

PREPARATE ANTIINFLAMATOARE (Preparatele medicamentoase ce inhibă inflamația).

Conferențiar universitar
doctor in stiinte medicale,
Ecaterina STRATU

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

2. Medicația antiinflamatoare include mai multe grupe de preparate cu mecanisme și durată 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 autocoizi (ex.histamina, serotonina, bradikinina, prostaglandinele, leucotriene) 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 fagocitoza 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. Una din cele mai răspândite boli implicând acești mediatori este poliartrita reumatoidă în care inflamația cronică rezultă cu durere, disfuncția osului și cartilajului articular ducând la invaliditate severă cât și la modificări sistemice care pot duce la scurtarea vieții.

**Clasificarea preparatelor antiinflamatoare
se clasifică în funcție de criteriile
terapeutice în:**

**Antiinflamatoare nesteroidice
Antireumatice specifice ("de bază", "cu
acțiune lentă", sau "modificatoare ale
bolii")**

Antiinflamatoare steroide

A. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):

Salicilații (der. ac. acetilsalicilic):

- ## Derivații de pirazolonă și pirazolidină:

Kebuzonă

Sulindacul

Derivații ac. arilacetic (der.ac.fenilacetic):

- diclofenacul sodic
- ▶ alclofenacul
- ▶ Lonazolacul

Derivații ac. Fenil- propionic sau aril propionic:

- ibuprofenul
- ▶ Flurbiprofenul, ketoprofenul
- ▶ fenoprofenul
- ▶ naproxenul ; dexketoprofen

Fenamații:

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

Oxicamii:

piroxicamul
tenoxicamul
lornoxicam

Selective (inhibitori COX-2)

a) Blocante selective

Nimesulida

Meloxicamul (oxicami)

Nabumetona (der arilacetic sau fenilacetic)

Etodolac (der.indolacetic)

b) Blocante specifice

celecoxibul

Rofecoxib- nou, dar scos de pe piata

etoricoxib

parecoxib

B.Medicamente cu acțiune lentă, de durată lungă (*medicamente de bază sau modificatoare ale bolii*):

- **Compușii aurului:**

- aurotiomalatul de sodiu
- aurotiosulfatul de sodiu
- aurotioglucoza
- aurotioprolul
- Auranofinul

Derivații 4-aminochinolinici:

- clorochina
- hidrohiclorochina

- **Penicilamina:**

Sulfanilamidele:*

(AI/intest.)

sulfasalazina

salazopiridazina

Citotoxicele:

ciclofosfamida

azatioprina

metotrexatul

ciclosporina etc.

C. Antiinflamatoare steroidiene:

Glucocorticoizi:

hidrocortisonul

- ▶ **prednisolonul**
 - ▶ **prednisonul**
 - ▶ **metilprednisolonul**
 - ▶ **triamcinolona**
 - ▶ **parametazona**
 - ▶ **dexametazona**
 - ▶ **prednis betametazona**
- 

Mecanismul de actiune a AINS

Este inhibată enzima ciclooxigenaza, care catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor, prostaciclinei, tromboxanilor

- Sunt cunoscute două izoenzime a ciclooxigenazei – ciclooxigenaza-1 - (COX1) și ciclooxigenaza-2 (COX2).

