

APLICAȚII PRACTICE ALE MEDICAȚIEI SÂNGELUI

Medicamente antianemice

Medicamentele antianemice sunt substanțe care corectează hemaropoeza deficitară ce se poate manifesta prin:

- anemie feriprivă datorată deficitului de fier;
- anemie megaloblastică datorată fie deficitului vitaminei B₁₂ fie al acidului folic sau a ambelor vitamine;
- anemie datorată diminuării sintezei de eritropoietină;

Este important să ținem cont de faptul că în cazul tratamentului anemiilor, primează tratamentul etiologic cu stabilirea cauzei anemiei ce a condus la instalarea ei. Uneori, administrarea tratamentului de substituție cu antianemice, dar fără identificarea și tratarea cauzei anemiei poate duce la agravări ale patologiei bolnavului. Un exemplu ar fi tratarea anemiilor megaloblastice secundare tumorilor maligne cu preparate de vitamina B₁₂ sau acid folic, atitudine terapeutică ce va duce la o creștere a dezvoltării și extinderii tumorii.

Aplicații practice ale medicației anemiei feriprive

Anemia feriprivă este tipul de anemie hipocromă, microcitară, în care tulburarea de bază o constituie scăderea cantității de fier din organism.

Sindromul carenței de fier evidențiază: fatigabilitate; alterări ale fanerelor: unghii friabile, fără luciu; alterări ale mucoaselor: stomatită angulară, glosită, gastrită atrofică.

Examenul de laborator indică modificari ale indicilor eritrocitari în sensul scăderii hemoglobinei, hematocritului și a sideremiei.

Utilizări terapeutice:

Fierul medicamentos este indicat pentru tratamentul anemiei feriprive de cauză:

- fiziologică prin consum crescut sau prin necesități sporite, cum ar fi în sarcină, la adolescenți, donatori de sânge, etc;

- patologică prin pierdere cronică, malabsorbție, deficit alimentar, menoragie, hemoragie de cauză ocultă: ulcer peptic, cancer al tractului gastro-intestinal. În acest caz se va face, alături de substituția cu preparate de fier și tratamentul bolii de bază.

Administrarea se face pe cale orală sau parenterală.

Farmacografie

Denumirea substanei (DCI)	Denumirea comerciala	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Fumarat feros	Ferronat	oral	suspensie 3% cu 45 mg Fe ²⁺ /5mL - copii sub 2 ani: 150 mg fumarat feros 5 ml odată pe zi. - copii de 2-6 ani: 300 mg fumarat feros 2×5 ml pe zi. - copii peste 6 ani: 600 mg fumarat feros 4×5 ml pe zi. - adulți: 900 mg fumarat feros 6×5 ml pe zi.
Gluconat feros	Alofer	oral	cpr. efervescente cu 80,5 mg Fe ²⁺ - copii cu greutatea sub 16 kg: 5 mg Fe ²⁺ /kg. - copii cu greutatea peste 16 kg: 1 cpr/zi pe zi. - adulți și adolescenți: 1cpr/zi zi. În anemiile severe se pot administra 2 cpr/zi.
	Ascofer	oral	cpr. 40 mg Fe ²⁺ + 100 mg Vitamina C - copii 6-15 ani: 2 cpr/zi

			- adulți și adolescenți: 2 - 5 cpr/zi
	Ferglurom	oral	fiole buvabile 5 mL cu 12 mg Fe ²⁺ /5 mL sau 24 mg Fe ²⁺ /5 mL - sugari: 18 mg Fe ²⁺ /zi - copii: 24-72 mg Fe ²⁺ /zi - adulți: 72-144 mg Fe ²⁺ /zi
	Sirofer	oral	sirop, flacon 100 mL cu 35 mg Fe ²⁺ /5 mL - copii până la 5 kg: 25 mg (5 mg/kg corp = 3,5 ml); - copii între 5-10 kg: 50 mg = 7 ml; - adulți: 100 mg = 15 ml.
Glutamat feros	Glubifer	oral	dj. cu 22 mg Fe ²⁺ - copii: 1-2 dj/zi - adulți: 3-6 dj/zi
Sulfat feros	Ferrogradum et	oral	cpr. cu eliberare prelungită cu 105 mg Fe ²⁺ - adulți: 1 cpr/zi - contraindicat la copiii sub 12 ani
	Tardyferon	oral	dj. cu eliberare prelungită cu 80 mg Fe ²⁺ - adulți: 1 dj/zi, dimineața dacă anemia feriprivă este ușoară/moderată sau 2 dj/zi, dimineața și seara dacă anemia feriprivă este severă

