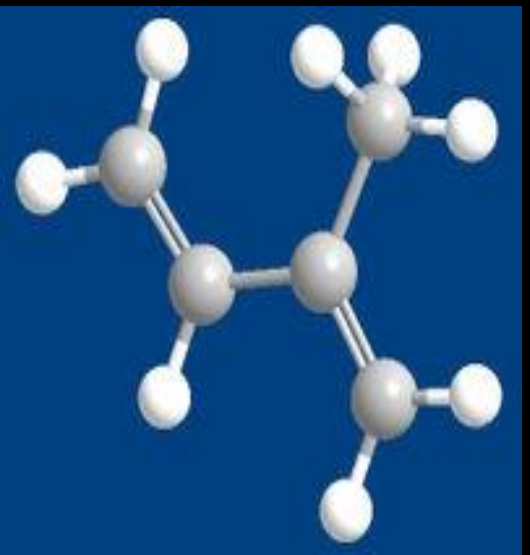
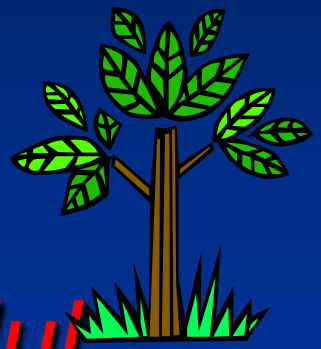
UTILIZAREA RAŢIONALĂ A ANTIINFLAMATOAREILOR NESTEROIDIENE

Bacinschi Nicolae

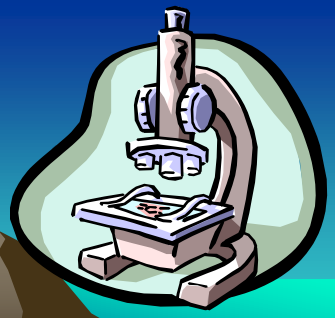
dr.hab.şt.med., profesor universitar



- 1827 – *din plante extras glicozidul salicina*



- 1893 – *obţinut acidul acetilsalicilic (125 ani)*



- În lume zilnic folosesc AINS circa 30 mln.persoane, iar anual – peste 300 mln.

Premiul Nobel 1982

- **Djon Vein a descoperit mecanismul ciclooxigenazic de acţiune al preparatelor antiinflamatoare**

Tipurile de COX

- COX-1 – constituitivă, se formează permanent şi are funcţii fiziologice de protecţie; este prezentă practic pretutindeni;
- COX-2 – inductibilă şi în condiţii obişnuite este prezentă în creier şi startul cortical al rinichilor, dar care predominant se produce în caz de inflamaţie indusă de citochine şi nfactorul de creştere,care ulterior poate fi reglată de PG după principiul feed back pozitiv;
- COX-3 – sinteza PG în caz de durere şi

COX-2 are un rol de enzimă structurală doar în unele organe: creier, rinichi, sistemul reproductiv femenin.

Expresia COX-2 creşte sub influenţa mediatorilor imuni ce participă în inflamaţie. Ca rezultat creşte producerea PG proinflamatoare ce potenţează activitatea mediatoriolor inflamaţiei (histaminei, serotoninei, bradichininei), care excită nociceptorii, contribuiie la proliferarea şi destrucţia ţesuturilor

Se expune ipoteza rolului COX-2 în dezvoltarea maladiei Alţhaimer, iar blocada ei inhibă formarea amiloidului şi stimulează regenerarea neuronilor.

S-a constatat că celulele microgliei, ce îndeplinesc rolul de macrofage rezistente în SNC, la activarea patologică expresează COX-2. Modificări similare pot avea importanţă în dezvoltarea proceselor patologice în creier după traume şi ischemie.

PREPARATELE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS)

1. SALICILAŢII (derivaţii acidului salicilic):

-acidul acetilsalicilic;

-salicilatul de metil;

-salicilamida;

-diflunisal;

2. DERIVAŢII DE PIRAZOLONĂ :

- **Metamizol**
- **fenilbutazona**;
- oxifenbutazona;
- aminofenazona;
- propifenazona;
- fenazona;
- azapropazona
- kebuzona;
- clofezona;

.

3. DERIVAŢII ACIZILOR INDOLACETICI:

-**indometacina;**
-sulindac;
-**etodolac;**
-**ketorolac;**
-tolmetina.

4. DERIVAŢII ACIZILOR ARILACETICI:

-**diclofenac;**
-alclofenac;
-**aceclofenac;**
-lonazolac;
-nabumetona.

5. DERIVAŢII ACIZILOR ARILPROPIONICI:

-**ibuprofen;**
-flurbiprofen;
-**ketoprofen;**
-fenoprofen;
-**dexketoprofen;**
-carprofen;
-**naproxen;**
-acid tiaprofenic.

6. DERIVAŢII ACIDULUI FENAMIC (FENAMAŢII):

-acid flufenamic;

-acid mefenamic;

-acid meclofenamic;

-acid tolfenamic;

-acid niflumic.

7. OXICAMII:

- **piroxicam;**
- tenoxicam;
- lornoxicam.
- **meloxicam**

8. DERIVAŢII PARAAMINOFENOLULUI:

-**paracetamol;**

-fenacetină.

9. SULFONAMIZII - COXIBII:

-**celecoxib;**

-lumiracoxib

-**etoricoxib;**

- valdecoxib;

- parecoxib

-nimesulid

10. ALTE:

- benzidamină (tantum verde)

Cinetica mecanismului de acțiune

1. Neselective :

1.1. **inhibitori reversibili lenți ai COX-1 și COX-2**

- **indimetacina, oxicamii (piroxicam, lornoxicam)**

1.2. **Inhibitori reversibili rapizi ai COX-1 și COX-2**

- acidul acetilsalicilic (doze mari), ibuprofen**, diclofenac, aceclofenac, naproxen, fenilbutazona, metamizol**

2. Selective :

2.1. Inhibitori lenți selectivi ireversibili ai COX-1 - acidul acetilsalicilic (doze mici)

2.2. Inhibitor reversibil rapid al COX-3 (hipotalamic)

- paracetamol (acetaminofen); *metamizol*

2.3. Inhibitori reversibili rapizi preponderent selectivi ai COX-2

- nimesulid, meloxicam, nabumetona

3. Inhibitori specifici reversibili lenți ai COX-2

- celecoxib, etoricoxib; valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib.

Selectiviztatea AINS

- **!!! Orice selectivitate este relativă şi nu exclude apariţia reacţiilor adverse, îndeosebi la utilizare dozelor mari**

Efectele AINS

Terapeutice

- antiinflamator;
- analgezic;
- antipiretic.
- desensibilizant;
- protecţia de razele ultrfiolete

Adverse

- digestive; neurotoxice;
- hepatotoxice; hematologice;
- nefrotoxice; cardiovasculare;
- osteo-articulare; alergice etc.

Terapeutice/adverse

- antiagregant; antidiareic;
- tocolitic; protector razele ultraviolete
- imunodepresiv.