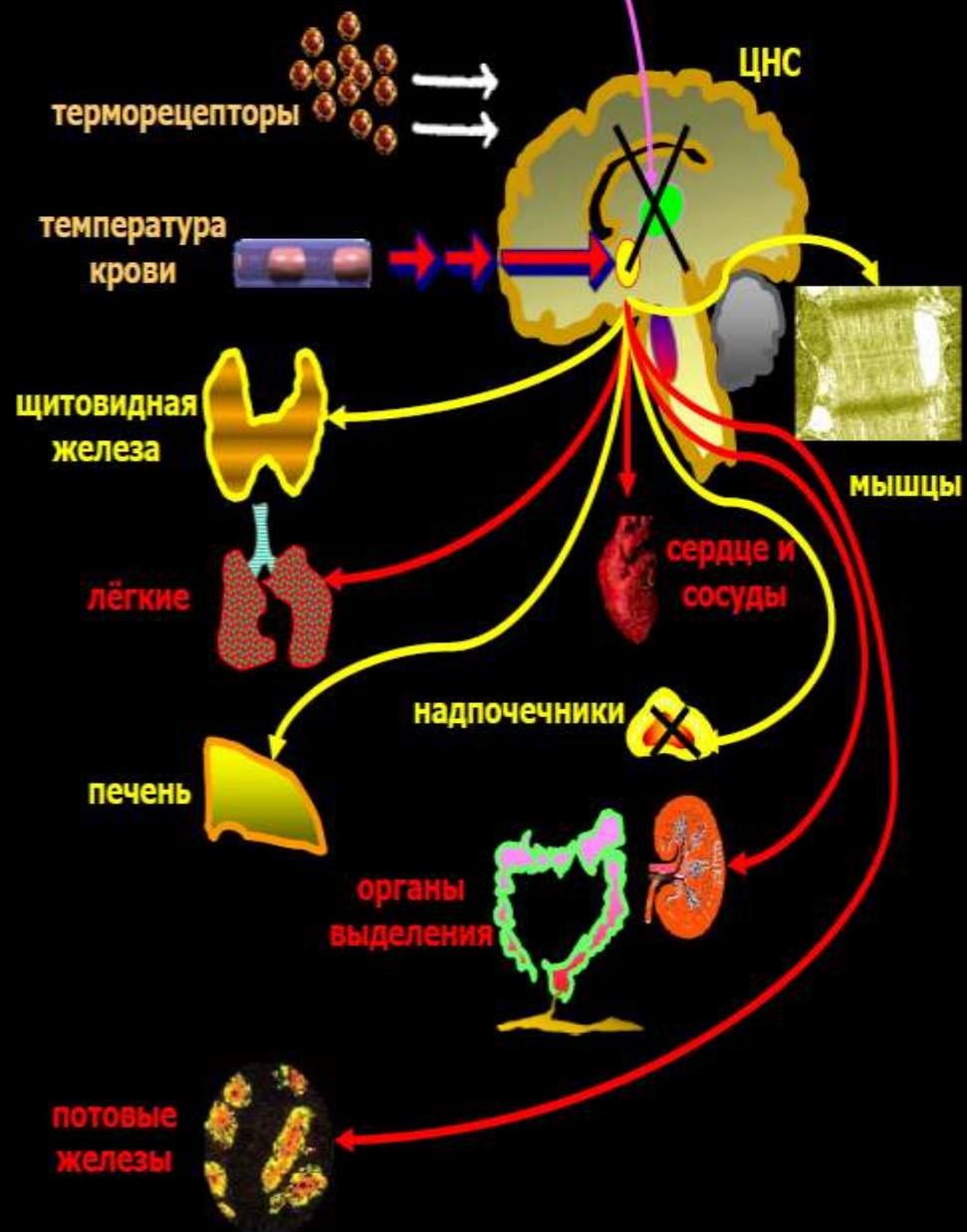
- Ciclooxygenaza-1 este prezentă în diverse țesuturi din organism unde contribuie la anumite procese fiziologice (PGE,PC,TAX2)
- Ciclooxygenaza-2 nu se găsește practic în țesuturile normale. (inflamatie,durere,febra etc)

Antiinflamatoarele nesteroidiene neselective inhibă ambele izoenzime - COX-1 și COX-2.

Некоторые метаболиты арахидоновой кислоты и их основные эффекты



Схема действия НПВС



Principalele efecte ale AINS:

- antiinflamator;
- analgezic;
- antipiretic;
- desensibilizant moderat;
- diminuarea agregării plachetelor (efectul antiagregant).

Efectul antiinflamator:



- inhibarea sintezei prostaglandinelor;
- blocarea activării neutrofilelor datorită interacțiunii cu proteina G (la concentrații mari a preparatelor).

Efectul analgezic.

- Prostaglandinele, îndeosebi PGE_2 și prostaciclinele (PGI_2) intervin activ în procesul de generare a durerii.
- Ele stimulează terminațiile 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*

Efectul antipiretic.



