

PREPARATELE ANTIINFLAMATOARE, ANTIALERGICE ȘI CU INFLUENȚĂ ASUPRA PROCESELOR IMUNE

A. Actualitatea Inflamația este o reacție complexă neurotropică, vasculară și metabolică, declanșată la acțiunea diferitor factori nocivi asupra țesuturilor organismului. Este considerată ca o reacție de apărare și are unele mecanisme comune ca răspuns la infecție, traume, combustii, procese alergice etc. Procesul inflamator se caracterizează prin evoluția consecutivă a proceselor de alterație, exudație și proliferare cu distrucție tisulară și procese reparative. În acest caz o importanță deosebită prezintă selectarea și utilizarea rațională a preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene, steroidiene și antireumatice specifice (ce influențează evoluția maladiei) în practica medicală.

Dereglările sistemului imun au o incidență în creștere în practica medicală. În acest context elaborarea de preparate pentru corecția acestor dereglări este actuală. Manifestările alergice sunt diverse, frecvente, deseori foarte grave și necesită asistență de urgență. Din aceste considerente sunt necesare cunoștințe profunde în domeniul preparatelor antialergice și cu influență asupra proceselor imune.

B. Scopul instruirii constă în familiarizarea studenților cu proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale preparatelor antiinflamatoare, antialergice și cu influență asupra sistemului imun, precum și selectarea medicamentelor în funcție de maladie și stări patologice.

C. Scopuri didactice

1) Studentul trebuie **să cunoască**: definiția, clasificarea, mecanismul acțiunii, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse ale preparatelor antiinflamatoare, antialergice, imunomodulatoare și imunodepresive.

2) Studentul trebuie **să poată**: prescrie medicamentele antiinflamatoare, antialergice și cu influență asupra proceselor imune în diferite forme medicamentoase, să le indice în funcție de maladii și stări patologice.

D. Nivelul inițial de cunoștințe necesar pentru integrarea interdisciplinară

Histologia. Organele de protecție imunologică. Sistemul imun și interacțiunile celulare în reacțiile imune.

Biochimia. Structura și funcția imunoglobulinelor.

Fiziologie umană. Microbiologia, virusologia și imunologia. Imunitatea. Sensibilizarea organismului. Reacțiile imune. Noțiuni de alergeni și anticorpi. Tipuri de alergie. Rolul limfocitelor, imunoglobulinelor. Simptomele de bază ale șocului anafilactic. Mecanismele anafilaxiei. Manifestările locale ale anafilaxiei. Noțiuni despre imunitatea transplantologică. Boli alergice. Particularitățile și mecanismele reacțiilor de hipersensibilizare de tip întârziat.

Fiziopatologia. Noțiuni despre alergie. Sensibilizarea, hiposensibilizarea. Mediatorii reacțiilor alergice. Reacții alergice de tip imediat. Mecanismele dezvoltării lor. Anafilaxia. Boala serului. Reacții alergice de tip întârziat. Alergia bacteriană. Autoalergia. Imunodeficiențele.

Inflamația. Definiția. Etiologia. Fazele inflamației. Tulburări metabolice, fiziopatologice și fizico-chimice în focarul inflamației. Mediatorii inflamației. Particularitățile microcirculației în focarul inflamației. Exudația leucocitelor, mecanismul ei. Fagocitoza în focarul inflamației. Faza proliferativă. Consecințele inflamației.