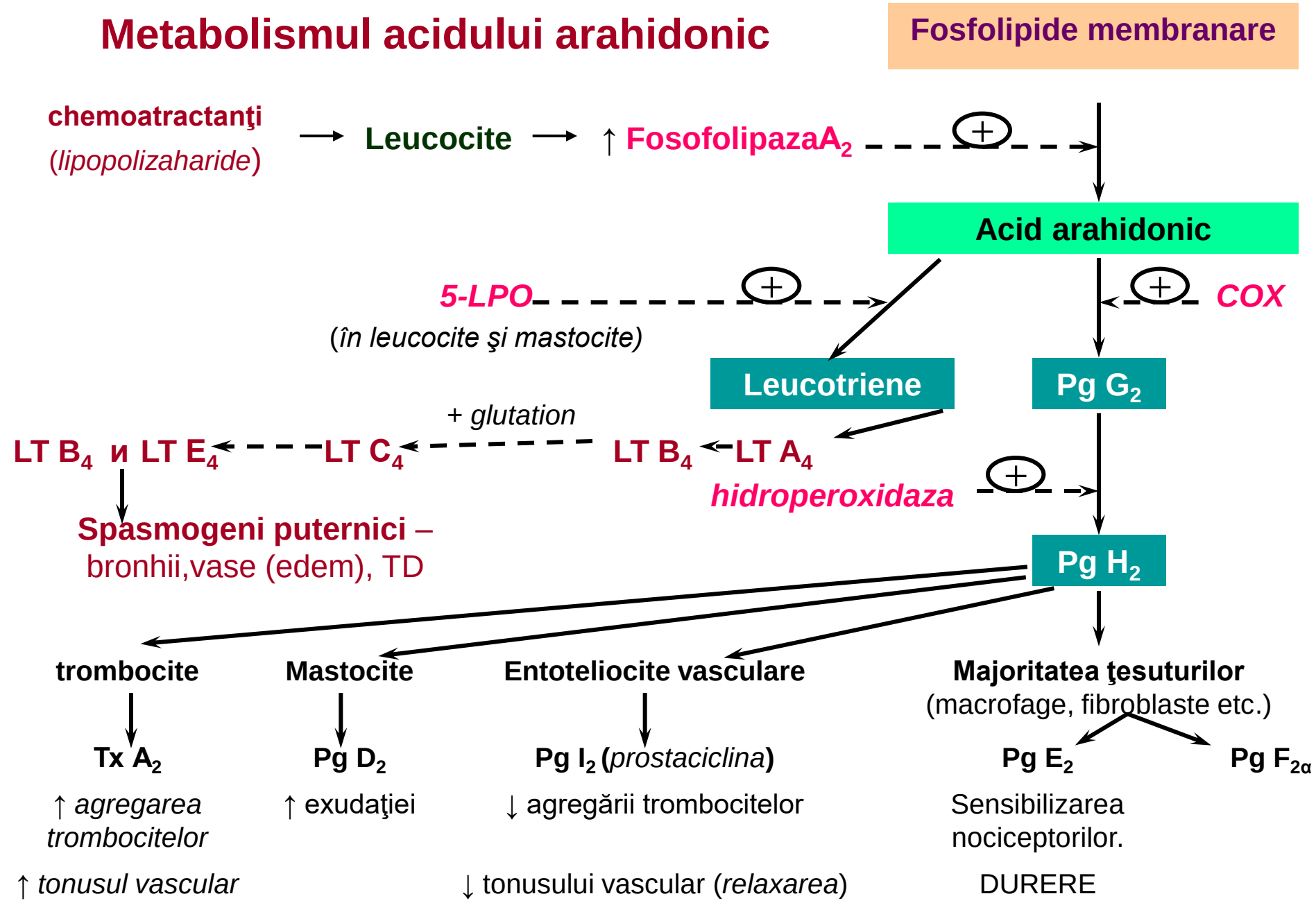
Acțiunea antiinflamatoare

Inhibarea COX-2 cu ↓ sintezei PG

. Efectul antiinflamator

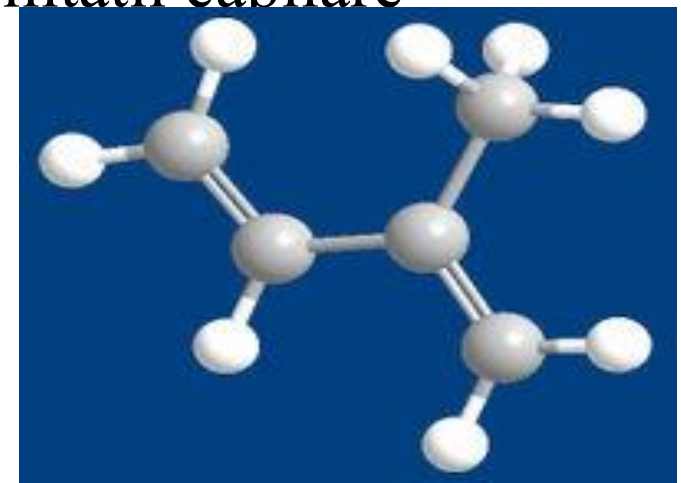
indometacina> flurbiprofen> diclofenac, aceclofenac> piroxicam> ketoprofen> naproxen> fenilbuprofen> ibuprofen> ketorolac> lornoxicam> metamizol> ac.acetilsalicilic

Metabolismul acidului arahidonic



Acțiunea antiinflamatoare

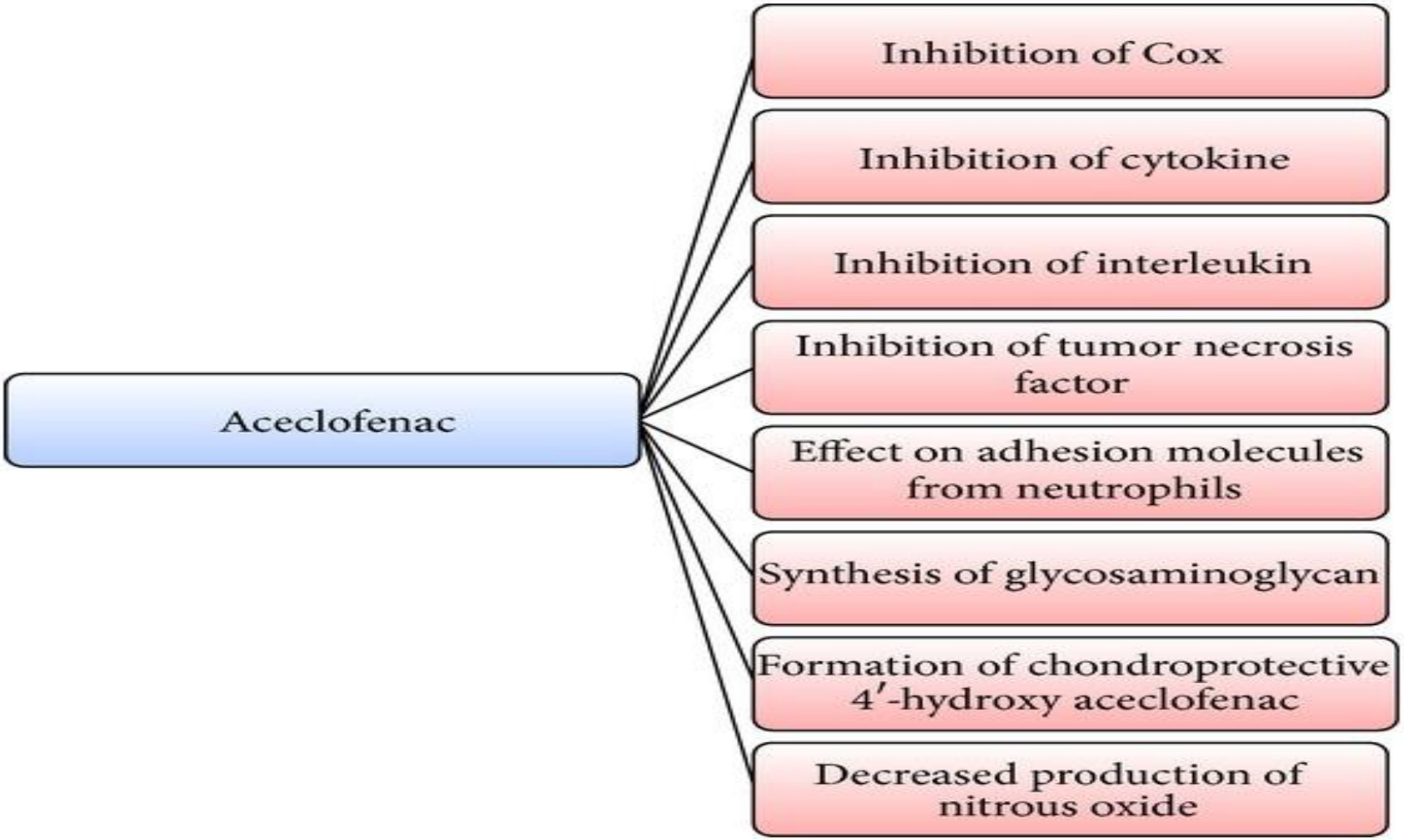
- **inhibarea sintezei şi eliberării mediatorilor inflamaţiei**
- **inactivarea mediatorilor inflamaţiei** (inclusiv – factorului reumatoid)
- **inhibarea respiraţiei tisulare aerobe -** ↓ sintezei ATP şi asigurării energetice a procesului inflamator
- **inhibarea POL** – limitarea focarului inflamator
- **inhibarea fosfodiesterazei cu acumularea de AMPc –** stabilizarea membrabei lizozomilor cu ↓ lezării ţesuturilor
- **inhibarea hialuronidazei -** ↓ permeabilităţii capilare (capilarotoxocozei)**.**