- Patogenia febrei implică formarea crescută de prostaglandine, mai ales PG E₁ și PGE₂ la nivelul hipotalamusului
- **Antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibând ciclooxigenaza diminuează respectiv și sinteza locală a prostaglandinelor în hipotalamus, fapt ce permite normalizarea temperaturii crescute.**

(Salicilații, diclofenacul, efect antipiretic mai pronunțat)

*paracetamolul – lipsit de efect antiinflamator
(posibil inhibă COX-3 ?? în SNC).*

Acțiunea antiagregantă



- se datorează împiedicării sintezei de tromboxan A_2 , compus de tip prostaglandinic care declanșează faza a II-a a agregării plachetelor.

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 mecanisme adiționale incluzând:
- -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 ale antiinflamatoarelor nesteroidiene:

- Efectul protector față de arsurile solare și prin raze ultraviolete – se datorește împiedicării sintezei locale în piele a PgE_2 cu blocarea apariției eritemului și edemului dureros.
- Efectul antidiareic – se datorează micșorării cantității de prostaglandine E și F în peretele intestinal cu diminuarea motilității intestinale și diminuarea difuziei apei și electroliților către lumenul intestinal
- Efectul tocolitic – se explică prin micșorarea producerii prostaglandinelor E și F, care au proprietăți ocitocice, intervenind în spasmele uterine din dismenoree și stimulând activitatea fazică a uterului în timpul nașterii.
- **Favorizează** închiderea canalului arterial la noi născuți (indometacina)

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,
- metabolii 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 AINS:

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

Verte !

- Afecțiuni inflamatorii a țesutului conjunctiv, a mușchiilor.
- Sindromul algic de intensitate moderată (cefalee, dureri dentare, artralгии, mialгии, neuralгии, dismenoree).
- Dismenoree primară.
- Gută.
- Stări febrile.
- Profilaxia trombozelor.

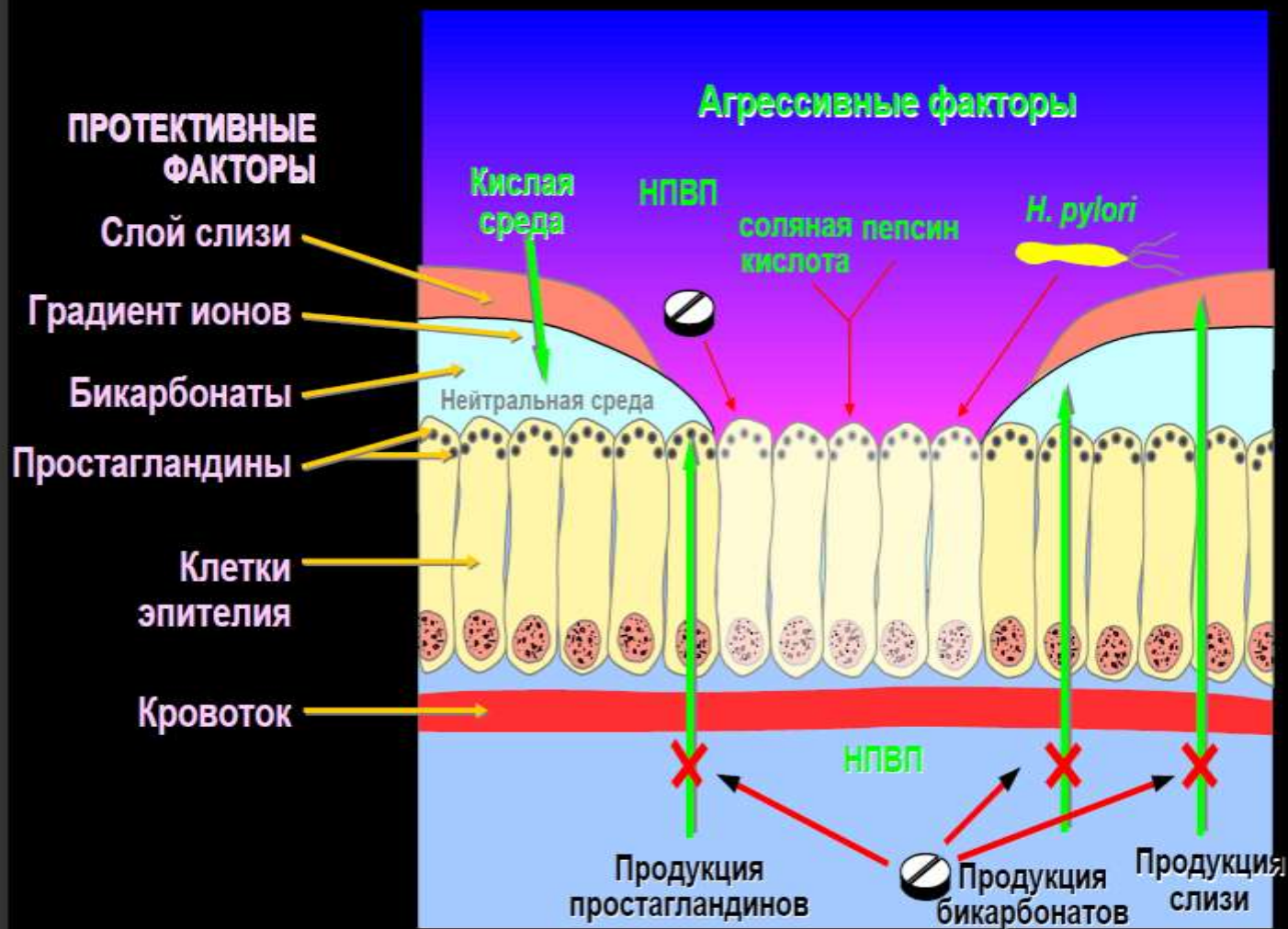
Contraindicații:

- 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 vîrstnici).
- **Prudență** la administrarea AINS în antecedente ulcerose, 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.

Кислотный фактор в желудке играет важную роль в развитии НПВП-ассоциированных поражений слизистой оболочки



- 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 antibacterial. 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).
- **Închiderea intrauterină a canalului arterial** la făt, se observă la utilizarea preparatelor în preajma nașterii, poate provoca întârzierea travaliului, hemoragii postpartum.

Compuși aurului

- Aurul este preluat de sistemul reticulo-endotelial și se concentrează în ganglionii limfatici și în macrofage, rămâne timp îndelungat în sinoviale
- **diminuarea activității fagocitare**
- inhibarea funcției limfocitelor T și B
- **inhibarea producerii imunoglobulinelor**
- **inhibarea complementului;**
- **inhibarea eliberării de PGE_2 din sinovicite și de leucotriene (B_4 , C_2) 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 fenomenle 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%)
- o colorare brună a pielii și mucoaselor (crisiază), fotosensibilizare, alopecie.
- la 8-10% din pacienți apare proteinurie (cedează repede la întreruperea tratamentului) apoi apare 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.

Derivații 4-aminochinolinici

- împiedică reacția limfocitelor T la mitogene,
- deprimă chemotaxia leucocitelor,
- stabilizează membranele lizozomale,
- inhibă sinteza acizilor nucleici.
- Inhibând eliberarea interleukinei-1 din monocite, preparatele limitează eliminarea PGE_2 și a collagenazei din celulele sinoviale.
- Diminuând eliminarea limfocinilor, 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

- Poliartrita reumatoidă, în caz de ineficiență a antiinflamatoarelor nesteroidiene.
- Forme ușoare de lupus eritematos diseminat și alte colagenoze.
- Urticăria solară.
- Porfiria cutanată tardivă.
- Malaria.
- Amebiaza hepatică.

Reacții adverse:

- tulburări digestive
- prurit, erupții cutanate, pigmentarea cărămizie a unghiilor și mucoaselor, decolorarea părului.
- Administrarea îndelungată determină un risc sporit de reacții adverse datorită acumulării în organism a preparatului.
- Se poate produce retinopatie cu tulburări de vedere-
acomodare dificilă, diplopie, îngustarea periferică a câmpului vizual și deficit de vedere central.
- Rareori pot fi dereglări hematopoetice: leucopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică.

Penicilamina

- 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.
- accidente hematologice: trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză și anemie aplastică.
- Rareori, arată tulburări imunologice grave
- La administrarea penicilaminei sunt posibile și alte reacții adverse: pierderea capacității gustative sau gust metalic în gură, anorexie, grețuri, vomă, hiperplazia glandei mamare, alopecie, dereglări psihice.