			- contraindicat la copiii sub 10 ani
Ferocolinat	Fer-Sol	oral	soluție buvabilă cu 24mg Fe ³⁺ /ml - copii sub 2 ani 3x5 pic /zi - copii între 2-6 ani 3x10 pic/zi - copii între 6 -10 ani 3x15 pic/ zi.
Fier polimaltozat (complex de hidroxid de fier (III)-polimaltozat)	Ferrum Hausmann	oral	sirop cu 10 mg Fe ³⁺ /ml - copii sub 1 an: 2,5-5 ml/zi (25-50 mg fier) - copii între 1 și 12 ani 5-10 ml/zi (50-100 mg fier) - copii peste 12 ani, adulți: 10-30 ml/zi (100-300 mg fier)
	Dextriferon	oral	soluție apoasă de uz intern cu 50 mg Fe ³⁺ /ml - sugari: 5 pic/zi - copii: 20 pic/zi; - adulți: 2x40 pic/zi;
		exclusiv i.m.	fiole 2 mL cu 100 mg Fe ³⁺ /ml - adulți: 1 ml în prima zi, 2 ml în următoarele 2-3 zile, apoi 400-1200 mg fracționat până la refacerea depozitelor de fier - contraindicat la copii!
Fier sorbitex	Jectofer	i.m., rar i.v	fiole 2 mL cu 100 mg Fe ³⁺ /ml

			- adulți: doză unică 100-200 mg Fe ³⁺ /24 ore, în funcție de greutatea corporală și de deficitul de hemoglobină
--	--	--	--

Principii de administrare:

1. *Obiectivele tratamentului cu fier medicamentos* sunt: normalizarea cantității de hemoglobină și refacerea rezervelor de fier. Aceste obiective se realizează prin administrarea de preparate cu fier.

2. Se administrează obișnuit *oral* săruri feroase (Fe²⁺) cum ar fi sulfat, glutamat, gluconat, fumarat, ferocolinat feros. Administrarea se face de preferință pe stomacul gol deoarece, chiar dacă toleranța este mai redusă, absorbția este mai bună). Inițial, se administrează 3 doze/zi timp de 3 săptămâni, apoi 2 x 1 doză/zi timp de 6 -12 luni, până la refacerea depozitelor. Biodisponibilitatea fierului ingerat cu alimente este ~ 1/2-1/3 față de administrarea înainte de mese.

3. Hipoclorhidria și tratamentele cu preparate ce scad secreția de HCl determină diminuarea absorbției fierului. Pentru îmbunătățirea absorbției fierului se administrează Vitamina C cpr. 200 mg împreună cu preparatele cu fier. Durata tratamentului depinde de severitatea bolii.

4. Terapia *parenterală* este indicată limitat, în caz de intoleranță orală, sindroame de malabsorbție din: gastrectomii, gastrite cronice atrofice, diaree cronică. Căile injectabile (în funcție de preparat) sunt i.m. profund doar în cadranul supero-extern al fesei și i.v. lent sau perfuzie i.v.

5. Testarea sensibilității la fier injectabil: se administrează 0,5 ml preparat cu fier nediluat i.m. și se monitorizează pacientul pentru simptome imediate de tip anafilactic apoi, timp de o oră, pentru orice simptome de hipersensibilitate vasculară sau respiratorie.