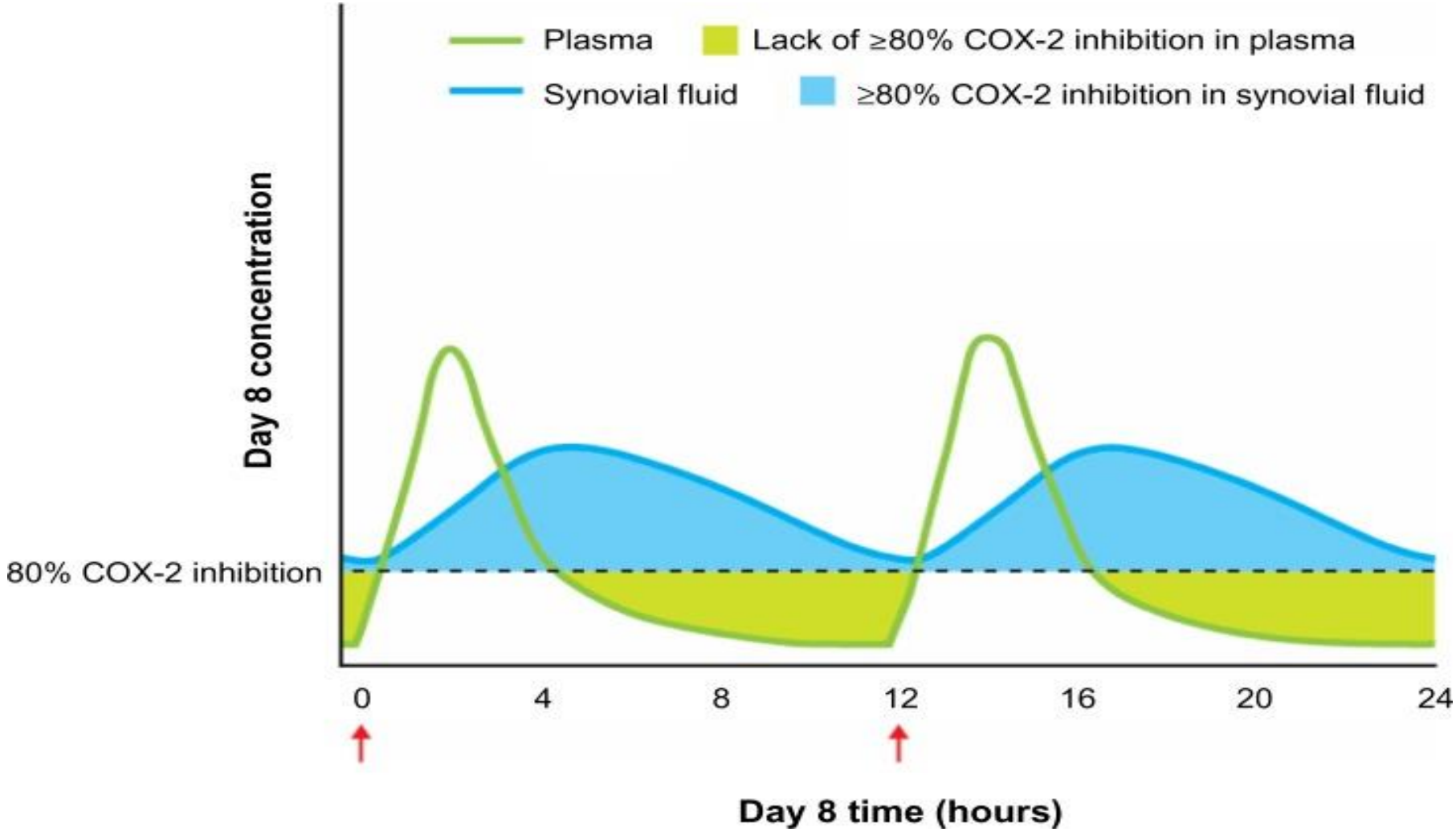
Acțiunea antiinflamatoare

- inhibarea funcţiei neutrofilelor (cauzată inclusiv şi de blocarea fosfodiesterazei);
- dereglarea interacţiunii leucocitelor cu endoteliul vascular;
- inhibarea activării factorului de transcripţie NF-kB (reglator a sintezei mediatorilor proinflamatori);
- blocarea sintezei metaloproteinazelor;
- efectele centrale antinociceptive;
- influenţarea asupra proceselor de apoptoză etc.

Mecanismul de acţiune al aceclofenacului



Concentraţia AINS în ser şi ţesutul sinovial



Efectul analgezic al AINS

Preparate utilizate preponderent ca analgezice

A. derivaţii acidului acetilsalicilic:

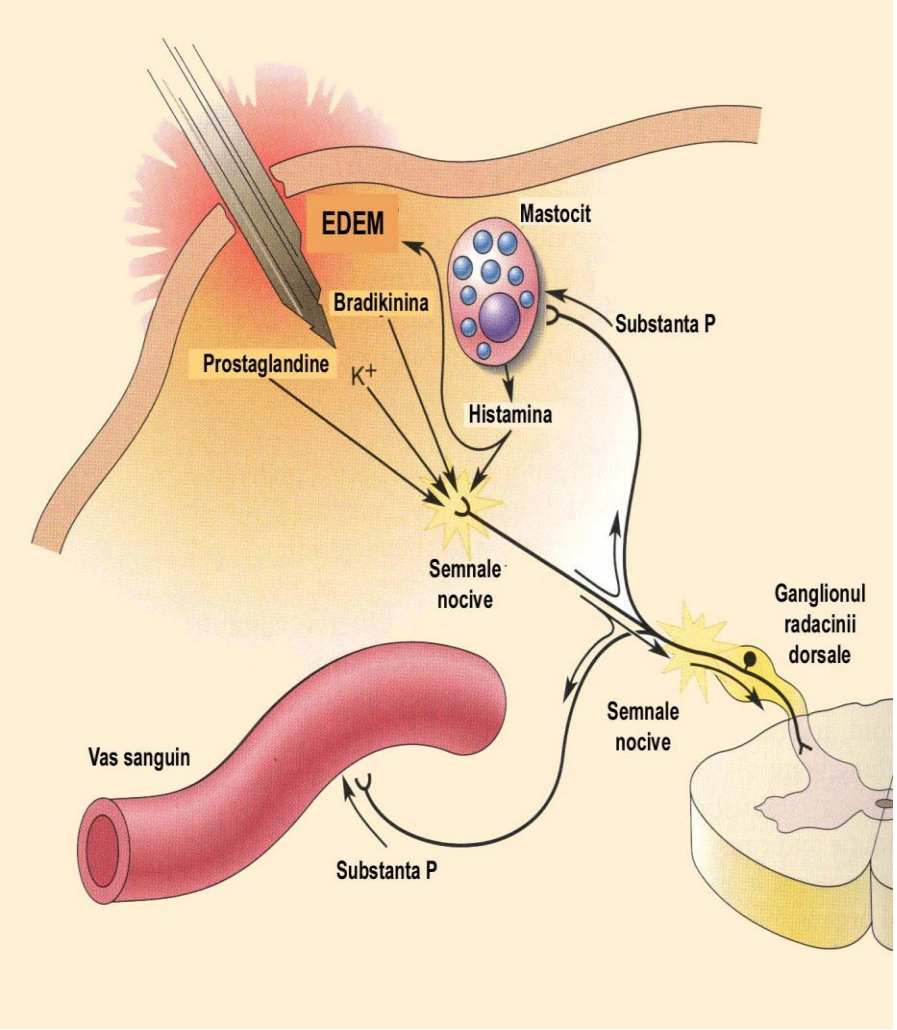
- *acidul acetilsalicilic, salicilamida, metilsalicilat.*

B. derivaţii pirazolonei :

- *metamizol şi preparatele combinate (baralgină, spasmalgon, plenalgină etc.), fenilbutazonă etc.*

C. derivaţii eteroacrilacetici: *ketorolac*

D. diverse grupe: *ketoporofen, dexketoprofen,*



Mecanismul acţiunii analgezice

- **periferic** – analgezic si antiinflamator prin inhibarea biosintezei de prostaglandine (PG) implicate in nociceptie si inflamatie, inhiband enzima cu rol important in formarea lor, ciclooxigenaza
  - **PG au rol hiperalgeziant,** sensibilizand terminatiile nociceptive la actiunea substantelor algogene (IL-1, TNFalfa, histamina, bradikinina, serotonina)
  - **prostaglandinele (PGE_2 si PGI_2) cresc sensibilitatea terminatiilor nervoase nociceptive** (nociceptorilor) precum si eliberarea de substanta P, provocand hiperalgezie
- eficacitatea analgezicelor-antipiretice este mai mare in durerile somatice (nevralgii, artralgii)

Mecanismul acţiunii analgezice

- **Central** – blocada transmisiei durerii la nivelul coarnelor posterioare ale măduvii şi hipotalamus, talamus, formaţia reticulată