C. Antiinflamatoare steroidiene

- Denumite si corticosteroizi, aceste produse (prednison, prednisolon, betametason) sunt derivati ai corticosteroizilor naturali, hormoni secretati de catre glandele suprarenale.
- sunt foarte puternici si permit stapanirea inflamatiei atunci cand ea devine severa sau cand se declanseaza fara motiv evident

Glucocorticoizii

- sunt eficace în combaterea unor manifestări alergice.
- deprimă predominant imunitatea mediată celular.
- inhibă eliberarea interleikinei-2 și acțiunea acesteia de stimulare a limfocitelor-T activate și posibil a limfocitelor citotoxice;
- inhibă eliberarea interleikinei-1 de către monocitele activate prin antigen;
- împiedică acțiunea de amplificare a răspunsului imun mediat celular de către factorul de migrare a macrofagelor și interferonului gama (secretat de către limfocitele T activate).
- La doze mari, glucocorticoizii micșorează producerea de anticorpi.

Mecanismul de acțiune

- inhibă enzima fosforilaza A deprimând sinteza prostaglandinelor (substanțe importante în patogenia inflamației), inhibă sinteza factorului de activare a plachetelor.
- limitează, împiedică migrarea neutrofilelor în focarul inflamator, diminuează activitatea macrofagilor, stabilizează membranele lizozomale, preîntâmpinând eliberarea hidrolazelor active, inhibă eliberarea histaminei din mastocite.
- deprimă proliferarea fibroblaștilor diminuând procesul de formare a țesutului de granulație.
- Astfel, acțiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor este marcată și se manifestă în toate fazele procesului inflamator.

GLUCOCORTICOIZII

- Acțiunea antiinflamatorie
- Acțiunea antialergică și imunodepresivă
- 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.

- 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
- Inhibă sinteza anticorpilor
- Micșorează capacitatea B-limfocitelor de a produce imunoglobuline responsabile de reacțiile de tip imediat.
- Inhibă sinteza histaminei.

- Acțiunea “antișoc”

- Acțiune pozitivă asupra sistemului cardiovascular (provoacă efect inotrop pozitiv în doze mari), mărește minut-volumul sistolic, fără tahicardie
- Înlătură vasoconstricția și micșorează rezistența periferică (miotrop și alfa-adrenoblocant)
- Îmbunătățește microcirculația și micșorează depozitarea patologică a sângelui
- Micșorează permeabilitatea membranelor și efectele enzimelor lisosomale
- Inhibă hialuronidaza
- Inhibă sinteza toxinelor
- Stabilizează permeabilitatea barierei hematoencefalice
- Micșorează eliberarea histaminei și altor mediatori

- 
- Glucocorticoizii mai posedă efecte asupra:
 - Metabolizmului lipidic, proteic, glucidic, hidrosalin (*le vom studia la capitolul HORMONII*)

Indicații:

- 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;
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componentă inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis etc.;
- după transplantele de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).

- -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....)

АРТРОЗ - патоморфология



Сужение суставной щели

Хондропатия,
синовит

Суставные
«мышцы»

«Шипы» и
субхондральный
остеопороз

GLUCOCORTICOIZII

- ⦿ Absorbția bună - po, IM & IV
- ⦿ Distribuția- legarea cu proteinele
- ⦿ Metabolizarea în ficat
- ⦿ Excreția cu rinichii

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;
- stimularea SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.
- Glaucom cortizonic;
- Cataracta steroidică;

- Sindrom Cușing 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.

- Reactii adverse-in fiecare sistem
- CNC- psihoze, suicid
- Hidro-electrolitic – retineNa edem, HTA
 - (Cushing's Syndrome)
- GI - iritare, ulceratii
- Skelet-Muschi – osteoporosa, atrofii musculare
- Hiperglicemia
- Sistem imun- infectii
- Cardiovascular-HTA

- **Antiinflamatoare intestinale** (vezi paj. 728-730 din manualul Farmacologie, autori Ghicavii Victor si al.,)
- **Azocompusii:** sulfasalazina, olsalazina, mesalazina
- **Glucocortocoidii:** prednizolon, hidroclortizon, beclometazon etc
- **Imunodepresivele:** azatioprin, metotrexat, ciclosporină, mercaptopurină
- **Antiinfecțioase:** metronidazol

■ **Va multumesc !!**