6. Doza de fier necesară corecției se calculează cu formula:

$$\text{Doza fier (g)} = (16 - \text{Hb g\% bolnav}) \times 0,225$$

Dacă luăm în considerare și greutatea bolnavului, putem folosi formula:

$$\text{Doza fier (mg)} = 4,4 \times \text{greutate corporală (kg)} \times (16 - \text{Hb g\% bolnav})$$

7. Eficiența terapiei cu fier se apreciază prin:

- ameliorarea stării clinice (astenie, dispnee) în 2 - 5 zile;
- refacerea hemoglobinei progresiv în 2 - 4 săptămâni și a depozitelor în 3 - 6 luni;
- reacție reticulocitară (maximă după 5 - 10 zile);
- creșterea sideremiei (după 2 - 3 luni), iar normalizarea în 6 - 12 luni.

8. Antecedentele alergice constituie o contraindicație absolută pentru administrarea preparatelor cu fier.

9. Antiacidele și alte medicamente ce reduc secreția gastrică nu se administrează concomitent cu preparatele cu fier deoarece le reduc absorbția. Absorbția este scăzută și de către produsele lactate și cafea. Alcoolul crește absorbția fierului.

10. Fierul polimaltozat se administrează cu precauție la pacienții cu artrită reumatoidă și în timpul fazei acute a afecțiunilor inflamatorii datorită exacerbării durerilor și a tumefacției articulare.

11. Intoxicația cu fier poate fi acută sau cronică.

- intoxicația acută este severă și apare în special la copii datorită ingestiei unui număr mare de drajee prin confundare cu bomboanele. Antidotul este deferoxamina, un compus ce chelează specific fierul cu formarea unor complexe solubile, ușor de eliminat pe cale renală. Se poate administra oral pentru legarea fierului existent în tubul digestiv și împiedicarea absorbției lui sau parenteral pentru chelarea fierului circulant.
- intoxicația cronică se manifestă prin hemocromatoza caracterizată prin depunerea fierului la nivelul organelor, mai ales în ficat și pancreas cu inducerea de fibroză ce poate merge până la insuficiența acestor organe. Deferoxamina este mai puțin eficientă. Tratamentul indicat în această situație este flebotomia.

Efecte adverse:

- constipație datorată legării hidrogenului sulfurat, compus cu rol important în menținerea peristalticii intestinale normale;

- iritație gastro-intestinală; în cazul leziunilor severe poate apare diareea, în special în situația în care se folosesc doze mari. Din acest motiv se recomandă la începutul tratamentului doze mai mici;
- colorarea scaunului în brun datorită formării sulfurii de fier;
- injecția i.m. este dureroasă, iar pielea se poate pigmența în brun;
- flebită după administrarea prelungită în perfuzie a soluțiilor concentrate cu fier.

Contraindicații:

- hemocromatoză, talasemie, hemosideroză, anemie hemolitică.

Aplicații practice ale medicației anemiei megaloblastice

Anemia megaloblastică este o boală celulară generală, datorată carenței vitaminei B12 și a acidului folic, denumiți și factori de maturare, implicate în procesele de sinteză a ADN-ului. O formă particulară de anemie megaloblastică este anemia pernicioasă sau Biermer datorată imposibilității mucoasei gastrice de a secreta factorul intrinsec. Factorul intrinsec (Castle) este esențial pentru absorbția vitaminei B12, absența sa făcând imposibilă absorbția acestei vitamine.

Deficitul factorilor de maturare se caracterizează prin următoarele modificări:

- la nivelul celulelor țesutului sanguin unde, datorită sintezei deficitare a ADN-ului și maturării celulare, a creșterii raportului ARN/ADN, apar celule de dimensiuni mari numite megaloblaști. Neutrofilele circulante sunt și ele de dimensiuni mai mari și se caracterizează prin hipersegmentare.

- la nivelul mucoasei digestive, tot datorită afectării sintezei ADN-ului apar leziuni trofice și hipoplazia epitelului;

- la nivelul sistemului nervos, datorită implicării vitaminei B12 în procesele de sinteză a lipidelor din compoziția mielinei, apar leziuni neurologice mai mult sau mai puțin reversibile, dependent de vechimea carenței.

a) Vitamina B12 (Cobalamina). Formele utilizate ca și medicamente sunt ciancobalamina și hidroxicobalamina.

