. Hidroxizina se absoarbe lent, se biotransformă prin hidroxilare sau prin oxidare, apoi conjugare. Benactizina se metabolizează prin hidroliză. Ambele se elimină rapid pe cale renală ca atare și ca metaboliți.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a derivaților difenilmetanici se manifestă prin deprimare la nivelul SNC, cu implicarea centrilor respiratori, și prin acțiune M-colinolică cu efecte cardiovasculare și digestive. Doza letală pentru adult variază între 2-4 g.

Reacțiile adverse. *Tulburări neuropsihice:* cefalee, somnolență, astenie și creșterea frecvenței crizelor la epileptici.

Tulburări digestive: scăderea secreției salivare, grețuri, vărsături, diaree (benactizina – constipație).

Tulburări cardiovasculare: hipotensiune și tahicardie.

Tratamentul prelungit poate conduce la toxicod dependență, iar întreruperea bruscă a tratamentului poate determina apariția sindromului de abstenență, relativ slab.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se manifestă prin: stare ebrioașă, somnolență, hipotonie, tulburări digestive și uscăciunea gurii, stare comatoasă cu deprimare respiratorie, hipotensiune și uneori convulsii.

Tratamentul. Pentru eliminarea toxicului se efectuează spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat în primele 12 ore de la intoxicație. Urmează provocare de vărsături și administrare de purgativ salin, epurare renală prin diureză osmotică neutră prin perfuzie de manitol de 10% asociat cu glucoză de 10%, clorură de sodiu 1 g/litru și clorură

de potasiu 1,5 g /litru. În principiu se pot administra 4-6 litri/24 ore. Se aplică și tratament simptomatic care constă în susținerea respirației și circulației. Se eliberează căile aeriene superioare, se asigură ventilarea pulmonară, prevenirea și combaterea edemului pulmonar acut, precum și combaterea infecțiilor bronhopulmonare. În cadrul tulburărilor circulatorii se combate șocul, tulburările de ritm și stopul cardiac.

MEPROBAMATUL

Etiologia intoxicațiilor. Prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute accidentale (supradozare) și voluntare (suicid), precum și printr-o serie de reacții adverse.

Toxicocinetica. Meprobamatul pătrunde în organism pe cale orală. Se absoarbe bine la nivelul mucoasei gastrointestinale. Circulă legat de proteinele plasmatiche prezentând un nivel sanguin ridicat. *Metabolizarea* se efectuează în principal la nivelul ficatului prin hidroxilare urmată de conjugare. *Eliminarea* se efectuează în principal pe cale renală și prin laptele matern. Traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Meprobamatul are acțiune tranchilizantă, anticonvulsivantă, miorelaxantă și hipnogenă. Acțiunea toxică se manifestă la nivelul SNC; are loc exagerarea acțiunii miorelaxante. Fiind un toxic cardiovascular, produce hipotensiune, iar în cazuri grave se instalează insuficiență circulatorie acută cu hipovolemie. Acțiunea toxică se manifestă și la nivel respirator prin deprimarea centrilor respiratori și paralizia musculaturii respiratorii.

Doza letală pentru adult este 10-15 g, iar doza letală minimă 6 g.

Reacțiile adverse constau în deprimarea performanțelor (în special la doze mari) cu apariția de somnolență diurnă, cefalee, amețeli, tremor, uneori tulburări cardiovasculare (hipotensiune ortostatică); la epileptici pot produce convulsii. Meprobamatul induce și unele tulburări digestive ca anorexie, greață, vomă, diaree, tulburări morfofuncționale hepatice. Dozele mari administrate timp îndelungat pot provoca toleranță și toxicodependență. S-a demonstrat că meprobamatul prezintă și efecte teratogene.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* apar o serie de semne clinice precum: stare ebriasă, somnolență, diminuarea reflexelor și hipotonie

musculară, grețuri, vărsături, diaree. În cazul dozelor mari se semnalează trombocitopenie, purpură, anemie aplastică, uneori se instalează coma. Complicația majoră sunt tulburările circulatorii acute asociate cu tahicardie, cianoză și oligurie.

Intoxicația cronică. Meprobamatul folosit timp îndelungat produce modificări funcționale hepatice, renale, sanguine. Se instalează obișnuința, crește toleranța, apare toxicodependența psihică și fizică, sindromul de abținere. Semnele clinice la sevraj sunt: anxietate, tresăriri musculare, insomnie, anorexie, convulsii generalizate sau delir și halucinații.

Tratamentul. În intoxicațiile acute se aplică spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat urmată de administrarea unui purgativ salin. Epurarea renală se efectuează prin diureză osmotică, iar în cazuri grave prin epurare extrarenală. Terapia simptomatică presupune tratamentul comei, insuficienței circulatorii acute și a insuficienței respiratorii. Sunt contraindicate superhidratarea (pericol de edem pulmonar), administrarea de medicamente cu acțiune inhibantă asupra SNC.

DERIVAȚI DE BENZODIAZEPINE

Etiologia intoxicațiilor. Tranchilizantele sunt compuși puțin toxici, însă intoxicațiile cu aceste preparate sunt destul de frecvente din cauza accesibilității și utilizării lor pe larg. Benzodiazepinele produc intoxicații acute accidentale, prin supradozare sau confuzie, și voluntare (tentativă de sinucidere), prin reacții adverse și farmacodependență. Cele mai grave intoxicații acute sunt determinate de asocierea benzodiazepinelor cu alte medicamente inhibante ale SNC. Deși frecvența incidenței intoxicațiilor este înaltă (primul loc printre intoxicațiile cu preparate inhibante), decesul se constată rar. Prezintă pericol intoxicațiile combinate și anume: tranchilizante + alcool, tranchilizante + antidepressante, tranchilizante + neuroleptice.

Toxicocinetica. Compușii benzodiazepinici pătrund în organism pe cale orală și parenterală. Se absorb în general bine în intestin, dar viteza absorbției diferă de la o substanță la alta. Benzodiazepinele se leagă în proporție de 85-99% de proteinele plasmatică, cu excepția flurazepamului care se leagă mai puțin. Difuzează bine în creier, trec bariera placentă

tară și în lapte. Sunt *metabolizate* în principal la nivelul ficatului pe două căi: oxidare microzomală urmată de glucuronoconjugare. Procesul de oxidare microzomală este mai lent la bătrâni, la nou-născuți prematuri și în bolile hepatice grave, ceea ce crește riscul de acumulare toxică pentru benzodiazepinele supuse acestei modalități de metabolizare. Glucuronoconjugarea este puțin influențată de vârstă sau de insuficiența hepatică. *Eliminarea* produșilor de metabolizare se efectuează îndeosebi pe cale renală. O parte din cantitatea administrată se elimină prin secreție biliară, reabsorbindu-se din intestin. Intrarea în ciclul enterohepatic explică apariția celui de-al doilea vârf al concentrației plasmatică la câteva ore după administrarea unor medicamente benzodiazepinice.

Toxicodinamia. Tranchilizantele benzodiazepinice sunt în general bine suportate de om, având o toxicitate redusă. Acțiunea toxică a acestora se caracterizează prin deprimare la nivelul SNC. Ele potențează acțiunea altor medicamente deprimante la același nivel.

Reacțiile adverse sunt mai frecvente la persoanele în vârstă. Anumite stări patologice – boli ale sistemului nervos central, bronhopneumopatia obstructivă, insuficiență hepatică – cresc riscul reacțiilor toxice.

Printre principalele *reacții adverse* se numără:

- *manifestări neuropsihice.* Efectul nedorit cel mai frecvent este sedarea care poate însoți efectul tranchilizant; apare la doze mari sau a doua zi ca somn hipnotic. Se înregistrează încetinire psihomotorie, întârzierea reflexelor, apatie, somnolență, chiar depresie. Un fenomen caracteristic, dar de intensitate variabilă, este amnezia anterogradă care determină dificultate în procesul de învățare, mai ales privind componenta cognitivă. Performanțele psihomotorii implicate în activitățile zilnice sunt reduse, fenomenul fiind evident mai ales la doze mari, când se administrează repetat compuși cu efect de lungă durată (acumulare) sau când se asociază băuturile alcoolice. Astfel apare riscul accidentelor de circulație care este de 4,9 ori mai mare la pacienții aflați sub influența tranchilizanțelor.

Există posibilitatea de reacții paradoxale manifestate prin anxietate, iritabilitate, ostilitate, agitație motorie (chiar convulsii), stări confuzionale, mai frecvente la bătrâni;

- *manifestări cardiovasculare*: hipotensiune arterială indusă atât de efectul sedativ asupra SNC, cât și de relaxarea musculaturii netede a vaselor sanguine. De obicei hipotensiunea arterială este moderată și fără consecințe pentru subiect. La persoanele cu ateroscleroza vaselor cerebrale, scăderea presiunii sanguine accentuează irigația cerebrală atenuată, generând accidente neurologice. În intoxicația acută hipotensiunea arterială poate provoca colaps și chiar insuficiență respiratorie acută;
- *tahicardia* se observă în special după tratament îndelungat cu benzodiazepine;
- *hematologice*: trombocitopenie, leucopenie și anemie care poate fi gravă din cauza caracterului aplastic;
- *digestive*. Sunt neînsemnate, mai marcante la unele tranchilizante: senzație de uscăciune a gurii, creșterea apetitului (la clordiazepoxid) datorită efectului sedativ central, diaree, grețuri, vărsături, care provin din iritarea mucoasei intestinale sau din contra, întârzierea tranzitului intestinal ca urmare a inhibării secrețiilor digestive și motilității;
- *oculare*: creșterea tensiunii intraoculare, cu accidente grave la persoanele cu glaucom și tulburări de acomodare;
- *cutanate*: erupții diferite, localizate sau generalizate;
- *teratogene*: benzodiazepinele nu au proprietăți dismorfogene. Doar diazepamul a fost suspectat de producerea unor malformații (palato- și cheiloskisis), de aceea se recomandă evitarea prescrierii acestuia în primul trimestru de sarcină. Administrarea lor în doze mari, înaintea nașterii, impune prudență din cauza riscului de deprimare respiratorie la nou-născut;
- *toxicodependența*. Folosirea repetată a benzodiazepinelor în calitate de tranchilizante sau pentru tratamentul insomniei poate determina dezvoltarea toleranței și dependenței, care sunt încrucișate pentru toți compușii acestei grupe chimice;
- *toleranța* induce creșterea treptată a dozelor și este atribuită adaptării celulare la medicament și creșterii capacității de biotransformare, în special de glucuroconjugare, ca urmare a stimulării activității metabolice hepatice;

- *dependența fizică*, corelată cu toleranța, constă în necesitatea de a consuma continuu tranchilizante pentru menținerea tonusului fizic și a buneii dispoziții psihice;
- *cumularea*, cu apariția aceluiași fenomene toxice ca și în cazul supradozării, este consecința depășirii capacității de biotransformare, precum și a eliminării lente a benzodiazepinelor;
- *impregnarea*, observată mai ales în tratamentul cu diazepam, constă în tulburări de coordonare motorie, mers ebrios, senzație de cedare a articulației genunchiului fără ca examenul neurologic să indice date anormale;
- *sindromul de abstenență* apare la 2-3 zile după întreruperea bruscă a medicației, în cazul folosirii compușilor cu timp de înjumătățire scurt (oxazepam, lorazepam), și după 1-3 săptămâni pentru compușii benzodiazepinici cu timp de înjumătățire lung (diazepam, nitrazepam). În primul caz se constată următoarele simptome: anxietate, agitație, tulburări de somn, iritabilitate, cefalee, tremor, tresăriri musculare, mialgii, sudorație, diaree. În al doilea caz apar stări confuzive, delir și alte manifestări psihotice, convulsii.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* cu benzodiazepine se manifestă prin: somnolență, stare ebriasă, hipotonie musculară, reflexe osteotendinoase scăzute, mioză. Această stare poate fi urmată de comă ușoară cu reflexe tendinoase și pupilare absente; se pot întâlni însă și faze de agitație. Gravitatea comelor depinde de doză: come foarte ușoare apar la ingerarea a 4-12 g de benzodiazepine; come ușoare 12-16 g; come grave – 16-30 g. Riscul major în intoxicația acută este reprezentat de tulburări circulatorii, uneori mortale, precum: colaps sau insuficiență circulatorie acută prin hipotensiune arterială însoțită de tahicardie, cianoză, hipotermie. Convalescența este de lungă durată, pot persista tulburări de comportament de tip bradipsihic. Amnezia este frecventă la trezire.

Ingestia de doze mari de benzodiazepine (suicid) produce comă de profunzime medie însoțită de inhibarea respirației și de hipotensiune arterială. La tineri, ingestia de doze mari poate provoca o simptomatologie puțin alarmantă care se rezumă la uscăciunea gurii, stare ebriasă cu somnolență și hipotensiune arterială.

Intoxicația se agravează la persoanele cu afecțiuni pulmonare, cardiace sau hepatice, la consum de băuturi alcoolice sau asocierea altor deprimante centrale. În aceste condiții coma poate fi profundă, cu inhibarea marcantă a respirației și colaps.

Intoxicația cronică. La administrarea repetată timp de câteva săptămâni se instalează obișnuința, toleranța și toxicodependența de tip minor. Semnele clinice ale intoxicației cronice sunt: somnolență, diminuarea atenției, tulburări de coordonare motorie, mers ebrios, senzație de cedare a genunchilor. La oprirea bruscă a administrării benzodiazepinelor apare sindromul de abstenență (sevraj) care constă în: insomnie, neliniște, tresăriri musculare, scăderea apetitului, iar în cazuri grave apar episoade epileptice.

Tratamentul. În *intoxicația acută*, în lipsa tulburărilor de conștiință, se efectuează spălătură gastrică cu cărbune activat, eficientă în primele ore de la ingestie, urmată de provocare de vărsături și administrare de purgativ salin. Este necesară monitorizarea bolnavului (starea generală, tensiunea arterială).

Epurarea renală, prin diureză osmotică forțată, se realizează prin perfuzie cu manitol de 10% asociat cu glucoză de 10%, clorură de sodiu 1g /litru și clorură de potasiu 1,5 g/litru. În principiu se pot administra 4-6 litri/24 ore. Dacă intoxicatul se află în stare de comă, se urmăresc două obiective: tratamentul comei și eliminarea toxicului prin intubație traheală și apoi ventilație asistată.

Pentru combaterea hipotensiunii se administrează vasoconstrictoare în perfuzie intravenoasă. În insuficiență circulatorie acută se urmărește ECG, presiunea venoasă centrală (prin cateter), debitul urinar. Presiunea venoasă joasă impune transfuzie de sânge sau de substituenți plasmatici. Stimularea inimii se face cu izoprenalină în perfuzie i/v.

Asocierea fenotiazine+benzodiazepine evoluează cu comă și scăderea bruscă a tensiunii arteriale. În unele cazuri se instituie măsurile terapeutice de reanimare.

Antagoniștii specifici ai benzodiazepinelor de tipul flumazenilului, antagonizează rapid coma, dar durata de acțiune este însă scurtă, necesitând repetarea dozelor. Se administrează inițial 0,5-1 mg cu viteza 1

mg pe minut cu scopul evitării simptomelor „trezirii rapide”: excitație, dezorientare, labilitate emoțională, tahicardie, vomă.

În *intoxicația cronică* se administrează flumazenil care permite scurta duratei sindromului acut de abstenență. Se întrerupe medicația, dozele fiind reduse progresiv. Dacă administrarea s-a făcut continuu câteva luni, dozele se scad cu câte 1/8 la fiecare 2 săptămâni, până la suprimare după 6-12 săptămâni.

2.4. INTOXICAȚIILE CU ANESTEZICE GENERALE

2.4.1. Anestezice generale inhalatorii

Sunt substanțe lichide foarte volatile sau gaze, care pătrund în organism pe cale inhalatorie, cu o structură chimică foarte variată. Cel mai des ca anestezice generale inhalatorii sunt folosite: *protoxidul de azot*, *hidrocarburile halogenate* (halotan), *eterii halogenați* (enfluran, izofluran, metoxifluran);

HALOTANUL

Etiologia intoxicațiilor. Halotanul prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute accidentale și reacțiile adverse, care pot fi destul de severe.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism prin inhalare în amestec cu 20% de oxigen. Este bine absorbit alveolar, mai cu seamă în țesuturile bogat vascularizate, unde realizează concentrații apropiate celor din sânge. Se *biotransformă* la nivelul ficatului în proporție de 15-20%, prin oxidare. Se elimină pe cale respiratorie, netransformat (80%), iar restul prin urină sub formă de metaboliți conjugați. Traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Reacții toxice apar la nivelul miocardului: crește excitabilitatea și sensibilitatea la beta-adrenomimetice. Nu are acțiune iritantă locală; reflexele faringiene și laringiene sunt deprimare precoce, pentru a favoriza intubarea. O altă acțiune toxică a halotanului este deprimarea respiratorie la nivelul mușchilor intercostali și diafragmei. Moartea se produce prin deprimare cardiacă (la supradozare).

Reacțiile adverse constau în: tulburări digestive, respiratorii, cardiace, bradicardie și/sau hipotensiune. La revenirea din anestezie apar frisoane, anomalii ale funcțiilor hepatice (rar).

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se manifestă prin: grețuri, vărsături, anorexie, hipotensiune, bradicardie, aritmii. Rareori, halotanul 0,1 %_{vol} poate provoca un sindrom grav manifestat prin: febră, greață, vomă, icter și necroză hepatică.

Tratamentul. În cazul intoxicațiilor cu halotan nu există un antidot specific. Se menține funcția respiratorie, precum și funcția cardiovasculară. Tratamentul simptomatic se aplică în cazurile de ingestie accidentală.

PROTOXIDUL DE AZOT

Etiologia intoxicațiilor. Poate genera intoxicații acute accidentale la folosirea ca anesthetic general de scurtă durată.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale respiratorie. Se absoarbe și se distribuie în țesuturile lipoide. Este transportat de sânge sub formă de soluție. Nu se metabolizează în organism. Se elimină nemodificat, rapid, în decurs de 10 minute.

Toxicodinamia. Este un toxic de tip narcotic; în faza inițială de anestezie produce fenomene de excitație accentuată. În raport cu cantitatea inhalată, se observă o stare de „beție ușoară”, ce unde și denumirea de „gaz ilariant”. Mai poate genera: halucinații, delir, asfixie. S-a constatat că deprimă slab respirația. Toxicitatea protoxidului de azot este mică. Efectele toxice prin anorexie apar numai la concentrații insuficiente de oxigen. Expunerea prelungită și repetată crește riscul de deprimare medulară, precum și riscul teratogen.

Simptomatologia. *Simptomele intoxicației* cu protoxid de azot constau în facies palid, cianoză, dispnee, asfixie.

Tratamentul. Eliberarea căilor respiratorii, respirație artificială, oxigenoterapie.

2.4.2. Anestezice generale intravenoase

Reprezentanți: derivații barbiturici cu durată de acțiune scurtă și alte medicamente cu structuri chimice diferite (benzodiazepine, fentanil, ketamină, droperidol etc.).

DERIVAȚI BARBITURICI

Tiopentalul sodic este un derivat de acid tiobarbituric folosit ca anezic general unic numai în intervenții scurte. Este activ în stări convulsive. Doza necesară pentru anestezie variază în funcție de vârstă și sex.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale parenterală (i.v.) având un efect maxim de 40 secunde. Se distribuie repede în creier, apoi în mușchi și lipide. *Metabolizarea* este lentă și se realizează la nivelul ficatului. *Eliminarea* se face pe cale renală și prin laptele matern. Traversază bariera placentară.

Reacțiile adverse. Tiopentalul deprimă respirația cu apnee, la locul de injectare cu soluții mai concentrate de 2,5% apar tromboflebite, iar în cazul injectării paravenoase necroză locală. La injectare rapidă poate produce hipotensiune gravă. De asemenea apar: tuse, strănut, spasm laringian (prin inducție), febră, erupții cutanate, artralгии. Efectele toxice ale tiopentalului la nivel cardiovascular sunt secundare hipoxiei induse de inhibarea respirației. S-a stabilit că inhibitorii SNC potențează efectele tiopentalului. În timpul anesteziei cu tiopental ritmul de filtrare glomerulară și fluxul renal de plasmă sunt scăzute (ca o consecință a hipotensiunii generale și vasoconstricției intrarenale), ceea ce conduce la o scădere a diurezei.

Tratamentul. În caz de intoxicații se efectuează epurare gastrică. Necomatoșilor li se face: spălătură stomacală cu apă caldă și permanganat de potasiu 1/5000, apoi se administrează purgativ salin (sulfat de sodiu). Epurarea renală se efectuează prin diureză osmotică. Tratamentul simptomatic constă în combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii, combaterea acidozei, menținerea intoxicatului la cald. La nevoie antibioticoterapie de protecție.

KETAMINA

Ketamina este un compus de sinteză cu structură chimică asemănătoare petidinei.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale parenterală (i.v. și i.m.). Este bine absorbită, concentrația plasmatică maximă apare la un minut de la injectarea intravenoasă. Se distribuie în toate țesuturile, inițial în creier apoi în țesuturile mai puțin vascularizate. *Metabolizarea* se efectuează la nivelul ficatului cu formare de norketamină, metabolit responsabil de efectul anestezic prelungit. *Eliminarea* se face pe cale renală, neschimbată și sub formă de metaboliți. Timpul de înjumătățire este de 2 ore.

Toxicodinamia. În doze subtoxice provoacă halucinații, visuri, delir, afectarea comportamentului.

Reacțiile adverse. La injectare se produce rapid deprimarea respiratorie până la apnee. Poate genera spasm laringian și faringian, de asemenea hipotensiune și aritmii, hipersalivație, grețuri, vărsături. Cele mai grave sunt tulburările psihice (halucinații, delir, stări confuzionale). Sunt posibile creșterea presiunii intraoculare, cefaleea, amețelile, convulsiile tonico-clonice. Administrarea ketaminei se efectuează numai dacă sunt asigurate condițiile de reanimare.

Tratamentul. În caz de intoxicații se efectuează epurarea renală prin diureză osmotică. Tratamentul simptomatic constă în combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii, a tulburărilor psihice cu benzodiazepine sau haloperidol.

2.5. INTOXICAȚIILE CU PREPARATE PSIHOTROPE

2.5.1. Intoxicațiile cu neuroleptice

DERIVAȚI DE FENOTIAZINĂ

Etiologia intoxicațiilor. Fenotiazinele prezintă implicații toxicologice precum: intoxicații acute accidentale la copii prin supradozare, intoxicații acute prin asocieri medicamentoase (alcool, barbiturice, anti-histaminice) și voluntare, frecvent sinuciderii și rar crime. Aceste medicamente generează și efecte adverse, uneori destul de grave, dependență și efecte teratogene.

Toxicocinetica. Fenotiazinele pătrund în organism pe cale orală și parenterală. Se absorb repede pe cale gastrointestinală și parenterală, cu excepția căii subcutanate. Difundează rapid în toate țesuturile. Biodisponibilitatea redusă la administrare orală s-ar putea explica printr-o absorbție incompletă sau metabolism presistemic. Clorpromazina circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 99%. *Biotransformarea* fenotiazinelor este intensă și rapidă și se efectuează la nivelul nucleului și/sau catenei laterale. Prin biotransformări la nucleu se pot forma sulfoxizi și sulfone, N-oxizi, numeroși metaboliți *eliminați* din organism pe cale renală ca atare sau ca conjugați cu acidul glucuronic sau sulfuric. Această eliminare are loc lent și în proporție de 40-60% din cantitatea ingerată. Traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Fenotiazinele prezintă acțiune toxică la nivelul SNC generând deprimarea centrilor respiratori și paralizia motricității traheobronșice cu dezvoltarea insuficienței respiratorii, uneori acute. De asemenea, exercită acțiune toxică la nivel cardiovascular (hipotensiune și tahicardie). Aceste efecte toxice sunt potențate de unele asocieri medicamentoase ca: analgezice, etanol, narcotice, curarizante, etc. S-a stabilit că doza letală pentru adult variază între 2-3 g.

- Reacțiile adverse.** Apar la tratament prelungit și se concretizează prin:
- *tulburări digestive.* Apar frecvent în tratamente prelungite și se prezintă sub formă de senzație de uscăciune a mucoasei bucofaringiene, inhibarea secreției salivare, senzație de amar în gură, dureri epigastrice, grețuri, vărsături, diaree, întârzierea tranzitului intestinal, pareză intestinală, sindrom subocluzor, dilatație acută de stomac sau colon, inhibarea dezvoltării florei microbiene intestinale;
 - *tulburări cardiovasculare* cu scădere tensională care poate evolua până la colaps și creșterea frecvenței ventriculare (colaps, tahicardie, hipotensiune);
 - *manifestări cutanate* în proporție de până la 10% și care constau din: erupții cutanate, edeme angioneurotice, fotosensibilizare (erupții eritematoase care pot merge până la eritrodermite), dermatite de contact;
 - *tulburări hepatice* ce conduc la icterul tegumentelor și mucoaselor, hepatomegalie. Evoluția clinică a icterului fenotiazinic este benignă; astenia persistă timp de 4-6 săptămâni;

- *tulburări neuropsihice*: apariția unor stări depresive, crize de anxietate, uneori agitație psihomotorie, tentative de sinucidere, episoade confuzionale cu depersonalizare, sindrom parkinsonian;
 - *tulburări hematologice* cu leucopenie, agranulocitoză (rar întâlnite în cursul terapiei fenotiazinice);
 - *tulburări respiratorii*: pot apărea la persoanele în vârstă cu ateroscleroză cerebrală sau bronhopneumopatii cronice. Deprimarea respiratorie centrală nu este evidentă la persoanele normale, fiind accentuată la cele cu insuficiență respiratorie;
 - *efectele teratogene* sunt controversate. Totuși fenotiazinele traversează bariera placentară și sunt regăsite la făt, în lichidul amniotic, laptele matern, plasma și urina nou-născutului;
 - *tulburări ale glandelor cu secreție internă*. Se înregistrează întâzieri ale ovulației și declanșarea lactației la femeile negravidе;
 - *tulburări oculare*. Apariția unor depozite pe suprafața posterioară a corneei și în camera anterioară a ochiului; opacifierea cristalinului pe zone strict delimitate;
 - *toleranță, dependență și sindromul de abținere* apar în tratamentul fenotiazinic de durată.

Simptomatologia. *Intoxicațiile acute* cu fenotiazine sunt forme ușoare și constau în: uscăciunea gurii, amețeli, tahicardie, tulburări de vedere, tremurături, dezorientare, somnolență, hipotensiune, vasodilatație, retenție urinară.

La *doze mari* de fenotiazine apare coma profundă sau superficială (în funcție de preparat), depresiune respiratorie, apnee, hipotermie. În cazuri rare se poate ajunge la șoc și colaps.

În *doze toxice* fenotiazinele determină insuficiență cerebrală, convulsii, mioclonie, hiperreflexie tendinoasă.

În *forme ușoare* de intoxicație cu fenotiazine apare: somnolență, apatie, anxietate, confuzie, halucinații, stări depresive cu tendință la suicid, tulburări extrapiramidale.

În *intoxicația cronică* apar tulburări de comportament, hemoragii gastrice, hipotensiune, sindrom extrapiramidal (parkinsonism).

Tratamentul. Tratamentul intoxicației cu fenotiazine cuprinde măsuri terapeutice imediate și măsuri terapeutice generale. Măsurile terapeutice imediate constau în epurare gastrică (spălături stomacale cu suspensie de cărbune activat în lipsa comei și a convulsiilor), administrare de purgativ uleios, clisme. Epurarea renală se efectuează prin diureză osmotică forțată după necesități.

Tratamentul simptomatic cuprinde măsuri de menținere a funcției respiratorii, cardiovasculare, renale, precum și a balanței hidroelectrolitice. Se combat convulsiile și stările de agitație psihomotorie și șocul. Hipotermia se anihilează prin încălzirea moderată și progresivă, iar hipertermia prin comprese cu gheață.

Este contraindicată administrarea de epinefrină care poate determina fibrilație ventriculară.

DERIVAȚI DE TIOXANTENE

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale tioxantenelor se traduc la intoxicații acute (accidentale, supradozare) și voluntare (rare).

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală. Absorbția gastro-intestinală este bună, se distribuie la nivelul diferitelor organe (ficat, plămâni, rinichi, creier, mușchi striati, splină, țesut adipos). *Biotransformarea* clorprotixenei se efectuează prin sulfoxidare și demetilare. *Eliminarea* se face în principal pe cale renală (ca atare și ca metaboliți), fiind posibilă și prin bilă, și fecale.

Toxicodinamia. Derivații tioxantenicici au acțiune psihotropă mai intensă decât fenotiazinele. Reacțiile adverse ale acestor compuși constau în: tulburări digestive, cardiovasculare, hematologice, cutanate (rare), sindrom parkinsonian, tulburări hepatobiliare (rare). Tioxantenele potențează toate deprimantele SNC, inclusiv acțiunea atropinei.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* apare uscăciunea gurii, grețuri, vărsături, somnolență, stază biliară, icter cutanat, erupții, tahicardie, hipotensiune, agranulocitoză, trombocitopenie, pancitopenie, convulsii, comă.

Tratamentul. Intoxicația acută cu tioxantene se tratează simptomatic: se combat convulsiile și tulburările extrapiramidale.

DERIVAȚI DE BUTIROFENONE

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale butirofenone-lor constau în intoxicații acute accidentale (supradozare) și voluntare (suicid).

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală și parenterală. Absorbția este rapidă la nivel gastrointestinal, circulă în sânge legate de proteinele plasmatică (92 %). Se distribuie în toate țesuturile organismului (plămâni, ficat, rinichi). *Biotransformarea* haloperidolului are loc la nivelul ficatului cu formare de metaboliți. *Eliminarea* se face pe cale renală (ca atare și ca metaboliți) și prin fecale. Concentrația sanguină maximă apare peste 2-6 ore. Persistă în sânge până la o lună.

Toxicodinamia. Haloperidolul acționează toxic la nivelul formațiunii reticulare. Inhibă transmiterea excitației la acest nivel, determinând scăderea reacțiilor emoționale și anxietății.

Reacțiile adverse constau în sindrom extrapiramidal (la nivelul capului și gâtului), reacții distonice acute (grimase, torticolis), diskinezii tardive.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* cu haloperidol apar: tulburări digestive (dureri gastrointestinale, scăderea în greutate); tulburări cardiovasculare (aritmii); oboseală, sedare sau depresie cu somnolență (cefalee, stări confuzionale). Disfuncțiile hepatice, hepatita colestatică, trombocitopenia, agranulocitoza, reacțiile de hipersensibilitate, eritemul cutanat, urticaria sunt simptome care apar destul de rar.

Tratamentul. Intoxicațiile produse de butirofenone se tratează simptomatic și funcțional cu combaterea tulburărilor extrapiramidale. Se diminuează dozele de medicament.

DERIVAȚI DE RAUWOLFIA

Etiologia intoxicațiilor. Rezerpina prezintă implicații toxicologice prin: intoxicații acute accidentale (supradozare) și voluntare (sinucideri), precum și o serie de reacții adverse.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Absorbția gastrointestinală este rapidă. Circulă legată de proteinele plasmatică și se localizează la toate nivelele, cu preponderență la nivelul SNC, unde atinge concentrația maximă la o oră de la ingerare. *Biotrans-*

formarea se realizează prin hidroliză. Eliminarea se efectuează în principal pe cale renală (ca atare și ca metaboliți) și prin fecale.

Toxicodinamia. Rezerpina prezintă acțiune deprimantă la nivelul SNC, efect hipotensiv și hipnotizant prin acțiune asupra mediatorilor chimici. Preparatul potențează acțiunea hipnoticelor și narcoticelor. Doza letală la om este de 0,3g.

Reacțiile adverse constau în exagerarea acțiunii antihipertensive și deprimante centrale cu apariția de hipotensiune, tulburări psihice și neurologice, tulburări respiratorii și digestive, endocrine și senzitive.

Simptomatologia. La administrarea dozelor mari apare somnolența cu păstrarea și/sau exagerarea reflexelor spinale, cu posibilitatea trezirii pacientului. Se remarcă scăderea tensiunii arteriale cu tendință spre colaps, hiperemia mucoasei nazale și laringiene, hiperemia conjunctivelor, scăderea temperaturii corporale.

În *intoxicația acută* apar de asemenea: grețuri, vărsături, diaree, reactivarea ulcerelor, bradicardie, anxietate, depresie psihică, tentativă de suicid, convulsii, erupții cutanate, mioză, hipersecreție lacrimală și nazală, inhibarea secreției lactate și a hormonilor gonadotropinici hipofizari.

Intoxicația cronică se manifestă prin tulburări de comportament, sindrom extrapiramidal, hemoragii gastrice, hipotensiune.

Tratamentul. În cazul intoxicațiilor se aplică epurarea gastrică și renală, completate cu un tratament simptomatic:

- în caz de edem laringian se administrează prednisolon și atropină (pentru combaterea efectelor colinergice);
- în stabilizarea tensiunii arteriale – dextransi, corticosteroizi.

2.5.2. Intoxicațiile cu antidepressive triciclice (timoanaleptice)

Etiologia intoxicațiilor. Antidepressivele triciclice sunt generatoare de intoxicații acute grave care se pot produce prin supradozare, accidental (la copii) și voluntar (tentativă de sinucidere). Numărul intoxicațiilor cu antidepressive a crescut în ultimii ani ca urmare a faptului că aceste medicamente sunt prescrise nu doar de medicii psihiatri, ci și de

medicii de alte specialități. S-a stabilit că riscul sinuciderilor este mai mare la începutul tratamentului depresiilor psihice, deoarece starea de inhibiție poate fi suprimată înaintea ameliorării efectului. Intoxicațiile cu antidepresante sunt dintre cele mai periculoase, generând letalitate înaltă (circa 26%). Din aceste considerente nu se lasă medicamentul la îndemâna bolnavului și se supraveghează cu rigurozitate administrarea prizelor unice.

Sistarea bruscă a tratamentului îndelungat poate declanșa un sindrom de abstenență. Fenomene toxice foarte grave pot apărea și la asocierea antidepresivelor triciclice cu alte medicamente.

Toxicocinetica. Imipramina se poate administra atât pe cale orală, cât și parenterală. Se absoarbe complet la nivelul tubului digestiv, însă acest fenomen se produce lent și progresiv deoarece este o bază slabă. Acțiunea ei anticolinergică produce inhibarea peristaltismului intestinal, ceea ce întârzie golirea stomacului. Absorbția intramusculară este mai rapidă față de cea digestivă de 3-6 ori. Fixarea tisulară este intensă, astfel încât dispariția din sânge este rapidă. După absorbție imipramina circulă legată de proteinele plasmaticе, în special de albumine, în proporție de 75-95%. Legarea de proteine, ca și liposolubilitatea acestor substanțe, determină fixarea lor la nivelul țesuturilor, pe care le părăsesc foarte lent. Imipramina difundează bine în toate țesuturile, mai cu seamă în creier, ficat, inimă, rinichi, plămâni. Concentrațiile plasmaticе sunt relativ mici în comparație cu concentrațiile tisulare ca urmare a distribuției rapide. Timpul de înjumătățire plasmatică variază între 9 și 24 ore pentru imipramină și 7-22 ore pentru desipramină. *Metabolizarea* este aproape totală și se realizează pe mai multe căi: hidroxilare, N-demetilare, N-oxidare, dezalchilare. O parte din metaboliții obținuți pe diferite căi de biotransformare sunt conjugați cu acidul glucuronic. Biotransformarea antidepresivelor triciclice se efectuează la nivelul microzomilor hepatici printr-un sistem polienzimatic, al cărui principal cofactor este NADPH.

Amitriptilina, după administrare orală sau intramuscular, se leagă de proteinele plasmaticе în proporție de 92-96%. Timpul de înjumătățire mediu este de 16 ore. Producția de metabolizare sunt *eliminați* prin

bilă, apoi sunt reabsorbiți la nivelul tubului digestiv. După acest circuit enterohepatic sunt excretați prin rinichi în măsura în care fiecare din metaboliți produce compuși hidrosolubili.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a imipraminei se manifestă la nivelul:

- sistemului nervos central prin efectul antidepresiv la subiecții deprimați, la administrare în doze moderate. În doze mai mari prezintă un efect sedativ asemănător cu cel al neurolepticelor;
- sistemul nervos vegetativ: față de cel simpatic se comportă ca simpatomimetic, la doze mici, iar la doze mari se comportă ca simpatolitic; față de cel parasimpatic ca anticolinergic, cu efecte atropinice.

Reacțiile adverse. Antidepresivele triciclice, administrate în doze terapeutice, pot determina o serie de reacții secundare. Acestea pot apărea mai frecvent după administrarea intravenoasă sau intramusculară. Doza de imipramină de 10 mg/kg corp poate provoca efecte secundare mai mult sau mai puțin grave. Dintre accidentele terapeutice, pe care le generează antidepresivele de tip imipramină, cele mai importante sunt:

- *manifestările neuropsihice.* Primele semne de toxicitate manifestate la nivelul SNC se concretizează prin: iluzii vizuale, disociații, halucinații și confuzii. Tulburările de vorbire apar mai rar și sugerează o supradoză. Analiza atentă a modificărilor psihice induse de imipramină și congenerii săi evidențiază un aspect fizic al răspunsului care comportă trei faze: inițial are loc accentuarea manifestărilor clinice ale bolii pentru care s-a recomandat acest tip de medicație – stare de oboseală, incapacitate de acțiune, urmată de o fază de instabilitate psihoafectivă cu irascibilitate, hiperemotivitate, hiperreflectivitate osteotendinoasă, stare de deprimare, după care urmează faza de revenire la normal a activității nervoase superioare, chiar cu o oarecare predominanță a proceselor de excitație. Această fază se instalează la a 14-a și a 21-a zi de tratament. În anumite situații dezinhibiția pe care o produc substanțele antidepresive poate pune în evidență unele manifestări neuropsihice, care până atunci erau latente;

- *tulburările digestive* apar după 1-2 săptămâni de tratament și se pot menține pe toată durata acestuia; dispar la 1-2 săptămâni de la suspendarea primării administrării imipraminei. În acest caz bolnavii acuză modificarea apetitului, întârzierea tranzitului intestinal, senzație de uscăciune a mucoasei bucofaringiene. Modificarea apetitului constituie una dintre acțiunile imipraminei care poate fi dorită sau nedorită, în funcție de starea psihică inițială a bolnavului și predominant acțiunii parasimpatolitice a imipraminei. Întârzierea tranzitului intestinal acuză toți bolnavii tratați cu imipramină, fiind mai accentuată la bolnavii cu predispunere la constipație cronică ca și la cei cu constipație habituală. Tratamentul cu imipramină poate genera glosite, stomatite, faringite;
- *tulburările de vedere* apar după o perioadă de latență egală cu cea necesară pentru instalarea efectului antidepressiv maxim. Pot fi destul de supărătoare pentru bolnav, împiedicându-l în desfășurarea activității profesionale. Aceste fenomene constau în: creșterea presiunii intraoculare, midriază constantă, fotofobie (cicloplegie). Creșterea presiunii intraoculare este cu atât mai evidentă cu cât preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. Administrarea de imipramină la acești bolnavi poate declanșa episoade acute cu glaucom. Midriaza apare relativ târziu, după 1-2 luni de tratament, împiedicând adaptarea pupilei la lumină. Dacă este accentuată, se produce fotofobie și cefalee;
- *tulburările cardiovasculare* se produc relativ rar, dar pot fi foarte grave. Astfel, se pot înregistra tulburări ale frecvenței contracțiilor cardiace și modificări tensionale, tulburări de conducere atrioventriculară; uneori leziuni histologice ale miocardului. Este frecventă tahicardia, percepută ca palpații cu ritm rapid. Mecanismul de producere este corelat cu acțiunea parasimpatolitice a imipraminei. Modificările tensionale sunt și ele relativ frecvente, dar de intensitate mică. Antidepressivele triciclice produc aritmii cardiace, în special la persoanele în vârstă;
- *tulburările renale* au fost observate la bolnavii care urmează un tratament cu imipramină timp îndelungat; pot apărea tulburări de micțiune și retenție hidrosalină (edeme). Tulburările de micțiune

- *tulburările digestive* apar după 1-2 săptămâni de tratament și se pot menține pe toată durata acestuia; dispar la 1-2 săptămâni de la suprimarea administrării imipraminei. În acest caz bolnavii acuză: modificarea apetitului, întârzierea tranzitului intestinal, senzație de uscăciune a mucoasei bucofaringiene. Modificarea apetitului constituie una dintre acțiunile imipraminei care poate fi dorită sau nedorită, în funcție de starea psihică inițială a bolnavului și predominanța acțiunii parasimpaticolitice a imipraminei. Întârzierea tranzitului intestinal acuză toți bolnavii tratați cu imipramină, fiind mai accentuată la bolnavii cu predispunere la constipație cronică ca și la cei cu constipație habituală. Tratamentul cu imipramină poate genera glosite, stomatite, faringite;
- *tulburările de vedere* apar după o perioadă de latență egală cu cea necesară pentru instalarea efectului antidepresiv maxim. Pot fi destul de supărătoare pentru bolnav, împiedicându-l în desfășurarea activității profesionale. Aceste fenomene constau în: creșterea presiunii intraoculare, midriază constantă, fotofobie (cicloplegie). Creșterea presiunii intraoculare este cu atât mai evidentă cu cât preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. Administrarea de imipramină la acești bolnavi poate declanșa episoade acute cu glaucom. Midriaza apare relativ târziu, după 1-2 luni de tratament, împiedicând adaptarea pupilei la lumină. Dacă este accentuată, se produce fotofobie și cefalee;
- *tulburările cardiovasculare* se produc relativ rar, dar pot fi foarte grave. Astfel, se pot înregistra tulburări ale frecvenței contracțiilor cardiace și modificări tensionale, tulburări de conducere atrioventriculară; uneori leziuni histologice ale miocardului. Este frecventă tahicardia, percepută ca palpații cu ritm rapid. Mecanismul de producere este corelat cu acțiunea parasimpatolitică a imipraminei. Modificările tensionale sunt și ele relativ frecvente, dar de intensitate mică. Antidepresivele triciclice produc aritmii cardiace, în special la persoanele în vârstă;
- *tulburările renale* au fost observate la bolnavii care urmează un tratament cu imipramină timp îndelungat; pot apărea tulburări de micțiune și retenție hidrosalină (edeme). Tulburările de micțiune

se întâlnesc mai ales la persoanele în vârstă cu adenom de prostată. Acțiunea parasimpaticolitică pe care o exercită medicația cu imipramină are drept consecință suprimarea controlului tonic asupra musculaturii netede a vezicii urinare. Eliminarea urinei se efectuează cu dificultate, bolnavul fiind nevoit să apeleze la ajutorul musculaturii abdominale. Corectarea acestei tulburări nedorite se efectuează cu medicație parasimpatomimetică – acetilcolină, fizostigmină. Edemele sunt un fenomen rar, de regulă sunt moderate și cedează repede la administrare de diuretice (furosemid) timp de câteva zile;

- *manifestările alergice* sunt neînsemnate și se manifestă prin erupții cutanate și reacții hematologice (leucopenie sau leucocitoză, trombocitopenie, agranulocitoză);
- *tulburările hepatice* se manifestă adesea prin icter, colestază, ca urmare a structurii asemănătoare fenotiazinelor;
- *reacțiile adverse endocrine* provocate de administrarea imipraminei se caracterizează prin mărirea sânilor și/sau galactoree; uneori modificările sânilor pot fi însoțite de amenoree. Unii autori au arătat că tratamentul cu imipramină poate provoca scăderea libidoului și impotență;
- *efectele teratogene* apar ca malformații ale membrilor. Din acest motiv imipramina este contraindicată mai ales în primul semestru de sarcină la femeile gravide sau la cele care pot rămâne însărcinate. Nou-născuții născuți de mame tratate cu antidepressive triciclice pot prezenta tulburări cardiace cu simptome și semne neuromusculare, retenție de urină;
- *simptomele de sevraj* se produc prin suprimarea bruscă a tratamentului cu imipramină și constau în reapariția stării de rău general: grețuri, vărsături, diaree, insomnii, iritabilitate. Suprimarea progresivă a tratamentului cu imipramină previne aceste manifestări.

Numeroasele efecte adverse pot fi prevenite dacă antidepressivele se administrează cu precauție sau dacă este evitată folosirea lor la bolnavii la care modificările patologice ale sensibilității tisulare și/sau ale farmacocineticii pot determina reacții nefavorabile.

Reacții adverse apar mai frecvent la bolnavii cu boli organice: cerebrale, cardiace, hepatice și renale, la bolnavii cu glaucom, hipertrofie de prostată și la cei cu predispunere alergică.

Simptomatologia. Toxicitatea antidepressivelor triciclice este bine cunoscută. La om doza de 10 mg/kg corp poate fi fatală; moartea se produce prin efecte toxice la nivelul sistemului nervos central și al inimii. În literatura de specialitate se arată că dozele de imipramină ingerate sunt cuprinse între 0,75-5 g, iar simptomele sunt variate, în funcție de doză și de intervalul de la administrare și până la acordarea asistenței.

Intoxicația acută se caracterizează prin rapiditatea evoluției, gravitatea și absența manifestărilor patologice specifice. Tabloul clinic al intoxicației cu imipramină cuprinde un sindrom anticolinergic și/sau adrenergic, tulburări cardiovasculare, nervoase ș. a. Semnele neurotoxice și cele de bloc colinergic periferic apar primele, cu o perioadă de latență de 3-6 ore. Cele cardiotoxice apar mai târziu, la 6-9 ore de la ingerare, la 74% din pacienți ECG este alterată după 6 ore. Semnele neurologice constau în tulburări ale stării de conștiință, convulsii, semne de afectare piramidală. Majoritatea tulburărilor cardiace se manifestă în primele 24 ore și se rezolvă în 48-60 ore, iar tulburările de ritm cardiac și ECG pot persista până la 10 zile. S-a semnalat stop cardiac neașteptat fără semne premergătoare chiar la distanță de la ingerare. De aceea toți acești bolnavi trebuie să fie supravegheați cel puțin 12 ore după normalizarea tra-seului. Sindromul adrenergic: creșterea tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice, tegumente umede și palide, excitabilitate, dilatarea moderată a pupilelor. Pe măsura progresării intoxicației are loc trecerea sindromului adrenergic în sindrom anticolinergic.

Sindromul atropinic moderat este prezent în toate cazurile, chiar și în formele ușoare ale intoxicației.

Midriaza bilaterală este un simptom precoce înregistrat în toate intoxicațiile cu stare de conștiință. Midriaza reacționează neînsemnat la excitația luminoasă sau nu reacționează deloc, poate însoți starea comatoasă, indiferent de profunzimea insuficienței cerebrale.

Sindromul anticolinergic este completat și de alte semne precum: încetinirea peristaltismului, retenție urinară cu bloc vezical, congestia

feței, uscăciunea pielii și mucoaselor, tulburări psihovegetative și psihovegetative, metamorfopsii (dereglarea „schemei corporale”).

Stările de rău convulsiv coincid cu tulburările cardiace minore, fiind a doua cauză a stopului cardiac ce se produc chiar la intoxicații deja spitalizați. În intoxicațiile severe se constată hipotensiune arterială de origine cardiogenă, uneori prăbușire tensională și colaps, mai ales la copii, în paralel cu ameliorarea tulburărilor electrocardiografice.

Celelalte manifestări clinice care survin în intoxicația cu imipramină, (greață, vărsături, cianoză, amețeli, hipotermie sau hiperpirexie), sunt nespecifice. Deprimarea ventilației pulmonare este consecința tulburărilor nervoase centrale și a încălcării bronșice. Extrem de rar se poate dezvolta edemul pulmonar.

Letalitatea în cazurile în care se beneficiază de asistență medicală, este de 3%, iar în supraviețuire nu se constată sechele.

Tratamentul. Tratamentul intoxicației cu imipramină prezintă dificultăți deoarece acest drog, fiind foarte solubil și fixându-se masiv în țesuturi și pe proteinele plasmatică, peste 90%, nu poate fi eliminat cu ușurință prin metodele moderne de epurare. Toxicul, prezent în tubul digestiv, trebuie îndepărtat repede prin diferite metode: provocare de vărsături, spălătură gastrică și administrarea de purgativ. Eliminarea toxicului din sânge și țesuturi se poate face prin diureză. Acidifierea urinei cu clorură de amoniu sau clorhidrat de arginină crește eliminarea imipraminei și a metaboliților săi, dar într-o proporție destul de mică. Diureza osmotică acidifiantă este periculoasă deoarece poate să accentueze acidoza la bolnavii în stare gravă, cu convulsii, și la cei care prezintă stare de șoc. Administrarea antagoniștilor: aminostigmină 0,001-0,02 mg/kg intravenos, în perfuzie, în doze repetate. În caz de convulsii – diazepam 0,5 mg/kg în asociere cu oxibutirat de sodiu 100-150 mg/kg. Un antagonist funcțional al antidepresantelor este inositolul (normalizează biopotențialele scoarței cerebrale, micșorează manifestările asteniei toxice, preîntâmpină dereglarea funcțiilor cognitive). Tratamentul simptomatic cuprinde combaterea tulburărilor cardiovasculare, insuficienței respiratorii, tulburărilor hidroelectrolitice. Bolnavii cu pericol de embolie pulmonară trebuie supuși timp de câteva zile unui tratament preventiv cu heparină.

