

MEDICAMENTELE ANTIINFLAMATOARE, ANTIALERGICE ȘI CU INFLUENȚĂ ASUPRA PROCESELOR IMUNE

A. Actualitatea. Inflamația este o reacție complexă declanșată în organism la acțiunea diferitor factori nocivi cu implicarea mai multor sisteme de mediatori (prostaglandine, leucotriene, interleuchine etc.). Inițial survine ca o reacție de apărare, care ulterior devine un proces patologic ce necesită intervenții terapeutice. În aceste situații este necesară utilizarea medicamentelor antiinflamatoare cu acțiune rapidă, simptomatică care vor influența mecanismele patogenetice ale inflamației. În maladiile cronice, odată cu jugularea simptomelor acute, va fi necesar de a folosi preparate care vor influența evoluția maladiei. Din aceste considerente sunt necesare cunoștințe vaste în domeniul preparatelor antiinflamatoare.

Reacțiile alergice, cauzate de diverși factori, și în primul rând de medicamente, sunt diverse, frecvente, deseori foarte grave și necesită asistență de urgență. Mecanismele patogenetice și manifestările clinice vor determina principiile de selectare rațională a preparatelor în tratamentul reacțiilor alergice. Din aceste considerente sunt necesare cunoștințe profunde în domeniul preparatelor antialergice.

Progresul imunologiei în ultimele decenii a determinat o creștere a incidenței maladiilor și stărilor însoțite de dereglările primare și/sau secundare ale sistemului imun. Concomitent s-a majorat și numărul medicamentelor noi elaborate (preparatele leucotrienelor, antileucotriene, anticorpii monoclonali etc.) utilizate în aceste situații. În acest context sunt necesare cunoștințe profunde și actualizate în domeniul preparatelor cu influență asupra proceselor imune.

B. Scopul instruirii constă în familiarizarea studenților cu proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice a 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 imunosupresive.

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.

Microbiologia, virusologia și imunologia.

Răspunsul imun umoral și celular. Cooperarea celulară și mediatorii răspunsului imun. Memoria imunologică. Metoda imunologică de diagnostic. Reacții serologice directe. Principalele reacții serologice indirecte. Statusul imun. Hipersensibilitatea. Imunoprofilaxia și imunoterapia bolilor infecțioase.

Fiziopatologia. Inflamația. Alterația. Mediatorii inflamației. Reacțiile vasculare în

focarul inflamator. Exsudația. Emigrarea leucocitelor. Fagocitoza. Proliferarea și regenerarea în focarul inflamator.

Reacțiile alergice tip I,II,III,IV,V. Imunopatologia. Reacțiile autoimune. Reacțiile alergice nespecifice.

E. Întrebări pentru autoinstruire

1. Clasificarea preparatelor antiinflamatoare.
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene. Clasificarea. Mecanismul de acțiune, efectele, indicațiile, contraindicațiile și reacțiile adverse.
3. Inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei. Mecanismul acțiunii antiinflamatoare. Efectele, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
4. Antiinflamatoarele steroidiene. Clasificarea după modul de administrare. Mecanismul acțiunii antiinflamatoare. Efectele, indicațiile și contraindicațiile. Reacțiile adverse
5. Medicamentele antiinflamatoare specifice (antireumatice). 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. Medicamentele utilizate în reacțiile alergice de tip imediat: șoc anafilactic, astm bronșic, urticarie etc.. Particularitățile farmacodinamice și indicațiile β -adrenomimetecelor, metilxantinelor, M-colinoblocantelor.
8. Glucocorticoizii: mecanismul acțiunii antialergice, efectele, indicațiile.
9. Antihistaminicele. Clasificarea după structură 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. Inhibitoarele degranulării mastocitelor. Clasificarea. Mecanismul de acțiune. Efectele. Indicațiile. Contraindicațiile. Reacțiile adverse.
12. Clasificarea preparatelor utilizate în reacțiile alergice de tip întârziat.
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. Imunostimulatoarele de origine bacteriană: clasificarea, acțiunea imunostimulatoare, indicațiile, contraindicațiile, reacțiile adverse.
17. Imunostimulatoarele de origine fungică și vegetală: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.
18. Imunostimulatoarele de origine animalieră și sintetică: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.
19. Imunostimulatoarele recombinante și interferonii: acțiunea imunostimulatoare, indicațiile.

20. Preparatele entomologice ca imunomodulatoare.

F. Lucru de sine stătător (se îndeplinește în scris în procesul pregătirii)

1.) Caracteristica succintă a medicamentelor obligatorii

Pe verticală: Denumirea medicamentului. 1. Diclofenac. 2. Indometacină. 3. Ibuprofen. 4. Meloxicam. 5. Nimesulid. 6. Acid mefenamic. 7. Celecoxib. 8. Auranofină. 9. Difenhidramină. 10. Mebhidrolină. 11. Cetirizină. 12. Clemastină. 13. Loratadină. 14. Levamizol. 15. Clorochină. 16. Azatioprină. 17. Interferon. 18. Infliximab. 19. Imupurin. 20. Cromoglicat disodic. 21. Ketotifen. 22. Dexametazonă.

