

## 1. Etiologia generală

*Etiologia* (din grecește *aitia* – cauză; *logos* – știință) se traduce literalmente ca știința despre cauza bolii. Actualmente etiologia se definește ca știință și compartiment al fiziopatologiei, care studiază cauzele și condițiile apariției bolilor.

În cadrul noțiunii *etiologie* se evidențiază etiologia generală și etiologia specială.

*Etiologia generală* se definește ca știința și unul din compartimentele fiziopatologiei teoretice (a nozologiei), care studiază legile generale ale originii bolii, interrelațiile și interacțiunea cauzei, condițiilor exogene și endogene în originea bolii. Boala în context etiologic se definește ca rezultanta interacțiunii dintre cauză și organismul viu în anumite condiții.

### 1.1. Caracteristica cauzelor bolii

*Cauza bolii* poate fi orice substanță, energie sau informație, care interacționează cu organismul omului (o complexitate de substanțe, energii și informații) și provoacă modificări structurale și dereglări funcționale.

*A. Clasificarea după origine:*

a) *cauze exogene* – rezidă în afara organismului, în mediul ambiant; constituie majoritatea covârșitoare a cauzelor bolilor;

b) *cauze endogene* – rezidă în însăși organism, prezentând anumite defecte sau particularități ale structurii și funcțiilor organismului.

*B. Clasificarea după natura factorilor cauzali:*

a) *factori mecanici* – acționează prin intermediul energiei mecanice potențiale (compresie) sau cinetice (acelerație pozitivă sau negativă, compunerea forțelor ș. a.); rezultanta acțiunii sunt modificările structurii organismului – traumele mecanice;

b) *factori fizici* – acționează prin intermediul energiei fizice a mișcării atomilor (energia termică), a particulelor elementare (electroni, protoni, neutroni), a undelor electromagnetice (lumina, razele ionizante), a câmpurilor (electric, magnetic, gravitațional); rezultanta acțiunii factorilor fizici sunt traumele fizice – combustii termice, congelatii, boala actinică, formarea de radicali liberi ș.a.;

c) *factori chimici* – inclusiv medicamentele, acționează prin inițierea de reacții chimice cu substanțele proprii ale organismului, caracterul cărora depinde de natura chimică a substanței și pot fi reacții de oxidare, reducere, neutralizare, decarboxilare, dezaminare ș.a.; rezultanta acțiunii factorilor chimici este dereglarea homeostaziei biochimice a organismului;

d) *factori informaționali* – factori, care posedă informație biologic semnificativă pentru organism și acționează asupra sistemelor de recepție a informației ale organismului (mediatori, hormoni, antigeni);

e) *factori biologici* – diferite ființe vii (virusuri, bacterii, fungi, protozoare, metazoare), care acționează asupra organismului omului în mod complex prin intermediul energiei mecanice, fizice, chimice sau prin intermediul informațiilor (antigene, substanțe biologic active);

f) *factori psihogeni* – o clasă particulară de factori informaționali, care acționează prin intermediul conștiinței (semnalele lingvistice); factorii psihogeni nu posedă acțiune nocivă directă, ci acționează asupra organismului prin intermediul psihicului – acțiune psiho-somatică;

g) *factori sociali* – interrelațiile dintre oameni, care determină poziția ierarhică a persoanei în societate; pierderea de către persoană a poziției ierarhice în societate prezintă un factor patogen (stresogen) puternic apt să provoace infarctul miocardic, ulcerul gastric, hipertensiunea arterială, hipertiroidismul ș.a.

### 1.2. Caracteristica condițiilor apariției bolii

*Condiția* este substanța, energia sau informația, care nemijlocit nu provoacă boala, însă însoțește acțiunea cauzei și poate să favorizeze sau să împiedice acțiunea acesteia.

În funcție de originea și sediul (proveniența) lor, condițiile se divizează în *exogene* și *endogene*. *Condițiile exogene* sunt parte componentă a mediului ambiant – atmosfera, hidrosfera, tehnosfera, sociosfera, acțiunile cosmice (macroecologia), condițiile de trai (microecologia), condițiile profesionale, alimentația ș.a. *Condițiile endogene* rezidă în însăși organism, sunt pro-

prietățile organismului – ereditatea, constituția, reactivitatea, componența mediului intern, metabolismul, particularitățile morfo-funcționale ale tuturor sistemelor și organelor.