2.5.3. Intoxicațiile cu antidepresive inhibitoare ale monoaminooxidazei (MAO, timeretice)

Etiologia intoxicațiilor. Medicamentele antidepresive IMAO produc intoxicații acute, în special voluntare sub formă de suicid (riscul sinuciderii fiind mai mare la începutul tratamentului depresiilor psihice, motiv pentru care nu se lasă medicamentul la îndemâna bolnavului și se supraveghează administrarea prizelor unice); accidentale ca supradozaj terapeutic, confuzie, intoxicații accidentale, mai ales la copii. Antidepresivele IMAO prezintă și numeroase efecte adverse. Intoxicațiile acute și efectele adverse produse de IMAO sunt foarte grave la asocierea cu unele medicamente și/sau alimente.

Toxicocinetica. Toate medicamentele IMAO se administrează pe cale orală. Se absorb repede la nivelul tractului gastrointestinal, realizându-se o concentrație maximă plasmatică după 1-2 ore. După absorbție, atât ele, cât și metaboliții lor, se fixează pe monoaminooxidaza (MAO) prezentă în diverse organe și țesuturi: creier, ficat, inimă. Liposolubilitatea mare le permite traversarea barierei hematoencefalice, deci accesul în creier, deosebit de sensibil la acțiunea IMAO. Biotransformarea IMAO se efectuează prin scindarea hidrolitică, N-oxidare și conjugare. Hidrazinele sunt inactivate prin acetilare. S-a stabilit prezența de „inactivatori lenti și rapizi” în proporție aproape egală ceea ce crește viteza de eliminare pentru hidrazinele acetilate.

Toxicodinamia. O parte din accidentele și incidentele legate de medicația IMAO sunt condiționate de acțiunea de inhibare a monoaminooxidazei (MAO), cu acumularea aminelor endogene necatabolizate în sânge și la nivelul SNC, când apar efecte nedorite: oculare, cardiovasculare, neuropsihice, digestive, hepatotoxice, alergice, retenție hidrosalină.

Manifestările oculare constau în scăderea bilaterală a vederii, cu dificultăți la citit, prezentă la majoritatea bolnavilor. La continuarea tratamentului până la 4 luni tulburările se accentuează, evoluând până la nevrită retrobulbară bilaterală prin discromatopsie centrală pentru roșu și verde, scotom central absolut cu decolorarea progresivă a pupilelor.

Manifestările cardiovasculare pot fi diferite, unele chiar diametral opuse, în funcție de modul cum s-a produs acumularea aminelor pre-

soare. Astfel se pot întâlni: accese de palpitații, cu ritm rapid, cefalee, agitație psihomotorie, stare de anxietate, hipertensiune arterială, tahicardie, ca o expresie a acțiunii mediatorilor chimici simpatici aflați în exces în sânge, hipotensiune, mai ales ortostatică determinată în primul rând de reducerea debitului cardiac, care apare ca urmare a suprimării transmiterii nervoase sinaptice la nivelul fibrelor nervoase cardiace.

Tulburările neuropsihice sunt variate, atât ca forme de manifestare, cât și ca intensitate, manifestându-se prin insomnii, coșmaruri, hiperexcitabilitate nervoasă, halucinații și delir, confuzie mintală. Aceste manifestări se produc ca urmare a acumulării unor cantități mari de 5-hidroxitriptamină la nivelul sistemului nervos central. Ele apar, în general, după utilizarea de doze mari timp îndelungat, în cazul asocierii cu alți IMAO, mai ales când se administrează pentru efect antidepressiv la persoane cu echilibrul perturbat. După întreruperea tratamentului aceste efecte secundare persistă încă 2-3 săptămâni, apoi scad în intensitate chiar până la dispariție; în mod excepțional pot însă persista.

Tulburările digestive apar relativ frecvent în tratamentul cu IMAO și se prezintă sub formă de: grețuri, vărsături, diaree, colici intestinale, care de regulă scad în intensitate și apoi dispar la reducerea dozelor sau la întreruperea tratamentului.

Manifestări alergice, citate rar, sunt posibile ca urmare a excesului de 5-hidroxitriptamină care alături de histamină participă la geneza proceselor alergice.

Retenția hidrosalină cu apariția de edeme după tratament îndelungat cu IMAO este slab exprimată, rară și spontan reversibilă, fiind condiționată de acțiunea antidiuretică a 5-hidroxitriptaminei.

Antidepressivele IMAO pot genera și un șir de alte reacții adverse.

Manifestări comportamentale și psihiatrice. Antidepressivele IMAO diminuează performanțele psihomotorii, senzoriale și cognitive. În doze mari produc uneori stupoare și somn, altele excitație, neliniște, tensiune, agitație, iritabilitate, agresivitate, hiperactivitate, insomnie, uneori hiposomnie.

Manifestări neurologice. IMAO pot favoriza un acces de „grand mal”, în special la persoanele cu antecedente sau cu prag convulsivant scăzut.

De asemenea provoacă cefalee, nevrită retrobulbară, paralizii oculomotorii. Ele conduc uneori la polineuropatie periferică (polinevrită), mioclonii, atonie sau hipertonie musculară, hiperreflexie, în special la doze mari.

Manifestări vegetative. IMAO prezintă frecvent efecte anticolinergice similare celor produse de neuroleptice.

Manifestări metabolice și endocrine. IMAO produc accentuarea apetitului (în special pentru glucide) și creșterea ponderală. Ele pot produce scăderea libidoului și impotență sexuală; fenelizina generează uneori accentuarea libidoului.

Manifestări hematologice. Sunt de obicei de natură alergică, pot produce leucopenie.

Antidepresivele IMAO pot genera hipertermie și hiperhidroză.

În prelungirea tratamentului cu IMAO încă 3-4 săptămâni după sistarea acestuia pot apărea reacții adverse puternice dacă se administrează concomitent: alimente care conțin amine vasopresoare capabile să le potenteze pe cele endogene aflate în exces (berea, vinul, heringii în sărămură, ciocolata, ficatul de pui, fasolea lată, bobul, brânza învechită sau cașcavalul Roquefort (sindrom al brânzei); medicamente care potentează acțiunea monoaminelor biogene, dintre care cele mai importante sunt epinefrina, norepinefrina, efedrina, antidepresivele triciclice, narcoticele, atropina, scopolamina.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* se manifestă prin: insomnie, tremurături, halucinații, delir, agitație, convulsii, uneori comă cu hipertensiune. Unii intoxicați prezintă mișcări involuntare, mai ales la față și mandibulă. Apare hipotensiune ortostatică, cu sincope, ca urmare a reducerii debitului cardiac prin suprimarea transmisiei nervoase sinaptice la nivelul fibrelor nervoase cardiace; hipertensiune, tahicardie, anxietate, consecințe ale acumulării neuromediatorilor în sânge și a acțiunii lor la nivel cardiovascular; apare risc de infarct miocardic la bolnavii cu insuficiență coronariană. De asemenea apar: grețuri, dureri epigastrice, vărsături, colici intestinale, polipnee, midriază, transpirație, hiperreflectivitate osteotendinoasă, retenție urinară. Intoxicația cu IMAO nu este gravă în lipsa asocierilor medicamentoase și alimentare.

Intoxicația cronică se caracterizează prin tulburări neuropsihice: tremurături, insomnie, stări hipomaniacale, cefalee, nevrită optică și hipotensiune ortostatică.

Tratamentul. În intoxicațiile cu IMAO nu este cunoscut un antidot special, tratamentul constând din eliminarea toxicului și tratament simptomatic. Se aplică următoarele măsuri terapeutice: spălătura stomacală precoce și purgativ salin. Se administrează neuroleptice care anulează efectul acumulării de amine biogene.

Tratament epurator se efectuează prin diureza osmotică, eventual epurare extrarenală. În final se aplică un tratament simptomatic care constă în combaterea colapsului, tulburărilor nervoase și hipertermiei.

2.5.4. Litiul

Prezintă implicații toxicologice printr-o serie de reacții adverse și intoxicație acută. La omul normal dozele terapeutice nu modifică comportamentul acestuia.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală (comprimate), se absoarbe bine pe cale digestivă, se distribuie în lichidele biologice și nu se leagă de proteinele plasmatiche. Se distribuie repede la făt și în laptele matern. Nu se metabolizează, fiind eliminat în stare neschimbată pe cale renală în proporție de 95%, prin filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară. Se mai poate elimina prin salivă, transpirație, fecale. La persoanele în vârstă și în caz de insuficiență renală eliminarea litiului este încetinită.

Toxicodinamia. Efectele psihotrope ale litiului sunt evidente în psihoza maniacă; atenuează tulburările afective, starea de agitație, ideile delirante printr-un mecanism încă necunoscut.

Reacțiile adverse ale sărurilor de litiu folosite în aceste tratamente se manifestă prin: retenție hidrosalină (mai cu seamă în primele zile ale tratamentului), creșterea volumului tiroidian (la administrare cronică), poliurie, sete intensă, uneori diabet. Prezintă și efecte teratogene, fiind contraindicat în timpul sarcinii; au fost depistate malformații la nivelul aparatului cardiovascular.

Simptomatologia. *Intoxicațiile acute* se manifestă prin: dureri abdominale, grețuri, ataxie, scăderea în greutate, poliurie, edeme, erupții

cutanate, în cazuri rare scăderea libidoului și alopecie, comă, convulsii, hipertermie, insuficiență renală.

În intoxicația acută gravă apare: confuzie mintală, aritmii, neordonare motorie, hipotensiune, albuminurie, comă, colaps cu anurie.

Tratamentul. Se aplică epurare gastrică și epurare renală complete cu tratament simptomatic. Eliminarea de litiu este crescută în cazul asocierii cu acetazolamidă, laxative saline, bicarbonat de sodiu, teofilină și, probabil, cafeină.

2.5.5. Droguri psihozomimetice

Psihodieslepticele, numite și substanțe fantastice, depersonalizante, halucinogene, schizofrenomimetice, sunt substanțe care produc perturbări grave la nivelul psihicului, acesta reprezentând o formă de comunicare între organism și mediul ambiant, având ca suport imaginea. Substanțele halucinogene perturbază activitatea mintală, ducând la apariția sub formă delirantă a unor idei normale. Cele mai multe substanțe psihodiesleptice sunt naturale de origine vegetală (ciuperci, cactuși, liane, etc.), mai puține de origine animală (veninul unor broaște). O serie de substanțe halucinogene cu structuri chimice analoge substanțelor naturale au fost preparate și prin sinteză (LSD25).

În terapeutică utilizarea substanțelor halucinogene este redusă, acestea fiind folosite în diagnosticarea unor boli psihice latente.

Implicațiile toxicologice ale substanțelor psihodiesleptice sunt deosebit de grave, cu manifestări toxice la nivelul sferelor superioare ale psihicului. Ele sunt generatoare de toxicomanie prin inducerea dependenței psihice. S-a stabilit că dozele halucinogene sunt, în general, sub 1 mg, depășirea acestora putându-se solda cu un sfârșit letal. Multe dintre aceste substanțe fac parte din clasa substanțelor toxice de luptă. Utilizarea pe larg a psihodieslepticelor, în special de către tineri, determină degradarea morală a acestora și comiterea de acte antisociale.

Substanțele halucinogene se clasifică în:

- *substanțe halucinogene de origine naturală* (mescalina, psilocină, psilocibină, bufotenină, harmină, harmalină, ergină);
- *substanțe halucinogene de sinteză* (LSD, derivați de amfetamină).

MESCALINA

Se conține împreună cu alți alcaloizi în peyofl „mescal” obținut din cactusul fructifer pufos *Lophora williamsi* originar din sudul SUA și Mexic. Triburile indiene o foloseau în scopuri religioase, fiind considerată o plantă sacră. Peyofl sau „Mescal buttons” reprezintă capul globulos al cactusului în formă de discuri, tăiate transversal în fâșii și apoi uscate la soare. Aceste fâșii (discuri) erau muiate în gură, apoi rulate în sfere mici și ingerate pentru a produce efect halucinogen. Se poate consuma și sub formă de băutură alcoolică, mai rar sub formă de țigări.

Toxicocinetica. Mescalina pătrunde în organism pe cale digestivă și respiratorie (mai rar prin fumat). Absorbția de la nivelul tractului gastro-intestinal este rapidă. Difundează în diverse țesuturi atingând concentrații mai mari în ficat, rinichi și splină. O parte din mescalina se leagă de proteinele plasmatică. În organism se *metabolizează* prin dezaminare oxidativă și O-demetilare sub influența unei enzime (diaminooxidaza) existentă în mitocondrii și fracțiunile microzomale ale ficatului. *Eliminarea* se efectuează relativ repede prin urină, sub formă nemetabolizată, metaboliți ca atare sau conjugați. Mescalina traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Mescalina are unele proprietăți tonice și stimulante. La nivelul SNC produce în prima fază excitare, urmată de deprimare. Împiedică pătrunderea glucozei sanguine în creier, precum și sinteza acidului hipuric. La doza de 0,15-0,20 g mescalina produce alterarea profundă a personalității cu supraexcitare generală și halucinații vizuale, care la schizofrenici pot avea un caracter sexual. În doze mari induce deprimarea centrilor vitali. Nu produce o dependență fizică puternică, sindromul de abținere fiind absent, dar plăcerea pe care o provoacă drogul, în special halucinațiile vizuale, pot conduce la dependență psihică, toxicomanie. Se consideră că mescalina prezintă acțiune teratogenă.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* apare o fază de excitare care se manifestă printr-o stare de mulțumire asemănătoare cu cea din stările de beție alcoolică, însoțită de logoree și de încetinirea funcției cardiace. Urmează apoi o fază senzorială cu modificarea percepției distanțelor, a formei obiectelor, dedublarea personalității și halucinații vizuale, desene geometrice, obiecte și peisaje colorate, cu elemente de fantezie. Aces-

te efecte durează 12 – 20 de ore, după care intoxicatul revine la normal. În final, în cazuri mai grave, poate avea loc deprimarea centrilor nervoși soldată cu moartea prin colaps cardiovascular și oprirea respirației (paralizie respiratorie). Uneori sunt prezente și tulburări digestive: grețuri, vărsături, salivatie.

Tratamentul. Intoxicații sunt tratați cu fenotiazine și benzodiazepine pentru sedare, iar pentru susținerea activității cardiace se administrează tonice cardiace. La necesitate se aplică respirație artificială, oxigeno- sau carbogenoterapie.

2.5.6. Substanțe halucinogene cu nucleu indolic

Psilocina și psilocibina sunt substanțe halucinogene prezente în multe specii de ciuperci din familia *Agaricaceae* (24 de specii). Prezintă importanță speciile *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe aemginosa* din Australia care sunt mai răspândite și mai bogate în principii active. Substanțele halucinogene se izolează din scleroții (carpofori) ciupercii prin extracție cu metanol, apoi se efectuează purificarea cu diverși solvenți organici.

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale digestivă. Pentru efectele halucinogene ciupercile se consumă proaspete, uscate sau în băuturi fermentate. Psilocibina se biotransformă prin hidroliză (defosforilare) în psilocină, care pare să fie produsul psihoactiv. Psilocina se metabolizează în continuare prin N-demetilare și glucuronoconjugare. Se depozitează în diferite organe, îndeosebi în ficat și în rinichi. Eliminarea are loc pe cale renală nemetabolizată, sub formă demetilată și ca glucuronoconjugat.

Toxicodinamia. Psilocina este de 1,4 ori mai activă decât psilocibina, în schimb ambele au numai 1/15 din activitatea LSD. *Psilocybe mexicana* are efecte afrodisiace și tonice. Doza halucinogenă este de 5 – 10 mg substanță activă.

Simptomatologia. La ingerarea unor doze de 4-8 mg psilocibină apar tulburări psihice: halucinații vizuale, auditive, olfactive, distorsionarea timpului și a percepției spațiului, accese de râs sau spaimă, depersonalizare, teamă, pierderea cunoștinței. Se mai pot produce: midriază,

astenie, amețeli, cefalee, furnicături, tremorul extremităților, mers ebrios, hipotensiune, transpirații cu senzație de rece și cald.

Tratamentul. Această intoxicație nu are un tratament special, urmărindu-se menținerea intoxicatului în afara posibilităților de accidentare, până la dispariția efectelor nocive. După mai multe ore intoxicația dispare fără consecințe.

2.5.7. Substanțe halucinogene fără azot în moleculă

TETRAHIDROCANABINOLUL este principiul activ halucinogen prezent în vârfurile florale ale plantei *Cannabis sativa* varietatea indica (cânepa indiană), familia *Moraceae*. S-a constatat prezența acestuia în toate părțile plantei. Datorită efectelor sale psihodisleptice, tetrahidrocannabinolul era utilizat în India în ceremonii religioase. Chinezii numeau canabisul „eliberator al păcatului II”, iar mai târziu „bucuria dăruirii”. Privitor la acțiunea euforică, pentru care era folosită, un poet hindus o descria astfel: „Am tras un fum de bhang și m-am simțit un zeu”. În China dintotdeauna canabisul a fost utilizat ca anestezic în chirurgie. În medicina tradițională din India și în lumea islamică era folosit (și se folosește) la tratarea tulburărilor mintale datorită acțiunii spasmolitice, hipnotice și analgezice, precum și pentru a mări rezistența la condițiile naturale severe.

În India se folosesc trei preparate de canabis: bhang, care se obține din părțile superioare ale plantei și care conține puține rășini și multă celuloză, se consumă sub formă de băutură sau dulceată; ganga, o masă rășinoasă amestecată cu frunze mici și sepale, se fumează; charas, preparat din rășină recoltată de la planta în floare, se fumează. Ganga și Charas sunt asemănătoare hașișului utilizat în Orientul Mijlociu, Africa de Nord și importat pe piețele europene. În Africa de Nord hașișul este utilizat sub diverse denumiri, iar beția produsă de fumat se numește „Kif” sau „Kief”. Produsele care se fumează sunt de obicei amestecate cu tutun și rulate sub formă de țigarete. Utilizarea cânepii în SUA începe în 1920 și atinge la moment proporții impresionante ce necesită studii medico-sociologice. În Europa canabisul a fost introdus de către soldații

lui Napoleon Bonaparte, reveniți din Egipt. Canabisul este glorificat de reprezentanții literaturii franceze precum: Theophile Gautier și Baudelaire, datorită „paradisului artificial” generat de acesta. Moreau (1841), tânăr psihiatru francez care a studiat proprietățile canabisului, spunea: „Eu am văzut în canabis un mijloc puternic, unic de explorare în materie de patologie mintală”.

În literatura română prima relatare despre fumatul inflorescenței de cânepă se datorează lui Vasile Alecsandri. În nota de călătorie publicată în „Convorbiri literare” din 1874, după vizitarea Marocului, poetul mărunțiște că a experimentat Kiful (denumirea hașișului în Maroc).

Canabisul se prezintă sub formă de: marijuana, hașiș și ulei de hașiș.

Marijuana sau „iarba”, cum este numită de consumatorii și traficanții de droguri, este de fapt floarea și tulpina de cânepă mărunțite, având aspectul unui ceai obișnuit, care poate fi identificată după mirosul specific de pământ reavăn sau cânepă bătută. Marijuana se fumează sub formă de țigări obișnuite, țigări de foi sau tutun de pipă.

Hașișul este o rășină de cânepă sub formă de pastă solidă de culoare brun deschis – maroniu închis. Această pastă poate avea diferite forme, cunoscute sub numele de „turte”. Hașișul se fumează, se mestecă sau este consumat sub formă de batoane cu care se freacă gingiile.

Uleiul de hașiș prezintă un lichid uleios de culoare maroniu spre negru care are același miros ca și marijuana și hașișul. Din punct de vedere al consumului, se poate spune că este mai eficient decât celelalte două droguri din clasa canabis, întrucât o picătură de ulei de hașiș pusă într-o țigară obișnuită are același efect ca și o pipă de hașiș.

Tetrahidrocanabinolul poate produce intoxicații acute, accidentale în special la copii; intoxicații cronice, denumite „canabism”, care prezintă o toxicomanie majoră, cu extindere pe plan mondial, considerată un flagel social, care vizează în special tineretul.

Toxicocinetica. Tetrahidrocanabinolul pătrunde în organism pe cale respiratorie, în urma consumului de țigări de hașiș, și pe cale orală. La inhalare, concentrația plasmatică maximă este atinsă în 10-30 minute, efectul persistând 3 ore dacă nici o altă țigară nu este fumată. La administrarea pe cale orală se absoarbe 90% din produs, iar efectele apar după 30-40

minute, atingând maximumul peste 3 ore, după care scad în aproximativ 5 ore. În sânge, drogul nemetabolizat și metaboliții majori, ce prezintă activitate psihomimetică, au o mare afinitate pentru lipoproteinele plasmatică. Drogul se distribuie în ficat (4,86%), în testicule (0,58%), în sânge (0,5%), în rinichi (0,2%), în creier (0,18%) și în măduva osoasă (0,02%). *Metabolizarea* THC-ului se realizează în ficat prin hidroxilare.

Eliminarea se efectuează lent, prin urină și fecale, ca atare sau sub formă de metaboliți. Peste 20% din metaboliții eliminați urinar sunt conjugați cu acid glucuronic. Prin materiile fecale se elimină neconjugați aproximativ 10%. THC-ul traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. THC-ul exercită la nivelul SNC efecte excitante și apoi deprimante. De asemenea produce creșterea ritmului cardiac și deprimarea funcției respiratorii. Prezintă și embriotoxicitate.

Doza halucinogenă pentru THC este de 30 mg, iar efectele apar mai devreme sau mai târziu, în funcție de calea de administrare. La inhalare (fumat) efectele halucinogene apar în câteva minute, iar la ingerare după 30-60 de minute.

La bărbați, ca și la femei, se constată anomalii în maturizarea celulelor sexuale. Deși THC nu provoacă malformații la descendenți (ca în cazul talidomidei), descendenții unor animale prezentau cașexie și afectarea sistemului nervos. Aceste acțiuni se explică prin faptul că drogul traversează placenta. Carcinogenitatea THC la om a fost confirmată prin apariția de cancere pulmonare la persoanele care fumează cannabis.

Toxicomania, denumită *canabism*, se caracterizează prin dependență psihică puternică și toleranță minimă; se produc o serie de tulburări neuropsihice (insomnii, persistența halucinațiilor, dezorientare, o atitudine pasivă cu urmări negative în viața socială și familială) și digestive (slăbire exagerată până la cașexie); în final apare o degradare fizică și psihică. Deși se dezvoltă obișnuința, dependența psihică nu este atât de pronunțată ca în cazul morfinei și alcoolului. Persoanele obișnuite cu acest drog abandonează fumatul voluntar, pentru un timp, fără a prezenta tulburări neobișnuite sau o senzație de sete insuportabilă din cauza lipsei acestuia. Nu pare să se instaleze dependența organică fiziologică la întreruperea acestui drog, în special când se consumă marijuana.

Simptomatologia. Preparatele de THC fumate sunt mai toxice pentru organism, fumul având o acțiune de 2 – 3 ori mai puternică decât produsul ingerat. După fumat pot apărea grețuri, vărsături, uneori diaree. Fumatul de drog este mai iritant putând provoca subiectului bronșită, astm, sinuzită, rinofaringite, edem al feței, uscăciunea gurii și gâtului. După inhalarea unei doze unice, ca o consecință a acțiunii asupra SNC, inițial se instalează o stare de confort fizic și psihic, de bucurie intensă însoțită de răs nestăpănit și convulsiv. Urmează o fază de dezorganizare a gândirii, inteligenței și percepției senzațiilor. În această fază atenția este tulburată, gândirea trece de la o idee la alta, imaginația și instinctele sunt exagerate; timpul și spațiul cresc în dimensiuni (minutele par ore, obiectele apropiate par depărtate). Extremitățile corpului devin grele, capul pare umflat, reflexele sunt incetinite; se produc modificări calitative și cantitative în perceperea senzațiilor auditive, iar impulsurile nestăvilite. Se produc halucinații (vizuale, tactile), iluzia de persoană dublă. Uneori se instalează delirul care poate conduce la acte iraționale și ireparabile. Instinctul de conservare este mult slăbit sau chiar absent, iar în final se instalează somnul.

În caz de ingerare, THC-ul conduce la apariția unui sindrom care pe plan clinic se aseamănă cu cel al intoxicației cu LSD₂₅. Starea de beție euforică pe care o crează este însoțită de senzația de zbor, de plutire, de viziuni fantastice colorate, ca la mescalină.

Tratamentul. În cazul intoxicațiilor cu THC nu există un tratament specific, tratamentul fiind simptomatic. Se controlează funcția respiratorie (bemegrid) și circulatorie (pentetrazol). Se aplică sedare cu barbiturice, benzodiazepine pentru combaterea stărilor de violență.

2.5.8. Substanțe halucinogene de sinteză

Etiologia intoxicațiilor. Experții OMS consideră LSD-ul „Un compus suprem al dezintegrării interioare, un fel de uraniu al drogului”. Astfel a apărut o nouă toxicomanie majoră cu implicații negative serioase asupra individului și societății.

LSD₂₅ poate produce: intoxicații accidentale, în special la copii; intoxicații delictuale (drogul poate fi administrat unei alte persoane fără

știrea ei), intoxicații cronice, toxicomania la LSD. LSD-ul poate provoca, mai ales la persoane neadaptate, decăderi psihice și mintale, care pot conduce la desocializări.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală (pe „suporturi” ca: zahăr, țesături, abțibilduri, figurine), mai rar intravenos și intraocular. LSD-ul se *metabolizează* în microzomii hepatici prin hidroxilare. După 2 ore de la administrare nu se găsesc decât urme în sânge și organe, excepție face intestinul subțire unde se găsește 50% din doza administrată. Concentrația cea mai mică de LSD, în mod paradoxal, se găsește în creier. *Eliminarea* LSD-lui se efectuează pe cale renală și prin bilă. LSD-ul traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. LSD-ul prezintă acțiune toxică principală la nivelul SNC, inițial ca excitant și apoi ca deprimant. Efectul halucinogen poate fi explicat în parte prin acțiunea LSD-ului asupra mecanismelor enzimatică care transformă epinefrina în adenocrom. Totodată LSD-ul scade metabolismul fosfaților și inhibă activitatea colinesterazei. LSD-ul prezintă embriotoxicitate, condiționând malformații congenitale, în special la nivelul membrului inferior. Sunt descrise anomalii cromozomiale la subiecții intoxicați. LSD-ul acționează asupra diferitelor organe generând efecte adverse de natură centrală și periferică.

Acțiunea centrală a LSD-ului se manifestă prin: modificări psihice, excitații, modificări de comportament (euforie și depresie), tulburări de percepție, halucinații, stări psihotice; acțiune asupra sistemului cerebrospinal (asupra sistemului piramidal și extrapiramidal, ataxie și paralizie spastică); acțiuni asupra sistemului neurovegetativ, asupra mezo- și diencefalului, precum și efect medular și bulbar; acțiuni periferice, constând în contracția musculaturii uterine, vaselor sanguine perfuzate artificial, vaselor sanguine din măduva spinării; acțiune adrenolitică asupra uterului izolat și veziculei seminale; inhibiția serotoninei în diferite organe.

Simptomatologia. LSD-ul este cel mai puternic halucinogen. Doza halucinogenă la adult este de 50 μg/kg. Sunt suficiente doze infime de LSD (0,5-1,0 μg/kg) pentru a provoca tulburări caracteristice. Un gram de LSD poate induce o stare delirantă la 2000 de persoane. Pentru a sublinia cât este de puternică acțiunea halucinogenă a LSD-ului se afirmă că

1 kg de substanță poate produce efecte halucinogene la toată populația Parisului. LSD-ul este inclus în lista substantelor toxice de luptă.

Efectele psihodisleptice ale LSD-ului constau în: vertije, tulburări vizuale și dorința nestăpănită de răs, dificultate la vorbire și scris, tulburări vizuale intense. Halucinațiile vizuale se manifestă prin viziuni neplăcute și colorate, mai ales în albastru și verde; la închiderea ochilor apar imagini fantastice, schimbătoare și colorate. Apoi apare un somn profund, iar la trezire astenie. Efectul de depersonalizare constă într-o senzație de existență în afara corpului. Efectul halucinogen apare de obicei după 40 de minute de la administrare și persistă circa 4 ore. El tinde să dispară după 8-12 ore.

Durata de acțiune a LSD-ului este în funcție de starea pacientului. La alcoolici acțiunea poate fi mult mai scurtă decât la subiecții normali, la schizofrenici poate acționa pe toată ziua, iar alții nu răspund la doza administrată. Efectele halucinogene apar dacă se respectă o pauză de 5 zile între două prize.

În *intoxicația acută* cu LSD apar: tulburări de conștiință și de gândire, halucinații, depersonalizare, hipertermie, vertije, midriază, hipertensiune, tahicardie. Moartea se produce prin insuficiență respiratorie. Ca sechele apar tulburări neuropsihice cu tendință de suicid. LSD-ul determină dependență psihică puternică.

Toxicomania la LSD. După definiția OMS (1957) „Toxicomania este o stare de intoxicare periodică sau cronică, dăunătoare pentru individ și societate, provocată prin consumarea repetată a unui drog (natural sau sintetic).”

Pentru toxicomanie sunt caracteristice: dorința de neînviș de a consuma drog și de a și-l procura prin orice mijloace; tendință de a mări dozele; dependență de ordin psihic și uneori fizic față de efectele drogului.

Din aceste trei caracteristici, doar, cea de-a doua este aplicabilă LSD-ului. Tendința de a mări dozele este determinată de apariția unei toleranțe și nu trebuie confundată cu obișnuința. Toleranța, adică posibilitatea organismului de a suporta doze din ce în ce mai ridicate de toxic, reacționând din ce în ce mai moderat, este într-adevăr o caracteristică a lisergicilor. Toleranța apare rapid, după 2-3 zile de administrare, dar dispare imediat. Se observă chiar instalarea unei toleranțe încrucișate

cu alte droguri, în particular cu mescalina și amfetaminele. Dimpotrivă, nici un caz de dependență fizică, nici sindromul de obișnuință nu au fost remarcate. Aceasta nu înseamnă că produsul este inofensiv pe acest plan, dependența fizică fiind posibilă. În acest caz, subiectul îndreptat cu totul spre concepția psihedelică a existenței, nu se poate lipsi de LSD. Acesta constituie mijlocul evaziunilor sale. Rezultă modificările cronice ale individului, care nu reprezintă decât aspectul exterior al modificării profunde a concepțiilor sale sociale și etice.

Posibilitatea unei aserviri psihice, fără dependență fizică, i-a făcut pe majoritatea autorilor să spună că LSD-ul nu crează o toxicomanie, ci o „toxicudine”, aceasta putând fi la fel periculoasă, perturbând profund modul de viață al individului.

Tratamentul. Dezintoxicarea persoanelor intoxicate cu LSD se efectuează în clinici specializate prin sedare cu derivați barbiturici, clorpromazină, levomepromazină sau diazepam.

2.5.9. Derivații amfetaminei

AMFETAMINE

Amfetaminele sau aminele de trezire, sunt medicamente de sinteză, asemănătoare chimic efedrinei, cu efecte stimulante psihomotorii, anorexigene și simpatomimetice. Amfetamina, prima dintre noanaleptice, a fost sintetizată în 1887 de către Edeleanu, însă numai în 1931 au fost puse în valoare proprietățile ei farmacologice de către Alles. A urmat sinteza dexedrinei, metilamfetaminei și a numeroase substanțe înrudite, unele cu acțiune predominant psihotonică, altele anorexigenă.

Amfetaminele au fost utilizate ca produse de substituție a cocainei, iar folosirea lor ca stimulante printre studenți, sportivi, militari sau oameni de afaceri și ca anorexigene în curele de slăbire este în vogă și în prezent. În anii 1950 utilizarea lor a fost reglementată, multe preparate fiind retrase de pe piață.

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale amfetaminelor rezidă în intoxicațiile acute voluntare, care au o incidență din ce în ce mai mare (în doping), accidentale prin depășirea dozelor terapeutice, în farmacodependență (amfetaminomanie) și prin reacțiile adverse.

Toxicocinetica. Pătrunderea în organism a amfetaminelor se realizează pe cale orală, pe cale parenterală și prin aplicare locală. Sărurile de amfetamină se administrează pe cale orală sub formă de comprimate sau de porțiuni. Pentru pătrunderea parenterală se preferă calea subcutanată, efectele vasculare dezvoltându-se în câteva minute. Absorbția amfetaminelor sub formă de săruri solubile se efectuează ușor și repede din tractul gastrointestinal și de la locul de administrare parenterală.

Procentul de legare de proteinele plasmatice este de 10-15%, iar distribuirea are loc în toate țesuturile, preferențial în rinichi, plămâni, creier. Datorită structurii chimice amfetaminele prezintă stabilitate atât față de sucul gastric, cât și de procesele de biotransformare, astfel încât aproximativ jumătate din doza absorbită este eliminată ca atare. Restul se *biotransformă* prin dezaminare oxidativă, oxidare, demetilare și conjugare. Metabolit activ este norefedrina. Amfetaminele se *elimină* pe cale renală, în câteva zile, cantitatea maximă înregistrându-se în primele 4 ore de la absorbție.

Ritmul de biotransformare și de eliminare a amfetaminelor variază în funcție de pH-ul urinar: dacă urina este acidă, perioada de înjumătățire a amfetaminei este de 8-10 ore, iar procentul de amfetamină nemetabolizată de 60%. Dacă urina este alcalină, perioada de înjumătățire este 16-30 ore, iar procentul de amfetamină nemetabolizată mai mic (5-7%).

Toxicodinamia. Amfetaminele prezintă trei acțiuni principale: psihotică, anorexigenă și simpatomimetică. Acțiunile psihotică și simpatomimetică sunt strâns legate de structura amfetaminelor. Amfetaminele sunt excitante la nivelul SNC. Efectul imediat se traduce prin creșterea activității psihice, dând impresia unui randament intelectual crescut. Se observă și atenuarea senzației de oboseală, măbind rezistența la eforturile fizice. După administrarea unor doze mari de amfetamine efectul de stimulare este urmat de un efect de deprimare, producându-se fenomene nedorite, uneori fatale pentru deprimarea centrilor vitali. În timp, folosirea amfetaminelor conduce la creșterea toleranței și induce farmacodependență.

Efectele toxice acute apar de obicei la depășirea dozelor terapeutice (supradozare). Doza toxică este greu de precizat, deoarece prezintă o

mare variabilitate individuală, iar boala modifică și ea sensibilitatea față de amfetamine. Poate exista idiosincrazie chiar la 2 mg de amfetamină, doza medie variind între 5 și 20 mg pentru adulți, însă reacțiile toxice severe apar de obicei la 30 mg.

În tratamentul cu amfetamină se observă unele manifestări considerate fie acțiuni principale, fie reacții adverse în raport cu scopul pentru care au fost folosite.

Reacțiile adverse. *Manifestările digestive* cele mai frecvente sunt: scăderea secrețiilor salivare, dificultate de deglutiție, gust amar, inapetență, grețuri, vărsături, dureri abdominale, reducerea tranzitului intestinal.

Manifestări cardiovasculare: hipertensiune, tahicardie, aritmie extrasistolice.

Manifestările neuropsihice constau în apariția de euforie, creșterea activității fizice și psihice, stări depresive, astenie, confuzie, insomnie, iritabilitate.

Alte efecte adverse ale amfetaminelor sunt: dificultăți de micțiune, prin creșterea tonicității sfincterului și relaxarea mușchilor vezicali, creșterea temperaturii corporale, hipersecreția glandelor sudoripare.

Simpptomatologia. *Intoxicația acută cu amfetamine* se caracterizează prin următoarele semne clinice:

- *neuropsihice:* hiperexcitabilitate, insomnie, logoree, iritabilitate, tremor, uneori halucinații, disartrie, contracturi spastice, midriază, colaps cardiovascular, sincope, comă hipertermică și convulsii. În cazurile recuperabile, hiperexcitabilitatea este urmată de depresiune cu astenie;
- *cardiovasculare:* palpitații, tahicardie, dureri precordiale, hiper- apoi hipotensiune;
- *gastrointestinale:* uscarea mucoasei bucofaringiene, grețuri, anorexie, diaree, dureri abdominale;
- *cutanate:* urticarie, eczeme.

Intoxicația acută cu amfetamine anorexigene. Deși sunt mult mai puțin toxice, la administrare masivă a acestora pot apărea: tulburări nervoase cu insomnie, confuzie, midriază, mai rar convulsii; tulburări cardiovasculare (moderate): hipertensiune, tahicardie; hipertermie cu deshidratare (periculoasă la copii).

Intoxicația cronică se manifestă inițial prin: agitație psihomotorie, impresie de creștere a forței fizice, precum și a activității intelectuale cu anihilarea oboseții; în perioada următoare (dacă administrarea continuă) apare o stare generală alterată (cu inapetență, pierdere ponderală, sete intensă, palpitații, anxietate), agitație psihomotorie intensă, delir, convulsii, halucinații, tendință la comiterea unor acte antisociale.

AMFETAMINOMANIA

Primele toxicomanii cu amfetamină au apărut în Japonia (1940), cu preponderență în rândul tineretului. Practicarea dopingului la sportivi de performanță a determinat dependență, iar în unele cazuri apariția efectelor letale prin efort crescut și/sau prin supradozare. Toxicomania la amfetamine se poate instala în urma unui tratament pe bază de prescripție medicală, pentru slăbire, care conduce la creșterea dozelor, motivată de senzația de astenie produsă de substanță și folosirea amfetaminei pentru îndepărtarea stării de oboseală; consumului de amfetamină, care se adaugă unei politoxicomanii existente; folosirea amfetaminei de către toxicomani în scopul reducerii și/sau îndepărtării efectelor narcotice produse de derivații barbiturici sau opioide.

În cazul instalării dependenței amfetaminice prin abuz de drog aceasta se caracterizează prin apariția imperioasă a necesității de a consuma drogul în cantități crescute pentru obținerea efectelor fizice și psihice dorite. La început se iau doze mici, după care apare toleranța ce determină mărirea dozelor, ducând la depășirea dozelor toxice. Se instalează o dependență psihică puternică. Din dorința de obținere a unor efecte excitante rapide, subiecții recurg la administrarea amfetaminelor pe cale parenterală, după care se instalează o dependență psihică, mai puțin fizică, însoțită de toate efectele lor nocive.

Toleranța la amfetamine este semnificativă chiar și la doze crescute și reprezintă expresia clinică a modificărilor pe care substanța le produce la nivelul celular, pe cale metabolică, asupra SNC.

Dependența față de amfetamină este predominant psihică și mai puțin fizică. Subiectul resimte o stare generală de bine instalată rapid, pe care o consideră normală. Pe măsura creșterii dozelor apare dependență

după un consum masiv și îndelungat. Întreruperea administrării drogului determină apariția sindromului de abstenență concretizat prin: anxietate, tremurături, cefalee, transpirații, coșmaruri, crampe musculare, depresie cu tendință de sinucidere.

Toleranța și dependența fizică și/sau psihică determină creșterea dozelor, scăderea capacității de a rezista la stres, descreșterea randamentului socio-profesional, neglijarea obligațiilor familiale.

Reacțiile adverse. La consumul cronic și abuziv de amfetamine reacțiile adverse sunt de natură somatică: uscăciunea mucoasei bucale, linguale și faringiene, gust amar, dificultăți de deglutiție, dureri abdominale, diaree, constipație, scăderea apetitului, scăderea ponderală până la cașexie.

Tulburări cardiovasculare. Cu creșterea presiunii sistolice și diastolice apar tulburări de ritm și de frecvență cardiacă.

Tulburări respiratorii prin dilatarea bronhiolilor, stimularea centrului respirator bulbar.

Alte reacții adverse: boli vasculare cerebrale, infarctul de miocard, crize convulsive, hepatite, endocardite, cianoză, febră, ataxie. De asemenea pot apărea tulburări psihice determinate de abuzul de amfetamine. După injectarea intravenoasă de amfetamină apare fenomenul de „flash”, manifestat la nivelul facial (senzație de căldură, de scurtă durată) și epigastric (căldură intensă, de scurtă durată și tensiune la palparea epigastrului). Simptomatic se prezintă prin: euforie, excitație psihomotorie cu logoree, nevoie de comunicare, exaltare afectivă mimico-gestuală și expresivă.

Fenomenul de „speed” constă într-o exaltare exagerată, intoxicatul având sentimentul că poate domina întreaga lume ca și tot mediul existențial natural și social. Imaginația construiește o lume fantastică și un ritm ideativ accelerat.

Efectul „parano” determinat de tulburările delirante sau delirant halucinatorii induse de consumul cronic de amfetamine este asemănător cu paranoia sau schizofrenia paranoică, diagnosticul fiind greu de disociat.

Alte tipuri de tulburări psihice induse de amfetamine sunt: psihosindroamele confuzionale; tulburări afective; crizele epileptiforme, acompaniate de pierderea cunoștinței, halucinații olfactive, tulburări de sexualitate (afrodisiac).

Dopajul (doping) este orice procedeu utilizat pentru a crește, în mod anormal, randamentul general, fizic sau intelectual al unui subiect.

Tratamentul. În cazul *intoxicației acute* cu amfetamină se procedează la epurare gastrică (spălătură stomacală cu cărbune activat), urmată de administrare de purgativ salin. La nevoie se provoacă vărsături la intoxicații conștienți.

Epurarea renală se efectuează prin diureză osmotică forțată. Apoi se aplică un tratament simptomatic care constă în: combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii, combaterea convulsiilor (cu derivați barbiturici cu acțiune rapidă); prevenirea edemului pulmonar acut toxic.

Tratamentul *intoxicației cronice* cu amfetamină cuprinde întreruperea administrării substanței, sedare și tratament psihiatric în secții specializate.

2.5.10. Derivați xantینici

În natură există numeroase plante care conțin derivați xantینici (purinici) în concentrații variate, printre care:

1. *Thea folium.* În China ceaiul (*Thea chinensis*) era cunoscut și utilizat încă din anul 2500 î.e.n., de unde a trecut în Japonia și apoi în restul lumii. Ceaiul conține, în general, mai multă cafeină decât cafeaua, 1-4%. Conține însă și mai mult tanin, 12-22%, care blochează cafeina sub forma unui complex din care se eliberează în organism lent cafeina ingerată.

Pe lângă cafeină ceaiul mai conține aproximativ 0,07% teobromină și teofilină, 0,02-0,4%, derivați flavonici, saponine și 0,5-1% ulei volatil. Doi dintre acești alcaloizi purinici (cafeină și teofilină), combinați sub formă de complex cu taninurile din frunze, au căpătat, inițial, denumirea de temă.

În Europa ceaiul a fost adus abia în secolul al XVII-lea, începând cu Anglia, de unde a trecut treptat în toate coloniile și domeniile engleze. În Argentina și în unele țări sud-americane se folosește un ceai numit „mate”, din frunzele de *Ilex paraguayensis* care conțin până la 2% de cafeină. Acest ceai se bea toată ziua, uneori în locul vinului și a berei.

2. *Coffea semen*. Cafeaua, sub formă de băutură, a fost adusă din Persia, mai întâi în Egipt. În Europa a fost introdusă în 1517, iar în 1553 în Constantinopol. Albumenul semințelor speciei *Coffea arabica* conține aproximativ 0,6-2,5% cafeină, precum și 0,02% teobromină, 0,001% teofilină, acizi cafeoilchinici 3-5%, atractilozidă și peste 300 compuși aromați în stare torefiată. Cafeaua prăjită, pentru consum, conține între 1 și 2% cafeină, cea verde este mai bogată în cafeină. Cafeaua instant conține 3-4% cafeină, iar cea decofeinizată doar 0,3% cafeină.

Cafeina a fost descoperită în cafea în 1820-1821, concomitent de mai mulți savanți, printre care Runge, Robiquet, Pelletier și Caventou. Mai târziu a fost extrasă din ceai de Oudry (1827). Teofilina a fost descoperită în 1888 în foile de ceai.

3. *Cacao semen*. Semințele de cacao (*Theobroma cacao*) constituie un alt produs ce conține alcaloizi purinici. Ele au fost cunoscute din cele mai vechi timpuri și erau folosite în America Centrală și nordul Americii de Sud. În Europa, cacao și ciocolata au fost aduse de spanioli. Semințele de cacao conțin 1-2% teobromină și doar 0,16% cafeină, în timp ce tegumentul seminal doar 0,2-3%. Teobromina din cacao a fost descoperită în 1842. Datorită conținutului scăzut în cafeină, consumul frecvent de cacao sau ciocolată nu produce obișnuință, în schimb este mai toxică și alergizantă, îndeosebi pentru copii, și poate afecta ficatul.

4. *Colae semen*. Reprezintă cotiledoanele decorticate, recoltate de la două specii de Cola. Produsul este cunoscut de multă vreme datorită proprietăților sale stimulante. Indienii le foloseau pentru a reduce oboseala și a stimula efortul fizic în timpul marșurilor lungi sau a muncilor foarte grele, iar prin masticăție era redusă senzația de foame. Semințele de Cola conțin: cafeină 0,6-3%, teobromină 0,02-0,08%, tanin 10%, format din două catechine: colatină și colateină.

Sub formă de tincturi și extracte semințele de Cola sunt folosite pe larg în farmacii. Extract de Cola conțin mai toate vinurile și picăturile tonice, unele băuturi reconfortante ca Coca-Cola și Pepsi-Cola.

Etiologia intoxicațiilor. Metilxantinele prezintă implicații toxicologice minore. *Intoxicația acută* este rară și apare prin abuz alimentar

(consum excesiv de cafea, ceai, cacao, ciocolată), ingerare de cafea în scop abortiv sau prin supradozare de cafeină. La copil intoxicația poate apărea prin medicație (supozitoare de aminofilină, repetat). De asemenea, sunt citate cazuri mortale produse prin injecție rapidă i.v. de aminofilină, în urma reacției de hipersensibilitate individuală. Consumul cantităților mari de cafea (în scop suicidal) este foarte rar.

S-a stabilit că o ceașcă de ceai conține 50-100 mg cafeină; o ceașcă de cafea - 50-150 mg, iar o sticlă de Pepsi-Cola (200 ml) 25-30 mg. Aceste băuturi, folosite moderat, sunt plăcute, dau o senzație de bine, pot înlesni unele activități psihomotorii și anihilează senzația de oboseală. În mod obișnuit ele nu generează probleme individuale sau sociale, dar abuzul poate fi cauza unor efecte nedorite, uneori se poate dezvolta o stare de dependență limitată.

Intoxicația cronică (cafeism sau teism) este destul de frecventă, fiind condiționată de consumul îndelungat de cafea sau ceai.

Toxicocinetica. Derivații purinici pătrund în organism pe cale orală, parenterală și rectală. Sunt ușor absorbiți de la locul de pătrundere și se concentrează în toate țesuturile și organele, în special la nivelul ficatului. Teofilina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 10-15% și are un volum de distribuție de 0,3-0,6 l/kg. În lipsa mâncării, o concentrație plasmatică maximă se poate instala la aproximativ două ore după administrare. Concentrația plasmatică maximă se înregistrează aproximativ în 50-75 minute după administrarea orală. *Biotransformarea* metilxantinelor este intensă, deoarece în organism sunt sisteme enzimice capabile să degradeze purinele endogene similare, rezultate din catabolismul nucleoproteinelor. Biotransformarea acestor derivați se realizează pe mai multe căi: N-demetilarea uneia din grupările metil, rezultând în cazul cafeinei dimetilxantine: paraxantina, teofilina și teobromina transformate în continuare în monometilxantine. Proporția produșilor de metabolizare ai cafeinei, ca și natura acestora, este influențată esențial de specia animală, iar la om un rol important în metabolizare îl prezintă vârsta. Astfel persoanele cu vârste cuprinse între 66-71 ani elimină în proporții mai mari metaboliți. Nou-născuții elimină circa 85% din cafeina administrată sub formă nemodificată, capacitatea de a

metaboliza cafeina dezvoltându-se la vârsta de 8 luni. Se pare că metabolizarea cafeinei nu este influențată de sex. Timpul de înjumătățire al cafeinei este de 3-4 ore la adulți, iar la nou-născuți și la prematuri de 50-100 ore. Graviditatea poate conduce la creșterea timpului de înjumătățire la peste 20 ore, iar în perturbări ale funcțiilor hepatice poate crește până la câteva zile.

Metabolizarea și eliminarea derivaților metilxantinici se produce repede astfel că nu au loc acumulări în organism. Ca atare nu sunt semnalate intoxicații cronice sau obișnuință la ingerarea zilnică de doze moderate de cafea sau ceai.

Derivații purinici se elimină în special pe cale renală, nemetabolizați și sub formă de metaboliți. Se pot elimina și prin laptele matern. Traversază bariera placentară.

Toxicodinamia. Metilxantinele, în special cafeina, exercită acțiune excitantă la nivelul SNC. În doze mari stimulează bulbul rahidian, iar în doze toxice și măduva spinării cu tendință la apariția convulsilor. S-a constatat toleranță pentru acțiunile cardiovasculare și renale.

În doză terapeutică derivații xantinei stimulează SNC, cresc diureza, prezintă efect stimulator asupra miocardului și produc relaxarea anumitor formațiuni musculare netede (arterele coronare și bronhiile). Dozele toxice ale derivaților xantinici depind de sensibilitatea individuală. Astfel, doze mari de cafeină stimulează SNC, inclusiv măduva spinării. Ca atare crește excitabilitatea reflexă cu apariția convulsiilor clonice care provoacă moartea la animalele de experiență; doze mari de teofilină produc convulsii generalizate; cafeina stimulează direct miocardul, putând induce în doze toxice tulburări de ritm. Doza letală de cafeină pentru adulți este de aproximativ 10 g.