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

Să se prescrie următoarele medicamente în toate formele medicamentoase. 1. Diclofenac. 2. Indometacină. 3. Ibuprofen. 4. Meloxicam. 5. Nimesulid. 6. Acid mefenamic. 7. Celecoxib. 8. Auranofină. 9. Difenhidramină. 10. Mebhidrolină. 11. Cetirizină. 12. Clemastină. 13. Loratadină. 14. Levamizol. 15. Clorochină. 16. Azatioprină. 17. Interferon. 18. Infliximab. 19. Imupurin. 20. Cromoglicat disodic. 21. Ketotifen. 22. Dexametazonă.

Medicamente utilizate în (pentru): artrită reumatoidă, spondiloartrită anchilozantă, gută acută, osteoartroză deformantă, miozită, stări febrile, artralгии, neuralgii, colagenoze, lupus eritematos, polinoze, urticarie, vomă postoperatorie, rău de mișcare, accese de astm bronșic, tratament astm bronșic, șoc anafilactic, dermatită de contact, infecții cronice, profilaxia rejetei greșite transplantate, imunodeficiențe, profilaxia infecțiilor recidivante ale căilor respiratorii.

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 (0,1 – 0,125)		
Acid acetilsalicilic în doze medii (0,5)		
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.
b) Antipiretic	3. Stabilizarea membranei lizosomale și prevenirea eliberării fermenților hidrolitici: proteaze, lipaze, hidralaze ș.a.
	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	Paraceta- mol	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

Reacțiile adverse ale antiinflamatoarelor steroidiene

Efecte adverse	Manifestările	Mecanismul	Profilaxia și
----------------	---------------	------------	---------------

		aparitiei	corecția complicațiilor
Sindromul Cușing			
Diabetul steroid			
Retenția sodiului și apei			
Osteoporoza			
Ulcer steroid			
Scăderea imunității			
Intensificarea coagulabilității sanguine			
Încetinirea proceselor de regenerare			
Dereglări psihice			
Hipertensiune arterială			
Cataractă			
Dereglări hematologice			
Miopatia			
Atrofia corticosuprarenalelor or la administrarea îndelungată			

Tabelul N5

Caracteristica comparativă a inhibitorilor degranulării mastocitelor

Parametrii comparativi	Cromoglicat de sodiu	Nedocromil sodic	Ketotifen
Calea de admi- nistrare și forma medicamentoasă			
Particularitățile de acțiune			
Indicațiile			
Reacțiile adverse			

Tabelul N6

**Caracteristica comparativă a blocantelor H₁ histaminoreceptorilor
Sedative cu cele nesedative**

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

Notă. Prezența efectului notați cu semnul “+”

Tabelul N7

Mecanismul de acțiune al imunodepresivelor

Mecanismele de acțiune	Ciclofosfamidă	Azatioprină	Prednisolon	Ciclosporină
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 N8

Indicațiile medicamentelor imunostimulatoare

Indicații	Prodigiozan	Ribomunil	Timalină	Levamisol	Molgramostim
Profilaxia infecțiilor virale					
Tratamentul infecțiilor virale					
Tratamentul proceselor cronice infecțio-inflamatoare					
Tratamentul infecțiilor					

respiratorii cronice					
Afecțiunile autoimune					
Leucopenia, cauzată de chimioterapia antitumorală					
Leucopenia în infecția HIV					
Stimularea leucopoezei în transplantarea măduvei osoase					

Notă. Prezența efectului semnați cu semnul “+”

Tabelul N9

Efectele adverse ale imunodepresivelor

Efectele adverse	Ciclofosfa- midă	Azatio- prină	Prednisolon	Ciclosporină
Greață, vomă				
Dereglarea hematopoezei				
Infecții secundare				
Sindromul Cușing				
Hepatotoxicitate				
Nefrotoxicitate				

8.) Probleme

A. Doi pacienți cu maladii respiratorii acute au fost tratați cu medicamentele A și B, cu proprietăți antipiretice. După 10 zile de tratament la un pacient, care a folosit medicamentul A s-a semnalat anemie, leucopenie și trombocitopenie, iar la pacientul care a folosit medicamentul B au apărut hemoragiile, hematuria și s-a mărit durata timpului de coagulare.

Determinați medicamentele și indicați 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, dificultăți de atenție și concentrare.

Ce preparat a indicat medicul?

Care a fost cauza complicațiilor evidențiate mai sus?

Enumerați efectele posibile ale preparatului.