

FARMACOLOGIA ANTIANEMICELOR

Hematopoeza reprezintă procesul de producere al eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor la nivelul măduvei hematogene. Pentru ca acest mecanism să funcționeze optim, este necesar aportul constant de fier, cianocobalamine, acid folic și factori de creștere hematopoetici.

Anemia reprezintă o afecțiune ereditară sau dobândită destul de frecventă, cu afectare eritrocitară în sensul reducerii masei circulante, cu valori ale hemoglobinemiei de sub 11,5 g/dl la femei și 14 g/dl la bărbați. Atunci când hemoglobinemia scade sub 8 g/dl, anemia va fi manifestă prin simptome de hipoxie tisulară, de tipul: astenie, cefalee, dificultăți de concentrare, tulburări de memorie, insomnie, dispnee, paloare, angină pectorală, tahicardie, tulburări de vedere, sincopă, adenopatie, hepato- sau splenomegalie.

Înainte de inițierea tratamentului este necesară diagnosticarea corectă a tipului de anemie, depistarea și posibil tratarea cauzei ce a declanșat-o, întrucât ignorarea acestei etape duce de multe ori la eșecul terapiei medicamentoase antianemice.

Fierul

Anemia feriprivă reprezintă cel mai frecvent tip de anemie. În absența fierului se vor produce eritrocite mici cu hemoglobină insuficientă, rezultând anemia microcitară hipocromă. Se epuizează depozitele de fier, scade feritina serică, sideremia și crește capacitatea totală de legare a fierului. De asemenea vor scădea indicii eritrocitari.

Deficitul de fier apare ca urmare a unei:

- diete deficitare, de exemplu la vegetarieni
- absorbției inadecvate, postgastrectomie sau în sindrom sever de malabsorbție
- necesar crescut, în perioada de creștere rapidă sau sarcină
- pierderi acute sau cronice de sânge; menometroragii sau hemoragii digestive

Hepcidina este un hormon peptidic, sintetizat la nivel hepatic, cu rol

reglator al metabolismului fierului. Aceasta inhibă transportul de fier prin legarea de ferroportină, localizată la nivelul suprafeței bazolaterale a enterocitelor și a membranei plasmatică a celulelor reticuloentoteliale (macrofage), cu sechestrarea fierului intracelular. În acest fel absorbția intestinală de fier va fi redusă și fierul nu va putea părăsi macrofagele, locul principal de stocare. Activitatea crescută a hepcidinei este parțial responsabilă de anemia din inflamația cronică.

Clasificare

După calea de administrare, preparatele cu fier se clasifică în:

- Fierul administrat pe cale orală
 - Sulfat feros - de elecție
 - Gluconat feros
 - Fumarat feros
 - Glutamat feros
 - Ferocolinat
- Fierul administrat pe cale parenterală
 - Fier dextran

Noțiuni de farmacocinetică

- Fierul reprezintă un element esențial, ce se găsește în special în alimente cum sunt carnea sau ouăle. Necesarul zilnic este de 10-20 mg. În organism se găsește în cantitate totală de 4-5 g, cu următoarea distribuție: 65-70% sub formă de hemoglobină, 4% mioglobină, 1% în compuși hem și 15-30% depozitați ca feritină și hemosiderină în ficat, splină, mucoasa intestinală și măduva osoasă.
- Fierul se absoarbe în proporție medie de 10-20% din dietă (forma Fe^{2+} - feroasă mai bine) la nivelul duodenului și jejunului proximal, prin transport activ (vezi figura nr 23). La nivelul celulei mucoasei intestinale este transformat în Fe^{3+} (forma ferică). Rata de absorbție crește atunci când necesarul de fier este mai mare: sarcină, menstruație, perioada de creștere sau anemie. Fierul hem din hemoglobina din carne și mioglobină poate fi absorbit neschimbat. În schimb fierul din vegetale și cereale este mai greu disponibil pentru absorbție.
- Fierul feric se leagă de transferină, o beta1-glicoproteină, în plasmă și este distribuită către țesuturi.
- Feritina și hemosiderina reprezintă formele de depozit în macrofage din ficat, splină sau oase. Valorile feritinemiei (normal 20-300 mmol/l) sunt utilizate pentru estimarea rezervelor de fier din

organism.

- Fierul se elimină la nivel biliar și digestiv, în cantitate de sub 1 mg/zi.