Reacțiile adverse. Cele mai importante incidente terapeutice pe care le poate induce abuzul de cafeină sunt: tulburările digestive, cardiovasculare și neuropsihice. De intensitate mai mică sunt toleranța și tulburările respiratorii.

Manifestările digestive se întâlnesc la persoanele care abuzează de cafeină, administrată pe cale orală, sub diferite forme: cafea, ceai, băuturi răcoritoare bogate în cafeină, ciocolată. Acestea apar cu atât mai frec-

vent cu cât ingerarea acestor băuturi se efectuează independent de alimentație, între mese. Astfel băutorii de cafea se plâng deseori de senzația de arsuri epigastrice și grețuri. Aceste manifestări reprezintă expresia clinică a acțiunii stimulante pe care o exercită cafeina asupra secreției gastrice prin creșterea atât a cantității de suc gastric, cât și a capacității clorhidropeptice a acestuia. 150-250 mg cafeină diluată în circa 300 ml apă pot exercita o acțiune stimulantă asupra secreției gastrice, superioară alcoolului (în concentrație de 5%), ceea ce a determinat folosirea acestei substanțe ca prânz de probă în explorarea capacității funcționale a secreției gastrice, generând rezultate mai constante decât alcoolul.

Ingerarea cantităților mari de cafea de către ulcerosi este periculoasă deoarece crește foarte mult aciditatea gastrică a acestora (care în majoritatea cazurilor este deja crescută), ceea ce conduce la accentuarea manifestărilor clinice și favorizează complicațiile de tip hemoragic sau chiar perforație. Același lucru se poate întâmpla și persoanelor cu orice suferință digestivă, deoarece circa 1/3 dintre normali prezintă hiperaciditate gastrică. Accelerarea tranzitului intestinal se constată mai ales la marii consumatori de cafea, chiar și la cei ce folosesc cafea decofeinizată; aceștia pot avea 2-3 scaune pe zi, de consistență și aspect normale, ceea ce sugerează numai accelerarea tranzitului de digestie sau absorbție intestinală.

Întârzierea tranzitului intestinal este întâlnită la marii consumatori de ceai, care pot avea scaune spontan la 2-3 zile. În acest caz este vorba de taninul ceaiului care exercită asupra mucoasei intestinului subțire și a colonului acțiune astringentă.

Tulburările cardiovasculare sunt neînsemnate la doze moderate de cafeină și sunt destul de supărătoare la doze mari, fără a fi întotdeauna grave pentru bolnav. Modificările frecvenței cardiace sunt percepute, mai ales, la creșterea acesteia cu peste 20 contracții/minut. În doze mici cafeina produce bradicardie moderată, cu prelungirea duratei de umplere a ventriculului. La doze mari produce tahicardie, care, prin senzația de palpitații sau prin contracțiile cardiace mai puternice, crează senzația de disconfort. Una din cauzele cele mai frecvente ale aritmiei extrasistolice, în lipsa cauzelor organice cardiace (valvulare, etc.), este abuzul

de cafea (asociat sau nu cu abuzul de tutun), suprimarea cafelei ducând destul de repede la dispariția aritmiei.

Cercetările au evidențiat creșterea masei și volumului inimii după administrarea de cafeină, ceea ce atestă o importantă acțiune vasodilatatoare a acesteia.

O altă problemă, mult discutată în cazul consumului excesiv de cafea, este capacitatea aerogenă a cafeinei. La persoanele cu ateroscleroză coronariană, pe lângă posibilitatea accentuării procesului aterosclerotic, cafeina poate declanșa manifestări de insuficiență coronariană acută sau agravează manifestările preexistente.

Manifestările neuropsihice apar în condițiile administrării de doze mari și timp îndelungat de metilxantine și constau în exagerarea acțiunii excitante pe care substanța o exercită asupra diferitelor nivele ale sistemului nervos central. Apar manifestări care traduc exacerbarrea acțiunilor psihice ale cafeinei, marii consumatori de cafea sunt irascibili și prezintă o stare permanentă de anxietate, agitație psihomotorie, logoree. Uneori, aceștia prezintă cefalee la medicația antialgică obișnuită, imaginație bogată, ideație rapidă (nu totdeauna corectă), putând evolua până la delir. Stimularea puternică a funcțiilor senzoriale conduce la apariția senzațiilor de zgomote în urechi (acufene) și de scântei sau „muște zburătoare” în câmpul vizual (fosfene).

La conducătorii auto consumul exagerat de cafea poate fi periculos, deoarece stimularea senzorială nu permite aprecierea corectă a distanței, a vitezei de deplasare a celorlalte vehicule, ceea ce poate constitui o cauză de accidente la depășiri, la angajări în curbe.

Tulburările de somn sunt destul de frecvent întâlnite la persoanele care abuzează de cafea. Examenul obiectiv al cafeagiilor a pus în evidență hiperreflectivitate osteotendinoasă, care induce, pe lângă excitația scoarței, și stimularea măduvei spinării. După 1-2 săptămâni de la suprimarea consumului de cafea sau de băuturi cafeinizate, aceste tulburări neuropsihice pierd din intensitate și dispar, somnul se normalizează, iar persoanele respective își recapătă liniștea psihică.

Stimularea nervoasă centrală pe care o produce cafeina la copii este de intensitate mult superioară celei întâlnite la adult. Apare agitație psi-

homotorie, ceea ce îngreuează alimentația copilului și poate favoriza, prin mecanism stimulent cortical și medular, producerea acceselor convulsive, accident terapeutic destul de temut la această vârstă.

În acest sens, este bine să se aibă în vedere că și cacao conține pe lângă teobromină și cafeină: o ceașcă de cacao conține circa 50 mg cafeină, doză prea mare în raport cu greutatea corporală a unui copil. În plus, nu trebuie neglijat faptul că în cantități mari cacao împiedică absorbția intestinală a calciului cu apariția uneori a sindromului tetanic.

Tulburările respiratorii sunt întâlnite la cafegii și pot prezenta uneori o senzație de disconfort respirator. La doze mici și medii (100-200 mg) de cafeină, stimularea respiratorie este puțin evidentă. Senzația de disconfort respirator, împreună cu palpitațiile, irascibilitatea și tulburările de somn constituie cele mai frecvente manifestări clinice induse de cafeină, întâlnite, de regulă la marii consumatori de cafea.

Modificările urinare constituie, în majoritatea cazurilor, acțiuni dorite ale cafeinei, creșterea diurezei fiind realizată în special cu ajutorul bazelor xantinice.

Simptomatologia

Intoxicația acută. La ingerare de cafeină apar tulburări digestive (grețuri, vomă, diaree), tulburări hemoragice la ulceroși, tulburări cardiovasculare, tulburări respiratorii cu tahipnee, tulburări renale cu poliurie și tulburări vizuale (mioză, fotofobie, reducerea câmpului vizual). Intoxicația acută gravă cu cafeină este foarte rară, doza letală potențială fiind în jurul a 100 mg/kg.

Intoxicațiile mortale prin ingestie de cafeină sunt destul de rare, spre deosebire de intoxicațiile cu teofilină administrată i.v. rapid (aminofilină 500 mg).

În cazul intoxicațiilor cu teobromină apar frecvent: iritația mucoasei gastrice, palpitații și mai rar, simptome la nivelul SNC.

Intoxicația cu teofilină produce adesea grețuri, dureri epigastrice, stare de excitabilitate, contractii, uneori tenesme vezicale. Injectarea rapidă pe cale i.v. a teofilinei etilendiamină produce amețeli, polipnee, pierderea conștiinței și chiar exitus, cu fenomene de insuficiență circulatorie și respiratorie, și în final moartea.

În *intoxicația cronică* apar manifestări neuropsihice (tremurături ale mâinilor, crampe musculare, insomnie, cefalee, prurit, scăderea apetitului, halucinații), tulburări auditive și vizuale, tulburări cardiovasculare, digestive și renale. Oprirea bruscă a consumului de cafea determină un sindrom de abținere relativ benign, manifestat prin irascibilitate, neliniște, nervozitate, stare de letargie, dificultate de a lucra, cefalee, care se pot menține câteva zile. Abuzul de cafea este uneori cuplat cu abuzul de băuturi alcoolice și de medicamente din grupa hipnotice-sedative.

Tratamentul. În cazul intoxicațiilor acute cu derivați purinici nu există un antidot specific. În intoxicația prin ingestie se aplică spălătura gastrică care reprezintă măsura terapeutică cea mai sigură pentru îndepărtarea toxicului neabsorbit, prezent în stomac. Ea se efectuează cu suspensie de cărbune activat. Urmează provocare de vărsături. Metoda este contraindicată la cardiaci, la hipertensivi, în stări comatoase și la gravide; administrarea de purgativ salin – 30 g de sulfat de sodiu sau de magneziu dizolvate în 200 ml apă; administrarea de antidot universal, cu acțiune absorbantă, neutralizantă și de precipitare a toxicului.

Pentru grăbirea eliminării toxicului se aplică diureza osmotică ne-utră, iar în cazuri severe la copii se efectuează dializă peritoneală, iar la adult hemodializă sau hemoperfuzie.

În continuare se aplică un tratament simptomatic: administrarea derivaților barbiturici sau fenotiazinici (clorpromazină 0,25 g i.m.) pentru combaterea convulsiilor; tratamentul insuficienței circulatorii, a hipertermiei; administrarea glucozei 10% i. v. lent, pentru combaterea colapsului; reechilibrare hidroelectrolitică, folosind perfuzii; oxigenoterapie, la nevoie.

Pentru prevenirea accidentelor la injectarea de aminofilină se testează inițial sensibilitatea pacientului la acest medicament.

În cazul intoxicațiilor cronice se întrerupe consumul de cafea sau se va folosi cafeaua decofeinizată.

2.5.11. Anticonvulsivante (antiepileptice)

- barbiturice (fenobarbital);
- pirimidindione (primidonă);
- hidantoine (fenitoină).
- oxazolidindione (trimetadionă);
- succinimide (etosuximidă, mesuximidă, morsuximidă);
- acilmele (fenacemid);
- iminostilbeni (carbamazepină);
- benzodiazepine (diazepam, clonazepam);
- acizi carboxilici cu catenă ramificată (acid valproic);
- antiepileptice recente (lamotrigină, felbamatul, stiripentol, flunarizin etc.).

Etiologia intoxicațiilor. Medicamentele anticonvulsivante prezintă implicații toxicologice prin: intoxicații acute accidentale (rare), voluntare (tentativă de sinucidere) și o serie de efecte adverse.

PIRIMIDINDIONE

Toxicocinetica. Administrată oral, primidona se absoarbe în proporție de 92%, realizând concentrația plasmatică maximă după circa 4 ore. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatică - 19% sau mai puțin. Trece repede în creier. Este metabolizată aproape în totalitate, formând doi metaboliți: feniletilmalonamida (PEMA), ceva mai puțin activă, și fenobarbitalul, mai activ biologic. Prin urină se elimină circa 5-10% sub formă neschimbată, 50-70% ca feniletilmalonamidă și 15-20% ca fenobarbital și metaboliți ai acestuia.

Toxicodinamia. *Primidona* este folosită în formele de mare rău epileptic și epilepsie psihomotorie. Prezintă acțiune toxică la nivel digestiv, hepatic și renal. Doza letală este aproximativ de 5 g.

Reacțiile adverse. Se aseamănă cu ale fenobarbitalului. Dacă tratamentul se începe cu doze relativ mari - 250 mg - bolnavul prezintă sedare marcantă, somnolență, amețeli, ataxie, greață, vomă. Aceste fenomene pot fi evitate prin folosirea inițială de doze mici. Ocazional survin erupții maculopapuloase, mai frecvente la începutul tratamentului. Au fost semnalate tulburări mintale, posibil cu caracter psihotic (delir

paranoid, depresie), leucopenie, limfadenopatie. Ca și în cazul fenobarbitalului, administrarea prelungită de primidonă poate cauza osteomalacie sau anemie megaloblastică, iar folosirea în timpul sarcinii poate determina hemoragii la nou-născuți.

Primidona este un inductor enzimatic. Ea poate scădea eficacitatea unor medicamente, precum anticoagulantele, asociațiile estroprogestative, cărora le grăbește metabolizarea.

HIDANTOINE

Toxicocinetica. Pătrund în organism pe cale orală, se absorb relativ lent din tractul gastrointestinal, cu excepția metoinei. Se leagă în proporție de circa 90% de proteinele plasmatică. În organism realizează un circuit enterohepatic, ceea ce explică perioada lungă de latență (de 10-14 zile) de la începerea tratamentului și până la manifestarea acțiunii anticonvulsivante. *Biotransformarea* se realizează prin intermediul microzomilor hepatici, realizându-se: oxidarea nucleului aromatic. *Eliminarea* se efectuează pe cale renală în stare neschimbată sau ca metaboliți conjugați. Procesul de biotransformare al hidantoinelor este influențat de efectul inductor al fenobarbitalului.

Toxicodinamia. *Fenitoina* prezintă acțiune anticonvulsivantă fără a produce deprimare generală la nivelul SNC; crește pragul excitabilității cortexului motor. Scade neurotransmisia și potențează inhibiția mediată prin GABA. Blochează canalele de sodiu. Deprimă secreția gastrică și intestinală. În intoxicația acută, acțiunea toxică se manifestă prin deprimarea SNC. Produce efecte iritante puternice la nivelul tubului digestiv, o ușoară hepatotoxicitate, prezintă neurotoxicitate și nefrotoxicitate. Doza letală la adult este de 5 g.

Reacțiile adverse. Hidantoinenele determină *reacții adverse* la 15% dintre pacienți. Fenitoina poate produce reacții adverse dependente de doză caracterizate prin:

- *tulburări neuropsihice:* ataxie, diplopie, vertije, tulburări vizuale, stare confuză, nevrite periferice, ataxie cerebeloasă ireversibilă (la bătrâni);
- *tulburări digestive:* anorexie, grețuri, vărsături (ca urmare a reacției alcaline a medicamentului, parțial a efectului iritant propriu struc-

turii fenilhidantoinice). Un efect aparte este manifestarea gingivală cu hemoragii, gingivite, deseori gingivită hipertrofică, mai frecventă la copii și adolescenți;

- *manifestări cutanate* – de la simple erupții până la dermatită exfoliativă și eritem hemoragic multiform induse prin mecanism alergic. Hirsutismul și tumefierea feții (prin retenție interstițială de lichid) se produce prin mecanism endocrin și anume prin stimularea de către hidantoine a zonelor corticosuprenale producătoare de hormoni androgeni și mineralocorticoizi;
- *tulburări hematologice*. Interesează seria roșie și se manifestă prin anemii de diferite tipuri, megaloblastie (prin alterarea sintezei acizilor nucleici ca și interferare cu acidul folic), hemolitic (acțiune directă asupra hematiilor), hipogenerativ (acțiunea directă asupra măduvei); în seria albă se descriu leucopenii prin agranulocitoză și eozinofilia prin mecanism alergic;
- *tulburările renale* sunt neînsemnate, iar cele *hepatice* au loc prin mecanism alergic.

În tratament îndelungat fenitoina poate provoca *fenomene de hipovitaminoză* în urma creșterii metabolizării unor factori vitaminiți, prin inducție enzimatică. Se poate dezvolta osteoporoză și osteomalacie. Administrată în ultimele luni de sarcină, fenitoina poate determina hemoragii la nou-născut prin hipoprotrombinemie.

Gravidele tratate cu hidantoine pot da naștere la copii cu malformații. S-a constatat că malformațiile congenitale sunt de 2-3 ori mai frecvente la descendenții mamelor epileptice tratate cu anticonvulsivante în primele luni ale sarcinii decât la populația generală. Întrucât peste 90% din mamele epileptice tratate nasc copii normali, epilepsia însăși constituind un risc pentru făt, medicația antiepileptică nu trebuie, în general, întreruptă în cursul sarcinii dacă este indispensabilă pentru prevenirea crizelor.

Interacțiunile cu alte medicamente sunt numeroase ca urmare a proprietăților inductoare enzimatică.

IMINOSTILBENI

Toxicocinetica. Carbamazepina pătrunde în organism pe cale orală. Se absoarbe bine (70%) la nivel gastrointestinal, prezentând variații individuale. Circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 70-80% și se distribuie la nivelul creierului și lichidului cefalorahidian. *Biotransformarea* are loc la nivelul ficatului, în totalitate, cu formarea unui epoxid activ care se elimină ca glucuronoconjugat. Metabolizarea poate fi accelerată prin asocierea carbamazepinei cu alte anticonvulsivante inductoare enzimatică. *Eliminarea* se face pe cale renală sub formă de metaboliți: iminostilben, epoxid.

Toxicodinamia. Carbamazepina produce efecte pozitive în 70% din cazurile de „mare rău” epileptic, care nu răspund la alte anticonvulsivante. Prezintă eficacitate în nevralgia de trigemen, în epilepsia psihomotorie și temporală. Prezintă o toxicitate mai mare decât fenobarbitalul și fenitoina.

Reacțiile adverse:

tulburări neuropsihice: amețeli, diplopie, ataxie, tulburări mintale;

tulburări digestive: iritație gastrică, uscăciunea gurii ca urmare a acțiunii anticolinergice;

reacții idiosincrazice cu: erupții cutanate eritematoase; discrzii sanguine, trombocitopenie, agranulocitoză; anemie aplastică (mai ales la bătrâni), disfuncție hepatică, uneori cu icter.

Carbamazepina este un inductor enzimatic care poate accelera metabolismul vitaminelor D și K. Tratatamentul prelungit cu doze mari poate cauza osteoporoză și osteomalacie, anemie megaloblastică, hemoragii.

Rar se dezvoltă și astfel de reacții adverse ca hiponatriemie, hipertensiune arterială, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă, colaps, sindrom lupoid, dermatită exfoliativă.

ACIDUL VALPROIC

Toxicocinetica. Acidul valproic se absoarbe practic în întregime și realizează concentrația plasmatică maximă la 1-3 ore de la administrarea orală. Circa 93%, uneori mai puțin, se leagă de proteinele plasmatică. Forma liberă se distribuie repede în creier. Este metabolizat aproape

complet prin beta și omega-oxidare, urmate de conjugare și, în măsură mai mică, prin conjugare directă. Metaboliții sunt inactivi. Timpul de înjumătățire mediu este de 14 ore.

Toxicodinamia. Efectul anticonvulsivant este atribuit blocării canalelor sodiului și, posibil, creșterii conductanței pentru potasiu, având drept consecință stabilizarea și hiperpolarizarea membranelor. Concentrațiile mari de acid valproic provoacă creșterea cantității de GABA în creier.

Reacțiile adverse. La începutul tratamentului acidul valproic poate provoca un șir de *reacții adverse*: greață, vomă și epigastralgi. Ocazional pot apărea tremor, pierderea temporară a părului, creștere ponderală. Uneori crește nivelul fosfatazelor alcaline și a transaminazelor serice. Au fost semnalate și efecte adverse grave: hepatită, chiar necroză hepatică acută, pancreatită, trombocitopenie, hipofibrinogenemie, apariția bruscă a unei stări de stupeoare și comă – fenomene care au caracter idiosincrazic. Utilizarea valproatului în timpul sarcinii impune multă prudență chiar și la folosirea de doze mici, deoarece au fost semnalate malformații de coloană vertebrală, cardiovasculare, orofaringiene și digitale.

LAMOTRIGINA

Toxicocinetica. Preparatul se absoarbe rapid și complet în intestine, atingând o concentrație plasmatică maximă la 2,5 ore după administrare pe cale orală. Circulă legat de proteinele plasmatică în proporție de 55%. Timpul de înjumătățire este de 29 ore.

Toxicodinamia. Acest medicament este fundamental diferit de agenții antiepileptici convenționali. Glutamatul este un neurotransmițător excitator major, care joacă un rol cheie în generarea crizelor epileptice. Lamotrigina inhibă eliberarea presinaptică excesivă de glutamat, contribuind astfel la păstrarea echilibrului neuronal fiziologic.

Reacțiile adverse. Cea mai comună dintre *reacțiile adverse* este rash-ul întâlnit la aproximativ 3% dintre pacienții tratați. Se mai pot înregistra: sedare, ataxie, diplopie, greață și vărsături.

Simptomatologia. *Intoxicațiile acute* cu medicamente anticonvulsivante sunt o excepție, producându-se accidental sau voluntar (în ten-

tativa de sinucidere). Semnele clinice se manifestă diferit, după tipul de anticonvulsivante:

- *fenilhidantoinile* induc iritație digestivă, uneori hemoragii, confuzie, halucinații, tulburări grave de conducere miocardică;
- *oxazolidindionele* generează cefalee, confuzie, comă cu tulburări respiratorii;
- *succinimidele* au toxicitate acută slabă;
- *primidona* prezintă un tablou clinic asemănător celui din intoxicația cu fenobarbital;
- *ureidele* provoacă iritație digestivă cu vomismente, stare ebrioașă, disfazie; la absorbție masivă survine comă cu insuficiență circulatorie, faze de agitație, hipotermie; unii derivați dau acidoză metabolică.

Tratamentul. Inițial se evaluează funcția respiratorie, se aplică oxigenoterapie, eventual intubație și ventilație asistată. Se administrează glucoză, soluție Ringer lactat, naloxon și tiamină. Spălătură gastrică cu apă, suspensie de cărbune activat sau permanganat de potasiu 1/5000, sau administrare per os, urmată de provocare de vărsături, apoi administrare de purgative osmotice. Acest tratament va fi aplicat numai la intoxicații în stare de veghe sau somnolență ușoară; dacă intoxicatul se află în comă, va fi supravegheat cu atenție și vor fi aplicate măsurile terapeutice necesare (intubație, oxigenoterapie, îndepărtarea secrețiilor).

Tratamentul simptomatic constă în reanimare cardiovasculară, perfuzii și amine vasopresoare; reechilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică. Dacă funcția renală nu este alterată se administrează: soluție de glucoză de 10% sau ser fiziologic; soluție de bicarbonat de sodiu de 4% i.v.

2.5.12. Antiparkinsoniene

Antiparkinsonienele sunt substanțe naturale sau de sinteză și se clasifică în:

- *dopaminergice* (levodopa, nacom, medopar);
- *agoniști dopaminergici* (bromocriptină, amantadină, silegilină, apomorfina);
- *anticolinergice* (romparkin, atropină, scopolamină).

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale acestor derivați rezidă în special în reacțiile adverse pe care le produc și accidente terapeutice în caz de supradozare.

Toxicocinetica. Levodopa administrată oral se absoarbe parțial din stomac și intestine (20-30% din cantitatea administrată). Se metabolizează prin decarboxilare la nivelul ficatului sub acțiunea dopa-decarboxilazei, reacție favorizată de piridoxină. Dopamina activă formată este metabolizată sub acțiunea monoaminoxidazei și catecol-o-metil-transferazei. Principalii derivați sunt eliminați prin urină. Aproximativ 1% din doza ingerată ajunge la nivelul creierului unde se transformă în dopamină responsabilă de efectul antiparkinsonian.

Toxicodinamia. Levodopa este cel mai eficient antiparkinsonian actualmente disponibil, realizând efecte bune la 50-80% din bolnavi.

Reacțiile adverse. *Tulburările digestive* sunt printre primele efecte nedorite. Apar în 50-80% din cazuri, constând în anorexie, disconfort epigastric, grețuri, vărsături.

Manifestările cardiovasculare cele mai importante sunt: hipotensiune, în special ortostatică, tahicardie și aritmie extrasistolice. Accidentele cardiovasculare sunt rezultatul acțiunii asupra metabolismului a mediatorilor chimici simpatici. În cazul în care predomină acțiunea inhibitoare asupra decarboxilazei ca manifestare clinică dominantă apare hipotensiunea ortostatică, iar când această acțiune este minimă – tahicardie și/sau aritmie extrasistolice.

Manifestările neuropsihice sunt reprezentate de insomnie, halucinații nocturne, stări confuzionale și sindroame hipomaniacale. Insomniile sunt frecvente la începutul tratamentului, producerea lor fiind corelată cu creșterea concentrației de epinefrină, pe care o realizează administrarea de levodopa în doze mari.

Stările confuzionale, halucinațiile nocturne, sindroamele hipomaniacale par să fie corelate cu excesul de 5-hidroxitriptamină (serotonina). Aceste reacții sunt însoțite uneori de agresivitate sexuală.

Manifestările neurologice sunt cele mai grave accidente terapeutice pe care le produce levodopa și constau în tulburări ale mișcărilor voluntare și involuntare. Frecvența tulburărilor motorii este de circa

50% în primele luni de tratament, ajungând la 80% în tratamentul îndelungat.

Manifestările hematologice apar rar, dar sunt destul de grave, interesând seriile albă și roșie. Leucopenia și agranulocitoza se produc prin mecanism de tip toxic, levodopa exercitând o acțiune toxică asupra elementelor serice granulocitare.

Tulburările funcționale hepatice apar în cursul tratamentelor de lungă durată și constau în: hiperbilirubinemie, creșterea activității fosfatazei alcaline și a transaminazelor.

Modificările funcționale renale au fost semnalate la 6-8 luni de la instituirea terapiei cu levodopa. Ele nu au exprimare clinică, fiind depistate ca și tulburările funcționale hepatice cu ocazia efectuării examenelor de urină. Astfel, s-au constatat glucozurie, albuminurie și acetonurie.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* prin supradozare se caracterizează prin mișcări involuntare, confuzie, insomnie, aritmii cardiace, hipotensiune, greață, vomă.

Tratamentul. În intoxicații prin supradozare se efectuează spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ, monitorizarea respirației și a funcției cardiace, administrare de neuroleptice.

2.6. INTOXICAȚIILE CU ANALGEZICE OPIACEE

ALCALOIZI NATURALI DIN OPIU. Opiul rezultă din evaporarea latexului extras din *Papaver somniferum*, familia *Papaveraceae*. Opiul conține în proporție de 10-20% aproximativ 20 de alcaloizi sub formă de săruri ale acizilor sulfuric și lactic. Interes farmacologic și toxicologic prezintă numai șase dintre alcaloizi, și anume: morfina, codeina, tebaina, papaverina, narcotina și narceina.

PRODUȘI DE SEMISINTEZĂ: etilmorfina (dionina), hidromorfona, diamorfina (heroina), nalorfina.

PRODUȘI DE SINTEZĂ. Producții de sinteză sunt rezultatul încercărilor de a obține, prin sinteză totală, medicamente cu aceleași proprietăți farmacologice, dar cu reacții adverse, în special toxicogene, cât mai

reduse. Succedaneele morfinei folosite în prezent cuprind doar unele elemente din structura complexă a morfinei, suficiente pentru a asigura acțiune analgezică de tip morfinic. Cele mai utilizate succedanee ale morfinei sunt: petidina (*mepetidina*), dextromoramida (*palfium, pirolamidol*), metadona (*phenadon*), pentazocina (*fortral*)

Etiologia intoxicațiilor. Analgezicele opioide pot genera: intoxicații acute, intoxicații cronice și reacții adverse.

Intoxicațiile acute cu opiu, morfină, succedante pot fi de natură:

accidentală: terapeutică *prin supradozare*;

accidentală *prin confuzie de medicamente sau ingerare ca sedativ de către copii mici*, deosebit de sensibili la opiacee. La toxicomani, *prin autoadministrare din eroare* a unei supradoze, și *voluntară* - tentative de sinucidere, în prezent sunt mai rare.

Intoxicațiile cronice (toxicomania la derivații opioizi) se produc prin inhalarea fumului de opiu (fumat și prizat) sau ingerare (opiofagie).

Toxicocinetica. Analgezicele narcotice pot pătrunde în organism pe toate căile: *respiratorie* (prin fumat, prizat); *gastrointestinală* (ingerat, mestecat, supozitoare); *parenterală* (s. c., i. m., i. v.). În general, absorbția este rapidă din țesutul subcutanat și relativ lentă din tractul gastrointestinal. Din circulație trec repede în țesuturile parenchimotoase - rinichi, ficat, plămâni, splină, de asemenea în mușchii scheletici.

Deși sistemul nervos este sediul principal al acțiunii lor, la acest nivel nu se găsesc concentrații mari de analgezice opiacee. Trec prin bariera fetoplacentară. Heroina străbate mai ușor bariera hematoencefalică, deoarece este mai liposolubilă.

DERIVAȚI NATURALI

Morfina, principalul alcaloid din opiu, este ușor absorbită pe toate căile (oral, rectal, parenteral, pulmonar). Se distribuie în tot organismul, mai mult în rinichi și ficat. *Biotransformarea* este intensă la primul pasaj hepatic. Suferă modificări la nivelul ficatului, măduvei osoase, sistemului nervos și rinichilor, unde se fixează rezultând metaboliți.

Morfina difundează în toate țesuturile și traversează bariera placentară, intrând în circulația fetală. *Eliminarea* este predominant renală

(90% sub formă de metaboliți, 10% neschimbată). Secundar se poate elimina prin fecale (10%), salivă, bilă (30 %) și lapte. Timpul de înjumătățire este de 2 – 4 ore.

Codeina este puțin metabolizată în organism, în special la nivelul ficatului prin demetilare, cu formare de morfină, și prin N-demetilare, cu formare de norcodeină, produs activ.

DERIVAȚI DE SEMISINTEZĂ

Etilmorfină se metabolizează prin dezetilare, trecând în morfină, după care urmează calea de biotransformare a acesteia.

Heroina se metabolizează inițial repede, sub acțiunea esterazei sanguine, tributirazei, în 6-monoacetilmorfină, apoi lent trece în morfină și mici cantități de normorfină. Toți metaboliții, ca și heroina liberă, sunt eliminați pe cale renală.

Hidromorfonă se excretă în cea mai mare parte sub formă de glucuroconjugată, care se regăsește în urină și mici cantități de hidromorfonă liberă, hidromorfol conjugat și liber.

Nalorfina pătrunde în organism pe cale orală și parenterală, se absoarbe repede după injectarea subcutanată sau intramusculară. Se elimină pe cale renală sub formă conjugată.

DERIVAȚI DE SINTEZĂ

Petidina se absoarbe repede după administrare parenterală (15 minute) sau orală din tractul gastrointestinal (20-60 minute). Se localizează mai ales în plămâni, ficat și rinichi, nivelul concentrației sanguine scăzând repede. Se *metabolizează* rapid la nivelul ficatului, în proporție de 90%, prin dezetilare, N-demetilare, glucuroconjugare. Petidina nemodificată (10%) și sub formă de metaboliți se elimină pe cale renală. Petidina traversează bariera placentară.

Metadona (*sintalgon*) este absorbită complet și repede din locul injecției, efectele apărând după 15 minute, iar la administrare per os în circa 45 minute. Circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 85%. După trecerea în circulația generală, cantități mari se găsesc în mușchi, inimă, bilă, creier. Ficatul constituie sediul principal al degradării meta-

bolice, fiind metabolizantă în mono- și di-N-demetilată. Produce efect sedativ puternic când este administrată treptat, deoarece se acumulează, excreția fiind lentă, spre deosebire de morfină. Numai 10% din substanța administrată se elimină nemodificată prin fecale sau urină. Străbate ușor bariera placentară. Timpul de înjumătățire este cuprins între 10-80 ore.

Fentanilul, după administrarea parenterală, acționează imediat. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 70%. Se metabolizează repede, eliminându-se urinar.

Pentazocina se absoarbe bine după administrarea pe cale orală, se biotransformă intens la primul pasaj hepatic. Vârful plasmatic este atins la 1-3 ore de la administrarea orală și peste 15-60 minute de la administrarea intramusculară. Este intens metabolizată. Eliminarea se realizează renal în proporție de 10% în stare nemodificată. Timpul de înjumătățire este de 2-3 ore. Pentazocina traversează placenta și bariera hematoencefalică.

Toxicodinamia. Analgezicele opioide acționează la nivelul talamusului și scoarței cerebrale. Prezintă acțiune analgezică în toate tipurile de durere (somatică, viscerală). Ridică pragul de percepție a durerii și influențează reacția de durere, diminuând sau înlăturând tulburările psihice care o însoțesc (anxietatea, tensiunea psihică, indispoziția), cele vegetative și somatice, modificând reacția subiectului față de durere. La nivel celular, opioidele se leagă de receptorii opioizi, mimând efectele neuropeptidelor endogene. Analgezia se datorează interacțiunii cu receptori specifici, numiți „receptori morfinici”, care sunt receptori naturali ai unor substanțe endogene, numite „*morfîn-like*” sau endorfine.

DERIVAȚI NATURALI

Morfina, cel mai important și mai toxic dintre alcaloizii opiului, în intoxicația acută, exercită acțiune asupra întregului ax cerebrospinal, acționând diferențiat și producând deprimarea zonelor superioare și excitarea celor inferioare. Deprimarea de la nivelul creierului se produce prin analgezie (doze terapeutice) și narcoză (doze toxice). Mecanismul analgeziei cuprinde: creșterea pragului de percepție a durerii, modificarea reacției psihice a subiectului față de durere (anxietate, panică, euforie), favoriza-

rea instalării somnului. Acționând selectiv asupra senzației dureroase, morfina nu influențează alte senzații (olfactive, auditive, tactile).

La nivelul bulbului induce concomitent deprimarea unor centri (respirator, tusigen), și stimularea altora (al vomei, în special la doze mici), contractă sfincterul Oddi, determină mioza, crește presiunea lichidului cefalorahidian, stimulează histaminoeliberarea. *La nivelul măduvei* exercită acțiune stimulatorie care depinde de acțiunea sa cerebrală.

Acțiunea toxică a morfinei este potențată de substanțele care deprimă puternic centrul respirator. Repetarea administrării dozelor terapeutice de morfină produce diminuarea efectelor euforizante. Menținerea acestora impune creșterea dozelor, ceea ce crește toleranța. Morfina produce dependență psihică și fizică puternică. Copiii și persoanele în vârstă, precum și cele cu afecțiuni respiratorii și hepatice, prezintă o sensibilitate crescută. Doza letală la adult este de 0,2-0,4 g la administrare pe cale orală și de 0,1 g la administrare parenterală.

Codeina prezintă acțiune analgezică destul de redusă, însă acțiunea asupra sistemului nervos central este puternică. Efectele toxice sunt asemănătoare cu ale morfinei, spre deosebire de cel convulsivant care este pronunțat, iar constipant mai slab. Inhibă reflexul de tuse. Dozele mari tind să stimuleze trunchiul cerebral. Supradozarea produce vărsături. Codeina nu se administrează la copii până la 3 ani. Doza letală este de minimum 0,8 g.

DERIVAȚI DE SEMISINTEZĂ

Etilmorfina acționează ca analgezic intermediar între morfină și codeină. Are și proprietăți de analgezic local și de sedativ al tusei, superior codeinei. Este mai toxică decât codeina.

Heroina are un efect analgezic mai redus decât morfina, dar care se instalează mai rapid. Pentru heroină este caracteristic un efect euforizant superior morfinei, mult apreciat de heroinomani. Produce degenerență gravă hepatică sau miocardică, atrofii testiculare sau proliferări gliale accentuate. Sindromul de abinență este deosebit de grav.

Nalorfina este antagonistul fiziologic al analgezicelor opiacee. În intoxicațiile acute cu acestea nalorfina contribuie la combaterea depresiei respiratorii și la înlăturarea stării comatoase. Preparatul nu anihii-

lează efectele analgezice și narcotice ale opiaceelor. Nu este indicată în combaterea deprimării respiratorii determinată de alte deprimante ale sistemului nervos central (alcool, barbiturice). Nalorfina este ea însăși un analgezic, dar nu sedativ. La doze mari poate induce deprimare respiratorie gravă, mioză, scăderea temperaturii corporale.

DERIVAȚI DE SINTEZĂ

Petidina administrată intravenos deprimă intens respirația; prezintă efect pupilar de midriază. Mai slab decât morfina crește tonusul și diminuează peristaltismul intestinului subțire. Contractă sfincterul Oddi și crește presiunea în vezicula biliară. Trebuie utilizată cu multă prudență sau chiar evitată în toate cazurile în care morfina este contraindicată.

Metadona produce un spasm al căilor biliare, deprimă centrul tusei; scade secrețiile digestive, stimulează măduva spinării, produce hiperglicemie, hipotermie și efect antidiuretic.

Fentanilul este un analgezic de zece ori mai activ decât morfina. Deprimă centrul respirator. Are efect sedativ care durează 20 minute. Crește tonusul vagal (produce hipertensiune arterială, bradicardie, creșterea peristaltismului intestinal). Acțiunile sunt antagonizate de atropină.

Pentazocina ca analgezic este de 2-3 ori mai slabă decât morfina; mai puțin deprimă respirația, prezintă efect antagonizant slab față de amfetamină, cafeină, neinfluențat de nikitamidă. Acțiunea se manifestă slab și la nou-născuți ai căror mame au luat pentazocină în timpul travaliului. Tranzitul digestiv este diminuat, acțiunea spastică este relativ slabă, presiunea intrabiliară crește puțin. La doze peste 2 mg/kg crește presiunea arterială și produce tahicardie prin eliberare de catecolamine. Reduce moderat fluxul plasmatic renal, contractă puțin sfincterul Oddi.

Reacțiile adverse se produc la nivelul diferitelor organe și sisteme.

Tulburările digestive sunt comune și se caracterizează prin: senzație de sete, consecința scăderii secreției salivare; grețuri și vărsături, determinate fie de spasmul piloric, fie prin stimularea centrului bulbar al vomiei; întârzierea tranzitului intestinal, prin hipertonie musculară; colici biliare, prin creșterea presiunii în canalele biliare. *Succedantele* morfinei induc tulburări digestive asemănătoare, dar de intensitate mai mică.

Tulburări respiratorii. Morfina produce deprimare respiratorie atât la doze terapeutice, cât și toxice; dispnee cu accidente grave de astm și bronșită cronică. Petidina și metadona inhibă respirația doar la doze toxice; petidina reduce secreția bronșică.

Tulburări neuropsihice: cefalee, tremurături ale membrilor, incoordonare motorie, degradarea personalității, acte antisociale. Petidina în doze mici determină euforie și excitație centrală cu anxietate, dezorientare, hiperexcitabilitate, la doze mari halucinații.

Tulburări cardiovasculare: hipotensiune și vasodilatație, lipotimie și colaps. Metadona modifică frecvența cardiacă.

Tulburări oculare: mioză și scăderea tensiunii intraoculare; midriază și tulburări de vedere (excepțional); petidina inhibă reflexul cornean și scade acuitatea vizuală.

Manifestări cutanate: hipersudorație, prin vasodilatație periferică; erupții cutanate.

Tulburări urinare: dificultate de micțiune și chiar retenție de urină.

Tulburări uterine: creșterea frecvenței și intensității contracțiilor.

Obișnuință, toxicomanie, sindrom de abinență. *Toxicomania* sau *adicția* este starea de intoxicare periodică sau cronică determinată de consumarea repetată a unui drog natural sau sintetic. Se dezvoltă dorința de neînvinș sau necesitatea de a continua consumul drogului și de a-l procura prin toate mijloacele; tendința de a mări progresiv dozele; dependența de ordin psihic și fizic față de efectele drogului cu apariția sindromului de abinență la suprimarea lui; efecte nocive asupra individului și societății.

Obișnuința este starea rezultată din consumul repetat al unui drog. Apare dorința (dar nu obligația) de a lua drogul pentru o stare de bună dispoziție provocată, de a mări dozele, o dependență psihică față de efectele drogului, fără dependență fizică și lipsa sindromului de abinență; dacă există un efect nociv, acesta afectează numai individul.

Treptat organismul se obișnuiește cu doze tot mai mari de drog, adică sensibilitatea la drog scade, astfel încât dozele trebuie mereu mărite pentru a produce aceleași efecte.

Scăderea sensibilității organismului nu este aceeași pentru toate efectele toxicului: efectul analgezic și stupefiant scade, iar acțiunea asupra intestinului și irisului se mențin.

Obişnuința la toxic (toleranța) este valabilă doar pentru unii centri ai organismului, în mecanismul ei nefiind implicate nici reducerea abstenenței, nici accelerarea excreției. În 1964 s-a introdus termenul de *dependență psihică și fizică*, fiind elementul comun diferitelor feluri de abuz.

Dependența se definește ca stare rezultată din absorbția periodică sau continuă a unui drog. Orice substanță care poate da naștere la dependență, se numește drog.

Ulterior s-a introdus termenul de *farmacodependență* (toxicomanie medicamentoasă). *Organizația Mondială a Sănătății* (din 1974) definește *farmacodependența* ca stare psihică și uneori fizică apărută în urma interacțiunii organismului cu un medicament. În ultimul timp se semnalează trecerea treptată de la „*toxicomania majoră*” (toxicomania la stupefiante) la „*toxicomania minoră*” indusă în special de medicamente (barbiturice, tranchilizante, cafeină).

Un alt pericol îl constituie asocierea de droguri sau asocierea de drog și alcool, ajungându-se la „*politoxicomanie*” cu suprapunerea și intricarea efectelor toxice. De asemenea se practică trecerea de la un drog la altul, apoi revenirea la cel dintâi, realizându-se „*toxicomania încrucișată*”.

Se consideră că devin dependenți subiecții cu tulburări de personalitate (nevrotici, psihopați). Timpul necesar instalării dependenței este în funcție de gradul de deprimare a sistemului nervos central, indusă de drog.

Folosirea repetată a morfinei provoacă dependență caracteristică, numită *morfinomanie*. Dependența psihică este favorizată de efectul euforizant și de terenul psihic al bolnavului. Aceasta dă naștere unui comportament dominat de preocuparea de a procura toxicul, pentru care toxicomanii pot produce acte antisociale. Toleranța și dependența fizică se dezvoltă repede, la câteva zile, când se injectează doze terapeutice mari la intervale de 4-6 ore, și la câteva săptămâni când se injectează două doze pe zi. Morfinomanii pot ajunge să suporte doze de 100-500 ori mai mari decât cele terapeutice. Ei prezintă constipație, anorexie, mioză, hiperlactacidemie, anemie ușoară. În fazele mai avansate apare incoordonarea motorie și cașexie, scăderea rezistenței; tulburări psihice cu scăderea funcțiilor intelectuale, instabilitate, melancolie, anxietate, neîncredere. Dependența constrânge la folosirea în continuare a morfi-

nei pentru a evita sindromul de abstenență Acesta poate apărea după 10 ore de la ultima administrare și se manifestă prin tulburări de intensitate crescândă în primele 2-3 zile, apoi scade până în 6-10.

Sindromul de abstenență are patru faze:

- 1) *ușoară* (cu neliniște, căscături, senzație de frig, hipersalivație, lăcrimare, rinoree, obstrucție nazală);
- 2) *moderată* (nervozitate, tremor, midriază, anorexie, vomă, diaree);
- 3) *marcată* (hipertermie, polipnee, hipertensiune arterială, insomnie);
- 4) *severă* (colici abdominale, refuzul alimentelor, apei, vomă, diaree).

Sindromul este maxim la 48-72 ore de la administrare, se atenuază treptat și dispare în decurs de 7-10 zile, în timp ce simptomele minore, de natură psihică și vegetativă, pot persista timp de luni sau ani.

Simptomatologia. Tabloul clinic depinde de apartenența de grup a preparatului. În caz de intoxicație cu agonști se dezvoltă sindromul colinergic cu mioză, hiperhidroză, depresie respiratorie, scăderea motorică intestinală ca rezultat al stimulării μ -receptorilor. Ca urmare a stimulării acestor receptori se dezvoltă, de asemenea, analgezia și euforia. În intoxicația cu preparate agonist-antagoniste, care interacționează cu k -receptorii, mioza și inhibiția respiratorie este mai puțin pronunțată ca în cazul agonștilor. Administrarea acestor preparate, de asemenea, provoacă analgezie, disforie. În intoxicația cu preparate care interacționează cu delta-receptorii (antagoniștii receptorilor opioizi) se observă analgezie și excitabilitate.

Intoxicația acută se caracterizează prin următoarele etape:

- *etapa euforică*: senzația de căldură, bună dispoziție exagerată;
- *etapa de excitație*: agitație psihomotorie, prurit tegumentar (localizat în special la nas, „prurit morfinc”), bradicardie, tuse, vărsături;
- *etapa de deprimare*: oboseală, somnolență.

La doze mari se instalează simptome caracteristice: mioză foarte pronunțată (midriaza este posibilă în hipoxia avansată); comă cu abolirea reflexelor și facies palid; depresie respiratorie cu cianoză și hipotensiune când poate surveni moartea. Se mai observă retenție de urină și de fecale, hipotermie, tresăriri musculare.

În cazul derivaților morfinei se produc aceleași fenomene, cu unele deosebiri. Astfel la heroină apare bradipnee și pareza membrelor inferioare; la codeină și petidină – convulsii și delir. Se produce inhibiția intensă a sistemului nervos central până la comă profundă (la copii poate fi precedată de convulsii). Pupila este punctiformă. Tensiunea arterială este moderat scăzută. Apare tahicardie și o respirație Cheyne-Stokes, hipotonie musculară. Pielea devine rece, palidă sau cianotică, diureză scăzută. Exitusul survine în 3 -12 ore prin paralizia centrului respirator.

Intoxicația cronică se desfășoară în patru etape:

- *etapa de echilibru euforic* cu senzație de bună dispoziție; hiperactivitatea facultăților psihice, fotofobie, hiperacuzie, oboseală;
- *etapa de discordanță* cu anxietate dominată de teama de a nu-și putea procura drogul;
- *etapa de stare* cu: tulburări fizice (facies palid, privire fixă cu mioză, mers ezitant, anorexie), tulburări psihice (pierderea treptată a voinței, memoriei, afectivității, agresivitate, anxietate), intoxicatul nu se mai poate dispensa de drog;
- *etapa de declin* cu: cașexie și depresiune psihică gravă cu pierderea simțului moral – „*anestezie morală*”.

Efectele nalorfinei la persoana cu narcomanie activă pentru morfină se deosebesc de efectele produse la un om normal. În 30 minute după administrarea s.c. a 15 mg nalorfină, narcomanul manifestă: transpirație, midriază, tahipnee, neliniște. Ulterior apar oftatul, rinoree, „*piele de gâscă*”. Nalorfina produce, de asemenea, sindroame tipice de abinență la narcomanie pentru metadonă, meperidină și heroină.

Depășirea dozelor normale de *meperidină* se caracterizează prin pierderea coordonării mișcărilor, tremurături și mișcări convulsive. Efectele toxice sunt asemănătoare cu cele din intoxicația prin scopolamină și atropină, având caractere comune: midriază pronunțată, dezorientare, halucinații, tahicardie, uscăciunea gurii, tulburări de gust și olfactive.

Pentazocina crește presiunea lichidului cefalorahidian cu deprimare respiratorie. Tranzitul digestiv este întârziat, acțiunea spastică este relativ slabă, iar presiunea intrabiliară crește puțin. Deoarece provoacă iritație locală și scleroză, nu se administrează s.c.

Tratamentul. *Tratamentul intoxicației acute* cu morfină și derivații ei constă în epurare gastrică urmată de administrare de purgativ salin. În cazul ingerării, dacă aceasta este recentă și intoxicatul conștient, se practică spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, soluție de permanganat de potasiu de 0,1%.

În cazul administrării parenterale de morfină, se aplică local gheață sau garou în scopul încetării resorbției. Dacă intoxicația s-a produs prin administrare s.c., se va injecta imediat 1 ml de epinefrină, soluție de 0,1%, în vecinătatea administrării s. c. În caz de cianoză se efectuează respirație artificială, la nevoie intubație traheală sau traheotomie, ventilație mecanică și oxigenoterapie.

În cazurile grave se va administra naloxonă (antagonist competitiv al analgezicelor opiacee) 0,04 mg la kg intravenos, doza de saturare, și apoi 0,4 mg/oră – doza de întreținere. Se realizează evacuarea intestinală prin clisme și evacuarea vezicii urinare prin cateterism.

În cazurile grave cu comă prelungită se administrează obligatoriu profilactic 2400000 UA penicilină și un gram streptomycină pe zi.

Uscăciunea mucoasei gurii se combate prin curățirea atentă a cavității bucale și badijonarea cu glicerină. De asemenea se va mări umiditatea aerului din camera bolnavului prin ținerea unui vas descoperit cu apă clocotită.

Edemul pulmonar acut se combate prin sângerare (400-500 ml), administrare de strofantină 0,25 mg în 60 ml glucoză, soluție de 40% i.v.

Combaterea insuficienței respiratorii și circulatorii acute, a tulburărilor hidroelectrolitice, a convulsiilor se realizează prin tratament simptomatic.

În intoxicația acută cu heroină se administrează naloxonă, antagonist opiaceu pur 0,2-0,4 mg i. v. din 5 în 5 minute, până ce bolnavul își revine.

Dezintoxicarea, în cazul *intoxicației cronice*, este o operație dificilă și care din cauza apariției crizei de abstenență comportă oarecare riscuri, de aceea se execută numai în instituțiile spitalicești specializate.

Tratamentul morfinomaniei sau al dependenței de alte opioide constă în primul rând în oprirea administrării toxicului. Pentru a evita sindromul

de abinență grav, morfina se înlocuiește cu metadona, care la rândul ei (după zece zile) provoacă un sindrom de abinență relativ benign. După dezintoxicare se pot administra timp îndelungat antagoniști (nalorfina), care asigură protecție față de o eventuală reluare a toxicului.

Metoda de sevraj cea mai utilizată are la bază scăderea bruscă a dozelor, stabilizarea bolnavului la o doză adecvată cantităților folosite de acesta, apoi reducerea rapidă a dozelor într-un interval de 5-10 zile. Ajunși la nivelul de 40 mg morfină pe zi, această doză este înlocuită cu 30 mg codeină plus mici cantități de morfină pe durata zilei. În următoarele două zile se administrează doar codeină.