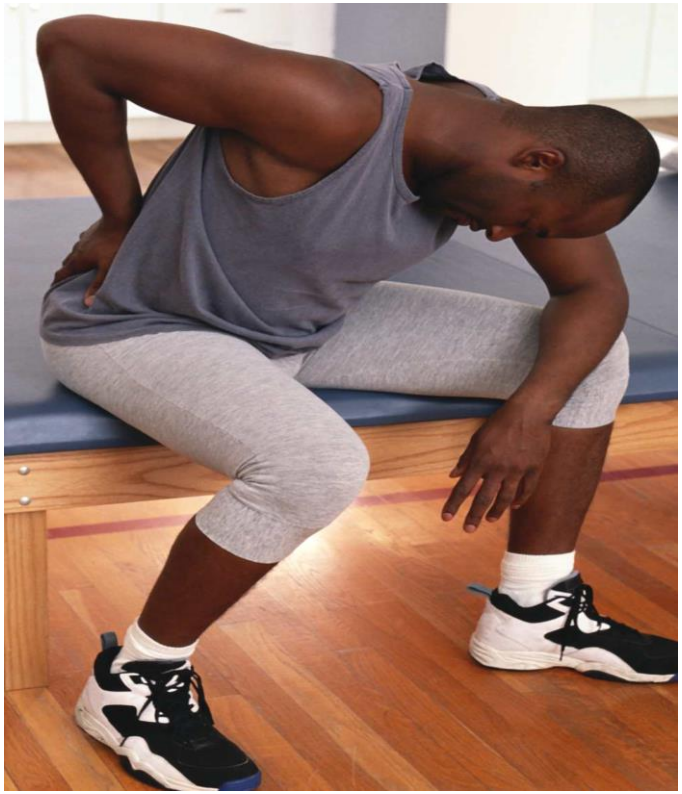
AINS, îndeosebi lipofile:

- **↓ activitatea COX-2 şi formarea PGE în structurile SNC ce participă la transmisia şi perceperea durerii;**
- **↑ eliberarea endorfinelor şi potenţează acţiunea sistemului antinociceptiv asupre cetrilor durerii;**
- **blochează NMDA-receptorii;**
- **↑ eliberare serotoninei.**

Gradul de manifestare a efectului analgezic/antipiretic al AINS

Ketorolac 30mg>*lornoxicam* ***8mg*** = *ketoprofen* 25mg = *flurbiprofen* 50mg =*diclofenac kaliu* 50 mg=*piroxicam 20mg*=*naproxen* 250mg > **indometacină** > **acid mefenamic** > **metamizol**>**ibuprofen** 400mg >**paracetamol** *320*-650 mg > **ac.acetilsalicilic 500**-650 mg

Ketorolac 30 mg = morfină 12 mg



- **Actiunea antipiretica** – antipireticele reduc febra
  - **nu sunt hipotermizante** (nu scad temperatura normala)

Mecanism de actiune

- readuc la normal nivelul functional ridicat al centrilor termoreglatori (vasodilatatie periferica, sudoratie etc)
- la nivel celular si molecular, inhibarea biosintezei de PGE_2 cu efect de ridicare a nivelului functional al centrului termoreglator hipotalamic;

Preparatele de lecţie:

Paracetamol (60 mg/kg/zi)

ibuprofen

Efectul antiagregant al AINS

- După mecanism evidenţiază AINS cu efect antiagregant:

1. Preparatele ce inhibă lent şi reversibil COX-1

- indometacina, diclofenac etc..

2. Preparatele ce inhibă lent şi ireversibil COX-1 **acidul acetilsalicilic**.

3. Preparatele ce inhibă rapid, concurent şi reversibil COX-1 *:*

- *ibuprofen, naproxen, fenilbutazona*

Timpul apariţiei efectelor

- Antipiretic şi analgezic - peste 0,5-2 ore,
- antiinflamator - peste 3-4 zile,
- Imunodeprsiv, desensibilizant - peste 3 luni.

AINS după efectul cumulativ

- Piroxicam → aceclofenac → meloxicam → ketorolac → ibuprofen → diclofenac → lornoxicam

INDICAŢIILE AINS:

Indicatii

a. Indicaţii pentru acţiunea analgezică (potenţată de acţiunea antiinflamatoare):

- **nevralgii (dentară, intercostală, sciatică etc),**
- **artralgii (artrite, artroze etc),**
- **mialgii**
- **afecţiuni ortopedice (entorse, luxaţii, fracturi)**
- **dureri postoperatorii moderate**
- **cefalee**

b. Indicaţii pentru acţiunile analgezică – antipiretică - antiinflamatoare

- **infecţii virale acute ale căilor aeriene superioare cu febră (medicaţie simptomatic-patogenică în formele uşoare şi medii, necomplicate)**
- **in febrele infecţioase se vor asocia medicaţiei specifice (antibiotice şi chimioterapice de sinteza), doar in caz de febra mare cu repercursiuni asupra aparatului cardio-vascular si SNC**

c. Indicaţii pentru acţiunile analgezică şi antispastică

- **colici (renale, biliare)**
- **dismenoree**

INDICAŢIILE AINS:

d. indicaţiile pentru acţiunea antiinflamatoare-analgezică:

- Afecţiunile reumatice:: reumatism, artrita reumatoidă, artrita gutoasă, artrita psoriatică, spondilita anchilozantă, sindromul Reiter.
- Maladiile nereumatice a aparatului locomotor: osteoartroza, periartritele, tendinitele, bursitele, afectările traumatice a articulaţiilor şi ţesuturilor moi, inclusiv cele sportive.

c. **Indicaţiile pentru acţiunea antiagregantă:**

- Profilaxia trombozelor arteriale.

EFICACITATEA AINS

- **AINS în doze adecvate antiinflamatoare (medi şi maxime terapeutice) au un efect analgezic similar (grad IA);**
- **Eficacitatea depinde de doză (nu întotdeauna este o corelaţie liniară directă) (grad IB);**
- **Formele injectabile şi cele hidrosolubile pentru uz intern au prioritate în cazul utilizării ca analgezice, dar această prioritate este evidentă doar în I zi. Preparatele i/v este prioritără doar în colici (grad IB);**
- **AINS în perioada perioperatorie (component al analgeziti multimodale) şi supliment la controlul durerii la pacoenţii oncologici cresc eficacitatea analgeziei şi micşorează necesitatea în opioide şi RA cauzate de ele (grad IA);**

EFICACITATEA AINS

- **AINS în doze adecvate antiinflamatoare (medi şi maxime terapeutice) sunt mai efective decât paracetamolul (4g/zi) (grad IA);**
- **Utilizarea neîntreruptă de durată a AINS (osteoartroză) asigură un control mai bun al simptomelor maladiei, decât folosirea "după necesitate" (grad IB);**
- **În spondilita anchilozantă utilizarea de durată a AINS e capabilă să întârzie progresia maladiei (grad IA);**
- **Formele locale ale AINS au o eficacitate analgezică şi antiinflamatoare demonstrată (grad IA).**

PRINCIPIILE DE SELECTARE A AINS

- **e necesar de a concretiza necesitatea prescrierii AINS pacientului;**
- **Pentru fiecare pacient e necesar de selectat preparatul cel mai efectiv şi inofensiv;**
- **Elaborarea programului de tratament cu doze minime efective în timp maxim scurt. În cazuri acute se începe cu doze mari cu trecerea rapidă la cele de întreţinere (e mai efectivă şi inofensivă decât utilizarea fără control);**
- **Preparatul adecvat pacientului se poate determina prin indicarea dozelor probe a diferitor AINS cu aprecierea comparativă**
- **Fiecare pacient poate avea preparatul sau preparatele sale cu un profil de eficacitate şi inofensivitate cel mai bun.**
- **Ineficacitatea unui preparat nu se echivalează cu infeciacitatea grupei respective.**
- **La aprecierea eficacităţii e necesar de reţinut că mai rapid survine efectul analgezic (peste câteva ore) şi apoi cel antiinflamator (debut peste 2-3 zile, efect stabil peste 10-14 zile sau 2-4 săptămâni (naproxen, oxicamii).**

PRINCIPIILE DE SELECTARE A AINS

- **AINS se recomandă a fi administrate în timpul mesei cu 150-250 ml apă în poziţie semiaşezată**
- **Se recomandă de administrat seara sau pe noapte reieşind din bioritmul inflamaţiei (de regulă simptomele inflamaţiei sunt mai marcate)**
- **Timpul administrării trebuie să fie ajustat cu timpul când simptomatica maladiei este maximă, iar acţiunea preparatului să atingă picul. Poate fi folosită utilizarfea asimetrică (1-2 ori/zi)**
- **În afecţiunile reumatologice cu simptomatica marcată în orele dimineţei e raţională administrarea cât mai devreme (imediat după trezire) a AINS cu acţiune rapidă (diclofenac de potasiu, naproxen de sodiu, ketoprofen, acid acetilsalicilic) sau prescrierea preparatelor cu acţiune de durată lungă pe seară**
- **AINS manifestă efecte adverse diferite după grad din care considerente e necesar de a lua în consideraţie patologiile pacientului şi vârsta**