Cunoașterea condițiilor este baza teoretică pentru profilaxia nespecifică și terapia nespecifică. *Profilaxia nespecifică* eficientă pentru mai multe sau majoritatea bolilor constă în crearea de condiții favorabile exogene și endogene, care ar împiedica acțiunea cauzei asupra organismului încă până la declanșarea bolii. Din aceste condiții fac parte repausul fizic, condițiile optime microclimaterice, alimentația calitativă, consumul de vitamine, microelemente, adaptogene, stimulatoare generale nespecifice ș.a. Aceiași factori enumerați mai sus pot servi și ca remedii pentru *terapia nespecifică* deja după declanșarea bolii în scopul amplificării efectului terapiei specifice.

*Tratamentul etiotrop*- este direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii cauzei (ex. tratamentul bolilor infecțioase și intoxicațiilor). La preparatele cu acțiune etiotropă se atribuie remediile antibacteriene (antibiotice, sulfamide, dezinfectante, antiseptice), serurile imune (antidifteric, antitetanic), gamaglobulinile și a.

### **1. 3. Substanțele medicamentoase ca factor patogen**

#### *Reacțiile adverse și stările patologice produse de medicamente*

Reacțiile adverse la medicamente sunt reacțiile patologice, care apar la dozele folosite obișnuit la om în scop profilactic, curativ sau pentru diagnostic. Ele trebuie deosebite atât de efectele nedorite de ordin farmacodinamic- de exemplu xerostomia provocată de atropină- care pot fi neplăcute, dar nu sunt de obicei nocive, cât și de fenomenele de intoxicație acută care apar la dozele mari, ce depășesc cele utilizate în practica terapeutică. Frecvent reacții adverse provoacă asociațiile estro-progestative (folosite ca contraceptive), unele preparate antibacteriene (ampicilina, izoniazida), deprimantele centrale (clorpromazină, diazepam), antiinflamatoarele nesteroidice (fenilbutazona, indometacina) și a.

#### *Reacțiile adverse de tip toxic*

Reacțiile adverse de tip toxic sunt dependente de doză. Ele apar în cazul, în care dozele terapeutice ale medicamentelor au efecte toxice, provocând tulburări funcționale sau leziuni ale diferitelor aparate și sisteme. Aceste modificări sunt determinate de particularitățile de metabolizare a medicamentului, sensibilitatea excesivă a pacientului determinată de reactivitatea individuală. În cazul digitalicelor, de exemplu, doza eficientă este foarte apropiată de cea toxică, ceea ce explică dificultățile de dozare și incidența mare a reacțiilor toxice. Aceiași explicație o are frecvența mare a tulburărilor vestibulare, auditive și afectarea rinichiului, cauzate de antibioticele aminoglicozidice, pentru care dozele toxice pot coincide cu dozele terapeutice mari.

Efecte dismorfogene posedă substanțele medicamentoase administrate femeii însărcinate. Aceste preparate induc defecte morfologice congenitale, acționând toxic asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. Exemplul cel mai evident este cel a citotoxicelor anticanceroase, capabile să producă avort sau malformații congenitale; tratamentul cu asemenea substanțe este contraindicat în timpul sarcinii. Alte medicamente cu efect dismorfogen sunt antibioticele, anticoagulantele cumarinice, dozele mari de chinină, vitamine A și D.

Medicamente cu risc mutagen sunt citostaticele anticanceroase și imunosupresivele, unele antiepileptice și pesticidele organofosforice. Efectele mutagene au drept consecință modificări durabile ale genotipului, care ulterior pot determina modificări ale fenotipului.

#### *Reacții adverse alergice*

Reacțiile adverse alergice la medicamente sunt datorate includerii reactivității imune exagerate. Medicamentele pot provoca reacții alergice indiferent de calea de administrare. Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, care are de regulă o moleculă mică sau relativ mică, să formeze conjugați prin legătura covalentă cu o proteină sau o polipeptidă din organism (antibioticele, sulfamidele).