Utilizări terapeutice:

Vitamina B₁₂ se administrează în:

- anemia megaloblastică Biermer (după stabilirea diagnosticului prin medulogramă);
- anemia megaloblastică prin carenta de B12, indiferent de cauză;
- neuropatii (polinevrită alcoolică și diabetică);
- hepatite cronice și ciroză.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Ciancobalamina	Sicovit B12	i.m., s.c.	Fiole 50 μg/mL, 1000 μg/mL Se poate folosi fiola de 1000 μg/mL ca doză de atac în cazurile severe, apoi se continuă conform schemei terapeutice de administrare prezentată mai jos.
Hidroxicobalamina	Cyanokit	perfuzie i.v.	Pulbere pentru soluție perfuzabilă 2,5 g. Se administrează în PEV timp de 15 min fără a depăși 10 g la adult și 5 g la copii.

Principii de administrare:

1. Vitamina B₁₂ se administrează obișnuit, sub formă de ciancobalamina intramuscular sau subcutanat (nu intravenos).
2. Tratamentul inițial se face cu doze mai mari (100 - 1000 μg zilnic) apoi se continuă cu doze mai mici (100 μg pe lună). Dozele mari 1 mg (1000 μg) se pot folosi la hepatici.

Schemă terapeutică de administrare (obișnuit i.m.) a vitaminei B₁₂:

Inițial 2 fiole de 50 μg (100 μg/zi) timp de 2 săptămâni;
apoi 2 fiole de 50 μg/săptămână timp de 1 lună;
apoi 2 fiole de 50 μg/lună, *toată viața* pacientului.

3. Tratamentul cu Vitamina B₁₂ se face sub controlul periodic al hemogramei și nivelului plasmatic al vitaminei.

4. Asocieri recomandate:

- Acid folic, dj. Deficitul de vitamina B₁₂ induce și un deficit de folat deoarece transferul gruparilor metil din cadrul sintezei ADN-ului necesită tetrahidrofolat. În mod curent, cele două deficite, de vitamina B₁₂ și de acid folic coexistă.
- preparate de fier (oral). Necesarul de fier este crescut datorită refacerii rapide a masei eritrocitare în cadrul tratamentului anemiei megaloblastice.

5. Eficiența terapiei cu Vitamina B₁₂ se apreciază prin următoarele efecte:

- megaloblaștii încep să se transforme în normoblaști din prima zi;
- ameliorarea stării generale în primele 48 de ore;
- reticulocitoza este maximă în a 5 - 10 - a zi;
- hemoglobina revine la normal în 1 - 2 luni;
- simptomele neurologice recente se ameliorează mai greu, după aproximativ 2 luni, dar leziunile vechi sunt ireversibile.

6. Se atrage atenția bolnavului că absența acuzelor nu înseamnă vindecare, ci eficiență terapeutică.

7. Tratamentul cu Vitamina B₁₂ odată început trebuie continuat toată viața pacientului.

8. Cealaltă formă farmaceutică a vitaminei B₁₂, hidroxicobalamina, se utilizează limitat în perfuzie intravenoasă ca antidot în cazul intoxicației cu cianuri.

Efecte adverse: este bine tolerată, neexistând riscul intoxicației cu B₁₂ deoarece surplusul se elimină pe cale renală. Urina se poate colora în roșu în cazul administrării unor doze mai mari. Produce rar alergii.

Contraindicații: tumori maligne (doar pentru ciancobalamina).

b) Acidul folic (acidul pteroilglutamic, vitamina B₉). Joacă un rol important în maturarea eritrocitelor, deficitul de vitamină ducând la apariția anemiei megaloblastice.

Utilizări terapeutice:

- anemie megaloblastică alături de vitamina B₁₂;
- profilactic în sarcină pentru prevenirea apariției spinei bifide la făt (malformație de tub neural).

