

3.26. PREPARATE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE. ANTIREUMATICE.

Inflamația - proces patologic complex, prezent în diferite afecțiuni și în patogenia căruia intervin diverse substanțe endogene.

Medicația antiinflamatoare include mai multe grupe de preparate cu mecanisme de acțiune diferite, care într-un fel sau altul influențează procesul inflamator sau manifestările acestuia.

Infamația poate fi împărțită în trei faze:

- 1) Inflamația acută: este răspunsul inițial la agresiunea tisulară. Este mediată prin eliberarea de autocoiți (ex. histamina, serotonina, bradikina, prostaglandinele, leucotriene etc) și de obicei precede declanșarea răspunsului imun;
- 2) Răspunsul imun: se produce atunci când celulele imunocompetente sunt activate ca răspuns la microorganisme sau antigene eliberate în timpul răspunsului inflamator acut sau cronic. Rezultatul răspunsului poate fi benefic organismului de ex, ducând la fagocitoză și neutralizarea microorganismelor invadatoare, sau poate fi nefavorabil dacă duce la o inflamație cronică;
- 3) Inflamația cronică: implică eliberarea unui număr mare de mediatori care nu se remarcă în răspunsul acut cum sunt interleukinele 1,2 și 3, interferonii, factorul tumor necrotic (TNF-alfa), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite – macrofage (GM-CSF) etc

Clasificarea

I. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):

A. Neselective (acționează prin intermediul ciclooxigenazei I și ciclooxigenazei II):

Derivații acidului acetilsalicilic (salicilații):

acidul acetilsalicilic salicilatul de metil, (Na)
acetilsalicilatul de lizină salicilamida

Derivații de pirazonă și pirazolidină:

- fenazona
- aminofenazona
- propifenazona
- fenilbutazona
- oxifenbutazona
- kebuzonă

Derivații a acidului indolacetic și analogii lor:

- indometacina
- sulindacul
- ketorolacul

Derivații acidului arilacetic (der.ac.fenilacetic):

- diclofenacul sodic
- alclofenacul
- lonazolacul

Derivații acidului fenil-propionic sau aril propionic:

- ibuprofenul
- ketoprofenul
- naproxenul
- flurbiprofenul
- fenoprofenul
- dexketoprofen

Fenamații:

- acidul flufenamic
- acidul meclofenamic
- acidul mefenamic
- acidul niflumic, ac. tolfenamic

Oxicamii

- piroxicam
- tenoxicam
- lornoxicam

B. Cu acțiune selectivă (inhibă COX-2)

a) blocante selectivă

- nimesulida
- eloxicamul (oxicami)
- nabumetona (der. arilacetic sau fenilacetic)
- etodolac (der. indolacetic)

~ ● ~

b) blocante specifice

- celecoxibul
- rofecoxib- *nou, scos de pe piata*
- etoricoxib
- parecoxib

~ ● ~

II. Antiinflamatoare steroidiene (glucocorticoizii)

- hidrocortizon
- triamcinalonă
- prednison
- parametazonă
- prednisolon
- dexametazonă
- metilprednisolon
- betametazonă

~ ● ~

~ ● ~

III. Antiinflamatoare cu acțiune lentă, (de lungă durată, antireumatice specifice, medicamente de bază):

1. Compușii de aur:

- aurotiomalatul de sodiu
- aurotiosulfatul de sodiu
- aurotioglucoza
- aurotioprolul
- auranofinul