E. Întrebări pentru autoinstruire

1. Clasificarea preparatelor antiinflamatoare.
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene: clasificarea după apartenența de grup, mecanismul de acțiune, efectele farmacologie și mecanismele lor, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse.
3. Inhibitorii selectivi ai ciclooxygenazei: mecanismul acțiunii antiinflamatoare, efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
4. Antiinflamatoarele steroidiene: clasificarea după modul de administrare, după efectele de bază (antiinflamator, mineralocorticoid). Mecanismul acțiunii antiinflamatoare, efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
5. Antiinflamatoarele antireumatice specifice (cu acțiune lentă, ce modifică evoluția bolii): clasificarea, mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse ale derivaților 4-aminochinolinici, preparatelor aurului, derivaților tiolici, sulfasalazinei, anticorpilor monoclonali și citostaticelor.
6. Clasificarea preparatelor antialergice.
7. Preparatele utilizate în reacțiile alergice de tip imediat: clasificarea, Particularitățile farmacodinamice și indicațiile alfa-beta și beta-adrenomimetice, metilxantinelor, M-colinoblocantelor.
8. Glucocorticoizii: mecanismul acțiunii antialergice, efectele, indicațiile, reacțiile adverse.
9. H₁-antihistaminicele: clasificarea după structura chimică și generații. Mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse.
10. Intoxicația acută cu H₁-antihistaminice: tabloul clinic, tratamentul. Particularitățile intoxicației la copii.
11. Inhibitorii degranulării mastocitelor: clasificarea, mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
12. Medicamentele utilizate în reacțiile alergice de tip întârziat. Clasificarea.
13. Imunodepresivele minore. Clasificarea. Mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse ale derivaților chinolinici, sărurilor de aur, derivaților tiolici.
14. Imunodepresivele majore. Clasificarea. Mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse ale glucocorticoizilor și citostaticelor.
15. Clasificarea preparatelor imunomodulatoare (preparatele cu influență asupra sistemului imun).
16. Imunomodulatoare de origine bacteriană: clasificarea, acțiunea imunostimulatoare, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
17. Imunomodulatoare de origine fungică și vegetală: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.
18. Imunomodulatoare de origine animalieră și sintetică: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.
19. Imunomodulatoare recombinante și interferonii: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.
20. Preparatele entomologice ca imunomodulatoare.

F. Lucru de sine stătător

1.) Caracteristica succintă a medicamentelor obligatorii

Pe verticală: Denumirea medicamentului. 1. Diclofenac. 2. Ketoprofen. 3. Ibuprofen. 4. Meloxicam. 5. Lornoxicam. 6. Aceclofenac. 7. Celecoxib. 8. Cromoglicat disodic. 9. Ketotifen. 10. Dexametazonă. 11. Hidroxiclorochină. 12. Infliximab. 13. Epinefrina. 14. Salbutamol. 15. Difenhidramină. 16. Clemastină. 17. Mebhidrolină. 18. Loratadină. 19. Cetirizină. 20. Levamizol. 21. Interferon. 22. Azatioprină. 23. Metotrexat. 24. Imupurin.

Pe orizontală: 1. Forma medicamentoasă. 2. Modul de administrare. 3. Dozele (terapeutică, maximă pentru o priză și pentru 24 de ore). 4. Mecanismul de acțiune. 5. Indicațiile și contraindicațiile. 6. Reacțiile adverse.

2.) Exerciții de receptură medicală (se îndeplinește în scris în procesul pregătirii)

Să se prescrie următoarele medicamente în toate formele medicamentoase. 1. Diclofenac. 2. Ketoprofen. 3. Ibuprofen. 4. Meloxicam. 5. Lornoxicam. 6. Aceclofenac. 7. Celecoxib. 8. Cromoglicat disodic. 9. Ketotifen. 10. Dexametazonă. 11. Hidroxiclorochină. 12. Infliximab. 13. Epinefrina. 14. Salbutamol. 15. Difenhidramină. 16. Clemastină. 17. Mebhidrolină. 18. Loratadină. 19. Cetirizină. 20. Levamizol. 21. Interferon. 22. Azatioprină. 23. Metotrexat. 24. Imupurin.

Indicați grupele și preparatele utilizate în (pentru): stări febrile, afecțiuni periarticulare acute, artralgiile, neuralgiile, mialgiile, sindrom algic postoperator și posttraumatic, colica biliară și renală, reumatism, artrită reumatoidă, spondiloartrită ankilozantă, artrita gutoasă, osteoartroză deformantă, lupus eritematos, transplant de organe sau țesuturi, edem angioneurotic, dermatită alergică și de contact, urticarie, vomă produsă de medicamente, profilaxia cinetozelor, accese de astm bronșic, șoc anafilactic, infecții cronice, stări imunodeficitare secundare.