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Adid folic	Acid folic Acifol	oral	dj. 5 mg - femeia gravidă: 1 dj/zi în lunile ce preced concepția și 3 luni după concepție - adulți: 3x1 dj/zi
Folinat de calciu	Folinat de calciu Teva Calciumfolinat Ebewe Folcasin	i.v.	soluție injectabilă 10 mg/mL; flac 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml sau 100 ml - indiferent de vârstă: 15 mg/m ² după 12-24 ore de la administrarea citostaticului; doza se repetă după 72 ore, din 6 în 6 ore

Principii de administrare:

1. Se utilizează pentru tratamentul anemiei megaloblastice alături de vitamina B₁₂. În anemia megaloblastică, administrarea de acid folic fără vitamina B₁₂ reprezintă o *eroare terapeutică* severă deoarece acidul folic ameliorează anemia, dar nu are nici o influență asupra tulburărilor neurologice. S-a dovedit că acidul folic administrat singur maschează sau chiar agravează evoluția leziunilor neurologice.

2. Sub formă de folinat de calciu se administrează împreună cu unele citostatice anticanceroase cum ar fi metotrexatul sau 5-fluorouracilul pentru

prevenirea efectelor adverse ale acestora datorită acțiunii lor antivitaminice, pentru prevenirea deficitului de foliați. Administrarea se face la câteva ore după citostatic, timp necesar pentru ca acesta să își facă efectul.

3. Nu se administrează împreună cu unele chimioterapice antimicrobiene, cum ar fi sulfamidele deoarece prezintă antagonism de acțiune, conducând la ineficiența tratamentului antimicrobian.

Efecte adverse: preparatul este bine tolerat, neexistând risc de intoxicație cu acid folic deoarece surplusul se elimină renal.

Contraindicații: tumori maligne, exceptând cazurile descrise mai sus.

Aplicații practice ale medicației anemiei datorate diminuării sintezei de eritropoietină

Eritropoietina este o glicoproteină cu rol în stimularea eritropoiezei medulare, fiind secretată de celulele peritubulare renale. Deficitul de eritropoietină apare în cazul insuficienței renale datorită incapacității celulelor peritubulare renale de a produce această substanță.

Utilizari terapeutice:

- anemia ce însoțește insuficiența renală cronică, îndeosebi la pacienții cu hemodializă;
- hipoplazia măduvei hematogene datorită unor tratamente cu citostatice anticanceroase sau medicație pentru tratamentul SIDA;
- creșterea numărului eritrocitelor înaintea intervențiilor chirurgicale pentru evitarea pierderilor semnificative de masă eritocitară. Această practică se întâlnește în special la indivizii ce fac parte din anumite secte religioase ce nu acceptă transfuziile de sânge.

Farmacografie:

Denumirea substanței (DCI)	Denumirea comercială	Calea de administrare	Forma farmaceutică, doze
Eritropoietina	Eprex Neorecormon	i.v, s.c.	Fiole 2 000, 4 000 sau 10 000 UI/mL Doza de atac: 50 UI/kg corp, de 3 ori/săptămână, 4 săptămâni; apoi doza de întreținere se ajustează conform valorii hematocritului

Principii de administrare:

1. În timpul tratamentului cu eritropoietina este necesară o supraveghere foarte atentă a parametrilor eritrocitari, doza fiind ajustată în funcție de valorile hematocritului.

2. Administrarea preparatelor cu fier poate fi utilă dar, în același timp, poate favoriza creșterea tensiunii arteriale.

3. Anemiile aplastice caracterizate de absența coloniilor formatoare de eritrocite nu raspund la tratamentul cu eritropoietină.

4. Efectul eritropoietinei în bolile inflamatorii poate fi scăzut datorită efectului inhibitor pe care îl exercită unii mediatorii eliberați în cadrul procesului inflamator, cum ar fi interleukina-1 și factorul de necroza tumorală.

5. Calea de administrare este parenterală, i.v. sau s.c.

6. În caz de supradozare se practică flebotomia.