2. Derivații 4-aminochinolinici:

- clorochina
- hidrohiclorochina

3. Derivații tiolici

- penicilamină

4. Azo-compușii

- sulfasalazine
- salazopiridazin

5. Citotoxicele

- metotrexat
- azatioprină
- ciclofosamidă
- clorambucil, etc

6. Preparatele anti TNF α (anti tumor necrosis factor α):

- infliximab
- etanercept

~ ● ~

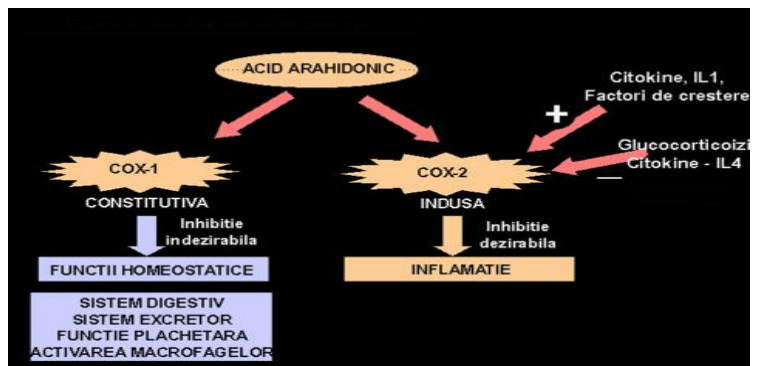
~ ● ~

I. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):

Mecanismul de acțiune a AINS

- Este inhibată enzima ciclooxigenaza, care catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor, prostacilinei, tromboxanilor.
- Sunt cunoscute trei izoenzime a ciclooxigenazei – ciclooxigenaza-1 (COX1), ciclooxigenaza-2 (COX2) și ciclooxigenaza-3 (COX3)- prezentă în SNC.

- Ciclooxygenaza-1 este prezentă în diverse țesuturi din organism unde contribuie la anumite procese fiziologice (PGE, PC, TAX2).
- Ciclooxygenaza-2 practic nu se găsește în țesuturile normale. Ea este prezentă în țesuturile unde se declanșază proces inflamator, durere, febra etc).



Efectele farmacologice ale AINS

1. **Efectul antiinflamator:** inhibarea sintezei prostaglandinelor; blocarea activării neutrofilelor datorită interacțiunii cu proteina G (la concentrații mari a preparatelor).
2. **Efectul analgezic:** prostaglandinele, îndeosebi PGE₂ și prostacilinele (PGI₂) intervin activ în procesul de generare a durerii. Ele stimulează terminațiunile senzitive și favorizează efectul algogen al bradikininei, serotoninei, histaminei.

Cefaleea, posibil deasemenea se datorează unui exces local de prostaglandine în SNC.

Efectul analgezic se datorează inhibării sintezei prostaglandinelor în focarul de inflamație cu diminuarea acțiunii algogene a bradikininei.

Toate AINS și fiecare din ele au diferită potență analgezică.

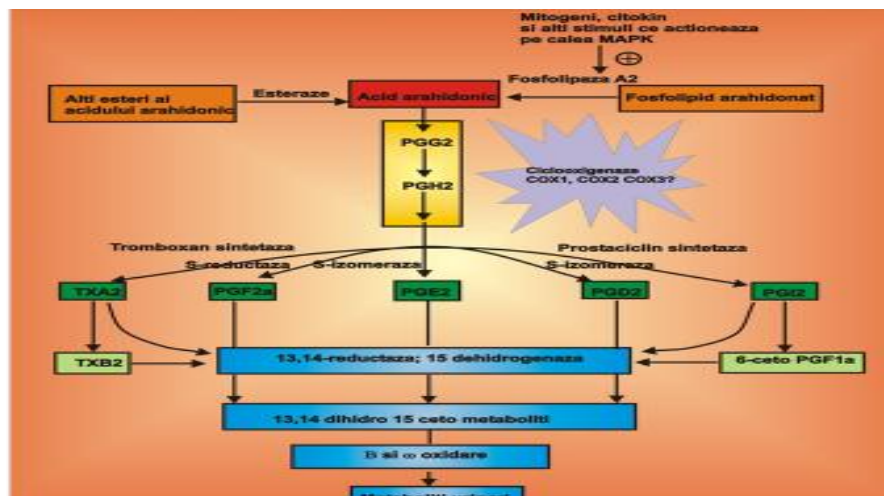
3. **Efectul antipiretic:** Patogenia febrei implică formarea crescută de prostaglandine, mai ales PGE₁ și PGE₂ la nivelul hipotalamusului.

Antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibând ciclooxygenaza diminuează respectiv și sinteza locală a prostaglandinelor în hipotalamus, fapt ce permite normalizarea temperaturii crescute.

(Salicilații, diclofenacul, efect antipiretic mai pronunțat, paracetamolul – efect antipiretic, dar lipsit de efecte pericerice, ca efectul antiinflamator, datorită blocării COX-3 în SNC).

4. **Acțiunea antiagregantă:** se datorează împiedicării sintezei de tromboxan A₂, compus de tip prostaglandinic care declanșează faza a II-a a agregării plachetelor.

5. **Acțiunea desensibilizantă (unele AINS):** Inhibarea sintezei PGE în focarul de inflamație, în leucocite, diminuarea hemotaxisului monocitelor. Diminuarea sintezei acidului hidroheptanotrienic cu diminuarea hemotaxisului T-limfocitelor, eozinofilelor, neutrofilelor în focarul de



inflamație. Inhibarea blasttransformării limfocitelor în urma blocării sintezei prostaglandine.

Unele AINS posedă și mecanisme adiționale ca:

- inhibarea activării celulelor inflamatorii (cum ar fi neutrofilele polimorfonucleare) cu diminuarea formării de endoperoxizi și radicali liberi;
- inhibarea chemotaxiei celulelor inflamatorii;
- reglarea “down” a producerii de interleukină-1 (IL-1); Interferarea unor fenomene celulare mediate de calciu;
- inhibarea lipooxigenazei (indometacina, diclofenac, ketoprofen)

Alte efecte farmacologice atribuite AINS:

- **Efectul protector** față de arsurile solare și prin raze ultraviolete – se explică prin inhibarea sintezei locale în piele a PgE_2 cu stoparea apariției eritemului și edemului dureros.
- **Efectul antidiareic** – se datorează micșorării cantității de prostaglandine E și F în peretele intestinal cu micșorarea motilității intestinale și diminuarea difuziei apei și electroliților către lumenul intestinal.
- **Efectul tocolitic** – se explică prin micșorarea sintezei prostaglandinelor E și F, care au proprietăți ocitocice, intervenind în spasmele uterine în dismenoree și stimulând activitatea fazică a uterului în timpul nașterii.

Farmacocinetica AINS: absorbție și o biodisponibilitate înaltă după administrarea orală.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare (90-99%) (excepție acidul acetilsalicilic).

Se metabolizează de regulă în ficat, metaboliții se elimină cu urina.

Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) plasmatică la majoritatea preparatelor este scurt (2 - 4 ore)

cu unele excepții:

- oxifenbutazona – 27-64 ore,
- fenilbutazona – 50-100 ore,
- piroxicamul – 31-57 ore,
- tenoxicamul – 60-75 ore,
- indometacina – 5-10 ore,
- acidul flufenamic – 9 ore,
- naproxenul – 12-15 ore,

Indicațiile de elecție a AINS

- Artrită reumatoidă
- Reumatism, inclusiv și nearticular.
- Osteoartrită.
- Osteoartroză deformantă.
- Colagenoze.
- Spondilită anchilozantă.
- Lumbago.
- Afecțiuni inflamatorii a nervilor periferici.
- Afecțiuni periarticulare acute (bursite, tendinite, sinovite etc.).

- Afecțiuni inflamatorii a țesutului conjunctiv, a mușchilor.
- Sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralgi, mialgi, neuralgi, dismenoree).
- Sindromul algic și inflamator în infecții, după intervenții chirurgicale și traume.
- Dismenoree primară.
- Gută.
- Stări febrile.
- Profilaxia trombozelor.

- Elecția preparatelor se face ținând cont de diagnostic, potența antiinflamatorie,

analgezică, antifebrilă și toxicitatea preparatelor.