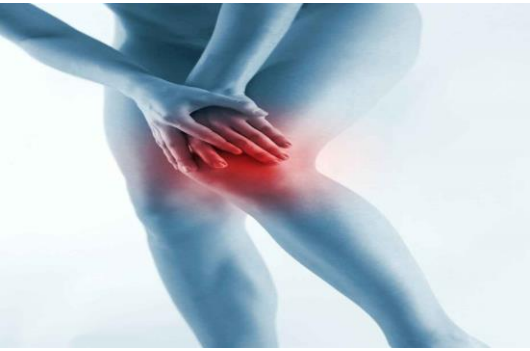
Timpul administrării AINS

- **Cure de lungă durată** (săptămâni, luni) **intern** (în maladiile reumatice) **– imediat după masă**
- **La utilizarea ca analgezice, antipiretice - cu 30 min până la masă sau 2 ore după masă cu 1/2 - 1 pahar cu apă**
- **După administrare a nu se culca timp de 15-30 min** (profilaxia iritătii esofagului)

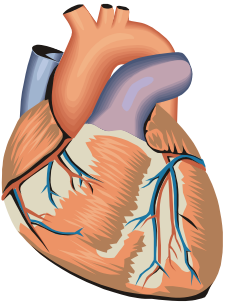
ASOCIERILE AINS

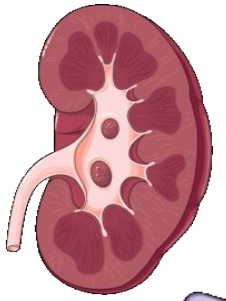
Utilzarea concomitentă a 2 sau mai multe AINS nu este RAŢIONALĂ:

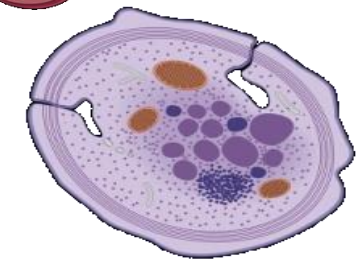
- **Nu este demonstrată eficacitatea**
- **Are loc diminuarea nivelului preparatelor în sânge şi ţesuturi** (acidul acetilsalicilic micşorează nivelul altor AINS)
- **Creşte riscul reacţiilor adverse**

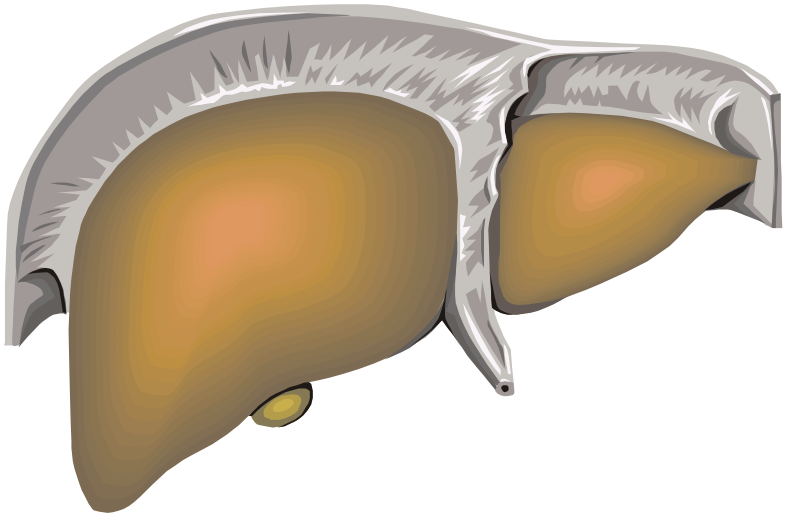


EFECTELE ADVERSE ALE AINS



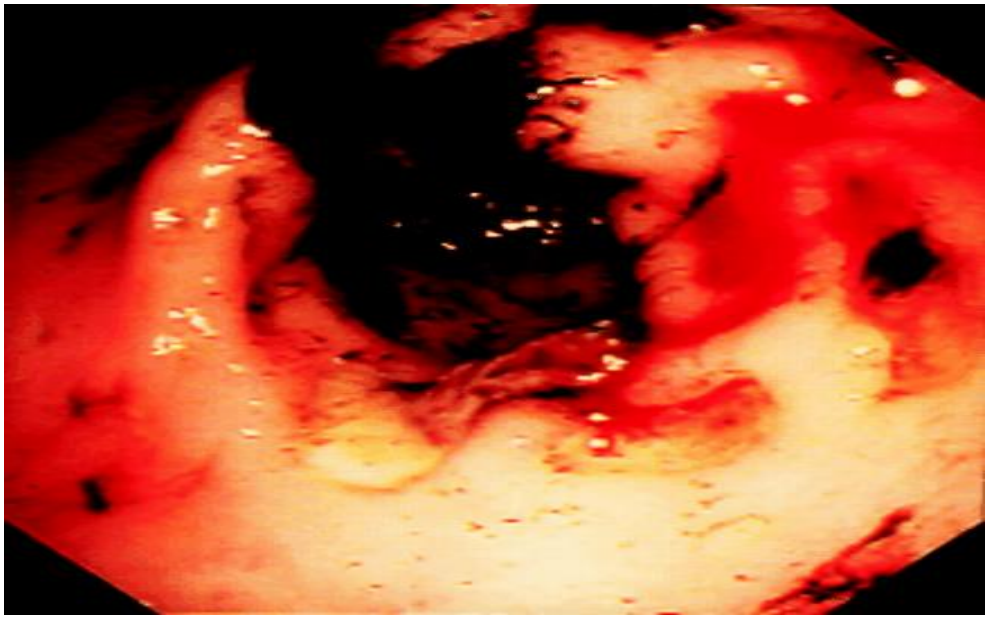


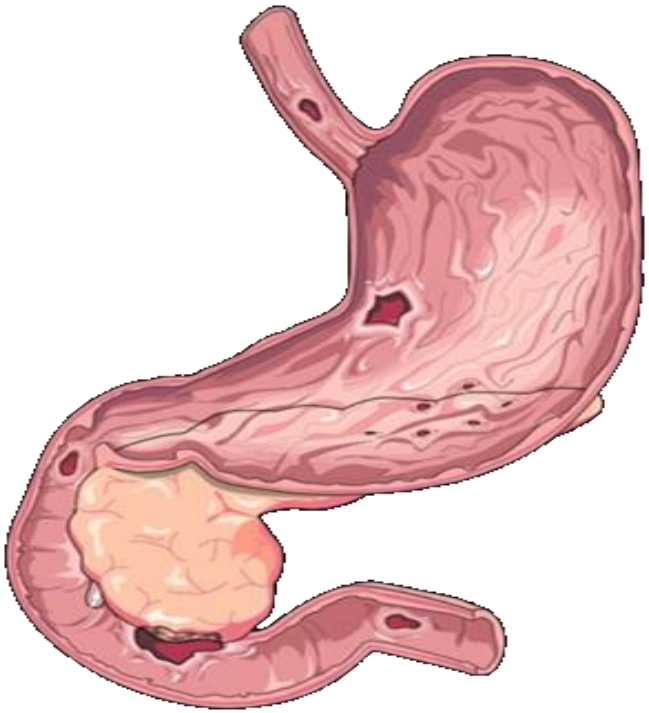




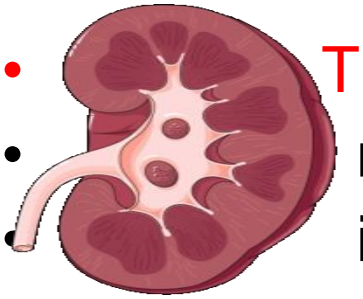
Tulburările gastro-intestinale:

- **dereglări dispeptice subiective (greţuri, vomă, diaree, constipaţii, pirozitate, dureri epigastrice),**
- **Gastropatia AINS - afectarea mucoasei gastrointestinale - eroziuni, ulcere, hemoragii, perforaţii,**
- **Enteropatia AINS - hemoragii neînsemnate → anemie Fe-deficitară şi/sau hemoragii masive, perforaţia şi structuri ale intestinului;**
- **Hepatotoxicitatea -afectarea ficatului până la insuficienţă hepatică aută**

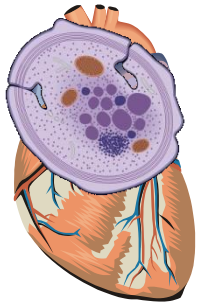




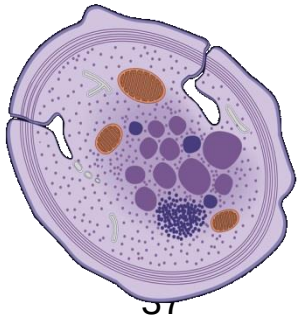
EFECTELE ADVERSE ALE AINS :