7. Eritropoietina se află pe lista substanțelor dopante la sportivii de performanță.

Efecte adverse:

- hipertensiune arterială ce poate fi gravă, mergând până la encefalopatie hipertensivă;

- risc crescut de tromboză, în special la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare. În această situație se impune ajustarea tratamentului anticoagulant;

- dezvoltarea anticorpilor anti-eritropoietină cu ineficiența tratamentului, dar și cu afectarea eritropoietinei sintetizată de către organism, putând conduce spre o anemie aplastică iatrogenă.

- uneori pot apare reacții pseudogripale.

Contraindicații: Contraindicația majoră este reprezentată de hipertensiunea arterială.



VERIFICAREA CUNOȘTIȚELOR

1. Următoarele substanțe pot fi administrate i.m:
 - A. Fumarat feros;
 - B. Fier polimaltozat;
 - C. Fier sorbitex;
 - D. Fier polimerizat;
 - E. Sulfat feros.

2. Absorbția fierului este crescută de:
 - A. alcool;
 - B. cafea;
 - C. produse lactate;
 - D. antiacide;
 - E. vitamina C.

3. Antidotul intoxicației acute cu fier este:
 - A. Dextriferon;
 - B. Dextriferina;
 - C. Digitalamina;
 - D. Deferoxamina;
 - E. intoxicația acută cu fier nu beneficiază de antidot.

4. Fierul polimaltozat poate fi administrat:
 - A. intramuscular;
 - B. oral;
 - C. sublingual;
 - D. rectal;
 - E. subcutanat.

5. Efectele adverse ale preparatelor orale cu fier sunt:

- A. constipația;
- B. flebita după administrare prelungită;
- C. decolorarea scaunului;
- D. pigmentarea în brun a pielii;
- E. iritație gastro-intestinală.

6. Vitamina B12 se administrează în:

- A. nefropatii;
- B. anemie hemolitică;
- C. anemie megaloblastică;
- D. neuropatii;
- E. hepatită cronică.

7. Hidroxicobalamina se administrează în:

- A. anemie megaloblastică;
- B. hepatită acută;
- C. intoxicație cu cianuri;
- D. intoxicație cu amoniac;
- E. anemie feriprivă.

8. Efectele adverse ale eritropoietinei sunt:

- A. constipația;
- B. diareea;
- C. hipertensiunea arterială;
- D. anemia feriprivă;
- E. tromboză.

9. Acidul folic se administrează în:

- A. anemia megaloblastică alături de vitamina B₁₂;
- B. anemia megaloblastică fără asociere cu vitamina B₁₂;
- C. anemia feriprivă;
- D. profilactic în sarcină pentru prevenirea unor malformații de tub neural;
- E. anemia hemolitică.

10. Eritropoietina se administrează în:
- A. anemii aplastice;
 - B. anemia din insuficiență renală;
 - C. anemia datorată tratamentelor cu citostatice anticanceroase;
 - D. înaintea unor intervenții chirurgicale pentru creșterea masei eritrocitare;
 - E. anemia ce însoțește hipertensiunea arterială.



APLICAȚII PRACTICE

1. Prescrieți tratamentul unui pacient cu diagnosticul de anemie feriprivă având vârsta de 45 ani, o masă de 50 kg, și o valoare a Hb=10 g/dl:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. Prescrieți tratamentul unui pacient cu vârsta de 50 ani, cu diagnosticul de anemie feriprivă, 90 kg, Hb=8 g/dl și cu intoleranță la administrarea orală a fierului:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3. Prescrieți tratamentul unui pacient cu vârsta de 10 ani, cu diagnosticul de anemie feriprivă, 25 kg, Hb=9 g/dl:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

4. Prescrieți tratamentul unui pacient cu vârsta de 60 ani, cu diagnosticul de anemie megaloblastică pentru prima lună de tratament:

.....

.....

.....

.....

.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

5. Prescrieți tratamentul de întreținere unui pacient cu vârsta de 30 ani, cu diagnosticul de anemie megaloblastică:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....