Contraindicații:

- Ulcerul gastric sau duodenal în evoluție.
- Hipersensibilitate și alergie specifică la preparatele antiinflamatoare nesteroidiene.
- Hemopatii și diateze hemoragice.
- Insuficiența renală gravă.
- Timpul sarcinii și la copii (fenilbutazona, indometacina – și la vârstnici).

- Prudență la administrarea AINS în antecedente ulceroase, hemoragii digestive antecedente, boli renale preexistente, cardiopatii decompensate, la astmatici, în insuficiență hepatică, renală, tulburări psihice, parkinsonism.

Reacțiile adverse.

- ❖ Acțiunea ulcerigenă prin - diminuarea sintezei unor prostaglandine, în special de tip E, care contribuie la protecția mucoasei prin stimularea secreției de mucus și inhibarea secreției clorhidropeptice.
- ❖ Acțiunea nefrotoxică – formarea unui deficit de prostaglandine în parenchimul renal și lipsa efectului vasodilatator al acestora.
- ❖ Acțiunea hepatotoxică - un mecanism imuno-alergic, toxic sau mixt.
- ❖ Manifestările cutanate 10-15% - erupții cutanate pruriginoase, urticarie, fotosensibilizare.
- ❖ Dereglările din partea SNC apar la 1-6 %
- ❖ Dereglările hematopoezei_rar - se pot manifesta prin anemie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză (la administrarea derivaților pirazolidinici, indometacinei, acidului acetilsalicilic).

O evoluție mai gravă are afectarea neutrofilelor. Neutropenia poate duce la sfârșit letal din cauza infecțiilor secundare, ca regulă rezistente la tratament antibacterian. Neutropenia poate fi provocată de metamizol, fenacetină, mai rar de fenilbutazonă, indometacină.

- ❖ Diminuarea fertilitatii masculine, în special la bărbații cu fertilitate la limită (prostaglandinele sunt importante pentru funcționalitatea spermatozoizilor).
- ❖ Favorizează închiderea canalului arterial la noi născuți (indometacina).
- ❖ Provoca întârzierea travaliului la utilizarea preparatelor în preajma nașterii, deasemenea pot declanșa hemoragii postpartum.

Derivații acidului acetilsalicilic

Acid acetilsalicilic (AAS) și derivații (acetilsalicilat de lizină, diflunisal etc).

Farmacodinamie: *analgezic moderat* (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biosintezei de PGEi, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente, la acțiunea algogenă a histaminei și bradikininei);

antipiretic moderat (mecanism hipotalamic); *antiinflamator, antireumatic, puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatoare, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inductibile tip COX-2); *antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA₂ proagregant, prin acetilarea

irreversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1); *uricozuric*, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cea 2 g / zi); *hipocolesterolemiant*; *hipoglicemiant*.

Farmacocinetica: *Absorbție* p.o. relativ bună, prim pasaj intestinal și hepatic redus, cu o biodisponibilitate peste medie (cea. 68%) *Biodisponibilitatea* p.o. este în funcție de forma fizică și forma farmaceutică: - *forme polimorfe*: forma I (cristalizată din etanol) realizează Cp duble față de forma II (cristalizată din n-hexan); *Biotransformarea* prin hidroliza funcției ester, la acid acetic și acid salicilic, este catalizată de către esterazele intestinale, hepatice și sanguine. în timpul primului pasaj intestinal și hepatic, AAS este hidrolizat puțin. în sânge este repede hidrolizat. Tl/2 al AAS la salicilat este foarte scurt (Tl/2 cea. 15 min.).

Contraindicații:

ulcer gastro-duodenal;

astm bronșic;

diateză hemoragică;

sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);

alergie la salicilați;

înainte de o intervenție chirurgicală (cu min. o săptămână).

Indicații:

- algi moderate (nevralgii, mialgii, artralgi, cefalee etc);

- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute)

- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrită reumatoidă);

- afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

Atenție! Se exclude infecțiile virale, la copii sub 4 ani;

Efecte adverse:

Aparat digestiv:

❖ *efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGI₂ și respectiv PGE₂ citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroși;

❖ *microhemoragii gastrice* (la 1 - 3 g / zi);

Sânge:

hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;

hiperagregare plachetară, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGI₂ antiagregante, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endoteliul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.