2.7. INTOXICAȚIILE CU ANESTEZICE LOCALE

2.7.1. Naturale

COCAINA

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale cocainei se traduc prin intoxicații acute și cronice, precum și printr-o serie de reacții adverse.

Intoxicațiile acute au loc accidental la administrarea cocainei ca anestezic, prin confuzie și prin supradozare. Intoxicațiile voluntare (tentative de sinucidere, crime) sunt citate rar.

Intoxicația cronică – cocainomania – este o toxicomanie majoră la care se instalează rapid obișnuința, o puternică dependență psihică, crește toleranța. Întreruperea administrării drogului determină apariția sindromului de abinență, deosebit de grav.

Toxicocinetica. Cocaina este repede absorbită de la locul de aplicare și trece în circulația generală. Absorbția se produce din toate locurile de aplicare, chiar din vezica urinară dacă există o inflamație. Absorbția rapidă a cocainei de la nivelul tractului respirator superior se produce în câteva minute de la aplicare, absorbția maximă realizându-se prin mucoasa traheală și bronșică. Biodisponibilitatea cocainei administrată intranasal s-a estimat a fi de 46 ori mai mică decât concentrația plasmatică după administrarea i. v. a aceleiași doze. Datorită vasoconstric-

ției puternice pe care o produce, cocaina poate limita propria absorbție. Deși are absorbție întârziată, cocaina administrată pe cale orală produce nivele plasmatiche similare cu cele de la aplicarea pe mucoasa nazală. La administrare pe cale orală, cocaina se hidrolizează în mare măsură la nivelul tractului gastrointestinal și devine inefficientă. Calea majoră de *metabolizare* a cocainei în organism este hidroliza. Eliminarea cocainei se efectuează în principal pe cale renală sub formă de metaboliți, iar 1-5% nemetabolizată. Cocaina se mai elimină prin salivă și prin bilă.

Toxicodinamia. Cocaina acționează asupra sistemului nervos central și periferic, precum și ca anestezic local, efectul său general este însă stimularea la nivelul SNC. Cocaina se utiliza în trecut ca anestezic topic în chirurgia ORL. Nu se folosește în oftalmologie din cauza riscului lezării corneei. *Nu se injectează* deoarece vasoconstricția locală puternică determină fenomene ischemice, iar toxicitatea sistemică este mare.

Reacțiile adverse se manifestă la nivelul *sistemului nervos central* care este stimulat de sus în jos. Prima acțiune vizează scoarța cerebrală și se manifestă prin logoree, neliniște și stare de excitație. Uneori funcțiile intelectuale sunt intensificate. Poate exista o creștere a capacității de lucru muscular, explicată prin reducerea senzației de oboseală. La doze mici de cocaină acțiunea motorie este coordonată, iar la doze mari apar tremurături și convulsii. Cocaina acționează asupra bulbului printr-o creștere a ritmului respirator, cu o respirație rapidă și superficială. Sunt influențați centrii vasomotori și ai vomei, astfel apar vărsături destul de frecvente. După stimularea nervoasă centrală apare inhibiția și moartea se produce prin insuficiență respiratorie.

Sistemul cardiovascular. Date experimentale arată că la doze mici de cocaină ritmul contracțiilor cardiace scade ca urmare a stimulării centrale a vagului. După doze moderate ritmul este accentuat, iar la doze mari și prin administrare i.v. se poate produce moartea imediată prin insuficiență cardiacă, ca urmare a unei acțiuni toxice directe asupra miocardului. În cazul aplicării locale, cocaina produce o vasoconstricție directă.

Mușchiul striat. Nu există dovezi că cocaina ar crește puterea de contracție a mușchilor voluntari, ca atare, posibilitatea ei de a suprima oboseala rezultând din stimularea centrală.

Sistemul nervos simpatic. Cocaina se comportă ca un simpatomimetic indirect, întrucât împiedică reîntoarcerea la neuron a unei părți din norepinefrină. Intensifică reacțiile organelor cu inervație simpatică.

Termoreglarea. Exerciță acțiune pirogenă intensă ca urmare a activității musculare crescute, vasoconstricției și acțiunii directe asupra centrului termoreglator.

Ochiul. Induce midriază, ciclopegie (atropina), lezarea corneei (ulcerații, uscare).

Obișnuința se dezvoltă rapid de la câteva centigrame până la câteva grame pe zi. Dependența psihică este pronunțată, iar cea fizică și sindromul de abstenență sunt slab exprimate.

Se consideră letală doza de 1-2 g la administrarea perorală și 0,2-0,3 g prin injectare subcutanat.

Simptomatologia. Intoxicația acută se prezintă sub două forme:

- **forma ușoară** manifestă prin hiperexcitație fizică și psihică, euforie, tahicardie ușoară, cerință crescută, efort fizic „*furia dansului*”, și o pronunțată creștere a senzualității, mai ales la femei;
- **forma gravă** constă într-o excitație puternică a simpaticului care conduce la midriază, tahicardie, congestia feței, transpirații, hipertermie, hipertensiune arterială și tremurături ale mâinilor. Excitația nervoasă poate da naștere la convulsii epileptiforme, hipertonie musculară și halucinații. Treptat vorbirea devine greoaie, respirația amplă și neregulată și, ca urmare, bolnavul pierde cunoștința. În cazurile cu evoluție favorabilă pot apărea sechele precum: cefalee intensă, stări anxioase, insomnie și uneori vărsături;
- **șocul cocainic** poate apărea la persoanele hipersensibile chiar și la doze foarte mici (30-50 mg). Simptomatologia se caracterizează prin apariția bruscă a anxietății precedate de un episod de agitație și semne de șoc grav cu paloare extremă, transpirații reci, dispnee intensă, puls foarte rar, tahicardie, scăderea tensiunii arteriale și instalarea comei profunde soldată cu exitus.

Intoxicația cronică (cocainomania) este o toxicomanie majoră. Toxicomanii recurg la: frunze de Coca utilizate în stare naturală prin masticăție, sub formă de țigări sau transformate în pastă; clorhidrat de

cocaină (prin prizare, aplicare de unguente, loțiuni); crack (free base), obținut prin încălzirea pulberii de cocaină cu amoniac sau bicarbonat de sodiu, și sub formă de țigări; cocaină cu heroină (speedbal).

Întrucât organismul se obișnuiește repede, individul poate suporta doze toxice de cocaină și chiar mortale pentru o persoană normală. Astfel „nevoia” de cocaină crește continuu. Folosirea timp îndelungat (3 săptămâni și chiar luni) a cocainei se soldează cu intoxicație cronică caracterizată prin trei faze.

Faza inițială, numită „*beția cocainică*”, prezintă următoarele simptome: agitație psihomotorie, euforie, iritabilitate, tulburări digestive și senzoriale, palpitații, pierdere ponderală, modificarea comportamentului. În cazul prizării poate apărea ca semn caracteristic perforarea septului nazal, ca urmare a vasoconstricției prelungite, precum și a acțiunii iritante locale.

Faza de halucinații se caracterizează prin furnicături, senzație de insecte „pe” sau „sub” tegumente (sindromul Ekblom), tulburări vizuale și auditive, tulburări olfactive (miros de ars), delir, tendință de evadare, scăderea memoriei, voinței și afectivității. Persoanele devin periculoase pentru societate, deoarece au o atitudine agresivă și pot comite acte antisociale. Numeroși cocainomani ajung paranoici, suferă de ideea persecuției și cred că gândurile lor sunt citite de alții. Cocainomania la femei are caracter erotic și determină efecte nocive asupra descendenților, care pot prezenta diverse anomalii.

Faza de cașexie caracterizată prin degradarea completă fizică, morală și intelectuală. Se dezvoltă după 5-10 ani de abuz de cocaină.

Sindromul de abținere la cocainomani este mai puțin marcant, întreruperea consumului de cocaină este mai puțin dificil decât în cazul morfinomaniei, dependența fiind mai mult psihică decât fizică.

Tratamentul. Șocul cocainic se tratează prin administrarea de epinefrină continuată la nevoie cu perfuzie de norepinefrină, urmată de hidrocortizon (150-250 mg i.m.) sau prednisolon în perfuzie intravenoasă (50- 100 mg), curățirea mucoaselor de cocaină pensulată sau instilată, aplicare de gheață pentru limitarea absorbției, oxigenoterapie, gluconat de calciu de 10% i.v.

Intoxicația cronică, cocainomania, se tratează în clinici speciale de dezintoxicare, sub control medical. Administrarea se întrerupe imediat și se aplică un tratament simptomatic.

În cazul apariției *șocului anafilactic* se introduce local un anestezic și se asigură permeabilitatea căilor aeriene superioare. Dacă bolnavul este conștient se administrează sublingual o pastilă de izoprenalină, apoi subcutan 1 ml epinefrină de 0,1%. În formele grave ale șocului anafilactic cu hipotensiune severă se administrează epinefrină i. v.

Intoxicația acută cu cocaină prin ingerare se tratează prin spălătură gastrică imediată cu soluție apoasă de permanganat de potasiu de 1% (240 ml), împreună cu 20 g cărbune activat și 25 g sulfat de sodiu.

În cazurile de agitație puternică se administrează tiopental sodic i.v.; în cele mai ușoare cloralhidrat per os sau în clismă. Nu se va administra morfină (pericol de deprimare a respirației). Efect benefic are administrarea de clorpromazină i.m.

Combaterea colapsului se efectuează prin perfuzie de glucoză de 5% cu adaos de norepinefrină, 250 ml lichid de perfuzie și eventual strofantină 1/8 - 1/4 mg, împreună cu 10 ml aminofilină (0,5 g).

În stadiul paralytic se recomandă stimularea respirației prin administrare de oxigen, micoren i.m. (analeptic respirator - crotetamid, cropropamid), iar la nevoie intubație traheală și ventilație mecanică. Se mai recomandă clorură de calciu de 10% i.v. lent.

2.7.2. Anestezice locale de sinteză

Anestezicele locale de sinteză aparțin următoarelor structuri: *esteri bazici ai acizilor aromatici* (procaină, tetracaină, benzocaină); *amide substituie* (lidocaină, bupivacaină, ultracaină) și *esteri micști* (pramocaină)

Multitudinea anestezicelor locale de sinteză demonstrează faptul că nu s-a găsit încă un produs ideal care să posedă o activitate anestezică rapidă, de lungă durată, și care să acționeze asupra tuturor tipurilor de fibre nervoase și acțiunea sa să fie reversibilă; să nu prezinte acțiune iritantă la nivelul mucoaselor, precum și a țesutului subcutanat; să fie lipsit de toxicitate generală și reacții adverse sau să aibă o marjă de siguranță mare.

Etiologia intoxicațiilor. Anestezicele locale de sinteză prezintă implicații toxicologice prin intoxicațiile acute, cronice și reacțiile adverse pe care le generează.

Intoxicațiile acute pot fi accidentale (terapeutice) și voluntare (crime, sinucideri, cazuri rare).

Intoxicațiile accidentale, terapeutice, pot apărea prin: reacții de hipersensibilitate de tip alergic la administrarea de procaină și lidocaină ceea ce impune obligativitatea efectuării testelor biologice de sensibilitate prin: cutireacție și intradermoreacție.

Supradozarea se produce în special prin: folosirea spreiturilor endotraheale cu absorbție rapidă; ingerarea masivă de către copii a unor pastile de supt (pentru gât) care conțin dezinfectante și anestezice; scăderea vitezei de metabolizare a anestezicelor locale, respectiv creșterea toxicității acestora la persoanele cu infecții la nivel hepatic, renal, cardiovascular, precum și la epileptici; greșeli de tehnică când apar leziuni vasculare cu hemoragii, respectiv hematoame, la introducerea acului într-o arteră mai mare; injectarea procainei în țesuturi infectate, când infecția este favorizată de acidul p-aminobenzoic rezultat din metabolizarea procainei; viteza de injectare (doza poate fi fatală la o injectare rapidă).

Toxicocinetica. Anestezicele locale de sinteză pătrund în organism pe cale orală, transcutanată, parenterală și rectală. Procaina este rapid absorbită de la locul de injectare, deoarece exercită efect vasodilatator, dar realizează concentrații plasmatiche mici întrucât pe măsura absorbției este și metabolizată. Absorbția cutanată a procainei este destul de redusă.

Lidocaina prezintă o absorbție bună după injectarea în țesuturi și din tubul digestiv. O doză de 100 mg realizează niveluri plasmatiche maxime când este injectată pentru blocarea plexului brahial, pentru anestezia epidurală, respectiv pentru blocarea nervilor intercostali.

Anestezicele locale ajunse în sânge se leagă de proteinele plasmatiche în proporție variabilă. Cele de tip amidic se leagă în proporție mai mare decât cele de tip esterice. Distribuția anestezicelor locale se efectuează preferențial către țesuturile cu vascularizație bogată (creier, plămâni, miocard, rinichi), fiind apoi redistribuite treptat în țesutul adipos și muscular. Inițial concentrațiile lidocainei sunt mai mari în sângele ve-

nos, iar după prima trecere prin plămân, unde se acumulează, urmează apoi o eliminare treptată, distribuindu-se în țesuturi cu o echilibrare rapidă; revine în sânge, de unde se distribuie în țesutul adipos. Ca urmare a distribuției preferențiale în creier și miocard, are loc o creștere a concentrației lidocainei în aceste organe. De aceea în scurt timp de la injectare, în caz de șoc sau insuficiență cardiacă, pot să apară reacții adverse ale lidocainei care afectează SNC și inima. În stările de insuficiență circulatorie țesuturile slab perfuzate vor beneficia de o cantitate mai mică de substanță medicamentoasă.

Anestezicele locale de tip esteric sunt metabolizate rapid prin hidroliză, îndeosebi sub influența colinesterazei plasmaticice și a esterazelor din ficat. Aceasta explică durata scurtă a efectelor sistemice și toxicitatea relativ mică a acestor produși. Compușii cu structură amidică sunt metabolizați lent de enzimele microzomiale hepatice. Eliminarea anestezicelor locale din organism are loc în principal pe cale renală.

Toxicodinamia. Anestezicele locale de sinteză periclitizează funcțiile unor sisteme și țesuturi. Astfel ele manifestă acțiune toxică la nivelul SNC prin efecte excitante urmate de deprimare. Acțiunea deprimantă se traduce prin deprimarea centrilor respiratori și vasomotori (miocard și vasodilație). Toate anestezicele locale, mai puțin forma lor ionizată, străbat bariera hematoencefalică exercitând efect stabilizator de membrană asupra SNC. Toxicitatea, care vizează SNC, este în corelație directă cu puterea de acțiune a anestezicului local. Astfel, în doze egale așa anestezice ca tetracaina, bupivacaina sunt mai periculoase (în ordine descrescătoare) decât lidocaina, prilocaina și procaina.

Procaina administrată parenteral produce o analgezie generală cu un grad limitat, proporțional cu doza administrată. Concomitent se produc și fenomene de excitație centrală traduse printr-o ușoară tendință la agitație, logoree. Doze mai mari administrate i.v. pot fi generatoare de convulsii.

Anestezicele locale acționează asupra SNC prin blocarea transmisiei la nivelul sinapselor ganglionare și a plăcii motorii, prin inhibarea formării acetilcolinei (efectele se însumează cu cele ale curarei); potențarea efectului epinefrinei prin acțiunea ganglioplegică și prin inhibarea ami-

nooxidazei; blocarea receptorilor histaminergici; suprimarea efectelor nicotinei, precum și a toxicelor nicotinică prin acțiunea ganglioplegică.

Efectele cardiace ale anesteziilor locale. Anestezicele locale se comportă ca antiaritmice, blochează canalele sodice ale diferitelor fibre excitabile. Procaina, scăzând excitabilitatea și conducerea miocardică, ridică pragul de producere a extrasistolelor ventriculare după excitație electrică. În caz de aritmii poate restabili ritmul sinus normal. Bupivacaina este cel mai cardiotoxic anestezic local comercializat în prezent.

Efectele vasculare periferice ale anesteziilor locale. Substanțele anestezice locale de tip amidic au un efect bifazic: la doze scăzute (antiaritmice) predomină creșterea tonusului vascular și, deci, rezistența periferică (vasoconstricția). La doze mari acest efect se inversează și se observă apariția unei vasodilatații periferice care împreună cu diminuarea debitului sanguin explică scăderea presiunii arteriale observată în caz de supradozare.

Alte efecte ale anesteziilor locale. Anestezicele locale diminuează transmiterea colinergică la nivelul plăcii motorii, efect determinat probabil de modificarea fluxului de calciu. Toxicitatea generală a anesteziilor locale poate varia în funcție de compus, gradul de resorbție, calea și ritmul de administrare, doza, concentrația soluției, precum și reactivitatea individuală. Rezultatele experimentale arată că același mecanism este responsabil de acțiunea anestezică locală și de toxicitatea generală, acțiunea iritantă locală fiind atribuită altor mecanisme.

Reacțiile adverse. La administrarea anesteziilor locale de sinteză pot apărea:

- *accidente idiosincrazice.* Acestea sunt grave și uneori mortale. Survin chiar și la administrarea dozelor terapeutice curențe (0,01- 0,1g procaină în infiltrație). Apar tulburări: **respiratorii**, prin deprimarea centrilor respiratori bulbari; **cardiovasculare**, ca urmare a deprimării cordului și centrilor vasomotori; **neuropsihice** prin stimulare centrală. Inițial se susținea că lidocaina nu induce manifestări alergice, fapt infirmat în prezent. La prima administrare a lidocainei, manifestările de sensibilizare deși sunt grave, rareori sunt mortale, bolnavul revenindu-și după aproximativ 20 de minute. La următoarea

rea administrare a lidocainei se constată aceleași simptome, dar sfârșitul letal prezintă o incidență destul de înaltă;

- *reacții alergice*. Hipersensibilitatea de tip alergic ține de terenul bolnavului. Aceste reacții apar mai frecvent la substanțele anestezice locale de tip esterice, precum și la cele cu structură amidică;
- *reacțiile de sensibilizare*. Față de anestezicele locale acestea se pot manifesta clinic prin: prurit, erupții urticariene, erupții eczematoase, dispnee, crize astmatice și, foarte rar, șoc anafilactic. Cele mai multe accidente se înregistrează la administrarea procainei, cea mai inofensivă fiind ultracaina. În cazul pacienților sensibili la procaină, pentru anestezie locală se utilizează cu prudență lidocaina, deoarece un teren polialergic poate fi sensibil și la acest anestezi;
- *erupțiile cutanate* pot apărea la intervale variabile de la administrarea anestezicului. Intensitatea și localizarea acestora depind de modul de administrare. Mai frecvente sunt erupțiile maculare, papuloase sau urticariene. Erupțiile apar de regulă în jurul locului de administrare, după care se pot extinde pe suprafețe mai mari de piele. Intensitatea accidentelor cutanate de sensibilizare este mai mare după administrarea cutanată a procainei. Durata manifestărilor cutanate este în general scurtă, însă pot persista câteva luni de la întreruperea tratamentului. Accidentele alergice locale pot apărea și la personalul care manipulează cu aceste substanțe, ca în cazul dermatitelor procainice de contact.

Simptomatologia. Simptomele, care apar în intoxicațiile cu anestezice locale, depind de doză, de intervalul de timp de la administrare până la acordarea asistenței medicale. Primele semne de intoxicație sunt: senzația de frig, amorțeala perorală și a limbii, presiunea frontală și senzația de gol în cap. Adesea aceste simptome sunt, de regulă, minore, dar ele se pot agrava punând în pericol viața bolnavului.

Intoxicațiile acute apar la trecerea rapidă a anestezicului în circulație sau la supradozare și sunt de gravitate variabilă în raport cu calea de administrare, vascularizația zonei, cantitatea și concentrația soluției, starea generală a bolnavului și sensibilitatea individuală.

Semnele clinice: bradicardie, vasodilatație, cefalee, tremurături, nevrite, uneori convulsii.

Accidentele alergice se manifestă prin accese de dispnee respiratorie, grețuri, vărsături, amețeli, erupții cutanate.

Manifestările toxice cu risc vital la administrarea lidocainei i.v. constau în: somnolență, deprimare respiratorie, comă, crize de grand mal, bloc atrioventricular, oprirea inimii și hipotensiune arterială. Manifestările toxice fără risc vital s-au concretizat prin: confuzie, agitație, psihoză, convulsii, somnolență, amețeli, tremurături, tulburări vizuale, acufene, bradicardie și hipotensiune arterială.

Lipotimia este accidentul cel mai frecvent în intoxicațiile acute cu anestezice locale. Aceasta poate fi precedată de transpirații reci, paloarea feței, uneori greață sau pierderea parțială a cunoștinței, stare de slăbiciune. Inițial pulsul este crescut, devenind în scurt timp încetinit, neregulat, tensiunea arterială scade, respirația devine superficială cu ritm diminuat.

Convulsiile reprezintă o reacție toxică mai severă care completează tabloul clinic precedent al lipotimiei ale cărei simptome sunt intensificate sau survin brusc, fiind complementate cu astfel de simptome ca presiune la nivelul SNC. Uneori ele pot lua și aspect epileptiform.

Sincopa este un accident foarte grav care poate surveni brusc sau poate fi o continuare a unei lipotimii. Pierderea cunoștinței este totală. Dacă nu se intervine, se instalează stopul respirator, cu excepția cazului în care acesta a constituit leziunea primară care și a declanșat oprirea cardiocirculatorie.

Accidentele toxice se pot dezvolta și la asocierea unor substanțe vasoconstrictoare cu anestezice locale, pentru a le prelungi eficacitatea. Acestea se manifestă prin: tremurături, palpitații, cefalee, amețeli, anxietate, constricție toracică. În doze mari determină paloare, transpirații reci, sete de aer, vărsături, tahicardie, hipertensiune, pierderea cunoștinței. Se mai poate produce edem pulmonar, sincopă cardiacă și moartea.

Intoxicațiile acute prin hipersensibilitate se caracterizează prin: agitație psihomotorie, convulsii tonico-clonice, paralizia musculaturii striate și pierderea cunoștinței prin exagerarea acțiunii stimulante asupra SNC; hipotensiune, colaps cardiovascular, bradicardie care poate evolua până la stop cardiac; tulburări respiratorii cu scăderea amplitudinii și

frecvenței respiratorii. Uneori intoxicația evoluează spre exitus, dar de cele mai multe ori simptomele retrocedează. Administrarea ulterioară a acestor anestezice poate determina apariția unor tulburări de gravitate extremă cu un procent ridicat de letalitate.

Accidentele alergice se produc mai frecvent după administrarea de procaină, dar pot fi cauzate și de alte substanțe anestezice locale, fiind determinate de sensibilitatea anterioară la medicamente cu structură chimică apropiată. Manifestările clinice apar sub formă de urticarie, mai ales la locul injectării, prurit intens, rinită, astm sau edem angioneurotic Quincke la nivelul buzelor, limbii, pleoapelor. Un risc mai mare îl constituie edemul glotic care poate cauza obstrucție respiratorie.

Complicația alergică cea mai gravă este șocul anafilactic caracterizat prin: dispnee, cefalee, neliniște, urticarii, crampe abdominale, colaps brusc circulator și respirator, pierderea cunoștinței.

Tratamentul. În cazul intoxicațiilor cu anestezice locale tratamentul este simptomatic și de susținere, și constă în: combaterea insuficienței respiratorii prin respirație artificială, oxigenoterapie, masaj cardiac; nu se administrează stimulante respiratorii nespecifice (lobelină, bemegrid, niketamidă); abolirea convulsiilor prin administrarea i.v. de soluții cu tiopental sodic sau diazepam. Dacă în câteva minute nu se observă o cedare a crizei și o relaxare suficientă, se administrează succinilcolină; anihilarea tulburărilor cardiovasculare prin administrare de simpatomimetice (epinefrină, efedrină), care redresează deprimarea cardiacă și tonusul vascular; suprimarea hipovolemiei prin administrarea de lichide volemice.

2.8. INTOXICAȚIILE CU ANALGEZICE ANTIPIRETICE ȘI ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

Frecvența intoxicațiilor cu analgezice antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene constituie aproximativ 12% din toate cazurile de intoxicație. Implicații toxicologice prezintă formele farmaceutice noi ale paracetamolului (doză majorată cu eliberare treptată) și preparatele combinate ce conțin antihistaminice, efedrină.

2.8.1. Derivați de anilină

Etiologia intoxicațiilor. Acetamenofenul este preparatul cel mai frecvent utilizat în practica medicală. Prezintă implicații toxicologice prin supradozare accidentală.

Toxicocinetica. Se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal; concentrația plasmatică maximală apare peste 1 oră. La utilizarea dozelor terapeutice acetaminofenul este supus biotransformării în ficat în sulfati și glucuronizi (94%), ce constituie compuși polari, atoxici, eliminați cu urina. La copii sub 12 ani predomină metabolizarea până la sulfati, iar după 12 ani - formarea de glucuronizi. De la această vârstă se remarcă și creșterea toxicității acetaminofenului. Aproximativ 4% din preparat sunt oxidate de citocromul P-450 și se cuplează cu glutathionul. În caz de deficit de glutathion sau supradozare, în ficat se scindează metaboliți care formează legături covalente cu macromoleculele hepatocitelor, contribuind astfel la liza și necroza lor. Concomitent cu necroza hepatică, la 10-40% din pacienți se remarcă necroza parenchimului renal ca urmare a formării paraaminofenolului.

Simptomatologia. Tabloul clinic al intoxicației cu acetaminofen evoluează în câteva faze: primele 5-6 ore la pacienți predomină simptomele din partea tractului gastrointestinal: greață, vomă, diaree, dureri abdominale. În majoritatea cazurilor simptomele nu progresează și pacientul se însănătoșește. În intoxicații grave sau la pacienții cu afecțiuni hepatice în anamneză peste 24-48 ore progresează simptomele insuficienței hepatice: durere în hipocondrul drept, creșterea nivelului bilirubinei și fermenților hepatici, scăderea concentrației protrombinei.

Tratamentul. În intoxicația acută se efectuează spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, se provoacă vomă cu administrarea ulterioară de purgative saline, epurare renală (prin diureză osmotică neutră) și tratament simptomatic.

Administrarea de antidoturi: N-acetilcisteina (care în organism se transformă în cisteină și glutathion), se cuplează cu metaboliții toxici, preîntâmpinând astfel acțiunea alterantă asupra hepatocitelor. Se administrează per os inițial în doză de 140 mg/kg sub formă de soluție de 5%, apoi câte 70 mg/kg fiecare 4-6 ore până la 17 doze. Doza nictimerală nu trebuie să depășească 420 mg/kg.

2.8.2. Derivații acidului salicilic

Etiologia intoxicațiilor. Acidul acetilsalicilic prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute, în special la copii, și o serie de efecte adverse. În prezent salicilații sunt mai puțin utilizați, însă intoxicațiile cu aceste preparate sunt destul de frecvente (ocupă locul II după acetaminofen) și evoluează grav, îndeosebi la copiii până la 5 ani.

Toxicocinetica. Salicilații se absorb rapid în stomac și intestinul subțire, creând concentrație maximă în sânge peste 1-2 ore. La administrarea dozelor terapeutice 50-80% din salicilați se cuplează cu albuminele, iar în cazul dozelor toxice are loc saturația sistemelor transportatoare și fracția liberă pătrunde în creier, ficat, rinichi, exercitând acțiuni nefaste. Se metabolizează în ficat și se elimină prin rinichi sub formă de metaboliți și acid salicilic.

Toxicodinamia. În patogenia intoxicației cu salicilați intervin câteva mecanisme: dereglarea echilibrului acido-bazic cu dezvoltarea acidozei; hipernatriemia cu dereglarea echilibrului electrolitic și dezvoltarea deshidratării hipertonică; creșterea permeabilității vaselor sangvine, scăderea agregării trombocitelor și, drept rezultat, modificarea hemostazei trombocitare.

Simptomatologia. Manifestările clinice sunt direct dependente de doză și timpul trecut de la administrarea preparatului. Simptome incipiente sunt vomă, tahipneea (la pătrunderea în creier salicilații stimulează centrul respirator). La epuizarea rezervelor alcaline și de potasiu apare acidoza. Copiii pot prezenta hipertermie, hiperemia tegumentelor, hiperhidroză, vomă cu „zaț de cafea”. Din partea SNC se constată ebrietate salicilică, acufene, neliniște, apatie, confuzie, halucinații, hiperreflexie, convulsii.

Tratamentul. În intoxicația acută cu derivații acidului salicilic se efectuează spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat; se provoacă vomă cu administrarea ulterioară de purgative saline; se administrează în perfuzie intravenoasă soluție de bicarbonat de sodiu de 4% până la alcalinizarea urinei, ceea ce va contribui la eliminarea salicilaților; pentru corectarea hipopotasemiei se administrează clorură de potasiu 1-3 mmoli/kg/masă (40 ml sol 7,5% KCl constituie 40 mmoli).

2.8.3. Derivații indolacetici

Etiologia intoxicațiilor. Indometacina prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute, în special la copii, și o serie de efecte adverse.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și rectală. Se absoarbe bine și repede, atingând concentrația plasmatică maximă după 2-4 ore de la ingerare. Aproximativ 90% din cantitatea absorbită se leagă de proteinele plasmatică și numai o mică parte pătrunde în lichidul cefalorahidian. *Biotransformarea* indometacinei se realizează prin glucuronoconjugare. *Eliminarea* se face în principal pe cale renală (ca atare și ca metaboliți); o mică parte se elimină prin fecale. Indometacina traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Indometacina prezintă acțiune toxică la nivelul SNC, ficatului și altor organe interne. Posedă efecte iritante la nivelul tubului digestiv direct și prin scăderea secreției de mucus. La copii se atestă sensibilitate înaltă la indometacină, manifestările toxice dezvoltându-se chiar și la doze terapeutice. Au fost citate cazuri de deces la administrarea de doze masive la copii.

Reacțiile adverse. Tulburări psihice și neurologice cu sentiment de depersonalizare, dificultăți de concentrare, tendință la depresiune psihică, lipotimii, tulburări ale somnului și în mod excepțional, confuzii și halucinații. Pe plan secundar se atestă manifestări cutanate (prurit, eritem, urticarie), vasculare (hipotensiune), oculare. La ulceroși apar efecte ulcerogene și hemoragii gastrointestinale. În cazuri rare se poate produce anemie aplastică prin mecanism imunoalergic.

Simptomatologia. *Intoxicația acută* cu indometacină se caracterizează prin tulburări nervoase și digestive foarte asemănătoare cu cele produse de salicilați. Apar grețuri, vărsături, dureri abdominale, anorexie, cefalee, diaree, delir și tulburări vizuale (mai rare). În unele cazuri apar pancreatite și hepatite acute toxice (uneori cu sfârșit letal). Tulburările hematologice (leucopenie și trombocitopenie) și cele renale se prezintă prin hematurie și retenție hidrosalină.

Tratamentul. În intoxicația acută se efectuează spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, se provoacă vomă, cu administrarea ulterioară de purgative saline, epurare renală (prin diureză osmotică neutră) și tratament simptomatic.

2.8.4. Derivații arilacetici

Etiologia intoxicațiilor. Diclofenacul prezintă implicații toxicologice prin intoxicațiile acute accidentale și reacțiile adverse.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală (comprimate) și pe cale rectală (supozitoare). Se absoarbe repede și complet din tubul digestiv. Concentrația plasmatică maximă apare la 2 ore de la ingerare. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99,7%. Se *metabolizează* la nivelul ficatului prin hidroxilare și glucuronoconjugare. *Eliminarea* se efectuează în principal pe cale renală (60%), parțial – prin bilă și materii fecale.

Toxicodinamia. Prezintă acțiune toxică la nivelul SNC, ficatului și altor organe interne. Este toxic prin efectele iritative la nivelul tubului digestiv (atât prin acțiune directă, cât și prin scăderea cantității de mucus din sucii gastrici). Este contraindicată administrarea diclofenacului în timpul sarcinii, persoanelor cu ulcer gastroduodenal și hipersensibilitate.

Simptomatologia. Produce tulburări gastrointestinale cu eroziuni, hemoragii sau perforare, migrene, disconfort, stomatite, amețeli, confuzie, dereglări mintale, erupții cutanate, edeme, reducerea sensibilității retiniene și apariția de depozite corneene, hiperkaliemie.

Tratamentul. În intoxicația acută se aplică vomitive, pentru evacuarea dozelor orale, spălătură gastrică (dacă victima este conștientă) și tratament simptomatic.

2.8.5. Oxicami

Etiologia intoxicațiilor. Pot apărea intoxicații acute și reacții adverse. Prezintă cea mai severă toxicitate la supradozare.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală, transcutan, rectal. Se absoarbe rapid din stomac și intestin. Se *metabolizează* la nivelul ficatului prin hidroxilare, apoi glucuronoconjugare. *Eliminarea* are loc preponderent pe cale renală, secundar prin laptele matern și fecale.

Reacțiile adverse (tratament prelungit). *Tulburări gastrointestinale:* stomatite, inapetență, dureri abdominale, meteorism, diaree sau constipații, ulceratii; *reacții cutanate;* *tulburări din partea SNC:* cefalee, ver-

tij, fatigabilitate, confuzie mintală; *tulburări vizuale*: iritarea conjunctivei oculare; *afectarea rinichilor și ficatului*. Nu se recomandă utilizarea preparatului la gravide și la copii.

Simpptomatologia. În *intoxicația acută* apar: grețuri, vărsături, dureri abdominale, sângerări gastrointestinale, amețeli, cefalee, somnolență sau insomnie, erupții cutanate, prurit, tulburări vizuale, trombocitopenie, leucopenie, eozinofilie, iritație locală.

Tratamentul. În *intoxicația acută* se aplică epurare gastrică: spălare stomacală, provocare de vărsături, administrare de cărbune activat, care reduce absorbția de piroxicam. Tratament simptomatic.

2.8.6. Fenamați

Cei mai importanți reprezentanți ai fenamaților sunt acizii mefenamic și meclofenamic.

Toxicocinetica. Se absorb repede și complet după administrarea perorală. Circulă în sânge legați de proteinele plasmatică în proporție de 99,8%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 0,5 – 1 oră după administrare. Se *metabolizează* la nivelul ficatului prin oxidare, apoi glucuronoconjugare. Se *elimină* în principal pe cale renală. Se administrează cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice și renale.

Toxicodinamia. Fenamații, fiind agenți antiinflamatori superiori aspirinei și fenilbutazonei, prezintă efecte nocive mai accentuate.

Reacțiile adverse constau în: diaree severă/constipație, dureri epigastrice, inflamație intestinală și eroziuni la nivelul tractului gastrointestinal, tulburări hepato-renale, tulburări vizuale și auditive. Acidul mefenamic este contraindicat la copii deoarece produce convulsii și spasme.

Simpptomatologia. În *intoxicația acută* apar: grețuri, vărsături, diaree, ulcere gastrointestinale, cazuri izolate de vertije, cefalee și edeme. La pacienții suferinzi de astm și urticarie cronică se pot dezvolta reacții de hipersensibilitate la nivelul pielii și a căilor respiratorii. În caz de manifestări alergice grave (erupții cutanate, eritem polimorf cu leziuni cutanate) tratamentul trebuie întrerupt. În cazuri izolate apar modificări ale formulei sanguine cu: leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie, reducerea

cantității de hemoglobină, anemie hemolitică. De aceea în tratament prelungit cu fenamati se recomandă control al formulei sanguine.

Tratamentul. Se aplică lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, se administrează purgative saline. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de antispastice și monitorizare hepatică și renală.

2.8.7. Acizii arilpropionici

Din această grupă de medicamente fac parte: ibuprofenul, ketoprofenul, naproxenul. Sunt folosite mai frecvent ca antireumatice.

Toxicocinetica. Ibuprofenul pătrunde în organism pe cale orală. Se absoarbe repede. Circulă legat de proteinele plasmatică în proporție de 99%. Se *metabolizează* la nivelul ficatului prin hidroxilare și oxidare. Metaboliții se elimină pe cale renală sub formă de glucuronoconjugăți. Naproxenul se absoarbe complet din tractul gastrointestinal, se leagă de proteinele plasmatică și se metabolizează prin demetilare. Eliminarea se efectuează pe cale renală. Ketoprofenul se absoarbe rapid după administrare orală. Se fixează în proporție de 99% de proteinele plasmatică și se elimină urinar, în cea mai mare parte sub formă de metaboliți.

Toxicodinamia. Derivații arilpropionici prezintă toxicitate la nivelul SNC și a tubului digestiv.

Reacțiile adverse. Apar în 25% din cazuri. Ibuprofenul poate provoca: *tulburări digestive* – inapetență, greață, vomă, diaree sau constipație, dureri epigastrice, flatulență; *tulburări nervoase*: cefalee, hiperexcitabilitate, vertij; *tulburări metabolice*: retenție hidrosalină reversibilă; *la nivel cutanat*: rash, prurit.

Ketoprofenul prezintă reacții adverse în aproximativ 15% din cazuri manifestate prin: greață, vomă, diaree, gastralgii. Ocazional se poate dezvolta retenție hidrosalină, cefalee, vertij, somnolență.

Efectele adverse în cazul naproxenului sunt mai rare și de o intensitate mai mică. Cele mai frecvente sunt tulburările gastrointestinale (gastralgii, greață, dispepsii, constipație sau diaree, sângerări digestive). Rar apar efecte alergice, tulburări ale activității sistemului nervos central și complicații hematopoietice.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* apar: inapetență, grețuri, vărsături, diaree, dureri epigastrice, crampe intestinale, flatulență, cefalee, amețeli, hiperexcitabilitate care poate trece în somnolență, nistagm, diplopie, acufene, prurit, rash, retenție hidrosalină.

Tratamentul. Spălătură stomacală cu suspensie de cărbune activat, purgative saline. Tratament simptomatic cu asistență respiratorie și circulatorie. Întreruperea tratamentului la nevoie.

2.9. INTOXICAȚIILE CU ALCOOLI

2.9.1. Intoxicația alcoolică acută

Intoxicațiile alcoolice ocupă un loc de frunte printre intoxicațiile habituale după numărul absolut de cazuri letale, mai mult de 60% din toate intoxicațiile cu final letal fiind condiționate de această patologie. Aproximativ 98% din toate cazurile de deces parvin până la spitalizarea intoxicatului și doar 1-2% din bolnavi mor în instituții medicale.

Noțiunea de „alcoholism cronic” a fost introdusă de către medicul suedez M.Guss în 1849 pentru a marca totalitatea schimbărilor patologice apărute în organism la un consum îndelungat și exagerat de alcool.

Toxicocinetica. Intoxicațiile acute cu alcool sunt legate de obicei de administrarea alcoolului etilic sau a diverselor băuturi alcoolice cu un conținut de alcool etilic de peste 12%.

În toxicocinetica etanolului se evidențiază 2 faze de repartizare: resorbtivă (de absorbție) și de eliminare. În prima fază saturarea cu etanol a organelor și țesuturilor decurge mai rapid decât biotransformarea și eliminarea lui, din care cauză crește concentrația etanolului în sânge. Etanolul ușor penetrează membranele celulare, rapid se absoarbe în stomac (20%) și intestinul subțire (80%), concentrația lui în sânge atingând rapid un nivel maxim. În organele bogat vascularizate (creier, ficat, rinichi), echilibrul dinamic al concentrației etanolului în sânge și țesuturi se instalează timp de câteva minute. Băuturile alcoolice (până la 30%) se absorb mai rapid. Bolul alimentar din stomac îngreuiază absorbția alcoolului datorită proprietăților adsorbante. La administrarea pe stomacul gol, administrarea repetată, la persoanele

cu afecțiuni ale stomacului (gastrită, ulcer) viteza absorbției este mai mare. În ficat până la 90% din cantitatea totală de alcool pătrunsă în organism se supune oxidării (viteza de oxidare 6-7 g/oră) cu participarea alcooldehidrogenazei, iar 1-2% se oxidează până la acetaldehidă prin intermediul catalazei prezente în majoritatea țesuturilor. Cota se mărește considerabil în abuzul de alcool și este o verigă componentă a mecanismului dezvoltării toleranței față de alcool. Aproximativ 10% din alcoolul absorbit se elimină în stare neschimbată prin intermediul pulmonilor și rinichilor timp de 7-12 ore.

Toxicodinamia. Etanolul manifestă efect psihotrop, legat de acțiunea inhibantă asupra SNC. În intoxicații grave are loc slăbirea proceselor de excitare, condiționate de schimbarea metabolismului celulelor creierului, dereglarea funcției sistemelor mediatore, scăderea utilizării oxigenului.

Efectul narcologic al etanolului depinde de: a) viteza absorbției; b) faza de intoxicare; c) concentrația plasmatică; d) gradul de toleranță a bolnavului față de alcool.

Doza mortală de alcool la administrare unică constituie de la 4 la 12 g/kg masă corporală (în medie 300 ml etanol de 96° în lipsa toleranței). Coma alcoolică se dezvoltă la o concentrație a alcoolului etilic în sânge de 3 g/l, iar concentrația letală constituie 5-6 g/l.

Simptomatologia. În stadiul toxicogen importanță primordială au starea comatoasă și alte dereglări neurogene, dereglarea respirației exterioare, a funcțiilor cardiovasculare; în stadiul somatogen – dereglările psihoneurologice, afecțiunile inflamatorii ale organelor respiratorii, sindromul miorenal.

Se evidențiază 2 faze ale *comei alcoolice*: 1) faza comei superficiale (neagravată și agravată); 2) faza comei profunde (neagravată și agravată).

Faza comei superficiale se manifestă prin stare de inconștiență, lipsa contactului cu mediul înconjurător, scăderea reflexelor corneene, pupilare, inhibarea bruscă a sensibilității algice. Se manifestă și simptome neurologice temporare: scăderea sau creșterea tonusului muscular și a reflexelor tendinoase, apariția simptomelor oculare patologice („jocul pupilelor”, mișcări plutitoare ale globilor oculari, anizocorie).

Conținutul alcoolului în coma alcoolică superficială constituie în sânge 2-6 g/l și 2,5-8 g/l în urină și depinde de gradul diferit de exprimare a toleranței acute sau cronice față de alcool, păstrarea funcțiilor hepatice etc.

Faza comei profunde se exprimă prin pierderea totală a sensibilității algice, lipsa sau scăderea bruscă a reflexelor corneene, tendinoase, pupilare, atonie musculară, scăderea temperaturii corporale (hipotermie). Conținutul alcoolului în sânge și urină variază între 3,0-7,5 și 3,0-8,5 g/l respectiv. Simptomatologia neurologică a comei alcoolice, îndeosebi profunde, se consideră o variație a comei narcotice și se poate întâlni în stări comatoase de orice altă etiologie.

Deregările respirației exterioare sunt produse de diverse complicații obturativ-aspiraționale ca: „înghițirea” limbii, hipersalivare, bronhoree, aspirația maselor vomitive, laringobronhospasm. Clinic ele se caracterizează prin respirație accelerată cu stridor, aritmie și respirație dezorganizată, acrocianoză, proeminența venelor cervicale, raluri deasupra bronhiilor mari. Aspirarea conținutului stomacal frecvent conduce la dezvoltarea atelectazelor pulmonare.

Ieșirea din coma alcoolică decurge diferit. La majoritatea pacienților se determină perioade de excitație psihomotorie. După epuizarea activității motorii excitația trece în stare de somn. În caz de alcoolism cronic, perioadele de excitație psihomotorie se prelungesc, iar cele de somn se scurtează.

În faza de excitație psihomotorie uneori se atestă perioade (episoade) scurte de percepere iluzorie a mediului înconjurător, halucinații auditive și vizuale. Acestea sunt însoțite de stare de frică și neliniște, iar după însănătoșire sunt apreciate de către bolnavi ca vis cu elemente de realitate.

Mult mai rar, de regulă la oamenii fără o anamneză alcoolică îndelungată, trecerea de la comă la starea conștientă este însoțită de adinamie, somnolență, astenie fără manifestări ale excitației psihomotorii.

În perioada postcomatoasă, la bolnavii care suferă de alcoolism cronic, se dezvoltă *sindromul de „beție”* însoțit de deliriu alcoolic, distinct de deliriu tremens. La persoanele care au suportat o comă alcoolică,

sindromul de deliriu se dezvoltă după ieșirea din starea comatoasă sau peste câteva ore, practic fără perioada de abținere de la alcool.

O complicație rară este și **amauroza alcoolică** însoțită de pierderea bruscă progresivă a văzului până la orbire totală ce se dezvoltă în câteva minute.

O complicație rară, dar foarte gravă, este **sindromul miorenal** ce se dezvoltă în urma comprimării vaselor magistrale ale membrelor și dereglarea vascularizării lor. Revenind la starea conștientă pacienții acuză durere, limitarea mișcărilor, accentuarea edemului membrelor.

Tratamentul complex al intoxicațiilor cu alcool. Pacienții în stare de comă alcoolică necesită terapie intensivă în condiții de spital, unde pot fi efectuate măsuri de diagnostic rapid și reanimare.

Inițial se fac spălături gastrice prin sondă în poziție culcată pe o parte cu 5-8 l apă de temperatura camerei porționată a câte 400-700 ml până la ieșirea apei curate.

Trebuie restabilită ventilarea pulmonară adecvată în funcție de formele dereglării respiratorii. Pentru micșorarea hipersalivației și bronhoreei, se introduce subcutanat soluție de atropină sulfat (1-2 ml de 0,1%).

În cazul dereglărilor hemodinamice grave se recurge la terapia antișoc: intravenos se administrează substituenți plasmatici (dextran-70, dextran-40 (400 ml); 400 ml sol. glucoză de 5%; 400 ml sol. fiziologică NaCl de 0,9%; în hipotonie rezistentă - 60-100 mg prednisolon i.v. perfuzie în sol. glucoză de 5%.

Administrarea bemegridului sau dozelor mari de analeptice respiratorii sunt interzise din cauza pericolului dezvoltării acceselor epileptiforme sau dereglărilor obturaționale ale respirației.

Pentru accelerarea oxidării alcoolului se administrează i.v. 500 ml sol. glucoză de 20% cu 20 UA insulină și un complex de vitamine (3-5 ml sol. vitamina B₁ de 5%, 3-5 ml sol. vitamina B₆ de 5%, 3-5 ml sol. acid nicotinic de 1%, 5-10 ml sol. acid ascorbic). Acest amestec se caracterizează prin acțiune detoxicantă și contribuie la normalizarea proceselor metabolice.

2.9.2. Intoxicația cu surogate de alcool

Surogatele de alcool se divizează în două grupe:

1. Surogate preparate pe bază de alcool etilic ce conțin diverse impurități.
 - alcooli obținuți din lemn prin hidroliză;
 - denaturat – alcool tehnic cu un conținut neînsemnat de alcool metilic și aldehyde;
 - parfumuri și loțiuni – remedii cosmetice cu un conținut de alcool etilic de până la 60%, uleiuri eterice și alte impurități;
 - clei BF pe bază de gudron fenol-formaldehidic și polivinilacetat, dizolvați în alcool etilic, acetonă;
 - alcool etilic tehnic ce conține acetonă, alcool amilic și butilic.
2. Surogate ce nu conțin alcool etilic reprezentând alcooli monoatomari, carburi clorurate. Pericolul toxic al acestor surogate este mult mai mare.

Substanțele enumerate mai sus la administrare internă provoacă tabloul clinic al intoxicației alcoolice. Terapia este adecvată intoxicației cu alcool etilic.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOL METILIC (METANOL)

Toxicocinetica. Metanolul se absoarbe rapid în stomac și intestinul subțire. Se *metabolizează* în ficat cu ajutorul enzimei alcooldehidrogenaza până la formarea formaldehidei și acidului formic, care condiționează toxicitatea sporită a metanolului. Oxidarea metanolului decurge mai încet decât a alcoolului etilic. Metanolul și metaboliții săi sunt *eliminați* din organism prin rinichi, iar o parte (15%) – în stare neschimbată prin pulmoni.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică este legată de inhibarea SNC, dezvoltarea acidozei metabolice grave, afectarea retinei ochiului și dezvoltarea distrofiei nervului optic.

Doza letală la administrarea perorală – 100 ml. Concentrația toxică în sânge – 300 mg/l, concentrația letală – mai mult de 800 mg/l.

Simptomatologia. Starea de ebrietate este exprimată slab, se manifestă greață, slăbiciune. Peste 24-48 ore simptomele intoxicației se agravează, apar: vomă, dureri în abdomen, cefalee, amețeli, dureri mus-

culare, acuitate vizuală scăzută, diplopie, orbire, midriază și reacție scăzută la lumină, conștiință confuză, este posibilă dezvoltarea excitației psihomotorii. Deseori apar convulsii, rigiditatea mușchilor occipitali, hipertonus muscular al extremităților, comă. Pielea și mucoasele sunt uscate, hiperemiate, cu nuanță cianotică. Se atestă tahicardie cu dereglarea ritmului cardiac. Tensiunea arterială este mărită, mai apoi scade. Insuficiența cardiovasculară progresează rapid în asociere cu dereglări centrale ale respirației.