3.) Teste (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie, Chișinău, 2016, pag.278, 284).

4.) Caz clinic (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie, Chișinău, 2016, pag.281, 289).

5.) Situații virtuale (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie, Chișinău, 2016, pag.282, 290).

6.) Film didactic experimental (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie, Chișinău, 2016, pag.283, 291).

7.) Tabele

Tabelul N1 **Acțiunea selectivă a inhibitorilor COX**

Inhibitorii ciclooxigenazei	Ciclooxigenaza I	Ciclooxigenaza II
Acid acetilsalicilic în doze mici (0,075 – 0,15)		
Acid acetilsalicilic în doze mari		
Indometacină		
Diclofenac		
Ibuprofen		
Meloxicam		
Celecoxib		

Notă. prezența efectului notați cu semnul “+”.

Tabelul N2 Efectele de bază ale antiinflamatoarelor nesteroidiene și mecanismele apariției lor

Efectele	Mecanismele de acțiune
a) Analgezic	1. Blocarea sintezei prostaglandinelor grupei E din hipotalamus.
	2. Blocarea sintezei prostoglandinelor în focarul inflamației și preîntâmpinarea hiperalgeziei.
	3. Stabilizarea membranei lizosomale și prevenirea eliberării fermenților hidrolitici: proteaze, lipaze, hidralaze ș.a.
b) Antipiretic	4. Acțiune antioxidantă.
	5. Dereglarea producerii ATP – ului în focarul de inflamație
c) Antiinflamator	6. Acțiune antiproliferativă în focarul de inflamație (scăderea activității fibroblaștilor).
	7. Blocarea formării prostoglandinelor grupei E în structurile cerebrale, participante la propagarea impulsului durerii.
	8. Blocarea sintezei prostoglandinelor și a altor mediatori ai inflamației.
	9. Blocarea adeziunii neutrofilelor și monocitelor la celulele endoteliului.

Notă. Uniți cifrele mecanismelor de acțiune cu efectele corespunzătoare.

Tabelul N3 Caracteristica comparativă a antiinflamatoarelor nesteroidiene din diverse grupe chimice

Efectele	Paracetamol	Acid acetilsalicilic	Indometacină	Diclofenac	Meloxicam
Analgezic					
Antipiretic					
Antiinflamator					
Antiagregant					
Ulcerogen					

Notă. gradul de exprimare a efectului marcați cu următoarele simboluri:

“++” – efect maxim

“+” – efect mai mic decât maxim

“-“ – lipsa efectului.

Tabelul N4 Efectele farmacologice ale glucocorticoizilor și mecanismele de apariție a lor

Efectele farmacologice	Mecanismele de apariție
Antiinflamator	1. Micșorarea formării mediatorilor inflamației (prostaglandinelor și leucotrienelor) pe contul blocării COX 2
Imunodepresiv	2. Micșorarea proliferării și diminuarea activității T – limfocitelor pe contul inhibării expresiei receptorilor interleukinici –1 și 2

Antialergic	3. Blocarea adeziunii neutrofilelor pe contul micșorării selectinelor din endoteliu
Antișoc	4. Inhibarea activității macrofagilor și neutrofilelor pe contul diminuării formării interleukinelor (în primul rând 1), factorului adeziunii celulare, factorului necrozei tumorale.
	5. Diminuarea activității fibroblaștilor
	6. Sensibilizarea adrenoreceptorilor față de catecolamine
	7. Micșorarea formării mediatorilor inflamației (prostoglandinelor și leucotrienelor) pe contul blocării fosfolipazei A ₂ .
	8. Micșorarea formării imunoglobulinelor pe contul diminuării activității B – limfocitelor (în doze mari).
	9. Scăderea eliberării histaminei pe contul stabilizării membranelor mastocitare.

Notă: Întruniți indicii notați cu litere, cu cei notați cu cifre, după principiul “efect – mecanism de acțiune”.