Aparat respirator: *bronhoconstricție*, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

Aparat renal: *reducerea filtrării glomerulare* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE₂ vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină*;

SNC și analizatori:

- euforie;
- excitație SNC
- tulburări de echilibru și auditive;
- acufene (zgomote în urechi);

Reacții alergice mai frecvente pe teren alergic: *erupții cutanate* (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie; *edem angioneurotic* și laringian; șoc anafilactic.

Atenție! Sensibilizare încrucișată, în grupa AINS.

Sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antipiretic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită, etc).

Intoxicația acută:

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație);
- ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO₂);
- convulsii, delir;
- deces la copil (la 10 g AAS).

II. Antiinflamatoare steroide (Glucocorticoizii)

Posedă efecte : **1. Efect antiinflamator. 2.Efecte antialergice și imunodepresive. 3. Acțiunea “antișoc”.**

Efectul antiinflamator

- Stabilizează membrana celulară, ce duce la micșorarea enzimelor lizosomale și se reduce ieșirea lichidului, leucocitelor, macrofagilor din vase.
- Inhibă activitatea și migrarea celulelor, fagocitoza, sinteza enzimelor hidrolitice și mediatorilor inflamatorii.
- Inhibă activitatea și diferențierea fibroblaștilor, sintezei precolagenului și stabilizarea lui, inhibă faza reparativă.

Efecte farmacologice specifice

- inhibară producerea unor factori celulari (macrofagi, limfocite, bazofile, fibroblaști, celule endoteliale etc) implicați în răspunsul inflamator.
- acționează inhibitor asupra macrofagelor diminuând răspunsul precoce (primar) și tardiv (secundar) al macrofagului la stimuli inflamatori prin blocarea activării componentei C 3 a complementului, eliberării hidrolazelor acide din lizosomi, producerii de radicali liberi de prostaglandine și leucotriene.
- - modifică numărul și activitatea limfocitelor, producerea și eliberarea de citokine (IL-1, IL-2, IL-3 IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, factorul granulocitar/monocitar colonial stimulator, interferonului gama).
- inhibă eliberarea histaminei și leucotrienelor (LTC₄), mediată de IgE din bazofilele.
- - în fibroblaști micșorează producerea metaboliților acidului arahidonic, factorului de creștere și proliferarea a fibroblaștilor.
- - inhibarea eliberării unor molecule intracelulare de adeziune a celulelor endoteliale (ELAM-1, ICAM-1), activării componentei C3 a complemenului, producerii și eliberării de citokine.

Efectul antialergic și imunodepresiv

Glucocorticoizii inhibă reacțiile de tip imediat și întârziat: -antagonizează efectele mediatorilor alergici.

Sunt antagoniști ai hormonilor imunostimulatori ca: estrogenii, STT și al.

Inhibă migrația T și B limfocitelor.

Posedă acțiune citotoxică datorită blocării sintezei ARN și ADN, proteinelor.



Indicații:

- reumatism (formele active);
- colagenozele (lupusul eritematos, diseminat, poliserozita lupică, nefrita lupică, polimiozita, poliarterita nodoasă etc.);
- poliartrita reumatoidă;
- monoartrite de diversă geneză;
- Cancer (leucemie acută, limfogranulomatoză, alte forme de cancer).
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componentă inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis.



Farmacocinetica

- Absorbția bună – p/o, i/m, i/v
- Distribuția- legarea cu proteinele

Reacții adverse:

- ulcere gastrice sau duodenale;
- osteoporoza;
- diminuarea capacității de apărare a organismului față de infecții;
- acțiunea inhibitoare asupra sistemului hipotalamohipofizar cu fenomene de hipocorticism endogen și corticodependență;
- diabet steroidic;
- retenție hidro-salină cu creșterea presiunii arteriale;

Inhibă sinteza anticorpilor.