Tratamentul:

1. *Metode de dezintoxicare:* spălături gastrice, diureză forțată cu alcalinizarea plasmei, hemodializă, dializă peritoneală.
2. *Terapie specifică:* administrarea alcoolului etilic de 30% intern câte 50 ml peste fiecare 3 ore (doza totală – până la 400 ml) sau intravenos alcool etilic de 5% (1-2 g alcool 96° la 1 kg masă corporală în 24 ore).
3. *Terapie simptomatică* – ca și în intoxicația alcoolică gravă. În dereglarea acuității vizuale se administrează supraorbital atropină sulfat, hidrocortizon. Se corectează acidoza metabolică, se face puncție lombară repetată.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ETILENGLICOL

Toxicocinetica. Etilenglicolul se referă la alcoolii dehidroxilici superiori și intră în componența lichidelor din sistemul de răcire și frână. Ușor se absoarbe în tractul gastrointestinal. Se elimină în stare neschimbată prin rinichi (20-30%). Aproximativ 60% se metabolizează în ficat sub acțiunea alcooldehidrogenazei cu formarea diferitor compuși, care mai apoi pătrund în celulele specifice ale ficatului și rinichilor provocând insuficiență hepatorenală. În coma toxică pot fi afectate și celulele nervoase ale SNC favorizând dezvoltarea edemului cerebral.

Simptomatologia. Se manifestă în funcție de perioada intoxicației. Se disting 3 perioade:

I – primară, durează 12 ore, prevalează simptomele de afectare a SNC după semnele ebrietății alcoolice;

a II-a – neurotoxică, când progresează simptomele afectării SNC și se alătură dereglările respiratorii și ale sistemului cardiovascular;

a III-a – nefrotoxică, în care la a 2-5-a zi predomină simptomele clinice ale afectării ficatului și rinichilor.

În intoxicații grave se dezvoltă inconștiența, rigiditatea mușchilor occipitali, convulsii tonico-clonice, creșterea temperaturii corporale. Respirația este profundă, zgomotoasă. Se atestă insuficiență cardiovasculară acută (colaps, edem pulmonar). La a 2-5-a zi se dezvoltă distrofia toxică a ficatului și nefropatie până la insuficiență hepatică acută sau insuficiență hepatorenală. Sunt posibile dureri acute în abdomen, legate de edemul progresiv al rinichilor.

Tratamentul:

1. *Metode de dezintoxicare:* spălături gastrice prin sondă, diureză forțată. În primele 2 zile – hemodializă, dializă peritoneală, hemosorbție.
2. *Terapia specifică:* în primele două zile – administrarea perorală a sol. de alcool etilic de 30% câte 50 ml peste fiecare 3 ore sau i.v. sol. de alcool etilic de 5%; câte 10-20 ml sol. clorură de calciu de 10% sau gluconat de calciu intravenos repetat.
3. *Terapia simptomatică:* ca și în intoxicația alcoolică gravă.

În caz de excitații se administrează 10 ml sol. sulfat de magneziu de 25% i.m., puncție lombară, iar în acidoză i.v. sol. hidrocarbonat de sodiu de 4% până la 1000-1500 ml/zi.

În caz de adresare întârziată (la a 3-5-a zi), bolnavilor cu simptome de insuficiență hepatorenală li se efectuează hemodializă, în caz de ineficacitate – transplant renal.

2.10. INTOXICAȚIILE ACUTE CU PREPARATE CARDIOTROPE

2.10.1. Glicozide cardiotonice

Etiologia intoxicațiilor. *Glicozidele digitalice* prezintă cele mai largi implicații toxicologice. Ele produc intoxicații acute accidentale: prin supradozare, tratament prelungit sau consecutiv hipersensibilității individuale; prin confuzie cu alte plante, precum și în urma utilizării în scop abortiv și voluntar (crime și sinucideri).

Glicozidele din *Convallaria majalis* produc intoxicații acute accidentale, uneori mortale, mai ales la copiii care consumă frunzele acestei plante.

Toxicocinetica. Glicozidele cardiotonice pătrund în organism pe cale orală (administrare sub formă de comprimate, capsule, soluție buvabilă), pe cale parenterală (injecții intravenoase) și pe cale rectală (supozitoare). Absorbția, metabolizarea, excreția și durata de acțiune a produselor digitalice depind de glicozidul administrat. Majoritatea preparatelor digitalice se absorb parțial sau complet din tractul gastro-intestinal, în principal din jejun. Gradul de absorbție (biodisponibilitatea) al diferitor glicozide cardiotonice variază în limite mari: digitoxina – 100%, digoxina, comprimate – 60-80%, digoxina, capsule – 90%, lanatosida C – 50%, frunze de digitalis – 20%. Absorbția poate varia de la pacient la pacient și chiar de la doză la doză în cazul aceluiași pacient. Aceste medicamente au o distribuție crescută în organism, concentrații mari realizându-se în rinichi, ficat, intestin, stomac și mușchii scheletici, în mod selectiv în miocard. Acumularea în miocard depinde de concentrația serică. Digoxina străbate bariera hematoencefalică, în timp ce digitoxina pătrunde foarte puțin.

Diferența între durata de acțiune a glicozidelor digitalice depinde de rata de legare de proteinele plasmatică după absorbție. Astfel, digitoxina se leagă în proporție mare de proteinele serice, în special de albumină (90%-97%), în timp ce digoxina se leagă într-o proporție mai mică (20%-25%).

Metabolizarea în ficat a acestor medicamente are loc într-o proporție redusă. Digitoxina este metabolizată până la metaboliți inactivi și activi (inclusiv digoxina) de către enzimele hepatice. Sunt eliminate din organism lent, pe cale renală (după administrarea unei singure doze metaboliții pot fi decelați în urină după 40-70 zile, cea mai mare cantitate se elimină în primele 3 zile). Secundar se elimină prin bilă și fecale. Eliminarea poate fi scăzută în insuficiența renală, la persoanele în vârstă, la administrarea unor medicamente (indometacină, cicloserină), și crescută în diaree, utilizarea de medicamente vasodilatatoare și diuretice.

Glicozidele cardiotonice străbat bariera placentară, astfel încât nivelurile serice ale fătului și mamei sunt egale. Au fost depistate și în laptele matern. Biotransformarea și eliminarea lentă a glicozidelor cardiotonice

determină acumularea lor în organism și apariția pericolului unor efecte toxice.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a glicozidelor cardiotonice se caracterizează prin exagerarea efectelor terapeutice și a altor efecte (digestive, neuropsihice și senzoriale). Toxicitatea lor este dependentă de sensibilitatea individuală. Dozele terapeutice prezintă un interval mic de securitate. Dozele letale pentru adult sunt: 5-7 mg digitalină, 4-5g pulbere de digitală și 20-25 g tinctură de digitală.

La *nivel cardiac* glicozidele cardiotonice stimulează contractilitatea și tonicitatea miocardului ce se manifestă prin acțiuni inotrop, batmotrop și tonotrop pozitive, iar conductibilitatea, ritmicitatea sunt încetinite, apar efectele dromotrop și cronotrop negative. *Efectele circulatorii* diferă după cum este cazul: la bolnavii cu insuficiență cardiacă, digitalicele produc creșterea debitului cardiac, reducerea presiunii venoase și creșterea tensiunii arteriale; la persoanele sănătoase debitul cardiac variază puțin, iar tensiunea arterială rămâne în general nemodificată. La nivelul *rinichilor* exercită efect diuretic atât prin ameliorarea dinamicii circulatorii, cât și prin efectul direct.

Digitalicele exercită efect emetizant atât prin acțiune directă (iritația mucoasei digestive), cât și prin acțiune la nivel central.

La nivelul *sistemului nervos central* manifestă un efect toxic propriu, cu manifestări neurosenzoriale specifice, la care se pot adăuga efectele unor posibile leziuni ischemice, secundare vasoconstricției periferice.

Toxicitatea digitalicelor depinde de vârstă, de prezența bolilor cardiopulmonare, renale și hepatice avansate, a tulburărilor de ritm și de conducere preexistente, de administrarea concomitentă a sărurilor solubile de calciu, a derivaților de *Rauwolfia* și a corticosteroizilor.

Reacțiile adverse. Deosebim manifestări cardiace și extracardiace. *Manifestările cardiace* constau în extrasistole, fibrilație atrială și mai rar ventriculară, bradicardie, bloc atrioventricular. *Efectele adverse extracardiace* sunt: manifestări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, colici abdominale, uneori diaree, produse prin mecanism iritativ și central nervos); manifestări neuropsihice (cefalee, somnolență); senzoriale (văjâituri în urechi, vedere colorată); la nivel endocrinic (ginecomastie).

Simptomatologia

Intoxicația acută se manifestă clinic prin tulburări precoce și tardive la nivel digestiv, neurosenzorial și cardiovascular.

Tulburările digestive constau în grețuri și vărsături (cele mai frecvente și importante), apoi diaree, dureri abdominale, constipație, sialoree, sughit.

Tulburările neurosenzoriale sunt inconstante, apar tardiv în raport cu manifestările digestive și se manifestă prin: cefalee, astenie, dezorientare temporo-spațială, stare confuzională, somnolență, halucinații, nevralgii de trigemen, discromatopsie (vedere colorată în galben sau verde), tulburări auditive (acufene, surditate temporară).

Tulburările cardiovasculare (80-90% din cazuri) apar după 6-8 ore de la intoxicație și se manifestă prin extrasistole ventriculare, bradicardie (mai rar tahicardie) și uneori fibrilație ventriculară. Moartea survine prin sincopă cardiacă.

Tratamentul:

- Spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin. Administrare (după încetarea vărsăturilor) de colestiramină, oral sau prin sondă gastrică în suspensie apoasă, în doză inițială de 4-8 g și apoi câte 4 g la interval de 6 ore.
- Grăbirea eliminării toxicului prin diureză forțată, dializă peritoneală, hemodializă și hemoperfuzie.
- Repaus la pat timp de 15 zile până la dispariția ultimelor modificări ECG.
- Antagonizarea efectelor cardiotoxice prin administrare de potasiu, magneziu, beta-blocante, lidocaină, procainamidă, EDTA și spiro-lactonă.
- Îndepărtarea tulburărilor de ritm prin administrare de lidocaină, beta-blocante (propranolol), prin șoc electric și electrostimulare endocavitară.

Sunt *contraindicate* administrarea de chinidină, epinefrină, procaină și orice efort fizic.

2.10.2. Medicamente antiaritmice

BLOCANTE ALE CANALELOR DE SODIU

CHINIDINA

Toxicocinetica. Chinidina se absoarbe aproape complet din tractul gastrointestinal, în scaun identificându-se mai puțin de 5%. Viteza de absorbție, ca și concentrațiile maxime din sânge, variază în funcție de preparat. Aproximativ 80% din chinidina plasmatică se leagă de proteinele plasmatică. Concentrația terapeutică optimă în plasmă este de 4-8 mg/litru, concentrațiile mai mari de 10 mg/litru generează fenomene toxice. Prin urmare, limita de siguranță între doza terapeutică și cea toxică este foarte mică, ceea ce explică frecvența înaltă a fenomenelor toxice în tratamentul cu acest medicament. Chinidina difundează din sânge în toate țesuturile. Studii experimentale au arătat că chinidina se fixează în concentrații mai mari în primul rând în plămâni și rinichi, apoi în ficat și splină. Concentrația medicamentului în miocard rămâne moderată, deși sediul acțiunii principale a chinidinei rămâne tocmai miocardul. Mușchiul striat fixează cantități de chinidină mai mici decât miocardul, ca de altfel și creierul. Cantitatea cea mai mică se fixează la nivelul țesutului celular subcutanat. Chinidina se *metabolizează* în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Ca urmare a faptului că chinidina cumulează în organism, după 5-6 zile de tratament în sânge se realizează concentrații constante active, iar administrarea ei în continuare poate genera fenomene toxice. Se *elimină* prin urină, 10-50% în stare neschimbată, iar restul sub formă de metaboliți.

Toxicodinamia. Chinidina exercită o acțiune specifică asupra miocardului, stabilizând membrana celulară. Ea blochează canalele sodiului, micșorând consecutiv viteza maximă a depolarizării sistolice, respectiv încetinind conducerea. Chinidina este un medicament greu de dirijat, aproximativ 25% din bolnavii tratați cu chinidină prezentând reacții adverse semnificative.

Reacțiile adverse. *Manifestările digestive* sunt relativ frecvent întâlnite (8-9% din pacienți) în tratamentul cu chinidină, administrată oral. Pot apărea din prima zi sau după câteva zile de tratament și constau în: grețuri, anorexie, dureri epigastrice, vărsături, dureri abdominale difuze

sau colici abdominale și diaree. Apariția acestor tulburări digestive în exclusivitate după administrarea orală sugerează că mecanismul lor de producere este iritativ.

Manifestările cardiovasculare constau în: extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, până la fibrilație ventriculară, stop cardiac, decompensare cardiacă și accidente tromboembolice. Stopul cardiac împreună cu fibrilația ventriculară și cu accidentele tromboembolice constituie cauzele cele mai frecvente prin care se produce exitus în timpul tratamentului chinidinic.

Manifestările alergice constau în: edem angioneurotic, edem al mucoasei bronșice și bronhiolice, însoțit de bronhiolospasm și un tablou clinic de astm bronșic. Au fost descrise și erupții cutanate (eritematoase, papuloase, urticariene). Febra medicamentoasă a fost întâlnită rar și este de mică importanță. Creșterea temperaturii este moderată, de 1-2°C, și, de regulă, dispare după câteva zile de tratament cu antipiretice și anti-histaminice.

Leucopenia și trombocitopenia, menționate în literatura de specialitate, sunt interpretate astăzi ca manifestări de sensibilizare, fiind produse prin autoanticorpi.

Acțiunea iritantă locală este evidentă și în administrarea parenterală a substanței. Injectarea intramusculară produce dureri, tumefacție locală, indurație, care retrocedează destul de repede după punerea în repaus a mușchiului respectiv. Administrarea intravenoasă poate produce dureri pe traiectul venei, iritație care poate evolua până la obstrucția completă a lumenului.

Simptomatologia. Intoxicația acută cu chinidină este gravă ca urmare a cardiotoxicității acestui alcaloid. Mortalitatea este de 20% comparativ cu 1% în cazul altor intoxicații medicamentoase.

Sincopa cardiacă chinidinică poate apărea atât la doze toxice (4 g) cât și terapeutice (1,5 g pentru 24 ore). Sensibilitatea individuală trebuie testată cu grijă înainte de începerea tratamentului. Sincopa este rezultatul unei pauze cardiace, apar extrasistole, tahicardie, chiar fibrilație ventriculară. Aceste fenomene sunt independente de doză fiind favorizate de asocierea cu digitalice, de prezența acidozei.

Cinconismul constituie o formă de manifestare a hipersensibilizării organismului și apare la doze mari, constând într-un polimorfism simptomatic clinic.

- *Tulburări neurosenzoriale*: auditive (acufene, hipoacuzie, care poate evolua până la surditate), vizuale (reducerea câmpului vizual și a vederii colorate care evoluează, uneori, chiar până la orbire – amauroză).
- *Tulburări gastrointestinale*: grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree produse atât prin iritația directă a mucoasei digestive, cât și prin mecanism central (în special primele două simptome).
- *Modificări cutanate*: erupții papuloase, morbiliforme, urticariene, edem angioneurotic, creșterea temperaturii cutanate, transpirații abundente.
- *Tulburări neuropsihice*: cefalee, astenie, ascensiune termică, hiperexcitabilitate, confuzii, delir.
- *Tulburări respiratorii*: deprimarea funcției respiratorii poate conduce la oprirea respirației prin mecanism central; deseori bolnavii fac accese de dispnee paroxistică respiratorie.
- *Tulburări renale* care pot evolua de la simple dureri lombare până la insuficiență renală.
- *Tulburări hematologice* constând în anemie hemolitică acută și trombocitopenie. Dacă în producerea anemiei s-a implicat un mecanism enzimatic – deficiența de glucoza 6-fosfatdehidrogenază – în producerea trombocitopeniei se pare că intervine un mecanism autoimun.

Tratamentul:

- Spălături gastrice cu suspensie de cărbune activat, apoi administrarea de purgativ salin.
- Terapia de epurare (diureză forțată, dializă peritoneală, hemodializă) este eficientă în ameliorarea fenomenelor toxice, deși chinidina se elimină puțin, fiind puternic legată de proteinele plasmatiche.
- Administrare de ser fiziologic (sau soluție hipertonică), cu scopul anulării blocării de către chinidină a intrării sodiului în celulă în timpul depolarizării membranei.

- Administrare de tosilat de bretiliu (sau lidocaină) pentru combaterea sincopei chinidinice (se realizează scurtarea perioadei refractare, care este prelungită de chinidină);
- Combaterea hipotensiunii, prevenirea șocului, insuficienței renale, insuficienței respiratorii acute.

PROCAINAMIDA

Etiologia intoxicațiilor. Procainamida poate provoca intoxicații acute medicamentoase prin supradozare sau hipersensibilitate cu reacții adverse.

Toxicocinetica. Procainamida se absoarbe repede și aproape în întregime din tractul gastrointestinal. Se leagă puțin de proteinele plasmatică (16%) fiind distribuită repede în țesuturi. Se *metabolizează* în porție relativ mică în ficat. *Eliminarea renală* se efectuează în proporție de 67% sub formă nemetabolizată. Timpul de înjumătățire plasmatică este aproximativ de 3 ore, ceea ce explică durata relativ scurtă a efectului. În insuficiența renală și în cea cardiacă concentrația sanguină crește, iar timpul de înjumătățire se prelungeste până la 6-8 ore.

Toxicodinamia. Procainamida are acțiuni similare chinidinei asupra miocardului. Este eficientă îndeosebi în aritmiile ventriculare.

Reacțiile adverse. Procainamida provoacă frecvent reacții adverse, iar circa 1/3 din bolnavi nu suportă preparatul.

Principalele reacții adverse sunt manifestări digestive, cardiovasculare, alergice și neuropsihice.

Manifestările digestive sunt legate aproape exclusiv de calea de administrare orală. Astfel, după câteva zile de tratament pot apărea grețuri, inapetență și vărsături care pot deveni supărătoare pentru bolnav. Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este corelat cu acțiunea iritantă pe care substanța o exercită asupra mucoasei gastro-duodenale.

Manifestările cardiovasculare reprezintă fie accentuarea acțiunii principale a substanței, pentru care, de altfel, este utilizată în terapeutică, fie efecte independente de această acțiune. Acestea sunt: hipotensiune arterială, mai ales la administrarea intravenoasă, și tulburări de

ritm (extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, chiar fibrilație ventriculară).

Manifestările alergice constau în: erupții cutanate diverse, edeme cutaneomucoase, bronhiolospasm, febră medicamentoasă.

Manifestările cutanate sunt variate ca formă de manifestare (eritematoase, papuloase, papulourticariene, pruriginoase) și apar la intervale diferite de la începerea tratamentului. Edemele cutaneomucoase pot apărea pe toată durata tratamentului antiaritmice, mai frecvent fiind cele mucoase: laringiene, bronșice și bronhiolice, conjunctivale, nazale, uneori poate apărea edem Quincke.

Manifestările respiratorii: accesele de dispnee paroxistică, predominant expiratorie, pot apărea ca singura manifestare de hipersensibilizare la medicament și pot fi însoțite de manifestări cutaneomucoase.

Febra medicamentoasă este întâlnită foarte rar, însă trebuie cunoscută, deoarece poate conduce la interpretări eronate. Poate apărea atât precoce, cât și tardiv, în ultimul caz fiind singura manifestare alergică față de procainamidă. Temperatura crește brusc cu 1-2 °C fără justificare clinică și se menține crescută câteva zile, după care revine la normă.

Hipersensibilitatea. După administrarea intravenoasă a procainamidei s-a observat o serie de manifestări de hipersensibilizare la medicament care, la introducerea direct în circulație a procainamidei, apar brusc și cu intensitate mare. Astfel pot apărea: artralgiile și mialgiile, frisoane, ascensiune termică, prurit generalizat, edem laringian sau bronșic, erupție urticariană. Toate aceste simptome induc starea de rău general. Procainamida poate produce, în mod caracteristic, un *sindrom lupoid*. La majoritatea bolnavilor, tratamentul prelungit determină apariția de anticorpi antinucleari, frecvența sindromului lupoid constituind 20-30%.

Manifestări neuropsihice au fost întâlnite foarte rar (mult mai rar decât după procaină) și numai după administrarea parenterală a substanței. Astfel s-au semnalat: amețeli, stare de depresie, halucinații și uneori chiar psihoze.

Simptomatologia. În intoxicația acută apar manifestări cardiovasculare (extrasistole, tahicardie, fibrilație ventriculară, hipotensiune arterială), neuropsihice (amețeli, tremor, halucinații, depresie mintală), reacții alergice (urticarie și febră). Exitus prin stop cardiac.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu soluție salină sau cărbune activat, eficient îndeosebi în primele două ore de la ingestia toxicului.
- În cazurile severe diureză forțată și dializă peritoneală.
- Redresarea tensiunii arteriale – administrarea epinefrinei în perfuzie cu o viteză de 4μg/ minut.
- Stimularea electrică externă în momentul când apar tulburări grave de conducere atrioventriculară.

AJMALINA

Ajmalina este un alcaloid din *Rauwolfia serpentina* (*Apocynaceae*) cu proprietăți farmacologice asemănătoare cu ale chinidinei.

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale ajmalinei rezidă în intoxicațiile acute prin supradozaj și efecte adverse.

Toxicocinetica. Ajmalina se absoarbe și difundează rapid în țesuturi, unde concentrația ei ajunge la valori de patru ori mai mari decât în sânge. Se *metabolizează* predominant la nivelul ficatului, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ două ore. Se *elimină* rapid (timp de 8 ore) prin rinichi.

Toxicodinamia. Ajmalina scade excitabilitatea miocardică prin prelungirea sistolei electrice la toate nivelurile (îndeosebi la nivel intraventricular) și prin creșterea perioadei refractare.

Reacțiile adverse. Reacțiile adverse produse de ajmalină interesează aparatul cardiovascular și sistemul nervos central. *Manifestările cardiovasculare* cele mai frecvente sunt scăderea presiunii arteriale și tulburările de ritm. Dintre *manifestările neuropsihice* se înregistrează: somn agitat, insomnii, hiperexcitabilitate psihomotorie, în tratamente prelungite apar tulburări hepatice și agranulocitoză.

Simptomatologia. Doza letală pentru adult este de 100-500 mg/kg corp. Manifestările clinice ale *intoxicațiilor acute* apar aproximativ la o oră de la ingestia toxicului. Se decelează: tulburări de conducere (mai frecvent decât în intoxicația cu chinidină), bradicardie severă, hipotensiune arterială, leziuni renale și leziuni encefalice anoxice ca urmare a insuficienței circulatorii. De asemenea apar tulburări digestive: anore-

xie, grețuri, vărsături și tulburări neuropsihice (obnubilare și convulsii). Moartea survine prin insuficiență cardiacă.

Tratamentul:

- Spălătura gastrică este utilă numai în primele 30 minute de la ingestie, deoarece toxicul se absoarbe foarte repede.
- *Tratamentul simptomatic* constă în administrare de lactat de sodiu, soluție molară, în doză maximă de 500 ml/24 ore la care se adaugă 2 g de clorură de potasiu. Se administrează izoprenalină și/sau glucagon cu acțiune favorabilă asupra conducerii, inotropismului și frecvenței cardiace, cu implicare în corectarea hipotensiunii arteriale.
- În caz de oprire a circulației se aplică masaj cardiac extern, intubație traheală și ventilație mecanică cu oxigen pur.

PROPAFENONA

Propafenona a fost introdusă în tratamentul aritmiilor acum 15 ani, în prezent fiind utilizată pe larg în Europa pentru tratamente acute (intravenos), și cronice (per os).

Toxicocinetica. Propafenona se absoarbe bine după administrarea orală și atinge rapid concentrația plasmatică maximă (1-1,5 ore). Biodisponibilitatea după administrarea orală variază la persoane sănătoase între 5-31%. În plasmă se cuplează cu glicoproteinele în proporție de 85-95%. Timpul de înjumătățire, după o doză orală unică de 300 mg, este cuprins între 2 și 10 ore. Distribuția propafenonei se efectuează preferențial în plămâni, ficat și inimă. *Metabolizarea* are loc în special prin citocromul P450, iar eliminarea prin urină, neschimbată și glucuronoconjugată. Se elimină și prin salivă în concentrații proporționale cu cele din plasmă, fapt care poate servi la monitorizarea tratamentului și prin laptele matern. Trece bariera placentară. Efectele asupra fătului nu au fost evaluate.

Toxicodinamia. Propafenona se folosește în tratamentul și prevenirea aritmiilor ventriculare maligne și a celor potențial maligne, precum și a aritmiilor atriale.

Reacțiile adverse

Reacții adverse cardiovasculare în timpul terapiei cu propafenonă au fost consemnate în medie în 13% din cazuri. Apariția lor depinde

de doza administrată și severitatea bolii cardiace de bază. În aproximativ 8,4% din cazuri pot apărea tulburări de conducere atrioventriculară după doze uzuale administrate intravenos sau per os. Aceste tulburări sunt reversibile odată cu reducerea dozelor sau oprirea tratamentului. La astfel de reacții se referă: disfuncția nodului sinusal, blocul atrioventricular, blocul de ramură. Propafenona poate avea și efect proaritmice.

Reacțiile adverse noncardiace, întâlnite în cca 19% din cazurile tratate, sunt minore și răspund rapid la scăderea dozelor. Cele mai frecvente sunt fenomenele neurologice (amețeală, tulburări ale gustului, cefalee, parestezii). Rareori se pot agrava crizele de astm sau dispneea la bolnavii cu bronhopneumopatie. Rar au fost consemnate: hepatocitoliză izolată, hepatită colestatică, agravarea miasteniei, reacții lupoide și agranulocitoză.

BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE CA ANTIARITMICE

PROPRANOLOLUL

Toxicocinetica. Propranololul se absoarbe bine pe cale digestivă, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 90 minute de la ingestia unei doze unice. După absorbție medicamentul se distribuie rapid în țesuturi, îndeosebi în plămâni, ficat, rinichi, creier și miocard. Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină.

Toxicodinamia. Propranololul se folosește ca antihipertensiv și antiaritmice. Efectul se datorează acțiunii deprimante cardiace, inhibării secreției de renină și blocării unor formațiuni beta-adrenergice centrale cu diminuarea tonusului simpatic periferic. Propranololul este eficient în toate aritmiile, cu excepția celor din infarctul miocardic acut.

Reacțiile adverse. În timpul tratamentului cu propranolol apar următoarele reacții adverse:

- *manifestări digestive.* Apar destul de frecvent la circa 2% dintre bolnavi. Bolnavii au grețuri, mai rar vărsături și diaree. Manifestările digestive sunt induse de acțiuni iritative locale asupra mucoasei gastrice și intestinale;
- *manifestări cardiovasculare:* hipotensiune arterială, bradicardie și tulburări de conducere;

- *manifestările respiratorii* constau în dispnee paroxistică expiratorie care în administrările de lungă durată pot realiza tabloul clinic al astmului bronșic;
- *manifestări neuropsihice*: cefalee, astenie fizică și psihică, insomnii, halucinații, uneori stări depresive;
- *tulburările vizuale* constau în halucinații, „percepții fără obiect”;
- *manifestări alergice* se prezintă sub formă de erupții cutanate: eritematoase, papuloase, pruriginoase localizate sau cu extindere mai mare.

Simptomatologia. În *intoxicația acută* cu propranolol apar simptome cardiovasculare și extracardiace.

Simptome cardiovasculare: hipotensiune arterială, bradicardie, tulburări de conducere, în formele severe se instalează coma cu colaps și puls imperceptibil.

Dintre *simptomele extracardiace* menționăm: comă, midriază, depri-mare respiratorie, bronhospasm, apnee, rar convulsii. Investigațiile de laborator pot evidenția hipoglicemie, hiperpotasemie, creșterea creatininei sanguine, transaminazelor.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat și administrarea de purgativ salin.

Tratament simptomatic care constă în:

- bradicardia se combate prin administrare de atropină intravenoasă a 0,5-1 mg;
- hipotensiunea se corectează prin administrare de fluide (500-1000 ml);
- simptomele cardiace se tratează prin administrare de glucagon, isoproterenol și epinefrină;
- deprimarea respiratorie se anihilează prin ventilație mecanică;
- convulsiile se jugulează cu diazepam.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

AMIODARONA

Toxicocinetica. Amiodarona administrată oral se absoarbe lent și parțial. Biodisponibilitatea limitată (46%), cu variații individuale mari, este atribuită dezalchilării moleculei în mucoasa intestinală. Se leagă aproape în totalitate de proteinele plasmatice. Amiodarona persistă timp îndelungat în organism, timpul de înjumătățire prin epurare fiind cuprins între 8 și 107 zile. Se *metabolizează* în ficat, unul dintre metaboliți – dezacetilamiodarona – este activ ca antiaritmie. *Eliminarea* se efectuează în principal prin scaun. O mică cantitate de iod, desprins din moleculă, se elimină renal. După încetarea tratamentului *eliminarea* se prelungește pe o perioadă de până la 7 luni. Aceste particularități cinetice explică instalarea lentă a efectului și persistența acestuia în cazul tratamentului oral.

Reacțiile adverse. Amiodarona poate provoca *reacții adverse cardiovasculare*, bradicardie marcată, mai ales la persoanele în vârstă. Riscul efectului proaritmie este relativ mare. Aritmiile sunt favorizate de bradicardie, hipopotasemie și/sau hipomagneziemie.

Reacțiile adverse extracardiace sunt frecvente și pot fi grave în caz de supradozare, manifestându-se prin:

- *tulburări oculare* – microdepozite pigmentare în cornee, reducerea acuității vizuale, halouri colorate strălucitoare;
- *manifestări cutanate*: microcristalele depuse în piele pot cauza fotosensibilizare (cu o frecvență de 25%), de aceea se va evita expunerea la soare;
- *disfuncție tiroidiană* (frecvența de 5%) cu hipotiroidism, mai rar cu hipertiroidism;
- *manifestări neurologice*: cefalee, parestezii, tremor, ataxie (frecvența de 5%);
- *tulburări gastrointestinale* – constipație, frecvență la 10% din pacienți; necroză hepatocelulară;
- *manifestări pulmonare* – inflamație sau fibroză pulmonară gravă, ce pot avea o componentă alergică. Sunt suspectate și fenomene de

fosfolipidoză (amiodarona inhibă fosfolipazele, determinând acumularea de fosfolipide în lipozomi la nivelul plămânilor și în alte țesuturi cu posibile consecințe toxice).

Injecția intravenoasă a amiodaronei poate cauza hipotensiune, senzație de căldură, sudorație, greață, de regulă reversibile. Uneori perfuzia determină iritarea venei.

VERAPAMILUL

Toxicocinetica. Verapamilul administrat oral sau intravenos prezintă o biodisponibilitate mică. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 90%. Se *metabolizează* în ficat. Timpul de înjumătățire este de 4 ore. Se *elimină* prin urină și laptele matern.

Toxicodinamia. Verapamilul la doze mari afectează canalele de calciu cu consecințe asupra contractilității miocardice, a musculaturii netede vasculare și sistemului excito-conductor.

Reacțiile adverse. Verapamilul produce următoarele efecte nedorite: amețeli, cefalee, hipotensiune, edeme (frecvența 1-3%), condiționate de acțiunea vasodilatatoare; constipație (cca 6%), greață și disconfort abdominal; insuficiență cardiacă, bradicardie marcată, bloc atrioventricular sever (1%). În cazul injectării intravenoase apar reacții adverse cardiace grave: tahicardie, fibrilație ventriculară, bradicardie, hipotensiune marcată.

Simptomatologia. Dozele toxice de verapamil (peste 3 g) produc o hipotensiune marcată, bradicardie, hipoglicemie, acidoză metabolică, convulsii. Moartea survine prin stop cardiac.

Tratamentul:

- Spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- *Tratament simptomatic.* Se administrează atropină, norepinefrină, dopamină, clorură de calciu de 10% (10 ml intravenos) sau gluconat de calciu de 10% (30 ml intravenos), soluție salină izotonică (200 ml la 10 minute), diazepam, fenitoină.

2.10.3. Medicamente antihipertensive

GUANETIDINA

Toxicocinetica. Guanetidina se absoarbe incomplet din tubul digestiv, nu se leagă de proteinele plasmatică. Se elimină renal, în principal sub formă nemetabolizată. O mică parte rămâne în țesuturi și terminațiile simpatică, astfel se explică efectul relativ prelungit și tendința de acumulare.

Toxicodinamia. Efectul hipotensiv al guanetidinei este condiționat de blocarea terminațiilor simpatică de la nivelul inimii și vaselor.

Reacțiile adverse. Guanetidina este folosită limitat din cauza reacțiilor adverse. Acestea constau în: hipotensiune arterială marcată care în ortostatism conduce la accidente ischemice, lipotimie, retenție hidrosalină, bradicardie, bronhospasm, stare depresivă. La bărbați tratamentul cu guanetidină induce diminuarea libidoului, impotență sexuală și inhibarea ejaculării.

CLONIDINA

Toxicocinetica. Clonidina se absoarbe repede de la nivel digestiv, difundează în țesuturi și trece bariera hematoencefalică. Se elimină renal în proporție de 65% nemetabolizată, restul se metabolizează în ficat, eliminându-se prin bilă și urină. Eliminarea este completă în patru zile.

Toxicodinamia. Clonidina se comportă ca un antagonist alfa₂-adrenergic. Hipotensiunea arterială apare ca urmare a acțiunii centrale exercitate la nivelul centrului vasomotor din bulb. Are și efect sedativ.

Reacțiile adverse. Clonidina provoacă sedare, somnolență, uscăciunea gurii, constipație, tulburări ischemice. La întreruperea bruscă a tratamentului cu doze mari apare efectul rebound, care se manifestă prin *criză hipertensivă* (cefalee, sudorație, tahicardie, agitație, tremor, tulburări gastrointestinale).

Simpptomatologia. Semnele clinice în caz de intoxicație sunt: hipotensiune, bradicardie, convulsii, hipotermie și comă.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Tratament simptomatic.

HIDRALAZINA

Toxicocinetica. Hidralazina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și din locurile de injectare parenterală. Se *metabolizează* în ficat. *Eliminarea* se efectuează prin urină în stare neschimbată și sub formă de metaboliți.

Toxicodinamia. Hidralazina și dihidralazina sunt medicamente cu proprietăți similare. Acționează direct asupra musculaturii netede a vaselor, relaxându-le. Hipotensiunea corespunde scăderii rezistenței vasculare periferice, fiind indusă de predominanța dilatației arteriale.

Reacțiile adverse. Dihidralazinele provoacă relativ frecvent: amețeli, tahicardie, migrene, palpitații, anorexie, greață, mai rar conjunctivită, lacrimație, congestie nazală, tremor, crampe musculare, parestezii, edeme.

În tratamente prelungite s-au semnalat: febră, slăbiciune, hepatomegalie, polinevrite. La 10% dintre bolnavii tratați timp îndelungat cu doze mari (peste 200 mg) a apărut un *sindrom lupoid reversibil*.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Tratament simptomatic.

NITROPRUSIATUL DE SODIU

Nitroprusiatul de sodiu se folosește din 1928 în urgențele hipertensive (encefalopatie hipertensivă, insuficiență cardiacă, hipertensiune cu hemoragie cerebrală), fiind administrat în perfuzie intravenoasă (50-100 mg nitroprusiat de sodiu la 1 litru glucoză de 5%)

Toxicocinetica. Nitroprusiatul de sodiu se metabolizează în eritrocite, o parte formează cu methemoglobina cianmethemoglobină, iar restul se metabolizează în ficat până la sulfocianat sub acțiunea rodanozei. Se elimină în principal prin urină. Timpul de înjumătățire este de câteva minute, iar a tiocianatului de aproximativ 4 zile.

Toxicodinamia. Nitroprusiatul de sodiu provoacă vasodilatație directă atât a arterelor, cât și a venelor. Este un medicament greu de dirijat terapeutic.

Reacțiile adverse. În caz de *supradozare* apare hipotensiune marcată (greață, vomă, sudorație, anxietate, cefalee, palpitații), cianoză, hipoxie. Tratatamentul prelungit poate conduce la acumulare de tiocianat ce produce acufene, vedere încețoșată, slăbiciune, confuzie, delir, spasme musculare, methemoglobinemie și, uneori, fenomene de hipotiroidism.

Tratatamentul. Se administrează ca *antidot hidroxocobalamina* și *tio-sulfatul de sodiu*.

INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE

CAPTOPRILUL

Toxicocinetica. Captoprilul se absoarbe repede la nivel gastrointestinal, se *metabolizează* în ficat până la dimer disulfidic și alte sulfuri, compuși tiolici endogeni. Se *elimină* prin urină ca metaboliți și neschimbat (38%). Timpul de înjumătățire este de 2,2 ore.

Toxicodinamia. Captoprilul acționează prin inhibarea enzimei de conversie (peptidil dipeptidaza), împiedicând transformarea angiotensinei I în angiotensină II biologic activă. Deficitul de angiotensină II determină vasodilatație arteriolară și venoasă cu scăderea tensiunii arteriale.

Reacțiile adverse. Captoprilul poate provoca: proteinurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic, poliurie, oligurie, neutropenie/agranulocitoză, rash, prurit, febră, angioedem al feței, eritem sau paloare, hipotensiune, tahicardie, palpitații, angină pectorală.

Tratatamentul. În cazul *supradozării* corectarea hipotensiunii este prima urgență.

ENALAPRILUL

Toxicocinetica. Enalaprilul se comportă ca prodrug, fiind activat în organism prin hidroliză. Se absoarbe bine la nivel digestiv, se *metabolizează* în ficat până la enalaprilat (metabolit activ) prin deesterificare. Se *elimină* renal (61%), ca enalapril (18%) și enalaprilat (43%), restul prin scaun.

Toxicodinamia. Mecanismul de acțiune este același ca și la captopril.

Reacțiile adverse. Se pot dezvolta: cefalee, amețeli, oboseală, tuse, greață, diaree, hipotensiune ortostatică, crampe musculare, rash. Enalaprilul mărește concentrația de potasiu și litiu în ser.

Tratamentul. În cazul *supradozării* corectarea hipotensiunii este prima urgență.

2.11. INTOXICAȚIILE ACUTE CU PREPARATE CE INFLUENȚEAZĂ SISTEMUL RESPIRATOR

2.11.1. Agoniștii beta 2- adrenoreceptorilor

În medicină majoritatea β_2 -agoniștilor sunt utilizați în calitate de bronholitice în terapia astmului bronșic, bronșitei cronice și stărilor însoțite de bronhospasm. β_2 -adrenomimeticele pot fi administrate pentru relaxarea uterului în naștere prematură.

Dozele terapeutice ale unor preparate, precum salbutamolul (100-200 μg) sau terbutalina (250-500 μg), se utilizează doar în caz de necesitate.

Doza toxică. Se cunosc date că la administrarea a 200 mg de salbutamol apar reacții adverse (tahicardie, instabilitatea electrică a mușchilor scheletali, excitație), care dispar după aplicarea terapiei de întreținere. La administrarea greșită a 7,5 mg de terbutalină s-a dezvoltat bronhospasm, tahicardie, tremor, hipotensiune, necroza acută a mușchilor scheletici și insuficiență renală acută, simptomele dispărând după aplicarea terapiei de întreținere.

Toxicocinetica. Beta-agoniștii se administrează peroral, inhalator, subcutanat, intramuscular și intravenos. Biodisponibilitatea lor depinde de modul de administrare a preparatului.

Reabsorbția. După administrarea perorală majoritatea β_2 -agoniștilor (salbutamol, bitolterol) se reabsorb bine, cu excepția xamoterolului, rimiterolului, orciprenalinei și terbutalinei. Deși reabsorbția este intensivă, biodisponibilitatea la administrarea perorală este foarte scăzută din cauza inactivării în ficat și, posibil, în intestinul subțire. De aceea doza

perorală a β_2 -agoniștilor trebuie să fie de 5-10 ori mai mare decât cea parenterală.

Inhalarea în pulmoni. Pentru ușurarea bronhospasmului, β_2 -agoniștii sunt inhalați direct în pulmoni cu ajutorul inhalatorului sau în aerosol. După inhalarea aerosolului β_2 -agoniștii se depistează în urină: salbutamolul și salmefamolul până la 80%, izoprenalina – 69%, terbutalina – 50%, fenoterolul – 12%. Efectul bronholitic maximal apare peste 15-30 min.

După administrarea subcutanată concentrația plasmatică maximală a terbutalinei se obține mai rapid (peste 15-30 min) decât pe cale perorală, iar biodisponibilitatea constituie 100%.

Distribuția. Aproximativ 10% din β_2 -agoniști se leagă cu proteinele plasmatiche. Distribuția tisulară este mare (de la 1 până la 29 l/kg).

Excreția. Clearance-ul β_2 -agoniștilor variază de la mic (terbutalină, mabuterol) până la relativ mare (prenalterol, ritodrină). Se elimină din organism prin metabolizare și excreție renală.

Interacțiunea cu alte preparate medicamentoase. Administrarea diureticelor favorizează hipopotasemia indusă de β_2 -agoniști. Inhalarea concomitentă cu administrarea perorală a altor simpatomimetice provoacă efect simpatomimetic aditiv. Asocierea β_2 -agoniștilor (intravenos, peroral, subcutanat) cu teofilina afectează sistemul cardiovascular. β_2 -agoniștii se prescriu cu precauție pacienților care primesc inhibitorii MAO sau antidepresante triciclice, deoarece ele pot potența acțiunea bronholitică, vasculară. Efectul β -agonist se inhibă cu beta-antagoniști, mai ales care nu posedă selectivitate față de β_1 -receptori.

Mulți autori recomandă administrarea inhalatorie a bronholiticelor β -agoniste pentru terapia astmului bronșic în perioada sarcinii.

Simpptomatologia. Simptome caracteristice intoxicației acute cu β_2 -agoniști sunt: nausee, tahicardie, tremor, hiperglicemie și hipopotasemie. Pielea poate fi caldă, roz și transpirată din abundență. Des se atestă excitație, stare de frică, vertij, nausee, vomă, cefalee și midriază. Mai rar se poate dezvolta necroza acută a mușchilor scheletali, acidoză lactică, insuficiență renală acută, hipoglicemie. β_2 -agoniștii pot provoca ischemia miocardului în urma scăderii bruște a TA diastolice sau inducerea dereglărilor de ritm.

Abuzul îndelungat de salbutamol (48-64 mg/zi) induce psihoză paranoică sau dezvoltarea toleranței, manifestată prin tremor, tahicardie, hiperglicemie, hipopotasemie și dilatarea cronică a vaselor.

Tratamentul. În cazul supradozării β_2 -agoniștilor tratamentul este simptomatic și de întreținere. Pentru persoane tinere supradozarea nu prezintă nici un pericol, iar la pacienții în vârstă pot provoca ischemia miocardului în legătură cu dezvoltarea afecțiunilor sistemului cardiovascular și a insuficienței arterelor coronariene. Aceste simptome dispar de obicei peste 48 ore fără tratament specific.

Antidoturi specifice pentru terapia supradozărilor cu β_2 -agoniști nu sunt. Unii autori propun utilizarea beta-blocantelor (de exemplu, propranolol 0,01 mg/kg) pentru ușurarea simptomatică a tremorului, tahicardiei și hipopotasemiei. Astfel de remedii cu acțiune generalizată (propranolol) sunt periculoase în caz de astm bronșic, de aceea se recomandă utilizarea beta-blocantelor cardioselective (metoprolol).

Terapia de întreținere depinde de complicațiile dezvoltate.

2.12. INTOXICAȚIILE CU DIURETICE

2.12.1. Inhibitorii anhidrazei carbonice

ACETAZOLAMIDA

Toxicocinetica. Acetazolamida se absoarbe ușor din tractul gastro-intestinal, cu atingerea concentrației plasmatice maxime după 2-3 ore de la administrarea orală. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90-95%. În eritrocite se găsește într-o concentrație mai mare decât în lichidul extracelular. Se elimină în principal neschimbată prin urină, 80% dintr-o doză în 8-12 ore, complet în 24 ore. Timpul de înjumătățire este de 2,4-5,8 ore.

Toxicodinamia. Acetazolamida reacționează ca diuretic inhibând carboanhidraza. Reducerea activității acestei enzime scade disponibilul de ioni de hidrogen, determinând indirect reținerea sodiului în urină. Ca urmare crește diureza, urina devine alcalină. De asemenea este sti-

mulată secreția distală de ioni de potasiu. Acetazolamida are proprietăți antiulceroase, antiepileptice (în crizele minore), scade presiunea intraoculară (este indicată în glaucom), proprietăți atribuite de asemenea inhibării carboanhidrazei.

Acetazolamida se folosește limitat ca diuretic, deoarece efectul este slab, iar riscul dezechilibrelor electrolitice și acidobazice este comparativ mare.

Reacțiile adverse. În tratamentul cu acetazolamidă sunt posibile următoarele reacții adverse:

Dereglarea echilibrului acidobazic și electrolitic ca urmare a acțiunii principale a acetazolamidei, constituind unul din principalele efecte nedorite ale acestei medicații. Administrarea substanței produce: acidoză metabolică hipercloremică și hipopotasemie. Consecința dereglării echilibrului acidobazic și electrolitic este scăderea activității diuretice a sulfamidei în cazul tratamentelor prelungite. Scăderea concentrației bicarbonaților în organism conduce la micșorarea fracțiunii filtrată glomerular, care însă se va reabsorbi tubular în totalitate (fapt agravat de hipopotasemie), limitându-se astfel acțiunea diuretică.

Accidentele renale pot apărea după tratamente de lungă durată (mai ales în insuficiență respiratorie cronică). Sunt descrise cazuri de litiază renală apărută după administrare de acetazolamidă. Acidifierea puternică a urinei creează mediu favorabil pentru cristalizarea și precipitarea acidului uric și uraților.

Manifestările neurologice și neuropsihice constau în: somnolență, apatie, paretezii, confuzie și dezorientare temporospațială. Aceste manifestări sunt consecința acidozei metabolice, pe care o produce substanța, sau a inhibării carboanhidrazei cerebrale.

Tulburările digestive sunt în general rare, înregistrându-se: grețuri, anorexie, vărsături. Mecanismul de producere a acestor tulburări este iritativ, comun tuturor sulfamidelor.

Manifestările alergice sunt rare, dar deosebit de grave. Se pot întâlni diverse erupții cutanate: eritematoase, papuloase, urticariene. Acestea sunt de intensitate mică și dispar după câteva zile. Paresteziile feței și extremităților, care apar în general de la primele administrări ale sub-

stanței, de asemenea sunt considerate manifestări de sensibilizare a organismului față de medicament.

Efecte hematologice: purpură trombocitopenică, pancitopenie și anemie aplastică. Agranulocitoza este rar întâlnită, dar este gravă prin rezistența la tratamentul antibiotic, substitutiv și stimulant al granulocitopoiezei. Este precedată de leucopenie care trece foarte repede în agranulocitoză.

Simptomatologia. Manifestările observate în *intoxicația acută* sau în cazul *accidentelor terapeutice* sunt: **fenomene de intoleranță** – digestive, neurologice, neuropsihice, hematologice; **tulburări hidroelectrolitice** – acidoză.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Monitorizarea și corecția stării acidobazice și hidrosaline.
- Tratament simptomatic.

2.12.2. Diuretice saluretice

Etiologia intoxicațiilor. Diureticele saluretice prezintă implicații toxicologice în special prin reacțiile adverse pe care le produc; sunt cunoscute și accidente terapeutice.

Toxicocinetica. Diureticele tiazidice și cele înrudite se absorb repede din intestin, distribuindu-se uniform în spațiul extracelular. *Eliminarea* se efectuează renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară proximală, în principal în formă neschimbată. *Hidroclorotiazida* se elimină relativ repede prin rinichi, efectul menținându-se 8-12 ore, în timp ce *politiazida*, *ciclotiazida*, *meticlotiazida* se distribuie mai larg în țesuturi, se elimină mai lent, prezentând un efect durabil de circa 24 ore.

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul gastrointestinal. Se leagă puternic de hematii și se metabolizează complet. Aproximativ 60-70% din doză se excretă prin urină, iar 16-23% se elimină prin materiile fecale. Nu se acumulează la pacienții cu funcție renală afectată. Timpul de înjumătățire constituie 14-18 ore. Tiazidele trec bariera placentară.

Toxicodinamia. Diureticele saluretice acționează în principal la nivelul membranei celulelor tubulare, inhibând (direct sau indirect) diferite modalități de reabsorbție a ionilor de sodiu și clor. Mecanismul secundar constă în inhibarea carboanhidrazei.

Reacțiile adverse. În tratamentul cu diuretice saluretice s-au semnalat următoarele reacții adverse:

- *tulburări ale echilibrului acidobazic și electrolitic:* acidoză metabolică ca urmare a eliminării de sodiu în cantități mari; alcaloză hipocloremică; hiponatriemie și hipopotasemie. *Indapamida* la doză uzuală de 2,5 mg/zi provoacă hipopotasemie severă;
- *tulburări digestive:* grețuri, inapetență, vărsături și constipație ca urmare a acțiunii ganglioplegice a derivaților tiazidici. Administrarea după masă cu 100-150 ml lapte reduce efectul iritativ digestiv;
- *manifestări alergice:* erupții cutanate (eritematoase, papuloase, urticariene), fotosensibilizare. Febra medicamentoasă este rar întâlnită;
- *manifestări hematologice:* s-a semnalat trombocitopenie, care apare precoce și persistă pe toată durata tratamentului. Clinic apare erupție purpurică care evoluează în paralel cu scăderea numărului de trombocite din circulație. Leucopenia este rar întâlnită, însă evoluează rapid spre agranulocitoză;
- *tulburările metabolismului glucidic* se caracterizează prin hiperglicemie pe toată durata tratamentului, dezvoltarea unui diabet latent sau decompensarea unui diabet zaharat până atunci echilibrat;
- *tulburarea metabolismului acidului uric* ca urmare a interferării cu secreția tubulară a acidului uric. Derivații tiazidici produc creșterea concentrației sanguine a acidului uric, uneori se declanșază accese de gută;
- *alte reacții adverse:* ginecomastie în tratament îndelungat, tulburarea funcției renale, retenție azotată, tulburări neurologice.