Mecanism de acțiune

- La nivelul țesuturilor, complexul transferină-receptor se internalizează și eliberează fierul în citoplasmă.
- Fierul intră în constituția hemoglobinei cu efect antianemic, are rol catalitic în respirația celulară și intervine în nutriția epitelilor.

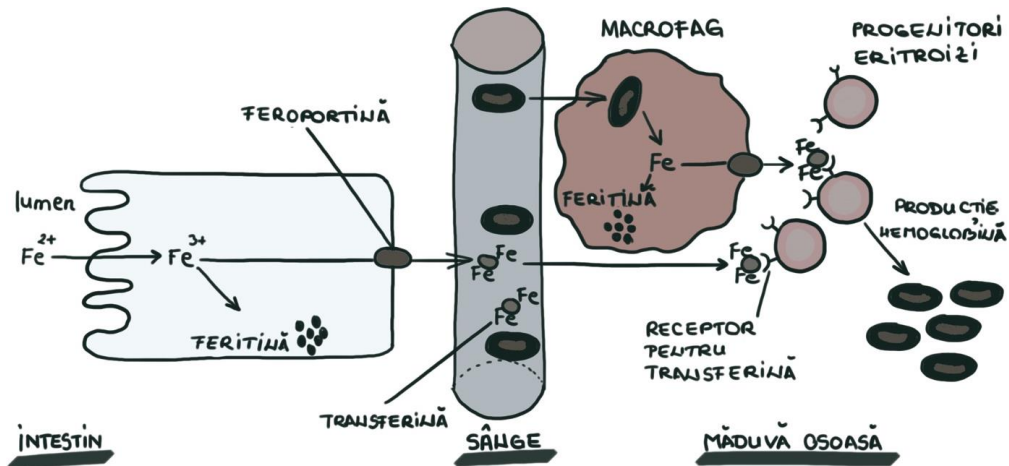


Fig. 23 Farmacocinetica fierului

Indicații

- Profilaxia și tratamentul anemiei feriprive la copii în perioada de creștere rapidă, prematuri, în sarcină, în perioada de alăptare, la pacienți cu malabsorbție severă, la cei aflați sub tratament cu Eritropoetină în hemodializă.
- Obișnuit, în anemia feriprivă la adult, se administrează Fier pe cale orală, în doză de 200 mg/zi (100 mg/zi în deficite ușoare, 30 mg/zi în profilaxie) pe stomacul gol, în 3 prize/zi, timp de minim 4-6 luni, până la refacerea depozitelor de fier (ferritina serică peste 50 μ g/l). Criza reticulocitară apare după 5-10 zile, ameliorarea simptomatologiei în prima săptămână de tratament, hemoglobinemia crește după 2-4 săptămâni și se normalizează după 1-3 luni, sideremia crește după 2-3 luni și se normalizează după 6 luni.

Efecte adverse

- Datorate administrării orale: grețuri, colorarea în brun a dinților (pentru formele lichide), epigastralgie, dureri abdominale, scaun negru, constipație initial iar in cazurile severe de iritatie gastrica, diaree. Aceste manifestări determină uneori o complianță scăzută din partea pacientului și pot fi reduse prin scăderea dozei zilnice sau administrarea imediat după sau în timpul mesei.
- Datorate administrării parenterale de Fier dextran: durere locală, colorarea în brun a tegumentului după administrare intramusculară, cefalee, febră, artralgie, grețuri, vărsături, limfadenopatie, bronhoconstricție, rar (sub 3%) șoc anafilactic și deces. Din acest motiv este obligatorie testarea în prealabil cu doze mici de fier. Ca alternativă se poate administra doar intravenos un complex de fier cu sucroză sau sodiu gluconat ce produce mai puține reacții alergice comparativ cu Fier dextranul. Administrarea parenterală trebuie să fie rezervată doar cazurilor care nu tolerează fierul oral, nu îl pot absorbi (gastrectomie, rezecție intestinală, sindrom de malabsorbție, boală inflamatorie intestinală), sunt noncomplanți sau care prezintă hemoragie cronică ce nu poate fi echilibrată doar cu fier oral.
- Intoxicația acută cu Fier poate apare accidental la copii și se manifestă prin grețuri, vărsături, diaree, letargie, dispnee, hipotensiune arterială, coagulopatie, insuficiențe multiple de organ și soc. Tratamentul constă în spălături gastrice, suport hemodinamic și administrarea antidotului, Deferoxamina (Desferal), care chează fierul.
- Toxicitatea cronică (hemocromatoza, hemosideroza) apare datorită injectării unor cantități prea mari de Fier. Acesta va fi depozitat la nivel hepatic, cardiac, pancreatic, ce determină insuficiență de organe și deces.