Micșorează capacitatea B-limfocitelor de a produce imunoglobuline responsabile de reacțiile de tip imediat.

Inhibă sinteza histaminei.

Glucocorticoizii mai posedă efecte asupra: Metabolismului lipidic, proteic, glucidic, hidrosalin (vezi capitolul HORMONII)



- după transplantele de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).
- se administrează în reacții alergice grave.
- șocul anafilactic;
- starea de rău astmatic și formele severe de astm bronșic;
- dermatozele alergice grave (necroliza epidermică, sindromul Stevens-Johnson);
- rinita alergică severă cu edem pronunțat al mucoasei;
- reacțiile alergice grave la medicamente, de tip anafilactic, boala serului și de tip întârziat;



- Metabolizarea în ficat
- Excreția cu rinichii

- stimularea SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.
- Glaucom cortizonic;
- Cataracta steroidică;
- Sindrom Cushing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față- fata in luna plina);
- Sindrom rebound (hipocorticism acut);

- Atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- Sindromul de lipsă.
- Hipokaliemia;
- Necroze aseptice a vaselor;
- Miopatii;
- Vasculite.

III. Antiinflamatoare cu acțiune lentă, (de lungă durată, antireumatice specifice, medicamente de bază):

1. Compuși de aur

- Aurul este preluat de sistemul reticulo-endotelial și se concentrează în ganglionii limfatici și în macrofage, rămâne timp îndelungat în sinoviale
- inhibarea funcției limfocitelor T și B
- inhibarea producerii imunoglobulinelor
- inhibarea complementului;
- inhibarea eliberării de PgE₂ din sinovците și de leucotriene (B₄, C₂) din leucocitele polimorfonucleare;
- inhibarea activității enzimelor lizozomale;
- modificarea colagenului prin creșterea numărului de legături încrucișate.

Proprietăți farmacocinetice

- Se administrează parenteral, per os
- Trece rău bariera placentară
- Se elimină foarte lent din organism - 20-50% dintr-o doză unică persistă în organism până la 6 luni de la administrare.
- Timpul de înjumătățire plasmatic este de 5,5 zile pentru doza de 50 mg.
- Eliminarea se face în proporție de 70% (60-90%) prin urină și 30% (10-40%) prin scaun.

Indicații pentru administrare.

- ❖ Poliartrita reumatoidă, când persistă fenomenele de sinovită activă după 3-4 luni de tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene sau în cazurile de boală veche cu manifestări de inflamație activă și modificări erozive.
- ❖ Poliartrita reumatoidă juvenilă.
- ❖ Artrita psoriatică.

Reacții adverse:

- manifestările cutanate (10-15%)
- colorare brună a pielii și mucoaselor,
- fotosensibilizare,
- alopecie,
- proteinurie apare la 8-10% din pacienți (cedează repede la întreruperea tratamentului).
- hematurie cu dezvoltarea posibilă în continuare a sindromului nefrotic.
- trombocitopenie imună, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și chiar aplazie medulară (accident rar, cu o mortalitate de peste 50%).

Rar: stomatită, gust metalic, enterocolită, hepatită colestatică, encefalită, neurită periferică, infiltrate pulmonare, depozitarea aurului în cornee.

2. Derivații 4-aminochinolinici

Farmacodinamie:

- împiedică reacția limfocitelor T la mitogene,
 - deprimă chemotaxia leucocitelor,
 - stabilizează membranele lizozomale,
 - inhibă sinteza acizilor nucleici.
 - inhibă eliberarea interleukinei-1 din monocite, preparatele limitează
- eliminarea PGE₂ și a collagenazei din celulele sinoviale.
- diminuează eliminarea limfochinilor, împiedică formarea clonilor de celule sensibilizate și activarea sistemului complementului.