Simptomatologia. În caz de *supradozare* sau *accidente acute* tabloul clinic se caracterizează prin: grețuri, vomă, gastralgii, diaree sau constipație, anorexie, cefalee, astenie, parestezii, leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, dezechilibru hidro-electrolitic și acidobazic (hipocloremie, hipopotasemie, alcaloză hipocloremică), eriteme, erupții cutanate, purpură, fotosensibilizare.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Monitorizarea echilibrului acidobazic și hiocrosalim, administrare de clorură de potasiu 2-4 g/zi.
- Tratament simptomatic.

2.12.3. Diuretice de ansă

FUROSEMIDUL

Toxicocinetica. După administrare orală *furosemidul* se absoarbe repede din tubul digestiv. Concentrația sanguină este maximă la o oră după ingestie. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99%. Se elimină repede renal (66%), prin filtrare glomerulară și secreție tubulară a moleculelor, de regulă în stare neschimbată. Restul se elimină prin scaun. Traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Furosemidul nu inhibă anhidraza carbonică. Pe lângă acțiune diuretică, comună agenților saluretici, inhibă și reabsorbția sodiului la nivelul ramurei ascendente a ansei Henle, unde modificările osmotice ale ionilor de Na^+ sunt maxime; acest mod de acțiune îl diferențiază de toate celelalte diuretice.

Reacțiile adverse. *Efecte asupra balanței electrolitice.* Diureticul poate produce dezechilibre la nivelul electroliților și a balanței acidobazice (riscul este mai mare decât pentru tiazide). Astfel pot apărea deficit marcat de sodiu, hipopotasemie fără sau cu alcaloză, hipomagneziemie. Furosemidul crește excreția renală de calciu, în timpul administrării persistând pericolul unei hipocalcemii cu tetanie la pacienții cu hipoparatiroidism. La doze mari sunt posibile hipotensiune, deshidratare, hiperazotemie, hiperuricemie, hiperglicemie și agravarea diabetului (riscul este mai mic decât la tiazide), precum și hipercolesterolemie.

Tulburări digestive: grețuri după administrare orală, vomă, diaree, icter.

Se poate dezvolta *surditate* tranzitorie sau definitivă, riscul este crescut pentru dozele mari.

La copiii prematuri și nou-născuți furosemidul este folosit frecvent în tratamentul bolilor cardiace și pulmonare. La acești pacienți tratamentul pe termen lung cu furosemid determină efecte adverse ca urmare a creșterii excreției urinare de calciu. Scăderea conținutului mineral al oaselor induce fracturi frecvente, iar la nivel renal apariția calculilor renali.

Se înregistrează și un șir de *reacții adverse rare*, precum: pancreatită, nefrită, erupții cutanate (erupții buloase), leucopenie, trombocitopenie; tulburări de vedere, amețeli, cefalee, parestezii.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Monitorizarea echilibrului acidobazic și hiocrosalim, administrare de clorură de potasiu 2-4 g/zi.
- Tratament simptomatic.

ACIDUL ETACRINIC

Toxicocinetica. Acidul etacrinic se absoarbe bine digestiv, se leagă în proporție de 90% de proteinele plasmatică. Se biotransformă parțial, *eliminarea* are loc prin bilă (30%) și urină (70%) (secreție în tubul proximal, parțial nemodificat, parțial conjugat cu cisteina). Timpul de înjumătățire este de 60 de minute.

Toxicodinamia. Acidul etacrinic crește diureza în principal prin inhibarea reabsorbției sării fără apă din porțiunea ascendentă a ansei Henle.

Reacțiile adverse. Efectele adverse ale acidului etacrinic se explică prin acțiunea iritantă digestivă și prin tulburările electrolitice.

Manifestările digestive sunt frecvente în tratamentul cu acid etacrinic și se caracterizează prin grețuri, anorexie, dureri epigastrice și diaree. Acțiunea iritantă depinde de pH-ul mediului: cu cât acesta este mai acid, cu atât iritația este mai puternică.

Hipopotasemia constituie cel mai important efect electrolitic metabolic nedorit al terapiei cu acid etacrinic.

Alcaloza metabolică se întâlnește în tratamentele de lungă durată cu acid etacrinic ca urmare a *eliminării* într-o măsură mai mică a sodiului

în comparație cu clorul. Astfel, în urina definitivă cantitatea de clor este mult mai mare decât cea de sodiu.

Scăderea percepției auditive a fost semnalată în cazul folosirii dozelor mari (150-170 mg) de acid etacrinic.

Hipoacuzia este însoțită de acufene și niciodată de vertij, de tulburări de echilibru sau de alte tulburări vestibulare, ceea ce denotă afectarea exclusivă a nivelului acustic.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Monitorizarea echilibrului acidobazic și hiocrosalim, administrare de clorură de potasiu 2-4 g/zi.
- Tratament simptomatic.

2.12.4. Diuretice antikaliuretice

SPIRONOLACTONA

Toxicocinetica. Spironolactona microcristalină se absoarbe bine la nivel intestinal, având o biodisponibilitate de 25%, după primul pasaj hepatic. Biotransformarea se realizează în principal la nivelul ficatului.

Toxicodinamia. Spironolactona acționează la nivel renal (celulele epiteliale ale tubului contort distal și colector) printr-o acțiune de tip competitiv ca urmare a analogiei de structură cu aldosteronul.

Reacțiile adverse. Spironolactona poate produce tulburări digestive, tulburări de echilibru hidroelectrolitic, manifestări neuropsihice, alergice și unele tulburări endocrine.

Manifestările digestive apar mai ales în administrările de lungă durată. Se înregistrează grețuri, dureri abdominale difuze, vărsături, diaree și hemoragii digestive (cazuri rare). Acțiunea iritantă digestivă a spironolactonei este explicată prin structura steroică din molecula sa.

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic sunt întâlnite la 50% dintre bolnavi. Acestea interesează în special ionii de potasiu și de sodiu, *hiperpotasiemia* și *hiponatriemia* fiind modificările cele mai importante. În funcție de concentrația sanguină a potasiului (peste 5-5,5 mEq/l) și a

sodiului (sub 120 mEq/l), apar următoarele manifestări clinice: astenie, cefalee, stare de obnubilare, vărsături, scădere tensiională marcată.

Manifestările neuropsihice sunt întâlnite cu o frecvență variabilă și constau în: astenie, cefalee, somnolență, confuzie mintală, ataxie.

Manifestări alergice. Au fost descrise erupții cutanate eritematoase sau urticariene pe diferite segmente ale corpului. Acestea apar în primele 5-10 zile de tratament și dispar în câteva zile.

Manifestări endocrine se înregistrează în tratamentul de lungă durată și cu doze mari, mai ales în cazul în care se asociază și o medicație corticoidă. Se pot dezvolta hirsutismul la femei, amenoreea; impotența sexuală la bărbați și ginecomastia (la doze mari), precum și creșterea moderată în greutate.

Tratamentul:

- Suspendarea administrării.
- Tratament simptomatic.

TRIAMTERENUL

Toxicocinetica. Triamterenul, administrat oral, are o biodisponibilitate medie de 54%. Se *metabolizează* la nivelul ficatului, unii metaboliți având efect diuretic, se *elimină* urinar. Timpul de înjumătățire este de cca 4,2 ore. Epurarea este încetinită la bolnavii cu ciroză și la uremici.

Toxicodinamia. Triamterenul scade reabsorbția ionilor de sodiu din tubii distali și sistemul colector, scade secreția concomitentă de ioni de potasiu și de hidrogen printr-un mecanism diferit. Diureticul acționează direct asupra transportului ionic tubular, antagonizând aldosteronul printr-o acțiune contrară și nu prin competiție.

Reacțiile adverse. Triamterenul este în general bine suportat, dar în administrările de lungă durată poate provoca hiperpotasiemie (se controlează potasiul în sânge) și, rareori, creșterea azotemiei, greață, vomă, amețeli, crampe musculare, somnolență, hipotensiune, anemie megaloblastică (mai ales la cirofici). Este contraindicat în prezența hiperpotasiemiei și în timpul sarcinii. Se folosește cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală. Asocierea triamteren-indometacină generează insuficiență renală acută.

AMILORIDUL

Toxicocinetica. Amiloridul administrat oral se absoarbe parțial la nivel intestinal. Se metabolizează la nivelul ficatului și se elimină pe cale renală. Timpul de înjumătățire mediu este de 21 ore.

Toxicodinamia. Amiloridul produce creșterea diurezei acționând contrar aldosteronului. Gruparea guanidinică din structura amiloridului, devenită polară la pH-ul fiziologic, interacționează cu sediile pentru ionii de sodiu ale unor transportatori membranari specifici, determinând reținerea sării în urină.

Reacțiile adverse. La administrarea amiloridului au fost semnalate următoarele reacții adverse: tulburări gastrointestinale (anorexie, uscăciunea gurii și senzație de sete, greață, vomă, dureri abdominale, constipație sau diaree), slăbiciune, oboseală, hipotensiune ortostatică, parestezii, crampe musculare. Se folosește cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală, la diabetici, la cirofici în stările de acidoză (risc de hiperpotasiemie).

Tratamentul:

- Suspendarea administrării.
- Tratament simptomatic.

2.12.5. Diuretice osmotice

Toxicocinetica. După injectarea intravenoasă manitolul este excretat rapid prin rinichi înainte de a fi metabolizat la nivelul ficatului. Nu traversează bariera hematoencefalică și nici umorile ochiului. Timpul de înjumătățire este de 100 de minute.

Toxicodinamia. Diureticele osmotice acționează prin mărirea concentrației moleculare a urinei tubulare, care reclamă, pentru menținerea unui echilibru osmotic, *eliminarea* unei anumite cantități de apă.

Reacțiile adverse. Cel mai frecvent se produce dezechilibrul balanței hidro-electrolitice cu tulburări circulatorii și acidoză, la doze mari. Ca urmare a efectului osmotic apare deshidratarea țesuturilor, iar la pacienții cu tulburări renale apare deshidratare la nivelul creierului, ceea ce determină apariția simptomelor la nivelul sistemului nervos central.

La *doze mari* s-au semnalat: grețuri, vărsături, cefalee, amețeli, febră, tahicardie, dureri precordiale, creșterea volemiei și supraincărcare circulatorie. Presiunea arterială crește și funcția inimii este îngreuiată, mergând până la decompensare, cu dezvoltarea edemului pulmonar. Injectarea rapidă de manitol poate determina edeme și necroza pielii, tromboflebite. La pacienții cu funcția renală normală doze mari de manitol determină insuficiență renală acută cu oligurie.

Soluțiile concentrate de uree, introduse intravenos, pot provoca cefalee, greață, vomă, confuzie, iar local irită vena și pot cauza flebită și tromboză. Administrată oral, ureea are gust neplăcut și poate produce greață și vomă. Nu se va administra în insuficiență renală și hepatică gravă, deshidratare, iar în hemoragii cerebrale se va administra cu precauție.

Simptomatologia. Intoxicații severe cu manitol au fost semnalate la pacienți cu insuficiență renală care au primit o cantitate mare de manitol intravenos timp de 1-3 zile. Acești pacienți au prezentat tulburări importante ale sistemului nervos central, uremie, hiponatriemie severă și deshidratare.

Tratamentul:

- Suspendarea administrării.
- Tratament simptomatic.

2.13. INTOXICAȚIILE CU REMEDII CU ACȚIUNE ASUPRA SÂNGELUI

2.13.1. Intoxicațiile acute cu anticoagulante

Etiologia intoxicațiilor. Heparina este eficientă numai la administrare parenterală și poate prezenta implicații toxicologice la supradozare. Intoxicația cu celelalte anticoagulante are loc la administrare internă. Doza letală a neodicumarinei este de 0,6 g, a fenilinei – 0,2 g.

Toxicodinamia. În patogenia intoxicației acute cu preparatele din acest grup un rol important revine dezvoltării sindromului hemoragic ca urmare a dereglării legăturilor fiziologice între factorii sanguini coagulanți și anticoagulanți. Sindromul hemoragic poate fi cauza letalității

în hemoragii vaste, ictusul hemoragic, provocând hemoragii multiple în diverse organe.

Simptomatologia. În intoxicațiile cu anticoagulante apar următoarele simptome: cefalee, nausee, diaree, uneori cu sânge, tuse cu spută cu urme de sânge, fatigabilitate. De asemenea se dezvoltă multiple hemoragii subcutanate, gingivale, subconjunctivale, intraarticulare, în organele interne, hematurie, hemoragii nazale, uterine, gastrice, intestinale. În sânge se produc următoarele schimbări: creșterea bruscă a timpului de coagulare a sângelui (heparina) sau scăderea indicelui protrombinic (alte anticoagulante).

Tratamentul. La administrarea perorală a dozei toxice se fac spălături gastrice și se administrează purgative saline. Se introduce vikasol câte 1 ml sol. de 1% intravenos sau intramuscular, repetat (se verifică protrombina sângelui), intravenos – clorură de calciu (10 ml sol. de 10%), acid ascorbic (5 ml sol. de 10%), glucoză (10-20 ml sol. de 40%), perfuzabil – acid aminocaproic (până la 100 ml sol. de 5%). În caz de hemoragie se fac transfuzii de sânge câte 250 ml repetat.

În caz de supradozare a heparinei se administrează antidotul – protamină sulfat (câte 5 ml sol. de 1% lent intravenos), dacă este necesar repetat (peste 15 min), câte 1 ml pentru fiecare 100 UA ale heparinei administrate. Pentru profilaxia hemoragiilor este necesar un regim strict la pat.

2.13.2. Intoxicațiile acute cu antiagregante

TICLOPIDINA CLORHIDRAT

Ticlopidina clorhidrat este un inhibitor sintetic al funcției de agregare a trombocitelor care poate provoca efecte adverse hematologice și gastrointestinale. Doza terapeutică medie constituie 500 mg/24 ore în 2 prize, administrat în timpul mesei. Doza toxică constituie 6-10 g și conduce la apariția instabilității hemodinamice și a coagulopatiilor.

Toxicocinetica. Biodisponibilitatea – 90%. Timpul de semieliminare – 24-36 ore. Acțiunea maximală asupra agregării trombocitelor, indusă de ADP, și hemoragia se determină peste 4-8 ore.

Simptomatologia. În caz de supradozare are loc creșterea duratei hemoragiei și sporirea concentrației alaninaminotransferazei. Urmări nefaste pentru sănătatea pacientului nu s-au atestat.

La administrare îndelungată apar diaree, erupții cutanate, neutropenie, crește durata hemoragiei, se dereglează funcțiile trombocitelor și ale ficatului. Toți indicii sanguini revin la normal în cel puțin 3 săptămâni după sistarea tratamentului.

Ticlopidina induce mielotoxicitate și anemie aplastică. Peste 3-8 săptămâni după sistarea tratamentului cu acest preparat pot apărea semne ale purperei trombocitopenice.

Tratamentul. Terapia pacienților este simptomatică și de întreținere. În anemiile aplastice se administrează doze mari de corticosteroizi. Injectarea intravenoasă a metilprednisolonului și administrarea perorală a prednisolonului scade durata hemoragiei, însă nu influențează inhibarea agregării trombocitelor, indusă de ticlopidină. Fenomenul se explică prin acțiunea vasoconstrictoare a corticosteroizilor, posibil, datorită scăderii eliminării prostaciclinoi vasculare.

Pe parcursul primelor 3 luni de terapie este necesară monitorizarea pacientului pentru a verifica acțiunea toxică asupra sângelui, pielii și ficatului.

DIPIRIDAMOLUL

Dipiridamolul posedă acțiune vasodilatatoare și anticoagulantă fiind utilizat pe larg pentru terapia dereglărilor circulației cerebrale și a maladiilor vasculare coronariene și periferice.

Doza terapeutică medie constituie 75-100 mg în 4 prize zilnice. În caz de afecțiuni cardiovasculare, doza toxică poate fi de la 75 mg până la 1,5-2,5 g. Aceasta poate provoca bradicardie, ischemia miocardului, infarctul de miocard.

Toxicocinetica. După administrarea perorală dipiridamolul se absoarbe în tractul gastrointestinal. Concentrația plasmatică medie (1,050 μg/ml) este atinsă peste 70-75 min.

Legarea de proteinele plasmatiche și recircularea enterohepatică determină caracterul distribuirii preparatului. Coeficientul de distribuție a dipiridamolului între plasma sanguină și eritrocite constituie 6,53. O

cantitate nesemnificativă a preparatului penetrează bariera hematoencefalică. Volumul aparent de distribuție este aproximativ 2 l/kg.

Preparatul suferă schimbări în ficat și se elimină cu bila în duoden. În intestin dipiridamol-glucuronidul parțial revine în dipiridamol liber. Fiind absorbite de mucoasa intestinului, dipiridamolul și glucuronidul se reintorc în ficat prin recirculare enterohepatică.

În urină fracția liberă a preparatului nu se determină, 90% din preparat fiind eliminat cu fecaliile. Clearance-ul general la administrare intravenoasă constituie aproximativ 15 l/oră.

Interacțiunea cu substanțe medicamentoase. Dipiridamolul poate inhiba agregarea trombocitelor. Heparina, administrată concomitent cu dipiridamolul, poate induce hemoragie. Preparatul poate accelera acțiunea anti-HIV a zidovudinei și dideoxicitidinei în experimente pe monocite-macrofage umane. De asemenea, poate induce inhibiția metabolizării adenozei, ceea ce conduce la creșterea concentrației adenozei în plasma sanguină. Cafeina poate atenua schimbările hemodinamice (creșterea TA sistolice, pulsului, presiunii și frecvenței contracțiilor cardiace) induse de dipiridamol.

La gravidele, care au utilizat dipiridamol în perioada sarcinii, s-au depistat anomalii de dezvoltare a fătului, avorturi spontane etc. Preparatul pătrunde în laptele matern, de aceea terapia acestor mame se va face cu precauție.

Simptomatologia. În caz de supradozare a preparatului se atestă somnolență, slăbiciune, amețeli, nausee, disfuncții ale TGI, accese de hipotensiune și tahicardie. Cazuri letale nu s-au înregistrat.

Tratamentul. În caz de supradozare a dipiridamolului un efect benefic se înregistrează la aplicarea terapiei simptomatice și de întreținere. O atenție deosebită se acordă căilor respiratorii, verificării respirației, accesului de oxigen și prevenirii hipotensiunii. Pacienții trebuie supravegheați în secții de terapie intensivă și pot fi externați peste 6 ore după revenirea la normal a tuturor indicilor vitali.

Pentru curățarea tractului gastrointestinal se administrează cărbune activat repetat (pentru a accelera excreția preparatului și pentru a preveni includerea acestuia în ciclul enterohepatic).

Deoarece pentru preparat este caracteristic un grad înalt de legare cu proteinele plasmatică și un volum mare de distribuție, hemodializa și hemoperfuzia nu sunt eficiente.

Nu există antidoturi specifice.

Terapia de întreținere. În caz de bradicardie, o acțiune benefică manifestă atropina sulfat administrată intravenos. La apariția simptomelor angorului pectoral se prescrie nitroglicerina, iar în ineficiența acesteia se administrează intravenos teofilină. În suspiciunea de boală a arterelor coronariene pe fundal de stenoză a aortei riscul apariției complicațiilor periculoase pentru viața pacientului după administrarea perorală a dipiridamolului crește și în acest caz trebuie asigurată cateterizarea inimii.

Dipiridamolul administrat intravenos poate induce bronhospasm grav la bolnavii cu astm bronșic, de aceea în caz de complicații trebuie asigurat primul ajutor medical cu aminofilină.

2.13.3. Intoxicațiile acute cu substanțe methemoglobinizante (Methemoglobinemii toxice)

Substanțele methemoglobinizate (anilina, nitrobenzenul, nitriții) sunt oxidanți puternici care conduc la transformarea hemoglobinei în methemoglobină – pigment incapabil de a asigura transportul O_2 spre țesuturi.

În afară de cianoză intensă – expresie a acțiunii puternice methemoglobinizante a acestui grup de substanțe – tabloul clinic este dominat de colapsul cardiovascular. Moartea se poate produce în câteva ore sau și mai rapid în cazuri fulgerătoare, însoțite de convulsii epileptiforme.

Tratamentul. Intoxicațiile acute cu nitrați sau nitriți nu au antidot specific. Pentru transformarea methemoglobinei în hemoglobină normală se recurge la albastrul de metilen sau la albastrul de toluidină sau tionină, injectate intravenos, doze mari de vitamina C.

Din măsurile terapeutice imediate se întreprind:

- spălături gastrice cu apă simplă, lapte, suspensie de cărbune activat;
- administrarea de lichide în spălătură gastrică per os și provocarea de vărsături, când lavajul gastric nu este posibil;

- administrarea purgativului salin per os sau prin sondă gastrică;
- administrarea de albastru de metilen, soluție de 1%, intravenos, când predomină simptomele de cianoză și asfixie;
- măsuri generale, tratament simptomatic.

2.14. INTOXICAȚIILE CU PREPARATE VITAMINICE

2.14.1. Vitamine hidrosolubile

Etiologia intoxicațiilor. Cele mai frecvente intoxicații produse de vitamine sunt accidentale, semnalate îndeosebi la copiii sub 5 ani. Răreori o intoxicație vitaminică acută se dezvoltă la consumatorii cronici (luni sau chiar ani) de vitamine. Au fost semnalate cazuri de intoxicații în curele cu megadoze de multivitamine. O megadoză de vitamine este de 10 sau de mai multe ori mai mare decât doza zilnică recomandată.

Vitaminele din complexul B

VITAMINA B₁ (TIAMINA)

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se absoarbe limitat din tubul digestiv, 10-15 mg/zi. Se depozitează în ficat și se *metabolizează* în prezența unei enzime (tiaminaza). *Eliminarea* se efectuează în principal pe cale renală și secundar prin laptele matern și fecale. Timpul de înjumătățire este de 0,35 ore.

Vitamina B₁ se folosește: la gravide și în cursul alăptării (necesități crescute); în nevrite și polinevrite; în boala reumatismală; în afecțiunile cardiace; în sclerozele amiotrofice laterale și stările degenerative ale bătrânilor; în stările febrile (prelungite) și convalescență; în diabetul zaharat; în afecțiunile hepatice (hepatite acute și cronice) și pentru stimularea funcției detoxificante a ficatului, de exemplu, în intoxicația cu alcool; în dermatologie, în diverse dermatoze.

Toxicodinamia. Vitamina B₁ poate genera accidente grave (rare) prin reacții anafilactice (șocul tiaminic). Alergenul poate fi reprezentat de impurități sau chiar de molecula de tiamină. Aceste accidente apar la administrări repetate, în special intravenos (100 mg tiamină).

Manifestări ușoare ale intoxicației cu vitamina B₁ pot apărea la 30 minute de la administrare și constau în: prurit, urticarie, bronhospasm, edeme, fenomene locale.

Vitamina B₁ poate produce o serie de *efecte adverse*: fenomene alergice, grețuri, vărsături, iritabilitate. În administrarea intravenoasă se poate produce șoc.

Simptomele intoxicației sunt: nervozitate, convulsii, slăbiciune, tremurături, cefalee și parestezii neuromusculare, tulburări cardiovasculare, aritmii, edeme și șoc anafilactic.

VITAMINA B₂ (RIBOFLAVINA)

Toxicocinetica. Vitamina B₂ pătrunde în organism pe cale parenterală (intramuscular). Se depozitează în ficat și rinichi. Absorbția este diminuată la persoanele cu hepatită sau ciroză. Se fosforilează în intestin, ficat și alte țesuturi. *Eliminarea* se efectuează pe cale renală, cu laptele matern și fecale. Timpul de înjumătățire variază în funcție de sex.

Riboflavina intervine în procesele de creștere, de menținere a integrității epiteliiilor. Influențează absorbția lipidelor din tubul digestiv. Are acțiune hipoglicemiantă la normali și diabetici. Protejează celula hepatică de substanțele toxice.

Toxicodinamia. Administrată la om în *doze mari* (30 mg/zi), repetate des și pe perioade mai îndelungate, riboflavina poate cauza unele simptome ce se atribuie hipervitaminozelor: crampe musculare nocturne ale gambelor și poliurie concomitent cu afectarea utilizării și metabolismul altor vitamine, prin competiție pentru procesele enzimatice de fosforilare. Dozele mari pot produce diaree.

VITAMINA B₆ (PIRIDOXINA)

Toxicocinetica. Vitamina B₆ pătrunde în organism pe cale orală și parenterală (intramuscular sau intravenos). Se absoarbe bine pe cale gastrointestinală. Se metabolizează în piridoxal fosfat, care este forma activă, cofactor în formarea precursorilor porfirinici, componente esențiale ale hemului. Se elimină prin urină.

Toxicodinamia. Vitamina B₆ în doze de câteva grame zilnic, administrate o perioadă îndelungată, produce o serie de *efecte adverse*: neu-

ropatii periferice severe (ataxie, parestezie periorală, parestezii și greutate în mâini și picioare); pierderea simțului tactil, pierderea reflexelor membrelor. Revenirea se efectuează lent, de la 6 luni până la 3 ani. Aceleași tulburări au fost constatate și la doze de 500 mg/zi administrate timp de trei ani.

Sistarea bruscă a dozelor de 200 mg/zi administrate timp îndelungat au determinat fenomenul de dependență.

VITAMINA B₁₂ (CIANCOBALAMINA)

Toxicocinetica. Vitamina B₁₂ pătrunde în organism (70-95%) pe cale orală și parenterală. Absorbția se efectuează la nivel gastrointestinal, în prezența unui factor intrinsec secretat de mucoasa gastrică, și este favorizată de un pH alcalin. La nivelul intestinului gros absorbția este redusă, deși bacteriile saprofite sintetizează această vitamină. Ciancobalamina se depozitează la nivelul ficatului. *Eliminarea* vitaminei B₁₂ se efectuează pe cale renală, prin filtrarea glomerulară, sub formă nemodificată.

Preparatele de vitamina B₁₂ au ca indicații majore anemiile pernicioase; megaloblastice și macrocitare carentiale; toxiinfecțioase, consecutive afecțiunilor digestive; gastrectomiile extinse, hepatitele, cirozele, boala de iradiere, convalescența, osteoporoza, intoxicațiile cu plumb și arsen.

Toxicodinamia. Doze mari de vitamina B₁₂ în administrare prelungită pot provoca o stare de hipervitaminoză manifestată prin poliglobulie, rar pot apărea stări alergice (edeme ale feței, urticarie, bronhospasm, rash, dispnee). Afonia și anafilaxia apar numai după ani de administrare continuă.

VITAMINA PP (B₃, NICOTINAMIDA)

Toxicodinamia. Vitamina PP la doze mari produce un șir de reacții adverse: sindroame hemoragice de origine capilară, senzație de căldură, prurit, erupții urticariforme, hipersensibilitate intestinală cu creșterea peristaltismului, grețuri, vărsături, diaree, hiperglicemie, hiperuricemie și hiperkeratoza pielii. Administrarea îndelungată a unor doze mari poate favoriza hipertrofia ficatului cu degenerescență grasă. Dozele de peste 750 mg/zi administrate timp de 3 luni agravează astmul. Dozele mari (3 g/zi) cresc uricemia (pot produce artrită gutoasă) și glicemia.

ACIDUL FOLIC

Toxicocinetica. Se absoarbe bine din intestinul subțire și se concentrează în ficat, rinichi, splină. Este un precursor al acidului folinic, formă activă biologică, ce se formează sub influența ciancobolaminei și acidului ascorbic. Acidul folic se elimină mai ales pe cale renală (5 – 20 μg/zi), puțin prin fecale și prin secreție sudorală.

Toxicodinamia. La administrarea pe cale orală rar se pot înregistra manifestări alergice (care cedează la întreruperea tratamentului), creșterea frecvenței crizelor la unii epileptici și tulburări neuropsihice.

Nu se administrează persoanelor trecute de 60 de ani deoarece ar putea stimula apariția unui proces neoplazic lent.

VITAMINA B₅ (ACIDUL PANTOTENIC)

Toxicocinetica. Acidul pantotenic pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se absoarbe bine la nivelul intestinului subțire. Dacă pătrunde în organism sub forma unor complexe proteice, este pus în libertate de către enzime digestive.

Eliminarea acidului pantotenic se efectuează în mare parte pe cale renală. S-a constatat că la administrarea pe cale orală a pantotenatului de calciu 10% se elimină după 4 ore, în timp ce la administrarea parenterală eliminarea urinară este de 60%.

Pantotenatul de calciu se folosește în nevrite periferice, hepatită cronică, lupus eritematos, angină pectorală, infarct miocardic, în șocul postoperator.

Toxicodinamia. La administrarea *megadozelor* pot apărea: grețuri, inapetență, diaree, tulburări musculare; manifestări cutanate cu leziuni și dermatite de contact.

VITAMINA C (ACIDUL ASCORBIC)

Toxicocinetica. Vitamina C se absoarbe bine la administrare pe cale orală și parenterală. Absorbția este diminuată la persoanele care prezintă hipoaciditate sau tranzit accelerat. Vitamina C se metabolizează până la oxalați.

Depozitarea se efectuează în cantități foarte reduse în țesuturi, în leucocite și plachete, concentrația fiind mai mare decât în hematii și ser.

În concentrații mari vitamina C se găsește în: corticosuprarenală, placenta, corpul galben, țesutul conjunctiv și adipos.

Eliminarea se efectuează pe cale renală. Dacă urina este acidă, metaboliții (oxalații) se pot precipita, determinând litiază oxalică.

Acidul ascorbic crește capacitatea de apărare a organismului față de infecții prin accentuarea activității fagocitare a leucocitelor și stimularea proceselor imunologice, de asemenea intervine în metabolismul normal al tirozinei și fenilalaninei, în metabolismul glucidic, stimulează formarea corticosteroidelor.

Toxicodinamia. Administrarea unor *megadoze* de vitamina C determină manifestări iritative gastrice, favorizează apariția litiazei renale; scad absorbția de vitamină B₁₂. La sistarea bruscă a megadozelor s-au semnalat fenomene rebound. Administrată intramuscular, vitamina C poate produce fenomene iritative locale.

La sugari, *dozele mari*, repetate și îndelungate, pot produce uneori tulburări digestive, agitație sau stare de astenie, iar în cazul întreruperii tratamentului pot apărea tulburări vasomotorii.

2.14.2. Vitamine liposolubile

VITAMINA A

Toxicocinetica. Retinolul și esterii săi (retinol palmitat) se absorb repede și în totalitate din intestin; se leagă de globulinele plasmatiche. În mucoasa intestinală retinolul este esterificat. Se depozitează în ficat, plămâni, rinichi, retină, corticosuprarenală, țesut adipos.

Vitamina A apare în urină în cazuri patologice: afecțiuni renale, hepatice, pulmonare, boli infecțioase.

Toxicodinamia. Vitamina A este necesară pentru formarea pigmentilor fotosensibili din retină, pentru reglarea structurală și funcțională a celulelor epiteliale, pentru creșterea oaselor, pentru dezvoltarea embrionară, pentru menținerea unei permeabilități fiziologice a membranelor, pentru stimularea formării anticorpilor.

Toxicitatea vitaminei A a fost raportată încă în 1857, fiind semnalată la exploratorii care consumau cantități mari de ficat de urs.

Manifestările clinice ale hipervitaminozei cu vitamina A sunt:

- *gastrointestinale*: grețuri, vărsături, anorexie, diaree, cheilite, gingivite, fisuri bucale, dureri abdominale, scădere ponderală;
- *neurologice*: cefalee, iritabilitate, astenie, nistagmus, creșterea presiunii intracraniene, hidrocefalie, modificări psihice, parestezii (mâini și picioare), diplopie, edem papilar, bombarea fontanelei;
- *cutanate*: piele uscată, prurit, rash, descuamări, alopecie, unghii subțiri;
- *musculare și articulare*: mialgii, fasciculații musculare, mialgii și/sau artralgii;
- la nivelul *oaselor*: hiperostoze;
- în *sarcină*: administrarea în timpul sarcinii de megadoze de vitamină A poate fi cauza malformațiilor congenitale. Retinoizii de sinteză prezintă un risc *teratogen* sporit;
- *altele*: hepatosplenomegalie, adenopatie periferică, fibroză hepatică, sângerări și febrilitate cronică, hipercalcemie, ciroză, anemii, conjunctivită, edeme, epistaxis, hiperlipemie, neregularități ale ciclului menstrual.

Ingestia de 25000 – 50000 unități de retinol pe zi timp de 30 zile a determinat creșterea presiunii intracraniene, hiperiritabilitate.

VITAMINA D

Toxicocinetica. Calciferolul și colecalciferolul se absorb repede din intestin în prezența bilei, circulă în sânge legați de o alfa-globulină specifică. Se metabolizează în ficat prin hidroxilare. Eliminarea se efectuează în totalitate prin bilă.

Toxicodinamia. Vitamina D intervine în metabolismul calciului și fosforului favorizând absorbția intestinală indirectă, stimulează depunerea sărurilor minerale în oase prin activarea fosfatazei, influențează metabolismul celular, activează procesele respiratorii celulare.

Vitamina D este cea mai toxică dintre vitamine. Un mare număr de intoxicații s-au raportat la persoanele care folosesc vitamina D în tratamentul artritelor și crampelor musculare. În timpul și imediat după cel de-al II-lea război mondial au fost înregistrate cazuri de hipercalcemie

idiopatică la copii ca urmare a administrării de megadoze de vitamina D (300000-400000 u/zi) ca supliment alimentar.

Semnele clinice ale hipervitaminozei cu vitamina D sunt:

- hipercalemia: slăbiciune, astenie, cefalee, grețuri, anorexie, vărsături, diaree;
- alterarea funcției renale: poliurie, polidipsie, nicturie, scăderea capacității de concentrare a urinei, proteinurie;
- depozitarea în țesuturi moi: nefrolitiază și nefrocalcinoză;
- hipertensiune, osteoporoză, anormalități osoase, stenoză aortică supralvalvulară, afectarea prematură a arterelor, retardarea mintală ireversibilă, hipotonie arterială, încetinirea creșterii, comă.

VITAMINA E

Toxicocinetica. Vitamina E pătrunde în organism pe cale orală și parenterală. Se absoarbe din tubul digestiv în prezența bilei, în cea mai mare parte prin căile limfatice. Se depozitează în țesutul adipos, mușchii striati, ficat și mai puțin în inimă, uter, testicule și suprarenale. Se metabolizează prin oxidare, trecând în α - tocoferolchinonă.

Eliminarea vitaminei E se efectuează în principal prin fecale (50% din cantitatea ingerată). Se mai poate elimina prin bilă, urină și lapte.

Toxicodinamia. Vitamina E intervine în sinteza nucleoproteidelor, în activitatea glandelor sexuale și în funcționarea normală a hipofizei; favorizează sinteza glicogenului și intervine în integritatea morfofuncțională a mușchilor.

Activitate biologică manifestă îndeosebi α -tocoferolul care acționează ca un antioxidant protejând acizii grași și vitamina A.

Semnele clinice raportate la megadoze de vitamina E sunt: cefalee, astenie, oboseală, vedere în ceață (deoarece doze mari pot antagoniza vitamina A), inflamații ale mucoasei bucale, umflarea buzelor, tulburări gastrointestinale, dureri musculare, hipoglicemie, predispunere la sângerare, modificări degenerative, tulburări emoționale, calcifierea oaselor, scăderea hematocritului, azoospermie la bărbați.

VITAMINA K

Vitaminele K sunt compuși naturali (vitamina K₁ – fitomenadiona; vitamina K₂) și analogi de sinteză (vitamina K₃ – menadiona). Din punct de vedere chimic sunt derivați de 1,4-naftochinonă.

Toxicocinetica. Absorbția vitaminelor K se efectuează la nivelul părții superioare a intestinului subțire în prezența sărurilor biliare. După absorbție, vitaminele K sunt transportate pe cale sangvină la nivelul diferitelor organe. Depozitarea se efectuează în ficat și splină (70%), și în plămâni, și rinichi (1%). *Metabolizarea* are loc rapid prin reducere până la dihidroxi-derivați polari care se elimină prin bilă și urină sub formă de glucuronoconjuțați. Traversează bariera placentară în cantitate redusă, generând apariția sindromului hemoragic la nou-născuți.

Toxicodinamia. Vitaminele K acționează la nivelul ficatului fiind indispensabile pentru sinteza protrombinei și proconvertinei, factori ai coagulării. Sunt folosite în prevenirea tulburărilor de coagulare (în pregătirea preoperatorie, obstetrică, la prematurii și nou-născuții cu carență în vitamina K). Vitaminele K au și efecte fungicide grație cărora sunt utilizate în dermatologie. Vitaminele K naturale sunt puțin toxice. Vitamina K₃ produce efecte toxice numai la doze foarte mari.

Simptomele intoxicației sunt: deprimare respiratorie, cianoză, convulsii, vărsături, anemie. Hemoliza eritrocitelor apare mai ales la persoanele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Tratamentul hipervitaminozelor

- Întreruperea imediată a administrării de vitamine.
- Asigurarea unui aport hidric corespunzător.
- Administrarea vitaminei E în hipervitaminoză cu vitamina A.
- Administrarea glucocorticoizilor (prednisolon 20-40 mg/zi) pentru a reduce absorbția intestinală, a controla hipercalcemia și a preveni eventualele leziuni renale în hipervitaminoză cu vitamina D.

2.15. INTOXICAȚIILE CU ANTIDIABETICE ORALE

2.15.1. Derivați de sulfoniluree

Etiologia intoxicațiilor. Implicațiile toxicologice ale acestor compuși constau în reacții adverse, accidente acute terapeutice și de intoleranță.

Toxicocinetica. Tolbutamida și clorpropamida se absorb repede și complet din tubul digestiv.

Tolbutamida este intens metabolizată și inactivată în ficat. Metabolitul inactiv se elimină rapid prin rinichi (81% în 24 ore), ceea ce explică timpul de înjumătățire scurt (3-5 ore).

Clorpropamida are un timp de înjumătățire de cca 33 ore (25-42 ore). Se excretă urinar 6-60%, nemodificată și sub formă de metaboliți.

Tolazomida este bine absorbită, concentrația maximă în sânge instalându-se la 4-8 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire este de circa 7 ore. Se metabolizează în ficat și se elimină prin urină, în medie 75% din doza administrată, sub formă de metaboliți puțin activi sau inactivi.

Glibenclamida se absoarbe din tubul digestiv în proporție de 83%, timpul de înjumătățire fiind de 5-7 ore. Este metabolizată în ficat, eliminându-se prin urină (20-25%) și bilă (65-70%) sub formă de metaboliți puțin activi. Trebuie evitată în insuficiența hepatică.

Glipizida se absoarbe bine și repede din intestin, dar absorbția este întârziată de alimente. Este metabolizată în ficat și eliminată renal, 30% sub formă de metaboliți inactivi și 10% în formă neschimbată.

Gliclazida este metabolizată în ficat, se elimină urinar sub formă de metaboliți, 20% neschimbată.

Toxicodinamia. Derivații de sulfoniluree, administrați la diabetici, reduc hiperglicemia și scad sau suprimă glucozuria. Acțiunea se datorează predominant stimulării secreției endogene de insulină din celulele beta ale insulelor Langerhans, inhibării glicogenolizei și creșterii depunerii de glicogen în ficat. Dozele mari provoacă hipoglicemie.

Reacțiile adverse. Cele mai frecvente reacții adverse ale terapiei cu derivați de sulfoniluree sunt următoarele:

Coma hipoglicemică, instalată după derivații de sulfoniluree, are următoarele caracteristici: se instalează lent, transpirația este mai puțin frecventă și predomină semnele de excitație neuropsihică. Hip-

glicemia se poate prelunghi timp de 2-3 zile. Efectul hipoglicemic al derivațiilor de sulfoniluree este potențat de sulfafenazonă, fenilbutazonă, derivați de cumarină, probenecid, salicilați, inhibitori de monoaminooxidază, alcool, fapt de care trebuie să se țină cont pentru a evita hipoglicemia.

Manifestările digestive sunt considerate efectul advers cel mai comun al derivațiilor de sulfoniluree. Se întâlnesc la 6% din pacienții tratați cu clorpropamidă și la majoritatea celor tratați cu tolbutamidă. Efectele adverse la nivelul tubului digestiv se exprimă prin plenitudine postprandială, dureri abdominale, greață, vărsături, constipație sau diaree, efecte cauzate de acțiunea iritantă gastrică și intestinală.

Icterus colestatic a fost descris după tolbutamidă, dar mai ales după clorpropamidă în 0,4% din cazuri. La biopsie s-a constatat stază biliară canaliculară. Testele de laborator pot indica creșterea concentrației fosfatazei alcaline.

Manifestări cutanate: eritem, erupții cutanate, urticarie, exantem fotoalergic (4-5% din cazurile tratate cu clorpropamidă și 3% cu tolbutamidă). Erupția dispare după sistarea tratamentului.

Manifestări la nivelul sistemului nervos. În timpul tratamentului, mai ales cu clorpropamidă în doze mari, poate apărea o stare de oboseală marcată, vertij tranzitoriu, dezechilibru, parestezii în membre și dureri la presiunea maselor musculare.

Accidente hematologice: anemii hemolitice excepționale la subiecții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, enzimă indispensabilă metabolismului glucidic intraglobular; leucopenii în 7,5% din cazuri. Scăderea leucocitelor se observă mai des la începutul tratamentului și la sfârșitul primei luni. Agranulocitoză și purpură trombocitopenică prin sensibilizare alergică.

- *Trombocitopeniile* (între 100000-150000/mm³) s-au observat după toți derivații de sulfoniluree; de multe ori ele nu sunt însoțite de tulburări clinice și de coagulare.
- *Metabolismul porfirinelor* este afectat de derivații de sulfoniluree, de aceea se recomandă abținerea de la un astfel de tratament la diabeticii cu porfirie cutanată tardivă.

- *Acțiunea asupra tiroidei.* Mai mulți autori au raportat cazuri subclinice de hipotiroidism la diabeticii care utilizau tolbutamidă sau clorpropamidă.
- *Febra medicamentoasă* este destul de rar întâlnită. Poate atinge valori de 37,5°-38°, fiind însoțită de cefalee, frisoane, stare de rău sau de manifestări alergice cutanate.
- *Efect antabus.* Se observă la 10% din diabeticii tratați cu tolbutamidă și clorpropamidă. Semnele clinice sunt: senzație mascată de căldură la nivelul feței, stare de neliniște, cefalee și grețuri. S-au descris și lipotimii imediat după mese. Unii bolnavi prezintă efect antabus și după consumarea unor alimente care conțin urme de alcool, de ex., oțetul din vin, muștarul, unele condimente.
- *Efecte teratogene.* S-a raportat pierderea sarcinii asociată cu malformații la 50% din diabeticele care luau 500 mg clorpropamidă pe zi. De aceea derivații de sulfoniluree nu se recomandă în timpul sarcinii.

Simptomatologia. Intoxicația cu derivați de sulfoniluree se caracterizează prin: grețuri, vărsături, constipație, senzație de slăbiciune, cefalee, parestezii, prurit, urticarie, eritem, mai rar leucopenie.

Ingerarea unor doze mari determină comă hipoglicemică gravă și de lungă durată, peste 40 de ore.

Tratamentul:

- Spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat și administrarea de purgativ salin.
- Aport glucidic important și prelungit în comă hipoglicemică. Gluconul poate fi util dacă există un stoc suficient de glicogen hepatic.

2.15.2. Derivați de biguanidină

Toxicocinetica. *Metformina* se absoarbe repede din intestin în proporție de circa 60%. Se concentrează în peretele intestinal și în glandele salivare. *Metformina* nu este metabolizată și se elimină în stare neschimbată, mai ales pe cale renală. Timpul de înjumătățire este de 1,5-3 ore.

Buformina se absoarbe rapid și aproape complet din tubul digestiv. După 24 de ore de la administrare se elimină prin urină (80-90%) neschimbată și 10-20% prin bilă.

Toxicodinamia. Biguanidinele antidiabetice inhibă absorbția glucozei din intestin, inhibă neoglicogeneza și glicogenoliza hepatică și stimulează glicoliza anaerobă. Efectul hipoglicemiant la doze terapeutice apare numai la diabetici cu hiperglicemie. Biguanidele favorizează consumul intracelular de glucoză, reactivează, la nivelul mușchilor, insulina inactivată prin legarea de proteine. Acțiunea începe după 2-3 zile și este maximă după 15-30 zile. Au efect cetogen, precum și anorexigen, antilipidogen, fibrinolitic, hipotiroidian.

Reacțiile adverse. Biguanidinele provoacă relativ frecvent *tulburări digestive*, mai ales la începutul tratamentului: anorexie mascată, gust metalic în gură, uscăciunea mucoasei bucale, greață, vărsături, dureri epigastrice, balonări, diaree, mai rar constipație, alteori pirozis. Tratatamentul îndelungat poate determina absorbție deficitară de vitamina B₁₂ și acid folic.

După 1-2 luni de tratament se poate dezvolta slăbiciune fizică, indispoziție, pierdere în greutate, glicemia și glicozuria menținându-se în limite normale. S-au semnalat de asemenea leziuni hepatice, renale sau ale sistemului hematologic.

Hipoglicemia după biguanidine este extrem de rară, riscul persistând la administrarea în asociere cu insulina sau cu derivați de sulfoniluree.

Acidoza lactică este un accident rar, dar foarte periculos. Este semnalat de crampe musculare, dureri abdominale intense și astenie marcată, care evoluează spre comă însoțită de colaps și polipnee. Coma acidozei lactice se caracterizează prin torpoare, respirație acidotică, hipertensiune, hipotermie și anurie. Mortalitatea din cauza acidozei lactice este de circa 80%. Acidoza lactică este favorizată de: doze mari de biguanidine, diabet neechilibrat, insuficiență renală organică sau funcțională, insuficiență hepatică, stările de hipoxemie, postul prelungit, consumul de băuturi alcoolice.

Simptomatologia. În intoxicația cu biguanidine antidiabetice se înregistrează următoarele semne clinice: anorexie, greață, vomă, diaree, gust metalic sau amar, dureri abdominale intense, crampe musculare, astenie marcată ca urmare a acidozei lactice. În cazurile severe apare comă însoțită de colaps și polipnee.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu cărbune activat, administrare de purgativ salin.
- Administrare de bicarbonat de sodiu: 50-100 mg, repetat (sub controlul pH-ului).
- Perfuzii cu glucoză hipertona, la care se asociază insulina.
- În cazuri grave, epurare extrarenală.
- Corecția anoxiei celulare prin oxigenoterapie și respirație asistată.

2.16. INTOXICAȚIILE CU PREPARATE HORMONALE**2.16.1. Anticoncepționale****ASOCIAȚII ESTROPROGESTATIVE**

Estroprogestativele sunt cele mai folosite anticoncepționale. Înglobează un estrogen (etinilestradiol) și un progestativ. Se administrează pe cale orală, după o anumită schemă calendaristică, în funcție de ciclul menstrual.

Principalele contraceptive estroprogestative orale sunt:

- Diane-35 (etinilestradiol 0,035 mg, ciproteron acetat 0,2 mg)
- Femovan (etinilestradiol 0,03 mg, gestoden 0,075 mg)
- Marvelon (etinilestradiol 0,03 mg, desogestrel 0,15 mg)
- Microgynon (etinilestradiol 0,03 mg, levonorgestrel 0,15 mg)
- Ovidon (etinilestradiol 0,03 mg, levonorgestrel 0,25 mg)
- Yermonil (etinilestradiol 0,04 mg, linestrenol 2 mg)
- Trinovum (etinilestradiol 0,35/0,35/0,35 mg, noretisteron 0,5/0,75 mg)
- Triquilar (etinilestradiol 0,03/0,04/0,03 mg, levonorgestrel 0,05/0,075/0,125 mg).

Toxicocinetica. Estrogenii de sinteză se absorb bine din tractul gastrointestinal, se metabolizează lent la nivelul ficatului prin sulfo- sau glucuronoconjugare. Se elimină renal sub formă de metaboliți și prin laptele matern.

Etinilestradiolul este foarte activ la administrarea pe cale orală, cu o biodisponibilitate de 60%. Este inactivat lent la nivelul ficatului și în alte țesuturi, având un timp de înjumătățire de 7 ore.

Mestranolul este derivat de etinilestradiol, având proprietăți asemănătoare. Biotransformarea se realizează în proporție de 50%, rezultând ca metabolit etinilestradiolul. Se elimină în principal pe cale renală.

Dietilstilbestrolul este un steroid sintetic derivat de stilben, foarte activ la administrare pe cale orală. Biotransformarea are loc lent, în special la nivelul ficatului, rezultând metaboliți eliminați pe cale renală.

Progestativele de sinteză sunt foarte eficiente pe cale orală. Se metabolizează în ficat, formând metaboliți care diferă de pregnandiol (principalul metabolit al progesteronului). *Eliminarea* este predominant urinară sub formă de metaboliți glucuronoconjugăți.

Toxicodinamia. *Estrogenii* provoacă maturarea organelor sexuale, dezvoltarea caracterelor sexuale secundare și determină comportamentul sexual feminin. Sunt utilizați pe larg în terapia tulburărilor de menopauză, în osteoporoza climacterică (asociați cu preparate de calciu); în tratamentul vaginitei atrofice, a sângerărilor uterine disfuncționale. Sunt folosiți și în tratamentul cancerului de prostată.