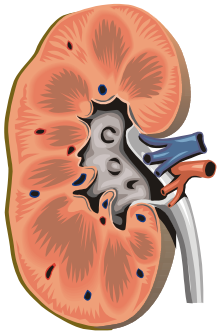


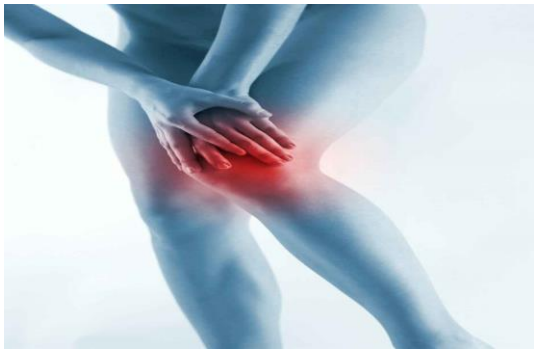
- Tulburările renale: - dereglarea filtrării glomerulare,
- nefropatia membranoasă, necroză papilară, nefrită
- interstiţială cu sindrom nefrotic;

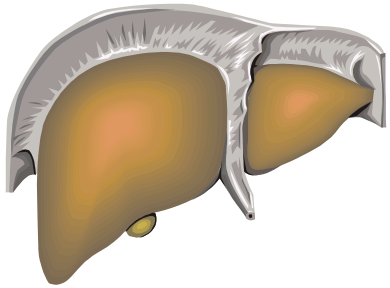


- Tulburările cardio-vasculare: - destabilizarea TA, riscul trombozelor, decompensarea activităţii cardiace.
- Tulburările neurologice: -cefalee, meningită aseptică;
- Tulburările hematologice: -agranulocitoză;
- Hipersensibilitate, reacţii alergice:-urticarie, astm bronşic, pneumonită;
- Altele: -ototoxicitate, stomatită, sialodenită, cardită, vasculită, pancreatită, retenţie urinara acută, sterilitate feminină.

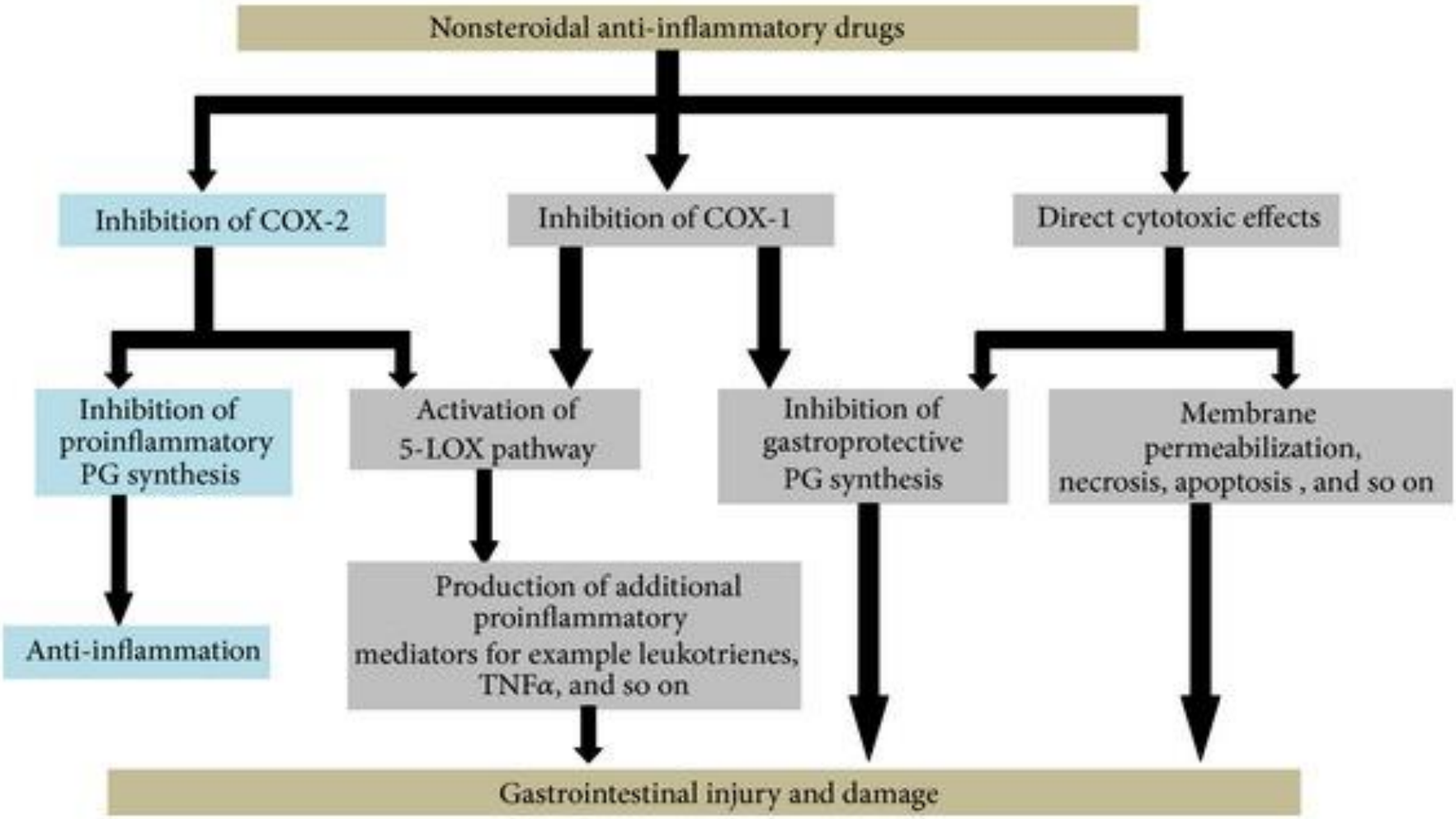








Efectele gastrointestinale ale AINS



SUBDIVIZAREA AINS DUPĂ RISCUL GASTROPATIILOR

- **Risc <2:**

- aceclofenac, ibuprofen, celecoxib

- **Risc 2 până la 4:**

- rofecoxib, meloxicam, nimesulid, sulindac, diclofenac, ketoprofen

- **Risc 4 - 5:**

- tenoxicam, naproxen, difflunisal, indomethacin

- **Risc>5:**

- piroxicam, azapropazon, ketorolac

- Sostres C et al., 2013

Acţiunea ulcerogenă a AINS

- **Mecanismul principal – blocada sintezei PG şi prostaciclinei care se soldează cu:**

- Micşorarea pH-ului;
- Reducerea formării de bicarbonaţi;
- Reducerea microcirculaţiei;
- Dereglarea formării mucopolizaharidelor protectoare;
- Diminuarea proceselor reparative;
- Reducerea rezistenţei la agresia acidităţii.

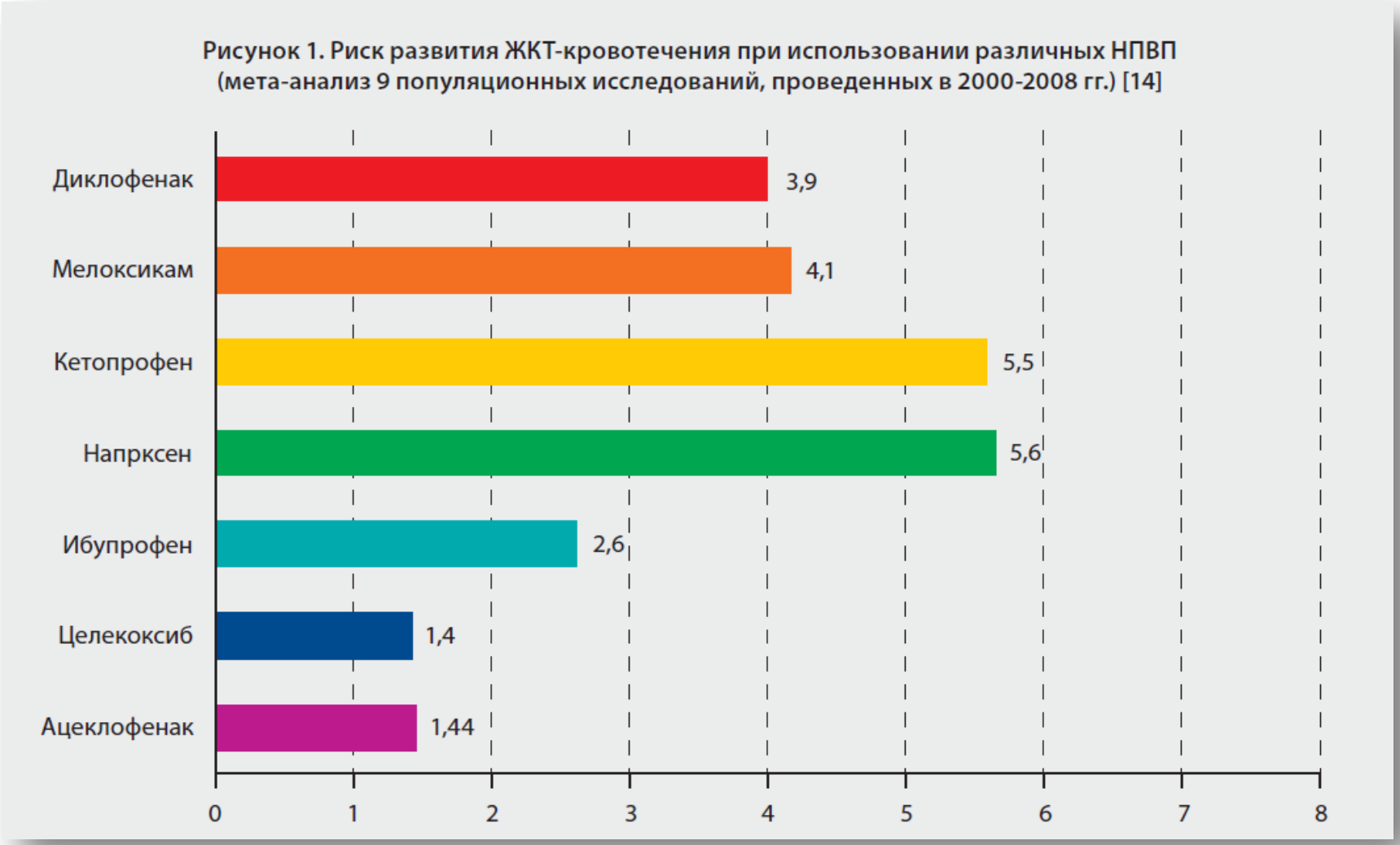
- **Acţiunea locală a AINS manhifestată prin:**