### **1. 4. Particularitățile biotransformării medicamentelor în cadrul leziunilor celulare**

Unul din mecanismele dereglării farmacocineticii și farmacodinamiei preparatelor medicamentoase în cadrul leziunilor celulare este tulburarea metabolizării acestora (biotransformarea). De exemplu, scăderea activității enzimelor microzomale hepatice, poate

induce prelungirea duratei de acțiune și amplificarea efectelor unor preparate medicamentoase. Tulburarea metabolismului preparatelor medicamentoase în cadrul leziunilor celulare, poate contribui la formarea diferitor compuși cu activitate toxică foarte înaltă. Un alt factor, care influențează efectele remediilor farmacologice este modificarea reactivității celulare în cadrul proceselor patologice. De exemplu analepticele respiratorii cresc frecvența și amplitudinea respirației în cadrul hipoxiei moderate, iar în cadrul stărilor hipoxice avansate- scad indicii sus numiți. Administrarea acestor preparate în doze mari în stările terminale, poate contribui la inhibiția centrului respirator.

Administrarea repetată a preparatelor medicamentoase pe fondalul alterărilor celulare poate determina apariția diferitor reacții alergice și pseudoalergice, dezvoltarea toleranței față de medicament și a dependenței medicamentoase.

De menționat că unele medicamente își manifestă acțiunea lor terapeutică doar pe fondalul modificat sau alterat al celulei. De exemplu, cardiosteroizii sunt mai eficienți în cadrul insuficienței cardiace, limitând ieșirea  $Ca^{2+}$  din cardiomiocit și contribuind la creșterea funcției contractile a cordului. Preparatele cu acțiune antipiretică își manifestă efectul antipiretic doar în cadrul febrei, inhibând ciclooxygenaza și micșorând formarea prostaglandinelor E, care sunt o verigă patogenetică importantă în dezvoltarea reacției febrile.

### **1. 5. Stările patologice produse de medicamente**

#### Sistemul cardiovascular

O serie de medicamente poate provoca tulburări la nivelul aparatului cardiovascular manifestate prin insuficiență cardiacă, aritmii, ischemie miocardică, hipotensiune arterială, vasoconstricție periferică.

Unele medicamente pot provoca insuficiența cardiacă prin lezarea miocardului. Din această grupă de preparate fac parte antibioticele anticanceroase, care produc o decompensare progresivă, cu evoluție rapidă și severă, de multe ori fatală. Un alt grup de medicamente contraindicate bolnavilor cu insuficiență cardiacă, sunt cele care favorizează retenția hidrosalină (glucocorticoizii, estrogenii, androgenii).

Anumite medicamente pot cauza ischemie miocardică și agrava cardiopatia ischemică. Asemenea efecte se datoresc vasoconstricției coronariene, scăderii presiunii de perfuzie în coronare sau creșterii consumului de oxigen de către miocard. Toate vasoconstrictoarele coronariene – vasopresina, ergotamina- pot provoca dureri anginoase, infarct miocardic. Ele sunt contraindicate bolnavilor cu cardiopatie ischemică.

Substanțele hipotensive pot agrava ischemia miocardică, acționând fie prin micșorarea presiunii de perfuzie în coronare, fie prin creșterea consumului de oxigen al miocardului ca urmare a tahicardiei compensatorii.

Aminele simpatomimetice- stimulează cordul prin acțiune beta-adrenergică și cresc consumul de oxigen. Acestea sunt contraindicate bolnavilor cu angină pectorală deoarece pot provoca accidente ischemice severe.

#### Sistemul sanguin

Agranulocitoza –poate fi una din manifestările aplaziei medulare. Aceasta este consecința afectării granulocitelor în măduva roșie sau în sângele periferic prin mecanism toxic sau imun. Astfel substanțele citotoxice anticanceroase pot cauza agranulocitoza toxică, însoțită de cele mai multe ori de trombocitopenie. Aceste substanțe tulbură metabolismul purinic și pirimidinic celular, fenomen ce contribuie la tulburarea procesului de diferențiere și proliferare celulară. Agranulocitoza imună are la bază distrugerea granulocitelor prin anticorpi specifici (reacție alergică tip II). Medicamentele (haptenele) formează complexe cu proteinele circulante sau cu proteinele membranare leucocitare care se află în măduvă ori în sângele periferic. La medicamentele cu astfel de mecanism de acțiune se referă analgina, butadiona, sulfamidele.