Tabelul N5 Efectele adverse ale antiinflamatoarelor steroidiene

Efecte adverse	Manifestările	Mecanismul apariției	Profilaxia și corecția complicațiilor
Sindromul Cușing			
Diabetul steroid			
Retenția sodiului și apei			
Osteoporoza			
Ulcer steroid			
Scăderea imunității			
Intensificarea coagulabilității sangvine			
Încetinirea proceselor de regenerare			
Dereglări psihice			
Hipertensiune arterială			
Cataractă			
Dereglări hematologice			
Miopatia			
Atrofia corticosuprarenalelor la administrarea îndelungată			

Tabelul N6 Caracteristica comparativă a inhibitorilor degranulării mastocitelor

Parametrii comparativi	Cromoglicat de sodiu	Nedocromil sodic	Ketotifen
Biodisponibilitatea la administrarea per orală (mare / mică)			
Blocarea H ₁ -histaminoreceptorilor			
Acțiune sedativă			
Doza nictimerală (24 ore)			

Notă. Prezența efectului notați cu semnul “+”.

Tabelul N7 Caracteristica comparativă a H₁-histaminoblocantelor

Parametrii comparativi	Difenhidramină	Cloropiramină	Prometazină	Astemizol	Cetirizină	Loratadină
Doza terapeutică medie (mg)						
Durata de acțiune (ore)						
Efectul sedativ (exprimat/reduc)						
Acțiunea M-colino-blocantă						
Acțiunea ganglioblocantă						
Acțiunea alfa-adrenoblocantă						
Acțiunea iritantă						
Acțiunea cardiotoxică (+/-)						

Notă. Prezența efectului notați cu semnul “+”

Tabelul N8 Mecanismul de acțiune al imunodepresivelor

Mecanismele de acțiune	Ciclofosamidă	Azatioprină	Prednisolon	Ciclosporină	Timoglobulină
Dereglarea structurii ADN					
Dereglarea sintezei ADN					
Inhibarea transcrierii genomului interleuchinei					

-1					
Scăderea expresiei receptorilor interleuchinei -2					
Formarea complexului "T-limfocit-anticorp"					

Notă. Prezența efectului notați cu semnul "+".

Tabelul N9 Indicațiile medicamentelor imunostimulatoare

Indicații	Prodigiozan	Ribomunil	Timalin	Levami-zol	Molgramos-tim
Profilaxia infecțiilor virale					
Tratamentul infecțiilor virale					
Tratamentul proceselor cronice infecțio-inflamatoare					
Tratamentul infecțiilor respiratorii cronice					
Afecțiunile autoimune					
Leucopenia, cauzată de chimioterapia antitumorală					
Leucopenia în sindromul HIV					
Stimularea leucopoezei în transplantarea măduvei osoase					

Notă. Prezența efectului semnați cu semnul "+"

Tabelul N10 Efectele adverse ale imunodepresivelor

Efectele adverse	Ciclofos-famidă	Azatio-prină	Prednisolon	Ciclosporina
Greață, vomă				
Dereglarea hematopoezei				
Infecții secundare				
Sindromul Cușing				
Hepatotoxicitate				
Nefrotoxicitate				

9) Probleme

A. Doi pacienți cu reumatism articular primar depistat au fost tratați cu medicamentele A și B, cu proprietăți antiinflamatoare și analgezice. După 1 lună de tratament la pacientul ce a folosit medicamentul A s-a semnalat anemie, leucopenie și trombocitopenie, iar la pacientul care a administrat medicamentul B s-au constatat

hemoragii gingivale, hematurie și s-a mărit durata timpului de coagulare.

Determinați medicamentele și explicați cauza complicațiilor apărute.

B. La medic s-a adresat un conducător auto cu fenomene de urticarie. După examinare, medicul i-a indicat ambulator un medicament. Pe fundalul micșorării fenomenelor de urticarie, pacientul a semnalat o slăbiciune, somnolență, reducerea atenției în timpul lucrului.

Ce preparat a indicat medicul?

Care a fost cauza complicațiilor evidențiate mai sus?