Contraindicații

- Anemie hemolitică
- Hemosideroză
- Hemocromatoză

Interacțiuni

- Nu este indicată asocierea preparatelor cu fier împreună cu cianocobalamina sau acidul folic, întrucât răspunsul pacientului va fi dificil de interpretat.
- Absorbția fierului este crescută de glucoză, aminoacizi sau acid ascorbic (disponibilitatea crește cu 30%) și redusă de fosfați, bicarbonat, acizi biliari, antiacide și Tetraciclină.

Vitamina B₁₂

Cianocobalamina împreună cu acidul folic sunt necesare sintezei normale de ADN și proliferării celulare. Deficitul oricărei dintre aceste vitamine determină o producție și o maturare deficitară a liniei eritrocitare cu tabloul caracteristic de anemie megaloblastică (hematii mari, cu rezistență redusă, dar cu citoplasma și hemoglobina normală), uneori leucopenie și trombocitopenie. În plus, deficitul de acid folic în sarcină, crește riscul apariției defectelor de tub neural la făt.

Deficiența cobalaminelor apar fie datorită malabsorbției vitaminei B₁₂ (lipsa factorului intrinsec, boala celiacă, steatoree, disbacterioze, rezechii ileale), fie datorită regimului vegetarian prelungit. Aceasta duce la apariția anemiei, simptomelor gastrointestinale și a anomaliilor neurologice (leziuni nervoase ireversibile prin demielinizare și moarte neuronală, parestezii, scăderea reflexelor osteotendinoase, tulburări de echilibru, tulburări de memorie, confuzie, psihoze).

Cianocobalamina se aseamănă structural cu hemoglobina, prezintă un inel porfirinic centrat pe un atom de cobalt, de care este legată o grupare de tip adenozinic.

Noțiuni de farmacocinetică

- Necesarul zilnic de Vitamină B₁₂ este de 2-3μg. Cobalamina nu este sintetizată de animale sau plante, ci provine din alimente, prin sinteza microbiană (carne, ficat, ouă, lapte). Ea se transformă în organism în metilcobalamina sau dezoxiadenozilcobalamina, care sunt formele active ale vitaminei B₁₂.
- Vitamina B₁₂ se absoarbe numai după desprinderea sa de pe proteinele alimentare sub acțiunea enzimelor proteolitice și a acidului clorhidric. Se leagă apoi de factorul intrinsec, secretat de către celulele parietale gastrice.
- Circulă la nivel plasmatic, legată de o betaglobulină : transcobalamina II.
- Cobalamina este depozitată la nivelul ficatului în cantitate mare, de aproximativ 4 mg (suficient pentru 3-5 ani în cazul lipsei aportului).
- Hidroxicobalamina are un T_{1/2} mai lung.
- Se elimină în mică măsură renal sau digestiv.

Mecanism de acțiune

- Vitamina B₁₂ este esențială în sinteza ADN-ului. Are rol transportor pentru radicalii metil, participând astfel la sinteza acizilor nucleici, a bazelor purinice și a hemoglobinei.
- Vitamina B₁₂ este indispensabilă în două reacții enzimatiche esențiale: în reacția de conversie a metil-malonil CoA la succinil CoA; în reacția de conversie a 5 metil-tetrahidrofolatului la tetrahidrofolat respectiv a homocisteinei în metionină.
- În deficitul de vitamina B₁₂ conversia nu se mai produce și survine un deficit de cofactori folați, necesar pentru sinteza ADN-ului.

Indicații

- Anemie megaloblastică
- Tulburări neurologice
- Anemia datorată rezeceției gastrice
- Intoxicația cu cianuri – valabil doar pentru Hidroxicobalamină.
- Prevenirea afecțiunilor coronariene (concentrația mare de homocisteină poate determina boală coronariană)
- Întrucât deficitul de cobalamină este aproape întodeauna determinat de o absorbție redusă, tratamentul va fi parenteral, cu o doză de încărcare de 100-1000μg/zi intramuscular 1-2 săptămâni, apoi 100-1000μg/lună, toată viața.