Progesteronii au un rol important în păstrarea sarcinii și în producerea modificărilor gestaționale din endometru. Sunt folosiți în tratamentul menometroragiilor funcționale, a endometriozei, a cancerului endometrial. Indicația principală a progestativelor de sinteză este contracepția hormonală în asociere cu estrogeni.

Efectul contraceptiv al asociațiilor estrogenoprogestative se datorează inhibării funcției hipofizei și împiedicării ovulației prin componenta estrogenică. Progesterogenul asigură sângerarea de tip fiziologic în pauza de administrare. Contraceptivele de acest tip, dacă se administrează corect, sunt foarte eficiente, prevenind sarcina în proporție de 99-100%.

Reacțiile adverse. Contraceptivele estrogenoprogestative pot provoca *reacții adverse minore* și rareori *reacții adverse severe*.

Reacțiile adverse minore sunt relativ frecvente și constau în: greață, vomă, amețeli, cefalee, retenție de lichide, hiperglicemie, creștere în greutate, tensiune în sâni, schimbări de libidou, pigmentarea pielii, hirsutism, acnee. În timpul tratamentului pot apărea sângerări trecătoare și amenoree. Frecvența candidozelor vaginale este crescută. Unele paciente pot trece prin depresii și alte schimbări mintale. Rareori survin

erupții cutanate, fenomene de sensibilizare, alopecie. S-a constatat, de asemenea, intoleranța la lentilele de contact.

Reacții adverse severe sunt tromboemboliile, hipertensiunea arterială marcată, infarctul miocardic (îndeosebi la femeile fumătoare înveterate, trecute de 40 ani), icterul colestatic, adenoamele hepatice, depresiile.

Asociațiile estroprogestative contraceptive la adolescente generează un șir de reacții adverse, precum: creșterea în greutate, diabet, hiperlipidemie, amenoree, metroragii, blocarea funcției ovariene cu hiperestrogenie și dureri abdominale. Au mai fost semnalate cefalee, amețeli, grețuri, vomă. Fumatul asociat cu anticoncepționale determină un risc crescut de cancer de col uterin și accidente cardiovasculare.

Estroprogestativele contraceptive nu se vor asocia cu barbiturice, fenitoină, fenilbutazonă, griseofulvină, rifampicină, ampicilină, tetracicline, cloramfenicol, neomicine, clotrimazol deoarece acestea pot accelera *metabolizarea* hormonilor, micșorându-le eficacitatea.

PROGESTATIVELE

Aceste contraceptive se folosesc atunci când estrogenii sunt contraindicați, în prezența bolilor mintale sau când se administrează anumite medicamente incompatibile cu sarcina (citostatice), ca și la femeile mai vârstnice, mari fumătoare.

Progesteronii pot fi folosiți pentru contracepție ca medicație unică, sub formă de:

- comprimate cu doze mici, care se administrează zilnic;
- injecții intramusculare cu preparate de depozit, care se administrează la intervale mari;
- implantate subcutanate.

Preparatele progestative orale (*mipills*), ce conțin doze mici de progestativ (de exemplu, 0,35 mg noretisteron), inhibă variabil ovulația, acționând contraceptiv, îndeosebi prin modificarea mucusului cervical. Se administrează continuu câte un comprimat zilnic, la aceeași oră, de preferință seara, începând din prima zi a ciclului.

Reacțiile adverse. Preparatele progestative orale sunt în general bine suportate. Reacții adverse posibile sunt: frecvent sângerări intermen-

struale și amenoree, greață, vomă, diaree, cefalee, hirsutism, creșterea în greutate, edeme, disfuncție hepatică, disconfort al sânilor, cloasmă.

Eficacitatea progestativelor orale scade la asocierea cu medicamente inductoare enzimactice (barbiturice, fenitoină, griseofulvină, rimfapicină, ampicilină, tetraciclină, fenilbutazonă).

Progestativele retard, injectabile intramuscular, în doze mari realizează un efect contraceptiv similar estroprogestativelor administrate oral. Progestativele retard injectabile sunt indicate pentru *contracepție pe termen scurt* (de exemplu, după vaccinare antirujeolică) sau pentru *contracepția pe termen lung* atunci când nu pot fi folosite asociații estroprogestative orale. Efectul se datorează inhibării ovulației, micșorării capacității de implantare a blastocistului și reducerii penetrabilității spermatozoizilor. Dintre progestativele injectabile se folosesc medroxi-progesteronul acetat și noretisteronul enantat.

Medroxiprogesteronul este derivatul 6 metilat al 17-alfa-acetoxi-progesteronului, sub formă de acetat, fiind unul din cele mai folosite progestative. Are acțiune antiestrogenică, inhibă marcat ovulația. Se injectează intramuscular profund (150 mg) în primele 5 zile ale ciclului; pentru contracepția de durată se injectează câte 150 mg la intervale de 3 luni. Biotransformarea se efectuează la nivel hepatic.

Noretisteronul enantat se injectează intramuscular profund (200 mg) la intervale de 8 săptămâni.

Reacțiile adverse. Progestativele injectabile provoacă frecvent sângeri uterine neregulate, la tratament îndelungat apare amenoree și atrofia endometrului. Alte reacții adverse sunt: greață, vomă, creștere în greutate, cefalee, nervozitate și o frecvență mai mare a cancerului de sân.

Implante subcutanate – capsule cu 36 mg levonorgestrel (norplant), eliberează mici cantități de progestativ, lent, timp de 5-6 ani; sunt foarte eficiente. Pot provoca sângeri uterine neregulate.

ESTROGENII

Estrogenii sunt hormoni steroizi naturali și compuși de sinteză cu proprietăți feminizante care contribuie la asigurarea ciclului menstrual normal. Estrogenii acționează contraceptiv atunci când sunt adminis-

trați după contactul sexual în doze mari, pe termen scurt. Eficacitatea este de 90% dacă tratamentul se începe în primele 3 zile după contact.

Se pot folosi:

- Etinilestradiol, 2,5 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile
- Estrogeni conjugați, 10 mg de trei ori pe zi, timp de 5 zile
- Dietilstilbestrol, 50 mg pe zi, timp de 5 zile. Contracepția post-contact sexual efectuată cu doze mari de estrogen se folosește limitat, fiind rezervată unor situații de excepție.

Reacțiile adverse. Estrogenii folosiți ca medicație unică în scop contraceptiv dau ca reacții adverse: greață și vomă (40% din femeile tratate), colici abdominale, cefalee, amețeli, crampe musculare și mistalgii.

Dietilstilbestrolul poate provoca carcinom vaginal la fetițele născute din mame tratate cu acest compus, de aceea în lipsa eficacității este necesară provocarea avortului.

Tratamentul:

- Suspendarea administrării.
- Tratament simptomatic.

2.17. INTOXICAȚIILE ACUTE CU ANTIHISTAMINICE

2.17.1. Histamina și blocantele

H₁- și H₂- histaminergice

Etiologia intoxicațiilor. Histamina poate induce intoxicații medicamentoase prin supradozare și reacții adverse.

Toxicocinetica. Histamina se administrează parenteral, deoarece la administrare orală este inactivată de bacteriile intestinale până la acetil-histamină. Histamina este complet absorbită de la locul de injectare și se distribuie în majoritatea țesuturilor. Se metabolizează rapid. *Eliminarea* se efectuează prin urină.

Toxicodinamia. Histamina este un stimulator al secreției gastrice, stimulează musculatura netedă bronșică și intestinală, dilată capilarele și arteriolele, crește permeabilitatea capilară. Efectele histaminei se datorează acționării unor receptori specifici situați pe suprafața mem-

branei celulare. Au fost descrise trei tipuri de receptori histaminici: receptori H_1 , H_2 și H_3 . Stimularea receptorilor H_1 este responsabilă de acțiunea bronhoconstrictoare și vasodilatatoare. Acționarea receptorilor H_2 provoacă hipersecreție gastrică acidă și, în măsură mică, vasodilație. Receptorii H_3 produc inhibarea unor terminații histaminergice din sistemul nervos central.

Reacțiile adverse. Tratamentul cu histamină poate produce unele accidente care prezintă o exagerare a efectelor farmacologice, și anume: vasodilație bruscă, manifestată prin congestia tegumentelor, cefalee, creșterea temperaturii cutanate, tahicardie, hipotensiune și colaps la doze mari (*șoc histaminic*), edeme, bronhospasm cu dispnee, arsuri epigastrice, grețuri și vărsături. La locul administrării, ca urmare a permeabilității capilare, apare edem și prurit.

Simptomatologia. *Intoxicația histaminică* este asemănătoare șocului anafilactic și alergic și se manifestă prin hipotensiune arterială, tahicardie, bronhospasm, dispnee, asfizie, congestia pielii și a mucoaselor conjunctivale, creșterea temperaturii cutanate, cefalee, amețeli, grețuri, vărsături, gust metalic sau amar. Moartea survine prin colaps cardiorespirator.

La administrarea intradermică (0,5 mg histamină) se dezvoltă rapid o reacție vasculară „*triada lui Lewis*”: hiperemie, edem, papulă.

Tratamentul:

- Aplicarea pungii de gheață sau a garoului pentru întârzierea absorbției histaminei.
- Administrarea parenterală de antihistaminice și epinefrină.

BLOCANTE H_1 HISTAMINERGICE

Etiologia intoxicațiilor. Antihistaminicele H_1 prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute medicamentoase în caz de supradozare sau accidental (la copii) și prin reacții adverse.

Toxicocinetica. Antihistaminicele H_1 se absorb ușor din tractul gastrointestinal și de la locul administrării parenterale. Sunt distribuite în țesuturi, concentrația cea mai mare înregistrându-se în plămâni, iar concentrații mai mici în splină, rinichi, ficat, creier, mușchi și piele. Se

metabolizează în ficat foarte repede. Eliminarea se efectuează prin urină sub formă de metaboliți și parțial nemetabolizate.

Toxicodinamia. Blocantele histaminergice H_1 prezintă efecte anti-histaminice și efecte directe asupra sistemelor efectoare.

Efectele antihistaminice ale acestor compuși de sinteză se explică prin blocarea competitivă a receptorilor histaminergici de tip H_1 , împiedicând efectele caracteristice ale histaminei.

Ca urmare a antagonismului competitiv, antihistaminicele H_1 pot anihila efectul bronhoconstrictor și stimularea unor mușchi netezi de către histamină, efectul vasopresor al histaminei fiind redus, iar permeabilitatea capilară diminuată. Reacțiile cutanate (edem, papule, prurit) sunt atenuate sau chiar anulate de administrarea antihistaminicelor per os sau local. De asemenea, antihistaminicele ameliorează reacțiile anafilactice.

Efectele farmacodinamice directe cele mai importante vizează sistemul nervos central (la doze mari antihistaminicele produc stimulare, iar la doze terapeutice-inhibare). Antihistaminicele au acțiune anestezică locală, majoritatea fiind slab parasimpaticolitice, precum și acțiune directă asupra musculaturii netede, generând spasme ușoare la nivelul intestinului, vezicii urinare și uterului.

Antihistaminicele sunt folosite pentru ameliorarea simptomatică a reacțiilor alergice de tip I, care implică eliberare de histamină, în tratamentul vomei și răului de mișcare în diferite manifestări vestibulare (vertije, boala Meniere).

Reacțiile adverse. În timpul tratamentului cu antihistaminice H_1 se înregistrează:

- *tulburări digestive:* grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, senzația de uscăciune a mucoasei bucale;
- *tulburări neurogenitale:* polakiurie și disurie ca urmare a acțiunii iritante a metaboliților;
- *tulburări neuropsihice:* stimularea SNC la doze mari și durată scurtă de administrare (agitație psihomotorie, tremor, parestezii, manifestări psihice și halucinatorii, convulsii); deprimarea SNC (acțiune sedativ-hipnotică) apare în cazul antihistaminicelor din prima generație;

- *reații alergice* cu implicarea tegumentelor (prurit, eritem) și numai excepțional a sângelui (leucopenie, agranulocitoză);
 - *efecte teratogene* au fost semnalate pentru trei antihistaminice (ciclizină, meclizină, buclizină), care au fost scoase din utilizarea terapeutică.
- Dozele letale minime pentru antihistaminicele H_1 constituie: clorfeniramină – 5-10 mg/kg corp; clorfenoxamină – 10-100 mg/kg corp; ciclizină și dimentiden – 25-250 mg/kg corp.

Simptomatologia. Semnele clinice în *intoxicația acută* sunt: agitație psihomotorie, ataxie, halucinații, delir, convulsii, midriază, hipertermie, comă. De asemenea apare inhibiție respiratorie, vasodilatație periferică, tahicardie. Exitusul survine prin colaps cardiovascular. *Intoxicația acută* este fatală, mai ales la copii.

Tratamentul:

- Lavaj gastric (în absența convulsiilor și comei) cu suspensie de cărbune activat, după care se administrează un purgativ salin.
- Asistență respiratorie.
- *Tratament simptomatic:* tratarea convulsiilor (barbiturice intravenos), a hipertermiei (aplicare de gheață) și a tahicardiei.

BLOCANTE H_2 HISTAMINERGICE

Etiologia intoxicațiilor. Blocantele H_2 histaminergice prezintă reacții adverse, iar la doze mari pot produce intoxicații acute.

CIMETIDINA

Toxicocinetica. *Cimetidina* se absoarbe rapid la nivelul tractului gastrointestinal și se distribuie în toate țesuturile, cu excepția creierului. Absorbția este diminuată de administrarea concomitentă a antiacidelor și de ingestia alimentelor. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice (15-20%), se *metabolizează* hepatic (30-40%). Se *elimină* prin urină, în proporție de 62% sub formă nemodificată și ca metaboliți; o parte se elimină prin bilă. Timpul de înjumătățire este de 2 ore.

Toxicodinamia. *Cimetidina* reduce volumul și aciditatea sucului gastric cu 60% și secreția peptică cu 30%; scade debitul de pepsinogen la nivelul celulelor parietale.

Reacțiile adverse. La tratamente de lungă durată, cimetidina prezintă *reacții adverse* reprezentate de manifestări:

- *neuropsihice*: cefalee, letargie, confuzie mintală, somnolență, dezorientare, agitație, halucinații, convulsii;
- *endocrine*: ginecomastie, impotență, galactoree;
- *cardiovasculare*: bradicardie;
- *hematologice*: neutropenie.

Cimetidina mai poate induce erupții cutanate și modificarea unor parametri biochimici (creșterea transaminazelor și creatininei).

RANITIDINA

Toxicocinetica. *Ranitidina* administrată oral se absoarbe rapid de la nivel gastrointestinal (39-87%), se leagă de proteinele plasmatiche (15-20%). Se biotransformă în ficat și se elimină prin urină. Timpul de înjumătățire mediu este de 2,5 ore.

Toxicodinamia. *Ranitidina* este de patru ori mai activă decât cimetidina și are o potență de 4-10 ori mai mare decât aceasta.

Reacțiile adverse. Reacțiile adverse la *ranitidină* sunt mai puțin frecvente decât la cimetidină și includ manifestări:

- *neuropsihice* (0,8% din pacienți): cefalee, vertij, somnolență, confuzie mintală reversibilă, halucinații, tulburări de vedere;
- *hepatice*: creșterea enzimelor de citoliză (transaminazele, fosfataza alcalină) și leziuni hepatice confirmate histologic (0,1% din cazuri);
- *hematologice*: trombocitopenie, agranulocitoză și mielosupresie, întâlnite numai la obezi;
- *gastrointestinale*: greață, vomă, constipație sau diaree, uscăciunea gurii;
- *endocrine* (la doze mari): ginecomastie, amenoree și disfuncții sexuale (potență dificilă, pierderea libidoului).

În caz de *hipersensibilitate acută* apar: febră, bronhospasm, urticarie, căderea părului, dureri articulare, edem angioneurotic și șoc anafilactic.

FAMOTIDINA

Toxicocinetica. *Famotidina* administrată oral este absorbită rapid, dar incomplet, din tractul gastrointestinal (40-45%), prezența alimentelor

și folosirea simultană a antiacidelor neinfluențând semnificativ absorbția. Se leagă în proporție de 15-20% de proteinele plasmatiche. Biotransformarea este hepatică (30-40%), iar *eliminarea* renală, 20-70% nemetabolizată, restul sub formă de metaboliți. Timpul de înjumătățire este de 2,5-4 ore.

Toxicodinamia. Famotidina este de 30 de ori mai activă decât cimetidina. Efectul farmacodinamic principal constă în inhibiția secreției acide în funcție de doza administrată.

Reacțiile adverse. Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt: cefalee, vertij, erupții cutanate, constipație sau diaree, greață, anorexie și gură uscată. Rareori se produc creșteri ale transaminazelor serice.

NIZATIDINA

Toxicocinetica. Nizatidina se absoarbe rapid și complet de la nivelul tractului gastrointestinal (90%). Se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 35%. Se *metabolizează* în ficat și se *elimină* urinar. Timpul de înjumătățire este de 1,3 ore.

Reacțiile adverse. Apar cu o frecvență mai mare de 2% și includ: cefalee astenie, durere toracică, mialgii, somnolență, urticarie.

ROXATIDINA

Toxicocinetica. Roxatidina administrată sub formă de capsule granulate se absoarbe rapid, concentrația plasmatică maximă înregistrându-se după 3 ore. Este *metabolizată* în timpul absorbției, trecerii prin ficat, de către esterazele plasmatiche într-un metabolit dezacetilat activ. Biodisponibilitatea nu este influențată de alimente. Se *elimină* urinar.

Toxicodinamia. Roxatidina este un prodrug care eliberează substanța activă „in vivo” (metabolitul dezacetilat). Se fixează specific numai pe receptorii H_2 de pe membrana laterobazală a celulei parietale fără să se lege de alți receptori (androgeni) și fără să interfereze citocromul P_{450} . Este de 6 ori mai eficientă decât cimetidina și de două ori decât ranitidina.

Reacțiile adverse. La administrarea roxatidinei apar: greață, vomă, diaree sau constipație, cefalee, tulburări de somn, neliniște, erupții cutanate (rar), tahicardie, leucopenie și trombocitopenie (foarte rar) și tulburări ale libidoului.

Simptomatologia. Semnele clinice în caz de *supradozare* cu blocante H_2 histaminergice sunt: greață, vomă, anorexie, diaree sau constipație, cefalee, vertij, confuzie mintală, agitație, halucinații, urticarie, leziuni hepatice.

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat, după care administrare de purgativ salin.
- Tratament simptomatic.

2.18. INTOXICAȚIA CU ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE

2.18.1. Antibiotice beta-lactamice

Toxicocinetica. Absorbția antibioticelor depinde de calea de administrare și este diferită pentru fiecare substanță. Antibioticele beta-lactamice se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche. Toxicocinetica penicilinelor frecvent folosite în terapeutică (după Miller și Greenblatt) este expusă în tabelul 7.

Tabelul 7

Parametrii toxicocinetici ai principalelor peniciline

Penicilina	Absorbție orală, %	Nivel seric maxim $\mu\text{g/ml}$		Proporția legării de proteinele serice, %	Procentajul penetrării în SNC (%din nivelul seric maxim)	
		Total	Fracția liberă		Normal	În inflamații
<i>Penicilina G</i>	15 – 30	1,5 – 2,7	0,6 – 1	60	0,5 – 2	2 – 6
<i>Penicilina V</i>	60	3 – 5	0,8	80	-	-
<i>Meticilina</i>	minimă	-	-	40	0,8 – 5	3 – 12
<i>Nafcilină</i>	variabilă (dar în general mică)	-	-	90	-	9
<i>Oxacilina</i>	33	5 – 6	0,6	90	<6	-

Continuare

<i>Cloxacilina</i>	49	7 - 14	0,6	93	-	-
<i>Dicloxacilina</i>	37	15- 18	0,6	96	5	2
<i>Ampicilina</i>	30 - 50	2 - 6	1,6 - 5	20	4 - 5	36 - 40
<i>Amoxicilina</i>	34 - 80	7 - 8	6	20	-	-
<i>Carbencilina</i>	minimă	-	-	50	2 - 20	-
<i>Indanil-carbencilina</i>	30	15	7,5	-	-	-

Parametrii toxicocinetici ai câtorva cefalosporine (după Fillastre și Leroy) sunt prezentați în tabelul 8.

Antibioticele beta-lactamice, (penicilinele și cefalosporinele) se metabolizează cu participarea sistemelor enzimatică din diverse organe. Benzilpenicilina este parțial metabolizată în ficat. După administrarea fenoximetilpenicilinei s-a observat apariția în urină a acidului penicilic. Circa 1 % din antibioticul administrat se elimină prin rinichi.

Tabelul 8
Parametrii toxicocinetici ai principalelor cefalosporine

Cefalosporinele	Legare de proteină	Metabolizare în organism, %	Clearance-ul total corporal, ml/min.	Eliminare urinară, %
Cefoperazonă	90	<5	-	80-90
Cefsulodină	15	<2	130-150	60
Cefotximă	20	20-30	300-350	60
Cefotetan	90	nemetabolizat	30-40	nedeterminat
Cefmenoximă	95	puțin metabolizat	nedeterminat	nedeterminat
Ceftazidină	17	nemetabolizat	130 - 150	80-90
Ceftriaxonă	95	nemetabolizat	10-15	50
Latamoxef	40	nemetabolizat	80-100	80-90
Cefonicid	95	nemetabolizat	20-25	80-90

Analizele gaz-cromatografice au arătat că o mică parte din ampicilina și amoxicilina administrată este metabolizată în organismul uman în peniciloați și peniciloaldehide.

Grupul O-acetil din cefalosporina C este hidrolizat. Hidrolizei sunt supuse cefalosporinele de semisinteză. Compuși dezacetilați obținuți sunt eliminați urinar.

Esteraza implicată în metabolizarea cefalosporinelor a fost identificată în ficat, rinichi și stomac. Acțiunea acestei enzime nu este neglijabilă dacă ținem cont că 50% din antibiotic se elimină urinar nemodificat, iar 30% sub formă de acetilcefalotină.

Toxicodinamia. Acțiunea antibacteriană a antibioticelor beta-lactamice se manifestă ca o rezultantă a trei fenomene:

- abilitatea acestor substanțe de a penetra peretele celulelor pentru a ajunge în vecinătatea locului de acțiune;
- acțiunea propriu-zisă asupra unor enzime implicate în procesele vitale ale celulei;
- rezistența la acțiunea distructivă a unor enzime bacteriene. În anul 1974, în membrana celulară au fost identificate mai multe proteine care prezintă afinitate pentru antibioticele beta-lactamice. Numărul acestor proteine este variabil (4-7), în funcție de specia microbiană (pentru *Stafilococul aurii* sunt patru proteine, iar pentru *Escherichia coli* - 7). Prezența acestor proteine determină fie un efect bactericid, fie un efect bacteriostatic față de diferite specii bacteriene.

Mecanismele prin care se produc *efectele toxice directe* la antibiotice sunt variate și au fost sistematizate de **Craig și Cerber** astfel:

- mecanismul fizico-chimic: iritație locală, cristalizare în țesut, fototoxicitate, tulburări hidroelectrolitice;
- acțiuni farmacodinamice de inhibare a unor procese din macroorganism;
- leziuni tisulare generate de: legarea de membrana celulară; acumularea de medicament în unele țesuturi și organe; formarea de metaboliți toxici, predispoziție genetică.

Penicilinele și cefalosporinele sunt mai puțin toxice decât alte antibiotice, deoarece mecanismul efectului bactericid vizează în primul

rând peretele bacterian, formațiune celulară absentă la celula umană. Unele antibiotice beta-lactamice ating concentrații mari, deoarece necesită (cel puțin pentru unele celule) sisteme de transport speciale (cefaloridina).

Antibioticele beta-lactamice produc numeroase *reacții adverse*, de intensitate și gravitate variabilă, de la o simplă intoleranță locală, până la șocul anafilactic, mortal.

REAȚII ADVERSE PRODUSE DE PENICILINE

- *Reacțiile alergice* sunt cele mai frecvente reacții adverse care afectează 1-10% dintre pacienți (**Lapllane**, 1968). Acțiunea sensibilizantă se traduce prin:

Manifestări generale:

- ascensiune termică, care poate apărea ca unica manifestare de sensibilizare sau însoțind alte manifestări. Temperatura nu depășește 39°C;
- șoc anafilactic. Apare după 10-30 minute de la administrare și se caracterizează prin: palpitații, dispnee, stări de rău general, dureri toracice sau abdominale, anxietate progresivă, transpirat rece, congestie conjunctivală, cianoză. Se produce șoc, colaps și comă, care, în general, este ireversibilă. Apare frecvent la penicilina G, meticilină, ampicilină și benzatinbenzilpenicilină. Șocul anafilactic reprezintă o reacție adversă extrem de gravă, dar totuși foarte rară (1/100000);
- edem palpebral și angioneurotic (care dispare spontan); edem glotic care poate produce moartea prin asfixie.

Manifestările cutanate constituie cel mai frecvent tip de reacții alergice la penicilină. Acestea se pot manifesta sub formă de erupții cutanate ușoare până la dermatită exfoliativă acută, uneori mortală. Mai frecvent se semnalează urticaria, care se poate dezvolta începând cu a 7-ea zi (la persoanele sensibilizate) până la a 21 zi de la administrare (la persoanele indemne). Se manifestă prin erupție urticariană pruriginoasă, adenopatii generalizate, hiperpirexie, edem al mucoasei bucofaringiene. Tabloul clinic complex se numește „boala serului după penicilină”. Printre alte

semne clinice se înregistrează: eritem (exsudativ scarlatiniform), purpură generalizată, fotosensibilizare;

Manifestări respiratorii: criză spasmodică, accese bronhoastice până la astm bronșic.

Manifestări cardiovasculare: vasculite alergice și trombocitopenie; miocardite difuze.

Manifestări digestive: grețuri, vărsături, diaree, produse prin inducerea leziunilor urticariene pe mucoasa tractului digestiv (ampicilină, amoxicilină).

Manifestări la nivelul mucoaselor: leziuni eritematoase, papulare, ulceronecrotice la nivelul mucoasei bucofaringiene, linguală, vaginală și anorectală. Se pot dezvolta: stomatită postantibiotică cu *Candida albicans*; enterocolită stafilococică; anorectită și vulvovaginită cu *Candida albicans*.

Reacțiile alergice sunt induse, în primul rând, de antibioticul însuși, care acționează ca un antigen specific; de complexul antibiotic-proteină; de unul din produsele de degradare a antibioticului și complexului antibiotic degradat-proteină.

- *Encefalopatie* sub formă de crize convulsive se observă la pacienții cu o afecțiune predispozantă (meningită) sau cu maladii hepatice și renale (mai ales la benzilpenicilină potasică).
- *Acțiunea iritantă locală* se manifestă mai des la peniciline, la concentrații mari. Injecțiile intramusculare sunt dureroase, iar injectarea intravenoasă poate fi cauza de flebită locală.
- Penicilinele produc modificarea *florei bacteriene* la nivelul intestinului (enterită) și pot favoriza suprainfecțiile.
- *Reacția Herxheimer* se poate dezvolta în primele zile de tratament cu penicilină a sifilisului florid, cardioaortic, al gravidelor și congenital. Semne ale reacției sunt: febră, frison, cefalee, mialgii, artralгии, reactivarea leziunilor sifilitice. Aceste semne persistă 1-3 zile. Au fost semnalate și reacții grave, cu colaps și exitus. Această reacție se explică prin eliberarea masivă de endotoxine în urma distrugerii unei cantități mari de treponeme sau ca o reacție alergică față de antigenele eliberate de microorganismele patogene.

- *Sindromul Hoigene* constă în efecte neurologice toxice manifestate prin perioade scurte și reversibile de anxietate severă, confuzii, tahicardie, hipertensiune arterială. Apare numai la procain-penicilina G, fiind condiționată de pătrunderea în capilare a unor microcristale de procaină care determină mici embolii.
- *Alte reacții toxice (rare):*
 - hepatită (la oxacilină, floxacilină);
 - nefrită (meticilină, mai puțin nafcilină);
 - perturbarea echilibrului hidroelectrolitic al Na^+/K^+ (doze mari de benzilpenicilină);
 - granulocitopenie (meticilina și nafcilina, mai ales la copii);
 - hemoragii (la carbenicilină, ca urmare a acțiunii antiagregante plachetare);
 - inhibarea măduvei osoase manifestată prin neutropenie reversibilă (administrarea prelungită de peniciline);
 - carențe vitaminice (în special din grupul B și K).

REAȚII ADVERSE PRODUSE DE CEFALOSPORINE

Printre reacțiile adverse induse de cefalosporine se numără:

- *Fenomene alergice* ce constau în: erupții cutanate maculo-papulare, febră, urticarie (rar), bronhospasm și reacții anafilactice. Reacțiile alergice sunt totuși mai rare decât la peniciline, deoarece determinantul antigenic – cefalosporinul – este mai puțin stabil decât peniciloilul. Cefalosporinele, purtătoare a unei catene laterale similare penicilinei G, pot da reacții încrucișate cu acestea.
- *Nefrotoxicitate* prezintă unele cefalosporine (cefalotine, cefaloridina), în special în combinații cu aminalico.
- *Acțiune iritantă locală* – durere la locul injectării intramusculare sau tromboflebită locală în cazul injectării intravenoase.
- *O reacție de tip antabus* (disulfiram – like) a fost descrisă pentru cefamandol, cefoperazonă și latamoxef.
- *Accidente hemoragice*, îndeosebi la cefalosporinele din generația a 3-a (latamoxef, cefoperazonă, cefotetan, cefamandol);
- *Alte reacții adverse* sunt rare. Se pot semna: leucopenie, diaree, colită pseudomembranoasă.

Tratamentul. În cazul *accidentelor alergice*, în funcție de gravitatea tabloului clinic, se administrează:

- antihistaminice, oxigen prin sondă nazală;
- în caz de edem glotic sau de laringospasm se fac aerosoli cu nafazolină sau cu bronhodilatatoare;
- se administrează subcutanat epinefrină de 0,1% (1 mg) și intravenos efedrină și miofilin, apoi intravenos hemisuccinat de hidrocortizon (200 mg);
- perfuzie cu soluții izotonice de glucoză și ser fiziologic;
- în cazuri grave (șoc anafilactic) se administrează penicilinază (intravenos 800000 – 1600000 u) care scindează molecula penicilinei, inactivând-o;
- tratament simptomatic–medicație sedativă (neuroleptice), anticonvulsivante.

2.18.2. Antibiotice aminoglicozidice

Toxicocinetica. Toate aminoglicozidele au proprietăți toxicocinetice aproape identice. Administrate intramuscular sunt absorbite complet și rapid. Calea intravenoasă se preferă în maladii grave – șoc septic, septicemie. Aminoglicozidele se leagă în proporție foarte mică (<10%) sau nu se leagă de proteinele plasmatică. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2-3 ore. Se fixează în diferite țesuturi și în eritrocite de unde se eliberează lent. Aceasta explică eliminarea de cantități mici până la 30 de zile după încetarea tratamentului. Nu suferă biotransformare. Mai mult de 95% din doză se regăsește în urină la 24-48 de ore de la administrare, iar concentrații mici pot fi decelate după mai multe săptămâni. Aminoglicozidele traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Aminoglicozidele sunt indicate în infecțiile grave cu bacili gram-negativ aerobi sensibili. Sunt recomandate în asociere cu alte antibiotice, pentru acțiunea sinergică și lărgirea spectrului activității antibacteriene. Sunt medicamente cu un indice terapeutic mic, concentrația plasmatică terapeutic eficientă fiind apropiată de cea toxică.

Reacțiile adverse. Aminoglicozidele sunt toxice în principal pentru rinichi și urechea internă. De asemenea pot provoca:

- Efecte toxice renale (au o frecvență de 2-10%) care constau în perturbări bioumorale, urmate uneori și de manifestări clinice. Antibioticele pot acționa la nivelul glomerulului sau a tubilor renali. Astfel, în primul caz determină creșterea permeabilității glomerulare, iar la nivel tubular împiedică reabsorbția filtratului glomerular. Drept rezultat în urina finală apar cantități anormale de glucoză, fosfat și aminoacizi chiar atunci când concentrația lor sanguină este normală, realizându-se un sindrom de tip Fanconi. Pot apărea leziuni renale de intensitate diferită, de la iritație și inflamație până la necroză glomerulo-tubulară, care conduc la insuficiența renală acută.
- Ototoxicitatea se manifestă prin leziuni cohleare și vestibulare. Kanamicina și amikacina provoacă îndeosebi tulburări cohleare, streptomycină și gentamicina – tulburări vestibulare; netilmicina este mai puțin ototoxică decât alte aminoglicozide.
- Aminoglicozidele pot provoca: bloc neuromuscular, cu stare de oboseală a musculaturii scheletice și inhibarea respirației, reacții alergice cu o frecvență de 1-3%. Principalele manifestări sunt eozinofilia, erupțiile cutanate și febra.

Simptomatologia. Supradozarea se traduce prin: cefalee, greață, vomă, tulburări de echilibru, nistagmus care se menține 1-2 săptămâni, apoi se instalează labirintită cronică, sindromul major fiind ataxia.

Leziunile cohleare se concretizează prin zgomote în urechi, senzație de înfundare a urechilor, pierderea percepției sunetelor de frecvență înaltă, apoi surditate, care se poate instala chiar și la câteva săptămâni de la încetarea tratamentului.

Tratamentul:

- Reducerea dozelor pentru a evita fenomenele toxice.
- Controlul periodic al funcției renale.
- Hemodializa și dializa peritoneală în condiții de supradozare.
- Controlul audiometric și vestibular lunar.
- Combaterea reacțiilor alergice prin administrare de antihistaminice și sedative.
- Administrare de săruri de calciu (gluconat, clorură).

2.18.3. Antibiotice cu structură aralchilică

Din această clasă de antibiotice fac parte cloramfenicolul și tiamfenicolul (urofamicin).

Toxicocinetica. Cloramfenicolul (bază) se absoarbe bine pe cale orală, iar intravenos (perfuzie), sub formă de cloramfenicol sodiu succinat, concentrația plasmatică maximă se instalează după 1-2 ore de la perfuzie. Antibioticul se leagă în proporție de 53% de albumina din plasmă. Datorită liposolubilității trece ușor în lichidul cefalorahidian, pătrunde în creier și traversează bariera hematooculară. Traversează bariera placentară, realizând concentrații mari în plasma fetală. Cloramfenicolul se metabolizează în ficat prin glucuronoconjugare, metabolit activ. Eliminarea se efectuează pe cale renală sub formă de glucuronoconjugat, iar 5-35% sub formă nemodificată.

Tiamfenicolul nu se metabolizează. Legarea de proteinele plasmatică este mică (aproximativ 20%), 50-70% din doza administrată se regăsește în urină după 24 ore de la administrare.

Toxicodinamia. Cloramfenicolul prezintă acțiune bacteriostatică. Mecanismul de acțiune al acestor antibiotice se explică prin inhibarea sintezei proteinelor la nivelul ribozomilor mitocondriali, ATP-azei și fero-chelatazei. Spectrul antibacterian este larg. Cloramfenicolul se folosește în tratamentul meningitelor, abceselor cerebrale, dizenteriei, infecțiilor pulmonare și tusei convulsive. Este medicamentul de elecție în tratarea febrei tifoide.

Tiamfenicolul are aceleași indicații ca și cloramfenicolul.

Reacțiile adverse. Cloramfenicolul are acțiune hematotoxică (deține primul loc între antibiotice). Mecanismul patogenetic de lezare a măduvei osoase se explică prin mai multe ipoteze:

1. Mecanism toxic: prezența nucleului benzenic determină accidente hematologice asemănătoare intoxicației cu benzen. Se observă o diminuare a fixării fierului, ca și inhibarea încorporării fierului în protoporfirină.
2. Acțiune asupra organelor hematoformatoare: este ușor absorbit de eritrocitele tinere din măduva osoasă și astfel împiedică încorporarea acizilor aminați în proteinele celulelor respective.

3. Mecanism imunologic – antibioticul poate modifica celulele imunologice competente, provocând astfel o boală autoimună. În consecință celulele medulare normale apar străine față de cele modificate.
4. Mecanism prin deficiență enzimatică – în acest caz deficitul în glucozo-6-fosfatdehidrogenază, cu rol esențial în metabolismul energetic al hematiei, este agravat de tratamentul cu cloramfenicol.

Acțiunea toxică a cloramfenicolului constă în modificări cantitative și calitative ale celor trei serii de elemente figurate ale sângelui. Astfel apare:

- anemie hemolitică și anemie aplastică;
- leucopenie cu neutropenie, ce poate evolua în agranulocitoză;
- trombocitopenie.

Modificările clinice constau în hemoragii și infecții, iar complicația cea mai gravă este oprimarea hematopoiezei cu pancitopenie.

Reacții toxice la sugari și copiii mici. Doze excesive de cloramfenicol (concentrații plasmatice de 40-200 $\mu\text{g/ml}$) pot provoca fenomene toxice acute descrise sub numele de „sindrom cenușiu” (sindromul Gray). Manifestările clinice constau în: anorexie, vomă, diaree cu scaune verzi, tahipnee, cianoză cu colorarea gri-cenușie a pielii, letargie. Evoluția este gravă, iar după 2-3 zile de la debut se produce moartea prin colaps (50% din copii mor în caz de supradozare). Acest fenomen este determinat de:

- Imaturitatea enzimatică (lipsa glucuroniltransferazei) care împiedică conjugarea cloramfenicolului. Acesta se depune în tegumente, unde este oxidat într-un compus negru-cenușiu.
- Imposibilitatea eliminării renale a antibioticului din cauza oliguriei fetale.
- Manifestările digestive sunt rar întâlnite și constau din: grețuri, vărsături, diaree, balonări, iritație perianală. Frecvent, după prima săptămână de tratament, apar stomatite, faringite și infecții rinofaringiene cu *Candida albicans*.
- Manifestări neuropsihice (apar la tratament îndelungat): nevrită optică, mai rar polinevrite, confuzie mintală, delir.
- Reacții alergice cutanate, rar întâlnite de la urticarie și erupții cutanate până la fotosensibilizare.

- Acțiune teratogenă și cancerigenă. Tratatamentul prelungit cu doze mari sau cu doze mici și repetate de cloramfenicol a generat (în cazuri rare) hematopatii maligne (leucemie sau reticuloză malignă acută). Apariția acestora a fost explicată prin inhibarea sintezei acizilor nucleici, precum și prin rolul leucemogen al nucleului benzen. Cloramfenicolul traversează bariera placentară, realizând în sângele fătului o concentrație de 50%, producând chiar leziuni.

Tiamfenicolul prezintă aceleași reacții toxice adverse ca și cloramfenicolul, riscul anemiei aplastice, de natură alergică sau idiosincrazică, fiind însă mai redus.

Tratament și precauții:

- Utilizarea acestor antibiotice se va limita la cazurile de febră tifoidă, formele severe de salmoneloză și infecțiile rezistente la alte antibiotice și chimioterapice.
- Se va evita administrarea cloramfenicolului la: gravide, în ultimele 3-4 luni de sarcină, femeile care alăptează, sugari și copii sub vârsta de 2-4 luni.
- Doza zilnică trebuie să fie de 2g (în cazuri grave, până la 4g).
- Se va controla, săptămânal, evoluția seriilor roșie, albă și trombocitară.
- La sfârșitul tratamentului se va face un examen oftalmologic (pentru verificarea acuității vizuale).
- Se administrează fenilalanină (aminoacid esențial) pentru combaterea manifestărilor neuropsihice.
- Convulsiile se vor combate cu doze mici de derivați barbiturici (fenobarbital sau ciclobarbital).

2.18.4. Tetraciclinele

Toxicocinetica. Tetraciclinele se absorb diferit din tractul gastrointestinal, absorbția variind de la 30%, la clortetraciclină, până la 95% la minociclină. Absorbția se produce în stomac, duoden și prima parte a intestinului subțire. Absorbția este diminuată în caz de hipoaciditate gastrică și în prezența alimentelor (produselor lactate), precum și a medicamentelor care conțin calciu, magneziu, fier, cu care formează

complecși neabsorbabili. Se leagă de proteinele plasmatice diferit: 65% pentru tetraciclină și 93% pentru doxiciclină. Doxiciclina, datorită liposolubilității, pătrunde mai ușor în țesuturi. Tetraciclină se elimină circa 40% prin colon, iar restul pe cale renală prin filtrare glomerulară. Doxiciclina face excepție, eliminându-se prin colon sub formă de chelați inactivi. Tetraciclinele traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Tetraciclinele au un spectru larg de acțiune, fiind active față de germenii gram-pozitivi și gram-negativi, bacteriile aerobe și anaerobe, spirochete, rickettsii și unele protozoare.

Tetraciclinele se utilizează în pneumonia produsă de pneumococi, streptococi și stafilococi; în faringite, bronșite, amigdalite; în infecții urinare, oftalmice și digestive; gonoree; în caz de holeră și în infecții ale țesuturilor moi (furunculoză, abcese).

Reacțiile adverse:

- Fenomene de iritație gastrică și intestinală în cazul administrării pe cale orală caracterizate prin senzație de arsură, dureri epigastrice, greață, vomă, diaree. Au fost semnalate câteva cazuri de ulcere esofagiene cu pancreatită.
- Accidente produse prin tulburarea echilibrului microbial intestinal. La acestea se referă:

candidoze – infecții cu *Candida albicans*. La nivelul aparatului digestiv, indiferent de localizare, apar depozite albe-gălbui sau galbene-brune, cu aspect de boabe de griș, depozite de lapte sau iaurt pe mucoasa digestivă. Apar reacții iritante locale cu senzație de usturime, uscăciune, dureri și arsuri. Uneori se pot dezvolta: stomatită candidozică, esofagită, gastrită, enterită și enterocolită. Septicemia candidozică apare mai frecvent la asocierea tetraciclinelor cu corticoizi. Se caracterizează prin: alterarea stării generale, febră 39-40°C, frisoane, transpirații profuze, adinamie și semne de localizare pe mucoase;

leproinfecții cu germeni rezistenți la tetracicline, dintre care cel mai frecvent incriminat este *Stafilococul aurium*. Manifestările acestei disbacterioze pot fi fruste (diaree, manifestări de gastroenterită, de ileocolită membranoasă) sau cu evoluție gravă – gastroenterite sau enterocolite de tip holeriform.

- *Acțiunea hepatotoxică* apare după tratamente îndelungate, cu apariția unei colorații subicterice sau chiar icterice a tegumentelor și mucoaselor; hepatomegalie și hiperbilirubinemie. Aceste semne dispar după întreruperea tratamentului.
- *Efecte nefrotoxice* apar în special la persoanele cu insuficiență renală, deoarece tetraciclinele se acumulează, producând degenerescență grasă a celulelor tubulare. Preparatele de tetraciclină cu termen expirat provoacă uneori o tubulopatie proximală de tip sindrom Fanconi cu poliurie, polidipsie, proteinurie și aminoacidurie, glicozurie și acidoză.
- *Efect antianabolizant* caracterizat prin creșterea azotului total neproteic din sânge și a eliminării urinare de azot, ceea ce înseamnă inhibarea sintezei proteice. Apare o creștere a ureei sanguine și a fosfaților, cu tendința de acidoză, se produce pierdere în greutate. Demeclociclina poate induce diabet insipid nefrogen.
- *Efecte neuropsihice* sunt rar întâlnite și se caracterizează prin euforie, vertij și delir care dispar la întreruperea tratamentului.
- *Efectele toxice asupra fanerelor cutanate* sunt condiționate de acumularea în țesuturile calcificate prin formarea de chelați între tetraciclină și ortofosfatul de calciu. Depunerea în oase poate frâna creșterea oaselor și dinților, poate colora în brun dinții cu hipoplazia smalțului dinților; același aspect îl pot prezenta și rădăcinile unghiilor și uneori părul. Din aceste motive tetraciclinele sunt contraindicate femeilor gravide și copiilor sub 8 ani.
- *Efecte iritative locale.* Tetraciclinele, injectate intravenos, provoacă fenomene de flebite ale venelor.
- *Reacțiile de sensibilizare* apar mai ales în cazul folosirii topice a tetraciclinelor, manifestându-se prin urticarie, dermatită exfoliativă generalizată.
- *Reacții fototoxice* însoțite uneori de febră mare. Sunt mai frecvente la administrarea demeclociclinei și doxiciclinei.
- După administrarea intravenoasă de doze mari pot apărea dureri lombare, stare de rău general, vărsături, frisoane, ascensiune termică, hipotensiune.

- *Reacții toxice vestibulare*, manifestate mai ales prin greață și vertij, apar frecvent în cazul minociclinei.
- *Efectul teratogen* al tetraciclinei demonstrat în ultimii ani, limitează prescrierea lor în săptămânile 3-5 de sarcină.

Tratamentul:

- Nu se vor administra persoanelor cu insuficiență renală.
- Nu se vor administra gravidelor, mamelor care alăptează și copiilor sub 8 ani.
- Se va evita administrarea sub formă de aerosoli, de unguente oftalmice.
- Pentru diminuarea efectelor iritante digestive se recomandă consum de lapte sau iaurt.
- Se administrează antiacide solubile (bicarbonat de sodiu) în doze moderate.
- Se administrează stamicin, micostatin (per os), badijonări cu violet de gențiană, cu albastru de metilen de 1% sau cu glicerină boraxată (local) în stomatită, esofagită și gastrită.
- Se corectează echilibrul hidroelectrolitic și se administrează anti-spastice.
- Septicemiile candidozice se tratează cu amfotericină B în doze mari, în perfuzie intravenoasă.
- Se aplică un tratament antihistaminic (clorfenamină, romergan) sau antialergic (clorură de calciu, hiposulfat de sodiu, epinefrină) în cazul reacțiilor de sensibilizare.

2.18.5. Antibiotice macrolide

Toxicocinetica. Se administrează pe cale orală, se absoarbe în partea proximală a intestinului gros; este instabilă în mediul acid din stomac, de aceea sunt preferabile formele enterosolubile. Se leagă de α -globuline în proporție de 84%; pătrunde bine în majoritatea țesuturilor și a compartimentelor lichide, cu excepția lichidului cefalorahidian. Se metabolizează prin demetilare la nivelul ficatului. Se concentrează în ficat și se elimină în concentrații mari prin bilă; 4% din doza administrată oral se elimină nemodificată prin urină, iar o mică parte prin laptele matern. Traversează bariera placentară (20%).

Celelalte macrolide se absorb bine din intestin, se elimină prin bilă și fecale, mai puțin prin urină.

Josamicina se metabolizează în ficat în proporție de 40-50%, cu formare de compuși activi, se elimină 90% prin fecale și 10% prin urină.

Roxitromicina se distribuie în țesuturi și lichidele organismului, având afinitate sporită pentru țesutul pulmonar. Se elimină nemodificată în proporție de 50%, îndeosebi prin fecale.

Toxicodinamia. Antibioticele macrolide prezintă activitate bacteriostatică și bactericidă, îndeosebi la pH alcalin. Activitatea antibacteriană a eritromicinelor este asemănătoare cu cea a penicilinelor, fiind foarte active față de coci gram-pozitivi (streptococ, diplococ). Dintre bacteriile gram-negative, spirochete, rickettsii și virusuri numai unele sunt sensibile la aceste antibiotice.

Macrolidele se utilizează în tratamentul pneumoniilor, tusei convulsive, gonoreei.

Roxitromicina, macrolidă semisintetică, se administrează în otite, sinuzite, amigdalite, uretrite acute și cronice, piodermite și alte infecții cutanate.

Reacțiile adverse. În urma tratamentului cu macrolide nepolienice se pot dezvolta un șir de reacții adverse:

- iritația tubului digestiv manifestată prin: grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree;
- reacții alergice. Apar rar sub formă de: erupții cutanate, febră, eozinofilie;
- hepatită colestatică, semnalată în cazuri rare. De aceea aceste antibiotice sunt contraindicate în caz de insuficiență hepatică;
- hipoacuzie tranzitorie – accident toxic, foarte rar, la doze mari.

Roxitromicina produce reacții adverse la 4% din pacienți. Se înregistrează greață, vomă, dureri abdominale, diaree, rareori reacții alergice. Este contraindicată la persoanele cu insuficiență hepatică. Nu se va asocia cu teofilină și ergotamină.

• **Tratament și precauții:**

- Se vor administra numai în drajeuri enterosolubile deoarece sunt inactivate de către sucul gastric.
- Nu se vor administra femeilor însărcinate.
- În cazul intoxicațiilor se aplică un tratament simptomatic.

2.18.6. Antibiotice din diverse grupe

RIFAMPICINA

Toxicocinetica. Rifampicina se absoarbe în totalitate după administrarea orală. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 89%. Se distribuie în țesuturi și în lichidele biologice. Realizează niveluri superioare în plămâni, ficat, bilă și urină. Trece în lichidul cefalorahidian. Se metabolizează în ficat prin dezalchilare treptată. 30% din doza administrată, se elimină prin urină, restul prin bilă. Cantități mici se elimină prin laptele matern. Traversează bariera placentară. Rifampicina colorează în roșu urina, sputa și saliva.

Toxicodinamia. Rifampicina este folosită pentru tratamentul tuberculozei pulmonare și extrapulmonare. Recent s-a impus ca antistafilococic de rezervă, eficient în combaterea *Bacteroides fragilis*, responsabil de infecții foarte grave la nivelul colonului.