Efectul se dezvoltă lent, după o perioadă de latență de 4-12 săptămâni. Efectul maxim se instalează peste 6-10 luni după începutul administrării

Indicații pentru administrare

1. Poliartrita reumatoidă, în caz de insuficiență a antiinflamatoarelor nesteroidiene.
2. Forme ușoare de lupus eritematos diseminat și alte colagenoze.
3. Urticaria solară.
4. Porfirie cutanată tardivă.
5. Malaria.
6. Amebiaza hepatică.

Reacții adverse:

- tulburări digestive,
- prurit,
- erupții cutanate,
- retinopatie cu tulburări de vedere-acomodare dificilă,
- diplopie,
- îngustarea periferică a câmpului vizual,
- pigmentarea cărămizie a unghiilor și mucoaselor,
- decolorarea părului.
- deficit de vedere central.
- leucopenie,
- trombocitopenie,
- anemie hemolitică.

Administrarea îndelungată, risc sporit de reacții adverse datorită acumulării în organism a preparatului.

3. Compușii tiolici. Penicilamina

Farmacodinamie: Mecanismul de acțiune nu este cunoscut definitiv.

Inhibă sinteza imunoglobulinelor de către limfocitele B. După perioada de latență (3-4 luni) și după efectul antiinflamator, penicilamina este asemănătoare compușilor de aur. Penicilamina are și proprietăți chelatoare importante, pentru care este utilizată în tratamentul cu unele metale grele. Concentrația maximă în plasmă se determină peste 4 ore.

Indicații pentru administrare

- formele severe, evolutive, vechi de poliartrită reumatoidă, care nu cedează la tratamentul obișnuit și cu compușii de aur.
- unele forme de sclerodermie.
- unele forme de poliartrită reumatoidă juvenilă.
- intoxicațiile cu unele metale grele.
- boala Wilson.

Reacții adverse.

- erupții eritematoase pruriginoase,
- stomatite,

- aproximativ la 20% din pacienți apare proteinurie, la 4-6% - nefrită,
- trombocitopenie,
- leucopenie,
- agranulocitoză,
- anemie aplastică,
- rareori, arată tulburări imunologice grave
- pierderea capacității gustative sau gust metalic în gură,
- anorexie, grețuri, vomă,
- hiperplazia glandei mamare,
- alopecie,
- dereglări psihice.

4. Azo-compușii s-au sulfamidele (sulfasalazina, salazopiridazina)

Indicații:

- poliartrita reumatoidă;
- spondiloartrita anchilozantă,
- artritele reactive asociate, inclusiv sindromul Reiter asociat cu infecția HIV (SIDA),
- artrita psoriatică.

5. Citotoxicele

Indicații:

Ciclofosfamida

- lupusul eritematos diseminat,
- nefrita lupică,
- trombocitopenie,
- pneumonită,
- vasculită cerebrală,
- miozită;
- vasculite sistemice: granulomatoza Wegener, periarteriita nodoasă,
- maladia Takaiasy, vasculita hemoragică, vasculita reumatoidă;
- poliartrita reumatoidă;
- polimiozita,
- dermatomiozita;
- sclerodermia.

Azatioprina

- poliartrita reumatoidă;
- lupusul eritematos diseminat;
- polimiozita / dermatomiozita.

Metotrexatul

- poliartrita reumatoidă,
- sindromul Felty,
- artrita psoriatică,
- sindromul Reiter,
- poliartrita reumatoidă juvenilă,
- polimiozita
- dermatomiozita
- sclerodermia sistemică,
- vasculitele sistemice;
- alte afecțiuni imunopatologice și proliferative: holangita sclerozantă, ciroza biliară primară a ficatului, afecțiunile inflamatorii ale intestinului, psoriazul, sarcoidoza, astmul bronșic.

Citotoxicul cel mai convenabil în poliartrită reumatoidă este metotrexatul, ale cărui reacții adverse, deși frecvente, sunt de regulă minore. Alte citotoxice, care sunt suportate mai greu – azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul – pot fi încercate în formele severe, rebele ale bolii. Ciclosporina este rezervată cazurilor refractare la alte tratamente din cauza nefrotoxicității.