Efecte adverse

- Nu s-a înregistrat o toxicitate semnificativă
- Rar alergie

Contraindicații

- Vitamina B₁₂ nu se administrează intravenos, datorită riscului de șoc anafilactic.
- Tumori maligne

Interacțiuni

- Nu se asociază Vitamina B₁₂ și extract de antru piloric cu factor intrinsec, întrucât determină apariția de anticorpi antifactor intrinsec.

Acidul folic

Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic apare frecvent în cazurile dietelor restrictive, la pacienții alcoolici, în sindromul de malabsorbție sau după tratamentul cu Fenitoină, contraceptive orale sau Isoniazidă. Celulele cu o rată rapidă de diviziune sunt foarte sensibile la deficitul de acid folic.

Administrarea de acid folic pacienților cu deficit de cobalamină permite reafacerea valorilor tetrahidrofolatului și corectarea parțială sau totală a anemiei. Trebuie reținut faptul că acidul folic administrat nu corectează defectele neurologice datorate deficitului de cobalamină.

Noțiuni de farmacocinetică

- Necesarul zilnic de acid folic este de 100μg (în timpul sarcinii 300-400 μg). Acidul folic din alimente (drojdie, legume verzi, ficat, rinichi) este absorbit la nivelul tubului digestiv.
- Depozitele de acid folic din organism sunt reduse, iar din acest motiv o scădere în aportul alimentar atrage după sine apariția anemiei în câteva luni.

Mecanism de acțiune

- Acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici, cu rol esențial în sinteza ADN
- Intervine în metabolismul aminoacizilor
- Acidul folic este convertit la tetrahidrofolat (forma activă) sub acțiunea dihidrofolat reductazei.

Indicații

- Anemia megaloblastică prin deficit de acid folic
- Profilaxia și tratamentul toxicității Metotrexatului
- Profilaxia defectului de tub neural în primul trimestru de sarcină
- Profilactic la prematuri
- Anemii hemolitice cronice severe
- Obișnuit se administrează 1-5 mg/zi, pe cale orală

Efecte adverse

- Administrarea doar de acid folic corectează anomalia hematologică și poate masca deficitul de cobalamină, cu evoluție spre disfuncții neurologice severe.
- Nu s-a înregistrat o toxicitate semnificativă

Eritropoetina

Eritropoetina este un factor de creștere hematopoetică al liniei eritrocitare, fiind considerată regulatorul fiziologic al eritropoezei. Ea prezintă o structură glicoproteică și este produsă în proporție de 80-85% la nivel renal. Reducerea sintezei determină anemia din insuficiența renală.

Noțiuni de farmacocinetică

- Darbopoetina reprezintă o substanță medicamentoasă înrudită cu Eritropoetina, dar cu un clearance mai mic și un $T_{1/2}$ de trei ori mai lung.

Mecanism de acțiune

- Proliferarea și diferențierea precursorilor eritrocitari. Stimulul principal îl reprezintă hipoxia la nivel renal. Eritropoetina poate crește de 4-5 ori eritropoeza într-un interval de 1-2 săptămâni, cu condiția unui aport suficient de fier.

Indicații

- Anemia din insuficiența renală
- Uneori eficientă și în alte tipuri de anemii: insuficiență medulară primară, cea secundară chimioterapiei sau terapiei antivirale, din transplantul de măduvă hematogenă, SIDA sau neoplasm
- Uneori este necesară suplimentarea cu fier pentru a asigura un răspuns mai bun.
- Se administrează intravenos la pacienții aflați sub dializă, dar se preferă calea subcutanată. Doza trebuie ajustată pentru a obține o hemoglobinemie maximă de 11,5 g/dl, care să nu crească mai mult de 1 g/dl în decurs de 2 săptămâni.
- Este utilizată abuziv de sportivi pentru creșterea performanțelor (testarea antidoping include și Eritropoetina și Darbopoetina)

Efecte adverse

- Hipertensiune arterială
- Tromboză

Contraindicații

- Hipertonie severă
- Tulburări de circulație cardiacă, cerebrală sau periferică
- Copii sub 3 ani
- Se administrează cu precauție în epilepsie, trombocitoză, insuficiență hepatică