VANCOMICINA

Toxicocinetica. Vancomicina se administrează oral și parenteral (intravenos). Este slab absorbită după administrarea orală. Se leagă în proporție de 55% de proteinele plasmatică. Timpul mediu de înjumătățire în plasmă este de 4-6 ore. Se distribuie în diferite lichide și țesuturi, realizând concentrații mai mari în lichidul pleural, pericardic, peritoneal și sinovial; nu pătrunde în mod normal în lichidul cefalorahidian. Administrată pe cale orală, se elimină în principal prin scaun, iar la administrare parenterală – prin urină (79% ca atare). Insuficiența renală prelungește cu mult timpul de înjumătățire. Fenomene cumulative se pot produce și în insuficiența hepatică.

Toxicodinamia. Vancomicina este indicată în tratamentul infecțiilor stafilococice grave. Este eficient în tratamentul endocarditei stafilococice, septicemiilor, infecțiilor osoase, pneumoniilor și infecțiilor pielii.

Reacțiile adverse:

- reacții alergice (după administrarea unei perfuzii rapide);
 - reacții de tip anafilactic manifestate prin înroșirea părții superioare a corpului („redneck”) sau durere și spasmul musculaturii pieptului sau spatelui;

- alte reacții alergice: febră medicamentoasă (4-5% din pacienți), eozinofilie, frisoane, erupții (inclusiv dermatită exfoliativă), necroză epidermică toxică, cazuri grave de vasculită;
- insuficiență renală manifestată prin nivele crescute ale creatininei serice. Nefrita interstițială a fost raportată la doze mari de vancomicină sau în cazul asocierii cu antibiotice aminoglicozidice;
- acțiune ototoxică la doze mari se manifestă la început prin acufene și pierderea auzului pentru sunete înalte, poate evolua spre surditate totală (uneori ireversibilă);
- alte reacții adverse semnalate: vertij, cazuri rare de șoc, leucopenie și eozinofilie.

Nu se administrează femeilor care alăptează, deoarece este excretată în laptele matern.

Tratamentul. Terapie intensivă cu menținerea filtrării glomerulare. Hemofiltrarea și hemoperfuzia cu rășini polisulfonice grăbesc eliminarea vancomicinei.

2.18.7. Sulfamidele antibacteriene

Etiologia intoxicațiilor. Sulfamidele prezintă implicații toxicologice care constau în intoxicații acute și reacții adverse. Intoxicațiile acute pot fi de natură terapeutică în urma unui tratament prelungit cu doze mari, precum și prin confuzie. Se înregistrează și intoxicații voluntare (tentativă de sinucidere), intoxicații prin intoleranță, ca urmare a faptului că radicalului para-aminofenol determină hipersensibilitate individuală.

Toxicocinetica. Sulfamidele se administrează per os, sub formă de comprimate, iar unele intravenos, de cele mai multe ori sub formă de săruri de sodiu. Deoarece soluțiile injectabile sunt foarte alcaline (pH = 9-11), administrarea intravenoasă trebuie să se facă cu multă precauție și după o diluare convenabilă. Local se pot aplica în unguente sau sub formă de pulberi. Majoritatea sulfamidelor (cu excepția ftalilsulfatiazolului și succinilsulfatiazolului) se absorb repede din tubul digestiv. O fracțiune din sulfamidă se leagă reversibil de proteinele plasmaticе, mai ales de albumină, în proporție de 10-95%, în funcție de atracția electrostatică dintre anionul de sulfamidă și unele grupări cationice din

proteine. Scăderea pK_a cu creșterea gradului de disociere a sulfamidei favorizează formarea complexului sulfamidă-proteină. Numai fracțiunea liberă prezintă acțiune bacteriostatică, cea legată constituind o sursă din care se eliberează treptat medicamentul activ.

Sulfamidele sunt distribuite în toate țesuturile organismului (în lichidele pleural, peritoneal, sinovial, în umoarea apoasă), fără a fi selectiv reținute de celule. Se *metabolizează* în ficat prin acetilare formând sulfamidă acetilată. Procentul de acetilare variază în funcție de structura chimică, fiind de 10% pentru sulfametină, 20-30% pentru sulfaticol, 50-60% pentru sulfapiridină. Sulfamida acetilată nu are acțiune bacteriostatică, însă păstrează toxicitatea sulfamidei de bază. În unele cazuri (sulfatiazolul) forma acetilată este mai puțin solubilă decât sulfamida inițială, favorizând cristalizarea în tractul renal. Producții secundari de metabolizare sunt formele oxidate la gruparea amino sau la nucleul heterociclic.

Eliminarea sulfamidelor se efectuează pe cale renală nemetabolizate, fie sub formă de derivați acetilați, în mică măsură ca glucurono- sau sulfoconjugați ai formelor oxidate. Derivații acetilați ai sulfamidelor, ca urmare a solubilității reduse, prezintă pericolul de a leza rinichiul prin cristalizarea lor în tubii renali, producând cristalurie. Alcalinizarea urinei crește gradul de ionizare și ușurează eliminarea. Mici cantități de sulfamidă sunt eliminate prin fecale, bilă, lapte matern. Viteza de eliminare depinde de tipul de sulfamidă, de ex., sulfamidele depozit se elimină lent. Sulfamidele traversează bariera placentară, ajungând în circulația fetală.

Toxicodinamia. Efectul terapeutic al sulfamidelor constă în acțiunea bacteriostatică la concentrații obișnuite, cele mari pot fi bactericide. Efectul antibacterian se explică prin antagonismul competitiv dintre acidul para-aminobenzoic (PABA), metabolitul esențial al microorganismelor, și sulfamide (molecula sulfamică prezintă asemănări structurale cu acidul para-aminobenzoic). În același timp, sulfamida se implică în procesul de sinteză a acidului folic prin oprirarea fixării acidului p-aminobenzoic pe sistemul pteridinic. Deficitul de acid folic afectează sinteza unor nucleotide purinice și pirimidinice, și, în final, a acidului dezoxiribonucleic. Rezistența la sulfamide se instalează rapid.

Acțiunea toxică a sulfamidelor antimicrobiene se manifestă prin hematotoxicitate (produsă prin inhibiție medulară și mecanism alergic), hemoliză și methemoglobinemie. Sulfamidele mai prezintă hepatotoxicitate și nefrotoxicitate.

Reacțiile adverse:

- Manifestările renale, atât prin frecvență (5% din cazuri), cât și prin importanța lor, sunt cele mai grave accidente produse de sulfamidele administrate pe cale **generală**. Sulfamidele puțin solubile pot provoca cristalurie, hematurie, colici, chiar obstrucție tubulară cu anurie. Manifestările clinice sau cele urinare biochimice sunt consecința depozitării cristalelor de sulfamidă în tubii renali și în căile urinare. Cristalele determină iritații la locul depozitării, cu apariția hematuriei. Hematuria, precum și scăderea absorbției tubulare a albuminelor din urina primară, condiționează albuminurie. Cilindruria constituie expresia alterărilor tubulare produse direct de către sulfamidă sau prin tulburările vasculare reflexe.
- Acțiunea iritantă locală variază în funcție de calea de administrare. La administrarea orală ocazional apare: anorexie, greață, vomă (la circa 2% din bolnavi). Intoleranța digestivă se explică prin acțiunea iritantă locală (directă) exercitată de sulfamida respectivă și acțiunea excitantă asupra centrului bulbar al vomei (indirectă). La administrarea parenterală apar dureri locale.
- Manifestările alergice sunt relativ frecvente (5-10% din pacienți). Ele se manifestă prin erupții cutaneo-mucoase, fotosensibilizare și febră medicamentoasă.
- Erupțiile cutanate prezintă manifestări clinice foarte variate ca aspect și intensitate: erupții urticariene, scarlatiniforme, erizipeloide, peteșiale, evoluând până la dermatită exfoliativă, relativ frecvent se poate întâlni edem angioneurotic. Afectările mucoaselor sunt destul de des întâlnite, astfel apare hiperemie conjunctivală, edem moderat, iar pe plan subiectiv, senzație de corp străin și clipit.
- Febra medicamentoasă apare cu o frecvență variabilă, de la 1% în tratamentul cu sulfodiazine până la 5% după sulfatiazol. În majoritatea cazurilor apare concomitent cu manifestările cutanate. Semne-

le clinice sunt: ascensiunea termică, cefalee, frisoane și stare de rău general.

- Manifestările de hipersensibilitate (locale sau generale) la sulfamide sunt induse de compușii de degradare metabolică, în special a celor de oxidare.
- Tulburările hematologice sunt rare, dar de o gravitate deosebită. Se manifestă prin anemie, leucopenie, care poate evolua până la agranulocitoză și trombocitopenie.
 - a. *Anemia postsulfamidică* este de două feluri:
 - anemie aplastică*, expresie a acțiunii toxice medulare exercitată de sulfamide (în special sulfatiazolul);
 - anemie hemolitică* acută de natură alergică sau/și enzimatică (deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază). Se caracterizează prin apariția bruscă a unui sindrom anemic, icter, ascensiune termică, hepatomegalie și a unui tablou hematologic de hematemeză (hiperbilirubinemie, urobilinurie).
 - b. *Leucopenia* este destul de frecvent întâlnită, interesând în special granulocitele.
 - c. *Agranulocitoza*, întâlnită cu o frecvență de 1-3% din cazuri, este un accident grav ce se manifestă clinic printr-un sindrom toxic-septic și un sindrom de mucoase. Mecanismul prin care sulfamidele produc leucopenie și agranulocitoză este alergic.
 - d. *Trombocitopenia*, cu sau fără manifestări clinice (erupție purpurică), se întâlnește în special la ftalilsulfatiazol și salicil-sulfapiridină. Cazurile grave evoluează cu sindrom hemoragipar sever (epistaxis, echimoze, peteșii), care nu răspunde la tratamentul susținut cu transfuzii de sânge, sfârșitul fiind letal. Mecanismul de producere este alergic, fiind vorba de o reacție de hipersensibilizare.
- Manifestări neuropsihice și neurologice se înregistrează la 1% din numărul bolnavilor cărora li se instituie acest tratament. Manifestările neuropsihice se traduc prin stare de oboseală accentuată, diferite tulburări psihice până la stări confuzionale. Tulburările neurologice se caracterizează prin parestezii în membre, polinevrite prin lezarea reversibilă a nervilor periferici.

- Pseudocianoza constă în colorarea în albastru-violet a tegumentelor și mucoaselor de pe urma methemoglobinemiei produse de sulfamide; dispare la scurt timp după întreruperea tratamentului.
- Sulfamidele sunt incluse în lista medicamentelor teratogene.

Simptomatologia. Intoxicația acută debutează cu intoleranță digestivă (greturi, vărsături, dureri abdominale). Apoi apar tulburări renale manifestate prin leziuni tubulare și insuficiență renală acută, tulburări neuropsihice (astenie, cefalee, confuzie, agitație, vertij), accidente neurologice (polinevrite), hemoliză și tulburări hepatice (icter toxic), manifestări alergice (erupții cutanate, febră medicamentoasă).

Tratamentul:

- Lavaj gastric cu suspensie de cărbune activat sau soluție de permanganat de potasiu 1/5000;
- Provocare de vărsături, după care se administrează un purgativ salin sau ulei de ricin.

Tratamentul simptomatic constă în:

- tratarea insuficienței renale: alcalinizarea urinei prin administrare de bicarbonat de sodiu sau citrat pentru creșterea excreției renale de sulfamide; diureză osmotică (perfuzia de glucoză de 5-10% accelerează excreția renală a sulfamidelor);
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- transfuzii de sânge și administrarea unui preparat injectabil de fier;
- administrare de epinefrină, efedrină pentru a suprima manifestările alergice;
- tratamentul icterului toxic.

2.18.8. Chimioterapicele antituberculoase

IZONIAZIDA

Etiologia intoxicațiilor. Isoniazida prezintă implicații toxicologice prin intoxicațiile acute accidentale (terapeutice), voluntare (tentativă de sinucidere) și reacții adverse. Intoxicațiile acute prin supradozare sunt destul de rare. În mod excepțional sunt citate cazuri de intoxicații prin confuzii medicamentoase.

Toxicocinetica. Isoniazida pătrunde în organism pe cale orală și parenterală; prezintă o absorbție digestivă bună atingând concentrația maximă la 1-3 ore după ingerare. Circulă legată de proteinele plasmatice în proporție de 30%. *Biotransformarea* izoniazidei se realizează prin acetilconjugare, apoi transformare în izonicotinamidă, acid izonicotinic (care se conjugă cu glicina), N-oxid și diizonicotinhidrazida. Procesul de biotransformare a izoniazidei prezintă variații determinate genetic. *Eliminarea* izoniazidei se efectuează în principal în stare metabolizată pe cale renală (10-40% neschimbată); mici cantități se elimină prin salivă. Isoniazida traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Isoniazida prezintă acțiune toxică, inițial excitantă apoi deprimantă, la nivelul sistemului nervos central, cu afectarea funcției respiratorii și cardiocirculatorii. Principala acțiune toxică se manifestă la nivelul ficatului, hepatita manifestându-se clinic la 1-2 luni după încheierea tratamentului.

Reacțiile adverse:

- Tulburările digestive apar prin mecanism iritativ. Prezintă o incidență înaltă (la circa o treime din bolnavii care urmează acest tratament) și constau în: grețuri, vărsături, senzație de uscăciune a mucoasei bucale, inapetență, senzație permanentă de sete, disfagie, alterarea sensibilității gustative, constipație.
- Tulburările neuropsihice constau în: stare de bună dispoziție exagerată, euforie, logoree, agitație psihomotorie. Bolnavii, care administrau timp îndelungat HIN, prezintă insomnie, somn agitat, amețeli și cefalee.
- Manifestările neurologice sunt de două tipuri: accese convulsive și polinevrite. Accesele convulsive reprezintă manifestarea majoră a neurotoxicității izoniazidei, caracterizându-se prin convulsii tonico-clonice care apar brusc, cu tendință de repetare, însoțite de amnezie, modificări electroencefalografice de tip comițial. Polinevritele hidrazidice pot fi condiționate de carența în vitamina B₆ și vitamina PP induse atât de tuberculoza ca atare, cât și de acțiunea antivitaminică a izoniazidei. S-au înregistrat crize comițiale produse de HIN la alcoolici cronici și la epileptici. Isoniazida inhibă monoamino-

oxidaza (MAO), de asemenea afectează și funcția renală, fenomen corelat cu acțiunea sa ganglioplegică Polinevrita se caracterizează clinic prin parestezii ale extremităților, senzație de arsură în regiunile plantare, dureri la presiunea maselor musculare, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase (rotuliene, ahiliene), deficit motor al flexorilor dorsali și plantari ai piciorului.

- Manifestările alergice se traduc prin erupții cutanate (eritematoase, papulare, urticariene), edem localizat (peribucal, edem Quincke, laríngian, palprebral), febră medicamentoasă, eozinofilie.
- Modificările hematologice sunt foarte rar întâlnite și numai la doze care depășesc 10 mg/kg corp. Apare leucopenie moderată, agranulocitoză și trombocitopenie manifestată clinic prin: purpură, hemoptizii.
- Tulburările renale, corelate cu acțiunea sa ganglioplegică, constau în tulburări de micțiune.
- Acțiunea anabolizantă este evidentă la majoritatea bolnavilor care primesc tratament cu HIN. Ea se traduce prin creștere ponderală importantă, uneori exagerată, care nu evoluează paralel cu ameliorarea sau vindecarea tuberculozei.
- Hipersecreția sudorală, un alt efect nedorit, este destul de neplăcută, deoarece se însoțește și de un miros particular al transpirației.

Simptomatologia. Simptomele toxice apar la doze de 2-3 g de HIN. Intoxicația acută se caracterizează prin: cefalee, amețeli, agitație, stare confuzională, convulsii tonico-clonice, hipotensiune, stare de șoc, stop cardiac, hipersecreție bronșică, deprimarea respirației, grețuri, vărsături, diaree, uscăciunea gurii, tulburări de micțiune; leucopenie și agranulocitoză, erupții cutanate, edeme, febră medicamentoasă, fotofobie, midriază, nistagmus. Moartea se produce prin stop cardiorespirator.

Tratamentul:

- Epurare gastrică (spălătură stomacală, provocare de vomă și administrare de purgativ salin), administrare de antidot universal (2 părți cărbune activat, o parte acid tanic și o parte oxid de magneziu).
- Epurare renală (diureză osmotică).
- Tratament simptomatic (combaterea convulsiilor și a insuficienței cardiorespiratorii, vitaminoterapie - B₆, antibioterapie de protecție).

Tratamentul hepatitei acute toxice constă în protecția celulei hepatice (repaus la pat obligatoriu, regim alimentar echilibrat în glucide, lipide și proteine, reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică).

PIRAZINAMIDA

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală. Se absoarbe practic în întregime și se distribuie la nivelul țesuturilor. Se metabolizează în ficat prin hidroliză până la acid pirazinoic (metabolit activ), care este apoi hidrolizat în metaboliți inactivi. Se realizează concentrații active în lichidul cefalorahidian. Timpul de înjumătățire este de 9 ore. Eliminarea se efectuează pe cale renală (ca metaboliți).

Toxicodinamia. Pirazinamida prezintă acțiune toxică principală la nivelul ficatului, uneori cu hepatită și icter. La utilizare în doze mari se poate dezvolta necroză hepatică mortală.

Reacțiile adverse. Tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, diaree), manifestări alergice (congestie tegumentară însoțită de senzație de căldură și înțepături la 2-6 ore de la administrare), tulburări renale (aparitia disuriei prin mecanism ganglioplegic caracteristic tuturor derivaților acidului izonicotinic). Este contraindicată în sarcină și se administrează cu prudență la diabetici, în afecțiuni hepatice, ulcer, gută.

Simptomatologia. Semnele clinice ale intoxicației sunt: greață, vomă, anorexie, erupții cutanate, febră, fotosensibilizare, urticarie, artralgi.

Tratamentul:

- Epurare gastrică, epurare renală.
- Tratament simptomatic (tratamentul hepatitei cu hepato-protectoare, regim alimentar, aport de proteine, glucide, lipide, vitaminoterapie).

ETAMBUTOLUL

Etiologia intoxicațiilor. Etambutolul prezintă implicații toxicologice prin intoxicații acute accidentale terapeutice și o serie de reacții adverse.

Toxicocinetica. Pătrunde în organism pe cale orală și parenterală, având o absorbție bună la nivel intestinal. Circulă în sânge legat de proteinele plasmatică (30%). Se depozitează la nivelul plămânilor și plasmatic. *Biotransformarea* se realizează la nivelul ficatului (20%). *Eliminarea*

etambutolului se efectuează în principal pe cale renală (50% nemodificată) și prin fecale (25%). Traversează bariera placentară.

Toxicodinamia. Etambutolul are acțiune bacteriostatică. Reacția toxică principală constă în apariția de nevrită optică cu scăderea acuității vizuale. Au mai fost semnalate fenomene alergice (erupții cutanate, prurit, febră, dureri articulare, leucopenie), tulburări digestive, în special anorexie și tulburări nervoase (cefalee, amețeli, confuzie, parestezii în extremități). Este contraindicată folosirea etambutolului la persoanele hipersensibile, în vârstă, cu acuitate vizuală redusă, la alcoolici și la fumătorii cu staj.

Simptomatologia. Semnele clinice în caz de supradozare constau în: pierderea parțială a vederii, discromatopsie în roșu și verde, scotoame, cefalee, amețeli, confuzie, parestezii ale extremităților, febră, erupții cutanate, dureri articulare, leucopenie, grețuri, vomă.

Tratamentul. În caz de intoxicații se procedează la epurare gastrică, epurare renală și tratament simptomatic.

2.19. INTOXICAȚIA CU ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE

2.19.1. Intoxicații cu fenol și compușii lui

Fenolul și compușii lui sunt substanțe solubile, care se dizolvă bine în apă și sunt foarte toxice. În concentrații de 0,2%, 1% și 1,3% soluțiile fenolului manifestă proprietăți bacteriostatice, bactericide și fungicide. Soluțiile concentrate provoacă combustii chimice.

Etiologia intoxicațiilor. Intoxicația cu fenol poate avea loc după înghițirea întâmplătoare, aspirarea aerului ce conține acești compuși sau în urma contactului cu pielea.

Toxicocinetica. La locul contactării cu țesuturile fenolul și compușii lui formează niște legături slabe cu proteinele, pătrunzând apoi în țesuturile mai adânci. În tractul gastrointestinal ei deteriorează mucoasa, pătrund în sânge, contribuind la distrugerea endoteliului elementelor figurate ale sângelui, asigurându-și accesul în alte țesuturi. Se elimină fenolul și compușii săi în stare neschimbată prin rinichi, parțial se metabolizează în ficat, formând compuși glucuronați, eliminați mai apoi prin rinichi.

Doza letală a fenolului pentru copii este de 50-500 mg, pentru maturi 1-10 g, iar doza letală a compușilor fenolului (pentru maturi) este de 1-2 g.

Toxicodinamia. Acțiunea toxică a fenolului și a compușilor lui este legată de proprietatea de denaturare a proteinelor cu distrugerea țesuturilor. După absorbție acționează asupra eritrocitelor, cu formarea methemoglobinei și hemoliza lor. La aplicarea în cantități mari pe piele și mucoase provoacă necroză și efect resorbtiv. În urma aspirării vaporilor de fenol pot avea loc deteriorări severe ale căilor respiratorii cu edemul mucoaselor, pulmonilor, iar în faza somatogenă poate apărea pneumonia.

După înghițirea preparatelor nominalizate la copil se dezvoltă faza toxicogenă, însoțită de gastroenterită acută, șoc cu afectarea miocardului, căderea tensiunii arteriale, insuficiență respiratorie, afectarea rinichilor.

Simptomatologia. După ingerarea fenolului și a compușilor săi momentan apare senzația de usturime în cavitatea bucală și faringe, nausee, vomă, diaree, dureri în regiunea epigastrală. Peste câteva minute se dezvoltă cianoză și miastenie; după excitarea primară are loc inhibarea SNC, cade TA, se dezvoltă coma, poate apărea edemul pulmonar. Dacă bolnavul n-a decedat în primele ore după administrarea fenolului, la el apar semne ale afectării rinichilor, ficatului. Hemoliza eritrocitelor și methemoglobinemia înrăutățesc vădit starea pacienților.

Tratamentul. Sunt necesare spălături gastrice cu lapte, apă, administrarea de cărbune activat. În staționar se fac spălături gastrice repetate, administrarea cărbunelui activat, a uleiului de vaselină sau rafinat, care limitează contactul fenolului cu mucoasele. Este interzisă provocarea vomei, deoarece conținutul stomacal poate nimeri în căile respiratorii, provocând pneumonie gravă sau edem pulmonar.

Dacă fenolul nimereste pe piele și mucoase, este necesară spălarea rapidă din abundență cu apă. Hainele murdare sunt scoase. Pacientul este încălzit, peroral se administrează lichide bogate în proteine (pentru a lega fenolul). Tratamentul este îndreptat spre profilaxia și înlăturarea șocului toxic. Se administrează analgezice opiacee (trimeperidină, fentanil), soluții izotone de glucoză și electroliți, substituenți plasmatici. Pentru susținerea funcției cardiovasculare se introduc parenteral soluții

de norepinefrină, dopamină, fenilefrină, glucocorticoizi (prednisolon, hidrocortizon etc.); în caz de necesitate – glicozide cardiace și preparate care susțin metabolismul miocardului (inozină, cocarboxilază, vitaminele grupului B, vitamina E). Pentru limitarea formării methemoglobinemiei și hemolizei eritrocitelor se administrează intravenos tiosulfat de sodiu (1-2 ml/kg). În dereglarea respirației se face intubarea traheei și ventilarea artificială a pulmonilor.

În faza somatogenă se asigură monitorizarea minuțioasă a funcțiilor rinichilor și pulmonilor, cu luarea de măsuri de profilaxie și tratament în caz de tulburare a funcțiilor.

2.19.2. Intoxicații cu acid boric

Principala cauză a intoxicațiilor cu acid boric este utilizarea largă ca antiseptic local la copii.

Toxicocinetica. La administrare enterală acidul boric se absoarbe și se elimină rapid cu urina. Preparatul neeliminat se acumulează în țesuturi, mai ales în cel osos (până la 80%). Concentrații toxice în sânge se consideră 4 μg/ml, iar letale – 50-100 μg/ml.

Toxicodinamia. La pătrunderea în tractul gastrointestinal poate provoca iritarea mucoasei stomacale și intestinale, favorizând apariția vomiei și diareei, uneori cu sânge. Acidul boric dereglează asimilarea riboflavinei de către ficat și capacitatea de a se lega cu proteinele plasmatice, ceea ce contribuie la eliminarea sporită din organism.

Simptomatologia. Simptomele principale sunt legate de dereglarea funcțiilor tractului gastrointestinal: dureri în abdomen, vomă (cu sânge), diaree, acidoză metabolică și de hidratare; din partea tegumentelor – eritem cu elemente maculo-papuloase, excoriație; din partea SNC: excitație psihomotorie, convulsii, colaps și dereglarea respirației. Apare albuminurie, cilindruurie, anurie, anemie hipocromă.

Tratamentul. În caz de intoxicație acută (pe cale perorală) se fac spălături gastrice cu apă, cu soluție izotonă de clorură de sodiu, sol. hidrocbonat de sodiu de 2% cu sol. manitol de 5%, cu lapte, reopoliglucină. După spălături se administrează manitol. În intoxicații grave se efectuează aspirarea conținutului stomacal, lavajul intestinal. Este bine-

venită diureza forțată, dializa peritoneală, hemodializa cu diuretice osmotice (manitol) până când în urină se determină cantități neînsemnate de acid boric. Se administrează riboflavină (10 mg/kg/24 ore).

2.19.3. Intoxicații cu peroxid de hidrogen

Peroxidul de hidrogen se utilizează pentru prelucrarea instrumentarului medical (sol. de 6%). De asemenea intră în componența unor paste pentru înălbirea dinților. Acțiunea toxică a peroxidului de hidrogen poate apărea la prelucrarea rănilor, după mușcături de animale, când peroxidul de hidrogen este introdus sub presiune.

Toxicodinamia. De obicei, intoxicația cu preparate ce conțin peroxid de hidrogen apare după administrarea bucală, când are loc eliberarea oxigenului atomic, care distruge mucoasele cavității bucale, esofagului, mai rar – a stomacului. Bulele oxigenului format pot pătrunde în circuitul sanguin, ducând la apariția emboliilor de localizare diversă.

Simptomatologia. Tabloul clinic depinde de concentrația toxicului administrat. În concentrații slabe apare nausee, vomă, greutate în epigastru. Soluțiile concentrate provoacă durere puternică în cavitatea bucală, epigastru, combustii necrotizante. Mucoasa bucală este de culoare albicioasă, cu senzație de arsură în jurul buzelor. În caz de embolii pulmonare se dezvoltă durere în piept, frică, tuse, senzație de insuficiență respiratorie, cianoză, colaps și pierderea cunoștinței.

Tratamentul. Stabilizarea stării bolnavului cu administrarea oxigenului hiperbaric, heparinei 10-15.000 UA, eufilinei intravenos 240 mg, sol. prednisolon 60-120 mg, reopoliglucină 400 ml, norepinefrină 4 mg în 400 ml sol. glucoză de 5% intravenos; pentru jugularea excitației și anestezie – neuroleptanalgezie (fentanil 0,005%-1 ml + droperidol 0,25%-1ml); ketoprofen 200-300 mg intravenos.

2.19.4. Intoxicația cu preparate de iod

Etiologia intoxicațiilor. Intoxicațiile cu iod sunt întâmplătoare, înregistrându-se la administrarea internă a acestuia. Doza letală pentru mături este de 2 g iod și 3 g iodoform.

Toxicodinamia. Prin contact direct cu țesuturile iodul provoacă denaturarea proteinelor mucoasei cavității bucale, esofagului, stomacului, intestinului, favorizând apariția afecțiunilor inflamator-corosive. Vaporii de iod provoacă iritarea puternică a căilor respiratorii. După absorbție iodul afectează SNC și rinichii.

Simptomatologia. După ingerarea soluției de iod se dezvoltă combustia severă a mucoasei esofagului, stomacului și intestinului, însoțită de dureri insuportabile, vomă incoercibilă, scaun lichid frecvent. Bolnavii simt gust metalic în gură, apare hipersalivația, setea. La aspirarea iodului se poate dezvolta edemul laringelui, care necesită intubarea imediată a traheei sau traheotomie. În cazuri grave apare diaree cu sânge. Iodul absorbit provoacă simptome de iodism: cefalee, lăcrimare, edemația glandelor salivare, tuse, erupții cutanate; la administrarea cantităților sporite se dezvoltă șocul combustional (din cauza durerilor insuportabile) și hipovolemie; sunt posibile convulsii generalizate. Moartea poate surveni din cauza șocului în timpul convulsiilor sau laringospasmului. Dacă bolnavul a supraviețuit, trebuie semnalizate simptomele afectării ficatului și rinichilor: hematurie, dereglarea funcției renale excretorii, creșterea în sânge a activității transaminazelor hepatice, nivelului de bilirubină.

Tratamentul. La ingerarea soluțiilor de iod după administrarea analgezicelor sunt necesare spălături gastrice cu apă sau soluție de amidon până apa nu se mai colorează în albastru. În secția de internare se vor face spălături cu sol. tiosulfat de 5% de sodiu. Dacă bolnavul poate înghiți, se administrează alimente bogate în glucide (pâine, cartofi, orez), care leagă iodul, apoi ulei de vaselină pentru a grăbi evacuarea conținutului stomacal. Măsurile terapeutice constau în tratament simptomatic pentru combaterea complicațiilor.

2.19.5. Intoxicații cu permanganat de potasiu

Toxicodinamia. Permanganatul de potasiu, un oxidant puternic, în organism, la contactul direct cu țesuturile, se descompune în bioxid de mangan, hidroxid de potasiu și oxigen atomic, care provoacă combustii chimice ale țesuturilor.

Simptomatologia. Intoxicațiile sunt însoțite de următoarele semne clinice: durere la deglutiție, hipersalivație, dureri în epigastru, vomă și diaree cu sânge.

Combustii punctiforme de la cristalele de permanganat de potasiu se depistează pe pielea feței, mâinilor, gâtului a bolnavilor intoxicați. Mucoasele buzelor, limbii, faringelui, laringelui sunt de culoare întunecat-violetă, edemațiate, cu eroziuni sângerânde. În intoxicații grave se dezvoltă edemul laringelui, care conduce la asfixie. Primul ajutor în acest caz presupune traheotomie. Uneori combustii pot favoriza apariția șocului.

Acțiunea resorbtivă poate provoca dereglarea funcțiilor SNC (excitație psihomotorie, convulsii), ficatului, rinichilor, miocardului (hiperpotasiemie, hipoxie, methemoglobinemie și insuficiență cardiacă) și pulmonilor. Edemul laringelui (provoacă asfixie) și hemoragiile din porțiunile afectate pot favoriza exitusul bolnavilor.

Intoxicațiile cronice ale copiilor apar la scaldarea frecventă în soluții concentrate de permanganat de potasiu.

Tratamentul. Pentru înlăturarea toxicului neabsorbit și acțiunea lui cauterizantă asupra țesuturilor sunt necesare spălături gastrice, a esofagului sau cavității bucale cu amestec de peroxid de hidrogen (la 2 l apă caldă se adaugă $\frac{1}{2}$ pahar sol. peroxid de hidrogen de 3%) și acid acetic (1 pahar sol. acid acetic de 3%), sau sol. acid ascorbic până când nu se elimină apă curată. Se prelucrează și cavitatea bucală cu tampon muiat în sol. acid ascorbic de 1%. După spălături se administrează cărbune activat. Pentru înlăturarea toxicului în intoxicații cronice se administrează tetacin-calcium, care leagă manganul din țesuturi și îl elimină cu urina. Se recomandă diureză forțată, transfuzii de sânge, dializă.

În cazul dezvoltării șocului și insuficienței cardiovasculare se administrează intravenos plasmă sanguină și soluții substituente, glucocorticoizi, norepinefrină și alte preparate care mențin lucrul miocardului și tensiunea arterială.

Sunt necesare analgezice opioide (trimeperidină) și băutură, ce conține sol. procaină de 0,5%. În convulsii se administrează oxibutiratul de sodiu, barbiturice de durată scurtă (tiopental de sodiu), diazepam. Pentru profilaxia hemoragiilor se administrează vikasol, preparate de calciu.

Pentru scăderea laringospasmului se administrează în aerosol hidrocarbonat de sodiu, efedrină, procaină și peniciline. În caz de asfixie se recomandă traheotomie imediată. În cianoză se administrează albastru de metilen; pentru profilaxia asocierii infecției se administrează antibiotice, iar pentru obținerea efectului astringent – decocturi mucilagi-noase, uleiuri vegetale, ouă crude etc. Suplimentar – vitaminoterapie cu bromură de tiamină, cianocobalamină, acid ascorbic și acetat de retinol, pentru a favoriza regenerarea epiteliului.

2.19.6. Intoxicații cu săruri de magneziu

Etiologia intoxicațiilor. Sulfatul de magneziu, la administrare parenterală, manifestă acțiune sedativă pronunțată asupra SNC, în legătură cu acest fapt se utilizează ca remediu sedativ (calmant) și anticonvulsivant. La administrare internă preparatul manifestă acțiune purgativă și colagogă, determinată de reflexele transmise de la interoreceptorii tractului gastrointestinal.

Intoxicația cu sulfat de magneziu poate surveni în urma supradozării preparatului la administrare parenterală (îndeosebi intravenos). Pericolul intoxicației e mai mare dacă este dereglată funcția de excreție a rinichilor, ceea ce poate conduce la apariția stării de narcoză, care provoacă inhibiția și paralizia centrului respirator. În patogenia intoxicației un rol important se atribuie acțiunii curarizante a sulfatului de magneziu, care în caz de utilizare în doze toxice se răspândește și asupra musculaturii respiratorii. Antagonist al ionului de magneziu este ionul de calciu, de aceea în intoxicație acută cu sulfat de magneziu, în calitate de antidot fiziologic, se administrează clorura (gluconatul) de calciu.

Simptomatologia. Dacă dozele toxice sunt administrate intern, apar: vomă, dureri abdominale, diaree cu sânge. În caz de intoxicație se determină inițial neliniște, hiperemia feței, apoi astenie, somnolență, bradicardie, scăderea rapidă a tensiunii arteriale, respirație superficială și neadecvată până la sistarea completă.

Tratamentul. La apariția primelor simptome de supradozare este necesar de administrat lent intravenos 10 ml sol. de 10% de clorură sau

gluconat de calciu, în caz de necesitate aceeași doză se repetă. Ca rezultat scade efectul narcologic (stupefiant) și se restabilește respirația. Acțiunea curarizantă a sulfatului de magneziu se jugulează prin administrarea intravenoasă a 1 ml sol. neostigmină de 0,05%. Dacă rinichii funcționează normal se introduc parenteral 1-2 litri sol. izotonică clorură de sodiu, sol. glucoză de 5%. În caz de stop respirator se aplică măsuri de reanimare.

2.19.7. Intoxicații cu săruri de calciu

Etiologia intoxicațiilor. Clorura și gluconatul de calciu se administrează ca preparate desensibilizante (antialergice) în maladii alergice (boala serului, urticarie, edem angioneurotic etc.) și complicații, legate de alergizarea în urma administrării sau contactului direct cu substanțe chimice (medicamente, pesticide, insecticide).

Simptomatologia. La administrarea intravenoasă a dozelor toxice de clorură de calciu se determină scăderea tensiunii arteriale, inhibarea activității cardiace și respiratorii. Antidoturi specifice nu există, terapia simptomatică se face cu stimulatorii circulației sanguine și respirației (cafeină-benzoat de sodiu, camfor).

La administrarea subcutanată clorura de calciu provoacă fenomene de iritație locală până la necrotizarea țesuturilor. De aceea este necesar de extras imediat, în măsura posibilității, cu serirga, soluția pătrunsă sub piele. Se recomandă de a administra în acest loc (prin același ac) 10 ml sol. sulfat de sodiu de 25%, care formează cu clorura de calciu sulfat de calciu (gips) insolubil.

2.20. TOXICOLOGIA METALELOR GRELE

Plumbul, mercurul, arseniul și cadmiul sunt surse de intoxicație în condiții casnice și la întreprinderi. În viața cotidiană ele se întâlnesc în țevile de plumb, plombele stomatologice ce conțin arseniu. În unele regiuni apa potabilă conține mercur în concentrații sporite. S-a descoperit că cadmiul posedă proprietăți cancerigene.

2.20.1. Plumbul

Etiologia intoxicațiilor. Principalele surse de plumb în viața habituală sunt vopseaua, apa impurificată cu plumb, de asemenea vasele de lut rău prelucrate după contactul cu produse acide (suc de roșii, de fructe, coca-cola, marinadă etc.); benzina etilată.

Toxicocinetica. Plumbul se absoarbe în tractul gastrointestinal și căile respiratorii mai mult la copii (până la 40%), decât la maturi (10%); până la 99% se leagă cu hemoglobina eritrocitelor, iar 1-3% pătrunde în țesuturi și se acumulează în ficat și rinichi. Cu timpul metalul se retransportă, acumulându-se în oase, dinți și păr (depinde de cantitatea fosfaților utilizați de către pacient). Se elimină prin rinichi, cu laptele matern, prin glandele sudoripare, cu părul căzut, unghiile tăiate. Perioada de înjumătățire în sânge constituie 1-2 luni, iar în oase – până la 20-30 ani.

Simptomatologia. Intoxicația cronică cu plumb (saturnismul) se caracterizează prin afectarea tractului gastrointestinal, sistemului nervos central, rinichilor, dereglări neuromusculare și hematologice.

Dereglările gastrointestinale sunt însoțite de anorexie, constipație sau diaree, gust metalic puternic în gură, dureri pronunțate, condiționate de spasmul intestinal, care se ameliorează la administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu. *Dereglările neuromusculare* sunt însoțite de miastenii sau paralizii după un surmenaj fizic îndelungat. *Dereglările SNC* (encefalopatiei) se caracterizează prin: vertij, ataxie, căderi frecvente, cefalee, insomnie, excitație și iritabilitate, care pot progresa până la stare de inconștiență, convulsii tonico-clonice, somnolență și comă. *Dereglările hematologice* sunt însoțite de anemie microcitară hipocromă, provocată de termenul scurt de viață al eritrocitelor și inhibiția sintezei hemului. *Dereglările renale* includ proteinurie, hematurie și cilindurie,

care pot genera gută și hiperuricemie. Din alte manifestări clinice se atestă paliditatea buzelor, culoarea surie a feței; din cauza miasteniei și cașexiei bolnavii par mai bătrâni decât vârsta lor.

Tratamentul. Principala măsură – înlăturarea contactului cu plumbul. În convulsii epileptiforme se administrează diazepam; se menține echilibrul hidroelectrolitic; în edem cerebral – manitol și dexametazon. La o concentrație în plasma sanguină de 2,5 $\mu\text{mol/l}$ se administrează remedii complexformatoare: dimercaprol, penicilamină și succimer, care contribuie la excreția ne semnificativă a plumbului.

2.20.2. Mercurul

Etiologia intoxicațiilor. De secole mercurul se folosește în medicină în componența diverselor preparate: diuretice, remedii antimicrobiene (inclusiv antiseptice), unguente, laxative. În ultimul timp aceste preparate au fost înlocuite cu remedii medicamentoase selective mai eficiente și mai inofensive. Însă în industrie mercurul se utilizează destul de frecvent, de aceea poluarea mediului ambiant cu deșeuri reziduale ce conțin mercur prezintă un pericol iminent.

Toxicodinamia. Chiar în concentrații mici compușii mercurului sunt în stare să inactiveze enzimele care conțin grupul sulfhidric, dereglând astfel funcțiile celulare și metabolismul. Afinitatea sporită a mercurului față de tioli permite tratarea intoxicațiilor cu mercur cu dimercaprol și penicilamină. Proprietățile toxice ale compușilor mercurului depind de prezența grupelor substituente, care influențează solubilitatea, gradul de disociere, afinitatea față de receptorii celulari, de asemenea transportul și excreția acestor substanțe.

Simptomatologia. În intoxicația acută cu mercur predomină următoarele semne clinice: fatigabilitate, gust metalic, nausee, vomă, diaree, dispnee. Afectarea pulmonilor poate conduce la insuficiență respiratorie gravă; însănătoșirea este deplină. În intoxicația cronică cu mercur metalic predomină semnele neurologice: astenie, tahicardie, gingivită, dermografism roșu, tremor, depresie, iritabilitate, excitabilitate, frică, insomnie, neîncredere în sine. Pentru intoxicația cronică cu compuși neorganici de mercur este caracteristică *acrodinia* – sindrom manifestat

prin hiperemia membrelor, pieptului și feței, fotofobie, anorexie, hipersecreția glandelor sudoripare, tahicardie, diaree sau constipație.

Tratamentul. Principala condiție – determinarea concentrației mercurului în sânge. Se înlătură contactul direct cu mercur și se supraveghează funcția pulmonilor cu ventilarea lor artificială. Dacă bolnavul este în conștiință, se provoacă vomă (dacă nu e afectată mucoasa stomacală). Un rol important îl ocupă menținerea echilibrului hidroelectrolitic și a homeostaziei organismului. Din compușii complexoni se utilizează dimercaprol câte 5 mg/kg intramuscular, apoi câte 2,5 mg/kg intramuscular fiecare 12-24 ore timp de 10 zile; penicilamina se administrează câte 250 mg intern fiecare 6 ore, de sine stătător sau după terapia cu dimercaprol.

2.20.3. Arsenicul

Etiologia intoxicațiilor. Arsenicul este răspândit pe larg în natură, determinându-se în apă, sol și aer. Se conține în cantități sporite în pesticide și erbicide, de aceea sunt frecvente intoxicațiile profesionale; se mai determină în fructele și legumele prelucrate cu compușii arsenicului; se depune în pești și moluște.

Toxicodinamia. Compușii arsenicului (arsenații) provoacă dereglarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, concurând cu fosfatul anorganic în procesul de sinteză a ATP-ului. Gradul de absorbție al compușilor arsenicului ajunge până la 80-90%. Repartizarea compușilor arsenicului depinde de structura chimică care a nimerit în organism și de perioada de contact cu toxicul. Arsenicul se depune în ficat, rinichi, cord și pulmonii, mai puțin în mușchi, țesutul nervos, unghii și păr.

Simptomatologia. Acțiunea toxică a arsenicului vizează mai multe sisteme și organe. Din partea sistemului cardiovascular se atestă: hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă și aritmie; afectarea arterelor periferice, care generează gangrena extremităților. Pentru afectarea TGI sunt caracteristice următoarele semne clinice: dureri în abdomen și diaree până la enterită hemoragică, soldate cu șoc; vomă; stomatită. Afectarea gravă a rinichilor induce distrofia și necroza epiteliului canaliculelor renale; se mai determină oligurie cu proteinurie, hematurie și cilindurie. Afectarea pielii este însoțită de hiperpigmentare, hipercheratoza palmelor

și tălpilor. Din partea SNC se atestă următoarele semne clinice: miastenie progresantă, scăderea reflexelor și atrofierea mușchilor. În sânge se determină anemie cu leucopenie moderată, uneori eozinofilie, anizocitoză. La afectarea ficatului apar semne de distrofie grăsoasă, necroză și ciroză hepatică care se poate solda cu decesul persoanei intoxicate.

Tratamentul. În intoxicație acută este necesară stabilizarea stării bolnavului și înlăturarea toxicului. Se administrează *dimercaprol* câte 3-4 mg intramuscular fiecare 4-12 ore până nu dispar simptomele afectării TGI, apoi se indică *penicilamină* câte 2 g nictemeral 4 zile, de 4 ori în zi. Durata tratamentului depinde de rezultatele analizelor și starea bolnavului.

2.20.4. Cadmiul

Etiologia intoxicațiilor. În prezent intoxicația cu cadmiu este o problemă tot atât de serioasă și importantă ca și intoxicația cu plumb și mercur. Poluarea mediului ambiant cu cadmiu apare la extragerea și prelucrarea minereurilor de plumb-zinc.

Toxicocinetica. În TGI cadmiul se absoarbe slab (aproximativ 5%); se depune în ficat și rinichi. $T_{1/2}$ ajunge până la 10-30 ani.

Simptomatologia. Intoxicația acută cu cadmiu poate fi provocată de aspirarea pulberilor sau fumului ce conțin oxid de cadmiu sau ingerarea sărurilor cadmiului. Semnele clinice principale sunt: nausee, vomă, hipersalivație, diaree, dureri în stomac; iritarea căilor respiratorii, dureri retrosternale, vertij. Se poate dezvolta edem pulmonar cu sfârșit letal. Intoxicația cronică cu cadmiu afectează rinichii, provocând schimbări distructive în celulele renale și dereglând funcția canaliculelor proximale cu proteinurie. Pot fi afectați și pulmonii cu dezvoltarea ulterioară a dispneei, emfizemului pulmonar și pneumosclerozei. Din cauza micșorării cantității de calciu în organism se poate dezvolta osteomalacia.

Tratamentul. Intoxicația cu cadmiu se supune greu tratamentului. În intoxicație acută se urmărește înlăturarea directă a contactului cu toxicul, supravegherea ventilației pulmonare. Poate fi necesară ventilarea artificială a pulmonilor și administrarea glucocorticoizilor. Se recomandă administrarea EDTA în doză nictemerală de 75 mg/kg de 3-6 ori în zi timp de 5 zile cu repetarea curei de tratament peste câteva zile. Se

recomandă administrarea complexonilor cât mai rapid, înainte de a pătrunde cadmiul în țesuturile puțin accesibile. În intoxicații cronice sunt efective dimercaprolul și compușii ditiocarbamaților.

2.20.5. Intoxicația acută cu preparate ce conțin fier

Etiologia intoxicațiilor. Intoxicația acută cu preparatele fierului se determină foarte rar, dar în legătură cu faptul că în ultimul timp a crescut popularitatea preparatelor ce conțin fier (de exemplu, polivitamine cu microelemente), frecvența intoxicațiilor a crescut.

Intoxicația se dezvoltă la administrarea perorală a unui echivalent de fier curat în doză de 60 mg/kg. Doza letală pentru om – 200-250 mg/kg (pentru copii de 2 ani doza letală constituie 3g). Factorul principal de risc este accesibilitatea copiilor la preparatele și vitaminele ce conțin fier.

Simptomatologia. Nausee, vomă, diaree, somnolență, dureri în epigastru, paliditate, transpirație. În cazuri grave – cianoză, vomă cu sânge, coagulopatii, acidoză, dereglarea microcirculației până la stare de șoc și comă. După primele simptome acute deseori urmează un interval asimptomatic (o însănătoșire aparentă). După 12-48 ore simptomele pot recidiva, în cazuri grave se dezvoltă șoc profund, acidoză gravă, cianoză, hipertermie, sindrom convulsiv, anurie; se poate dezvolta edem pulmonar, soldat cu moarte. După o perioadă mai îndelungată (2-6 săptămâni) se dezvoltă stenoză gastrică, ciroză hepatică și dereglări ireversibile ale SNC.

Tratamentul. În intoxicații grave – spitalizare. Se administrează vomitive, spălături gastrice (în funcție de cantitatea administrată – mai mult de 20 mg/kg). Se prescrie terapie cu antidoturi (specifică). Dacă doza preparatelor de fier este letală, se recomandă hemodializă, dializă peritoneală, transfuzii de sânge. Dacă conținutul fierului în plasma sanguină este mai mare de 300 mg% se administrează desferal (deferoxamin), câte 1 g intravenos în perfuzie pe o perioadă de 24 ore sau câte 1-2 g intramuscular peste fiecare 3-12 ore (se verifică culoarea urinei: timp de 2 ore urina capătă culoare roșie; dacă nu are loc schimbarea culorii, se sistează injecțiile). Concentrația fierului în plasma sanguină a pacientului revine la normal timp de 12-48 ore.

Prognosticul depinde de cantitatea preparatului administrat și de perioada de acțiune asupra organismului.

BIBLIOGRAFIE

1. Brodicico T., Valica V. Curs de chimie toxicologică. Chișinău, Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, 2003, 352 p.
2. Butnaru E., Proca M. Toxicologie, vol. II, Editura Timpul, Iași, 2001, 368 p.
3. Harrison. Principiile medicinei interne. V.2. Teora, București. 2001. 2838 p.
4. Szegedi L., Bondar T. Intoxicațiile acute. Editura Universității din Oradea, 2001, 89 p.
5. Mogoș Gh. Intoxicații acute. Diagnostic. Tratament. Editura Medicală, București, 1981, 544 p.
6. Mogoș Gh., Sitcai N. Toxicologie clinică. Intoxicații medicamentoase. vol. 2, Editura Medicală, București, 1990, 610 p.
7. Proca M., Butnaru E. Toxicologie, vol. I, Editura Timpul, Iași, 2000, 320 p.
8. Крылов С.С., Ливанов Г.А., Петров А.Н. и др. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты. Санкт-Петербург.- 1999.- 155 с.
9. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. Москва «Медицина», 1999. 414 с.
10. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Москва «Медицина». 1989. 432 с.
11. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. «ИНТЕРМЕДИКА». Санкт-Петербург. 1998. 302 с.
12. Метью Дж. Элленхорн. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х томах. Москва «Медицина». 2003. 2020 с.
13. Тараховский М. Л., Каган Ю. С., Мизюкова И. Г. Светлый С. С., Терехов Н. Т. Лечение острых отравлений. Киев «Здоров'я». 1982. 230 с.

Com. 7656

Î.S. Firma Editorial-Poligrafică "Tipografia Centrală",
MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1
Tel. 43-03-60, 49-31-46