O serie de substanțe medicamentoase modifică acțiunea acidului folic sau cianocobalaminei, provocând anemii megaloblastice. Printre acestea sunt metotrexatul, trimetoprimul, barbuturicele, contraceptivele orale care împiedică absorbția sau utilizarea

acidului folic. Tulburările apar la administrarea dozelor mari de medicament și în cadrul unui tratament îndelungat.

Trombocitopenia medicamentoasă poate apărea în cadrul aplaziei medulare produsă de citotoxice. În alte cazuri trombocitopenia medicamentoasă se dezvoltă prin mecanism alergic citolitic. Clinic apar hemoragii la nivelul mucoaselor, peteșii, rareori hemoragii masive. Fenomenele regresează rapid după sistarea medicației. Principalele substanțe capabile să provoace trombocitopenie sunt diureticele tiazidice, estrogenii, glucocorticoizii.

#### Rinichii

Nefropatiile medicamentoase sunt foarte frecvente. Caracteristicile rinichiului care îl fac îndeosebi vulnerabil sunt circulația sanguină abundentă prin capilarele glomerulare și excreția multor medicamente prin rinichi.

Antibioticele aminoglicozidice sunt nefrotoxice în măsură mai mare sau mai mică în funcție de produs. Ele provoacă nefropatii tubulare sau tubulo- interstițiale acute cu proteinurie, hematurie, leucociturie, creșterea concentrației ureei și creatininei în sânge. Unele medicamente pot provoca insuficiența renală acută ischemică. În această categorie pot fi incluse antihipertensivele (ex: guanetidina- administrată intravenos poate scădea marcat și brusc tensiunea arterială și implicit scade debitul sanguin renal). Înhibitorii enzimei de conversie, administrați la bolnavi cu stenoza arterei renale, pot de asemenea determina insuficiența renală acută ischemică.

#### Sistemul hepato- biliar

Ficatul este un organ vulnerabil față de medicamente, deoarece majoritatea preparatelor medicamentoase se metabolizează la acest nivel. Tulburările hepatice pot fi de natură toxică sau alergică. Anumite medicamente produc leziuni hepatice necrotice cu aspect clinic de hepatită acută. În unele cazuri leziunile toxice sunt de regulă provocate de metaboliți alchilanți și arilanți. Alteori intervin fenomene de hipersensibilitate de natură imunologică. Dozele mari de paracetamol provoacă necroză hepatică letală; fenomenul poartă caracter toxic.

#### Sistemul respirator

Sindromul bronhoconstrictiv poate fi uneori de origine medicamentoasă. Incidența cea mai mare se observă la administrarea acidului acetilsalicilic, dar și alte antiinflamatoare nesteroidice pot declanșa accese de astm bronșic. Se presupune că inhibarea ciclooxygenazei de către antiinflamatoarele nesteroidice determină devierea cascadei metabolice a acidului arahidonic către calea lipooxygenazică, cu formarea în exces de leucotriene bronhoconstrictoare.

#### Sistemul endocrin

Hormonii sau compușii similari folosiți ca medicamente, pot provoca tulburări asemănătoare hiperfuncției glandei respective: glucocorticoizii- sindromul Cushingoid, insulina și antidiabeticele orale- reacții hipoglicemice, hormonii tiroidieni- fenomene de hipertiroidism. Simptomele apar în condiții de supradozare și sunt reversibile.

Tratamentul îndelungat cu doze mari de glucocorticoizi determină inhibarea sistemului hipotalamo-hipofizo- corticosuprarenale, la început cu insuficiență funcțională, apoi cu hipotrofia sau atrofia corticosuprarenalelor iar tratamentul cu androgeni poate determina atrofia testiculelor.