- Afectarea stratului hidrofob al mucoasei;
- Diminuarea diferenţei potenţialului transmucoziv;
- Modificarea POL;
- Diminuarea sintezei leucotrienelor cu micşorarea cantităţii mucusului.

Enteropatia indusă de AINS

- **Poate constitui 30-50% din hemoragiile etajului inferior al TD;**
- **Mecanismele: ↑ permeabilitatea peretelui intestinal→↓ rezistenţei la factorii exogeni →↑trecerea bacteriilor şi componentelor → dezvoltarea procesului inflamator cronic;**
- **Menifestările:**
- **Hemoragii neînsemnate cauzate de modificări greu diagnosticate ale mucoasei intestinale → anemie Fe-deficitară manifestă;**
- **Hemoragii maisve, perforaţia şi stricturi circulare**

Incidenţa RA gastrointestinale la AINS



Strategiile de profilaxie a gastropatiilor induse de AINS

- **utilizarea gastroprotectoarelor pe fundal de AINS:**

sucralfat, misoprostol, bismut coloidal succinat tripotasic (de-nol) maalox, almagel;

- **utilizarea antisecretoarelor:**

- IPP (omeprasol, lansoprasol, esomeprasol etc.)
- H_2-histaminoblocantele (famotidina etc.)

- **folosirea formelor speciale ale ac.acezilsalicilic utilizat în ca antiagregant:**

- enterosolubile,
- forme cu efect neutralizant al acidităţii (cardiomagnil)

- **la terapia de durată folosirea de AINS cu $T_{0,5}$ scurt şi selectivitate faţă de COX-2:**

- ibuprofen, lornoxicam

- **la terapia de durată de recurs la:**

-AINS selective (meloxicam, nimesulid)

-AINS specifice COX-2 (celecoxib, etoricoxib etc.)

Efectul profilactic în gastropatiile induse de AINS

Preparatul	stomac	duoden
• H_2-blocantele (famotidina)	0 *	+
• **IPP (omeprazol, lansoprasol)**	**+**	**+**
• Sucralfat	0	–
• Misoprostol	+	+

+ - efectul profilactic prezent

0 - efetul profilactic absent

– - efectul profilctic se concretizează

***** - famotidina posibil efectivă în doze mari

Utilizarea strategiilor de prevenire a reacţiilor adverse GI

Factori de risc GI

- **Risc scăzut**: AINS selective sau AINS specifice COX-2 (doza standard) în monoterapie sau terapie cu AINS neselective + terapia de protec'ie (IPP, misoprostol)
- **Unul sau doi factori de risc**: AINS selective sau AINS specifice COX-2 + terapia de protec'ie (IPP, misoprostol)
- **Risc foarte înalt** (Istoricul de sângerare ulcer)

○ AINS specifice COX-2 + terapia de protec'ie (IPP, misoprostol)

○ Evitați AINS neselective (de exemplu, naproxen)

○ Eradicarea infecţiei cu H. pylori

HEPATOTOXICITATEA AINS

- Se poate dezvolta după următoarele tipuri:
- **Hepatite imunoalergice** – la iniţierea tratamentului (der.pirazolonă) cu absenţa corelaţiei dintre doză şi simptomatică;
- **Hepatite toxice** – la utilizarea de durată (luni) cu icter – fenilbutazona, sulindac, diclofenac;
- Hepatite mixte

HEPATOTOXICITATEA AINS

Для нимесулидов характерен более высокий процент возникновения гепатоксичности

* представлены только НПВП, зарегистрированные в России

D Sanchez-Matienzo I., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 Selective inhibitors or Nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports.
Clin. Ther/Vol. 28, № 8, 2006:1123-1132.

CEL-10-02

AINS şi SCV

- **Destabilizarea TA (efectul prohipertensiv);**
- **Complicaţii tromboembolice;**
- **Insuficienţa cardiacă.**

AINS şi PG

- COX-1/COX-2 – sinteza PG ce participă în reglarea fiziologică a tonusului vascular şi funcţiei rinichilor;
- PG intercaţionează cu SRAA prin modularea efectului vasoconstrictor şi antinatriiuretic al AG II;

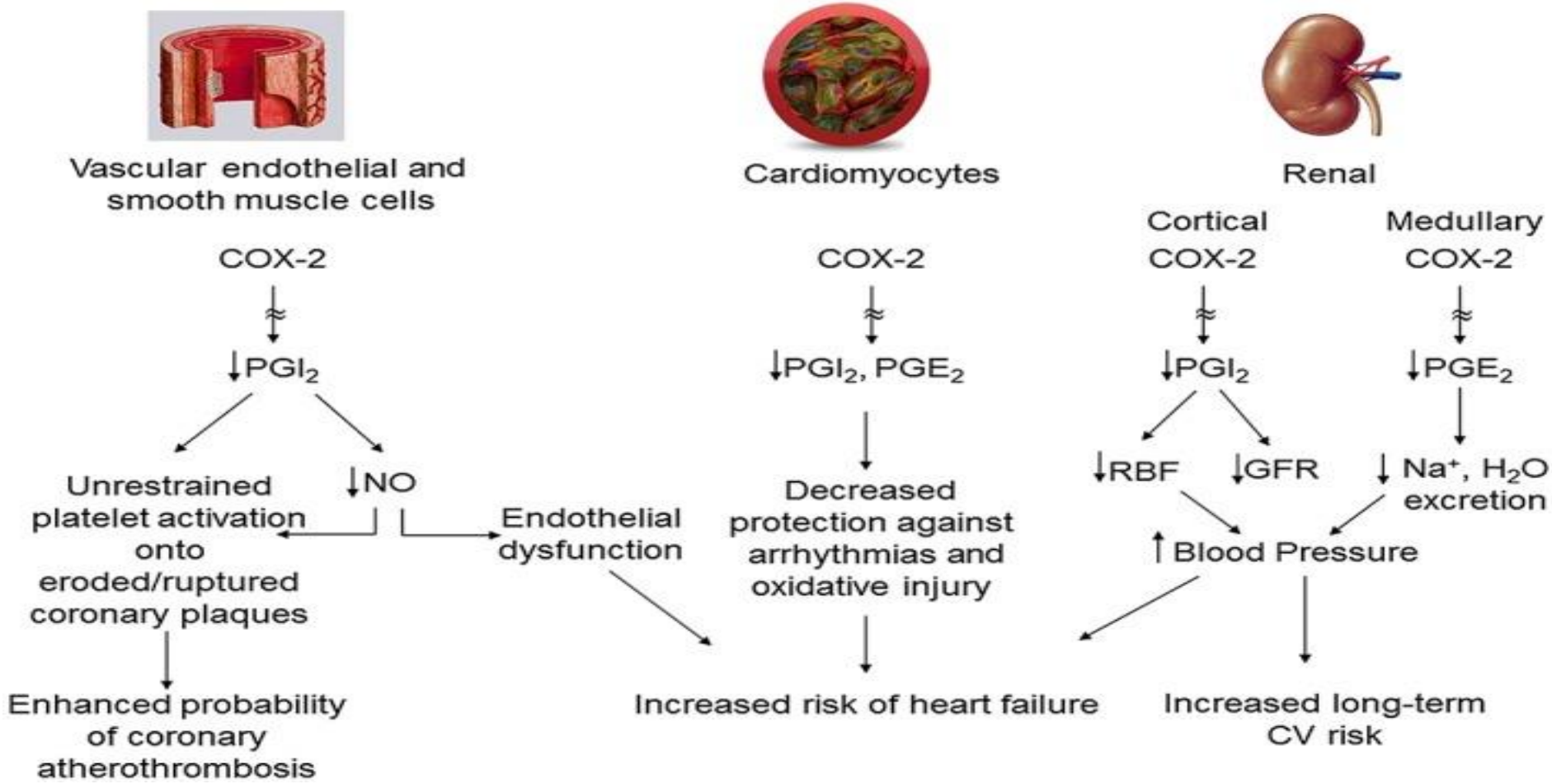
Efectul prohipertensiv al AINS

Mecanismele:

- **↓ eliminării Na prin influenţarea filtraţiei glomerulare şi ↑ reabsorbţiei de Na în tubii proximali;**
- **vasoconstricţie ca rezultat al ↓ sintezei PG vasodilatatoare şi/sau ↑ eliberării NA din terminaţiunile simpatice, precum şi ↑ sensibilităţii la vasoconstrictoare;**
- **↓ fluxului renal şi filtraţiei glomerulare;**
- **↑ secreţiei de endotelină-1;**
- **Efect toxic direct asupra rinichilor (rinichii participă în reglarea TA prin COX-2).**

AINS neselctive şi selective → efect prohipertensiv

Mecanismele efectelor cardiovasculare ale inhibitorilor COX-2



Strategia utilizării AINS pentru profilaxia riscului cardiovascular şi gastrointestinal

Riscul cardiovascular	Riscul complicaţiilor gastrointestinale		
	Mic (<0.2%/an)	Moderat (0.2-0.5%/an)	Înalt (>0.5%/an)
Mic (< 1%/an)	AINS	AINS COX-2	AINS COX-2 + IPP
Moderat (1-3 %/an)	AINS sau AINS COX-2 +ac. Acetilsalicilic (AAC)	AINS COX-2 ± doze mici AAC ± IPP	AINS COX-2 ± doze mici AAC + IPP
Înalt (> 3%/an)	AINS COX-2 + doze mici	AINS COX-2 + doze mici AAC ± IPP	AINS COX-2 + doze mici AAC + IPP

C. Baigent «COX-2 Selective inhibitors and Cardiovacular Disease». Lisbon, June 2003

HEMATOTOXICITTAEA AINS

- **Dezvoltarea anemiei hipocrome microcitare, anemiei hemolitice, trombocitopeniei** – der. pirazolonei, indometacina, acid acetilsalicilic (suspendarea preparatelor contribuie la refacerea dereglărilor peste 1-2 săpt.)
- **Inhibarea hemopoiezei** (leucopenie,agranulocitoză, trombocitopenie) – risc major la utilizarea metamizolului, mai rar fenilbutazonei şi indometacinei;
- **Coagulopatii** – AINS inhibă agregarea plachetară şi au un efect anticoagulant slab prin diminuarea sintezei protrombinei

INFLUENŢA AINS ASUPRA ŢESUTULUI CARTILAGINOS ŞI OSOS

- Dereglează activitatea metabolică a condr
- Reducerea sintezei proteoglicanilor,colage acidului hialuronic;
- Accelerează apoptoza condrocitelor,
- Dereglează capacitatea condrocitelor de a inhibitorii proteazelor (colagenaza, elastaz
- Accentuează degradarea cartilajului;
- Tendinţa de progresare a osteoartrozei

INFLUENŢA AINS ASUPRA ŢESUTULUI CARTILAGINOS ŞI OSOS

- **Acţiune negativă:**

- Indometacina, piroxicam şi alte AINS tradiţionale;

- **Acţiune neutră:**

- Ibuprofen, diclofenac,

- **Acţiune protectivă:**

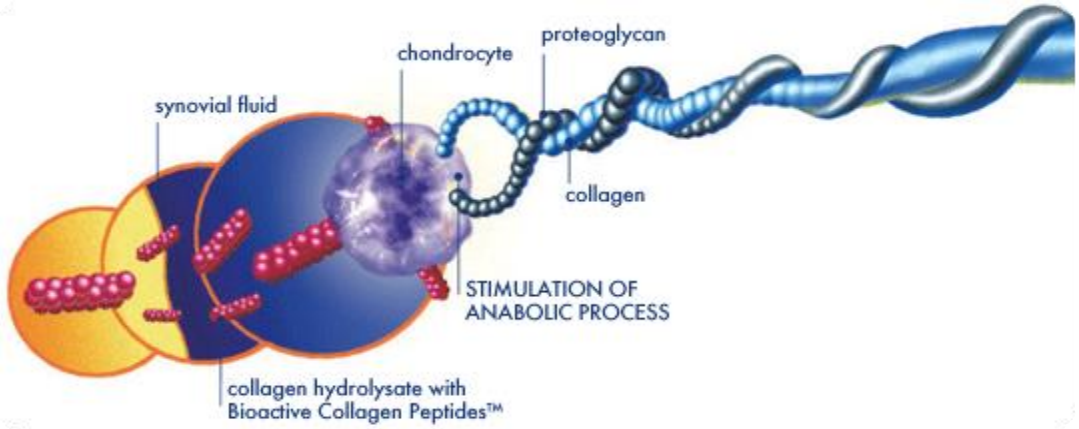
- Aceclofenac, ketoprofen, meloxicam

Здоровый коленный сустав

Сустав, пораженный остеоартрозом: видны разрастания костной ткани вокруг эрозированного суставного хряща

Aceclofenacul şi ţesutul cartilaginos

- Inhibă selectiv COX-2 în cultura condrocitelor;
- Stimulează sinteza proteoglicanilor, glucozaminoglicanilor şi ac.hialuronic;
- Inhibă formarea metaloproteinazelor stimulată de IL-1;
- Inhibă formarea IL-6 indusă de IL-1;
- Inhibă sinteza IL-1beta şi TNF alfa în condrocite;
- Inhibă apoptoza condrocitelor;
- Reduce formarea de NO de condrocite



NEFROTOXICITATEA AINS

- **Blocada COX-1/COX-2 şi sintezei PGE2 şi prostaciclinei (PGI2) cu:**

- **Spasmul vaselor renale → reducerea fluxului renal → ischemie → ↓filtraţiei renale şi diurezei → dereglări electrolitice (retenţia apei, edeme, hipernatriemie, hiperkaliemie, ↑creatininei);**
- **↑ secreţiei de vasopresină şi aldosteron**
- **Majorarea TA.**
- **Proteinurie, hematurie**

Risc mai mare: indometacina, fenilbutazona, acidul acetilsalicilic

Manifestările:

Nefropatia membranoasă;

Nefrita interstiţială cu sindrom nefrotic

Necroza papilară acută

- **fenacetina, fenilbutazona, metamizol, indometacina**
- **ibuprofen**

Neurotoxicitatea AINS

- **Acţiunea toxică asupra SNC**

1. **Directă** (convulsii, hipoacuzie) – ac.acetilsalicilic în doze mari
2. **Encefalopatie hepatică (Sindromul Reye)** - ac.acetilsalicilic (îndeosebi la copii sub 5 ani la doze peste 150 mg/kg)

DEREGLDRI NEUROSENSORIALE ALE AINS

- **Ameţeli, cefalee, oboseală, insomnii** (1-6%, indometacina 10%) – AINS ce penetrează BHE;
- **Retinopatie, keratopatie** (depuinerea în retină şi scleră) – indometacina;
- **Nerita nervului oculomotor** – ibuprofenul (utilizarea de durată);
- **Halucinaţii, dereglări de conştiinţă** (1,5-4%) - indometacina (penetrează bine BHE);
- **Hipoacuzii transitorii** – acidul acetilsalicilic, indometacina, ibuprofenul, der.pirazolonă

REACŢIILE ALERGICE LA AINS

- **Acutizarea astmului** – preponderent la ac.acetilsalicilic datorită: ↓ sintezei PGE_2 şi ↑formării leucotrienelor (LTC_4, LTD_4, LTE_4);
- **Reacţii de hipersensibilitate**.

Controlul planic al pacienţilor ce administrează AINS

- Informarea pacienţilor despre RA posibile;
- Analiza biochimică (1 dată la 3 luni):

- Creatininei, transaminazelor

- Analiza generală a sângelui şi urinei;

- Analiza maselor fecale la sângele ocult;

- Fibrogastroduodenoscopia profilactică periodică;
- Monitorizarea permanentă a TA

Vă mulţumesc pentru atenţie

- Unde este raţiunea medicaţiei analgezice, antiinflamatoare
- Mai scump decât sănătatea este doar tratamentul