

## Capitolul XV. ANTIINFLAMATOARELE

**Inflamația** este un proces patologic care participă în patogenia multilelor maladii (traumatice, chirurgicale, infecțioase ș.a.) și apare ca răspuns la acțiunea diverșilor factori nocivi. Sub influența ultimelor în țesuturi are loc formarea, eliminarea și activizarea așa-numitor mediatorii ai inflamației, adică a substanțelor biologice active care generează simptome ale inflamației locale (tisulare) și generale (sistemice).

Cei mai activi mediatorii ai inflamației sunt bradikinina (substanță de structură polipeptidică) și eicosanoizi (inclusiv prostaglandinele), de asemenea, aminele biogene (histamina, serotonina) și alte substanțe.

Preparatele antiinflamatoare se împart în două grupe – antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene.

### 15.1. Antiinflamatoarele steroidiene

**Preparate antiinflamatoare steroidiene** prezintă substanțe cu proprietăți antiinflamatorii și imunosupresive exprimate și, în acest context, exercită efect multilateral asupra proceselor imunopatologice în diverse maladii.

#### *Clasificarea glucocorticoizilor după durata acțiunii:*

1. *Cu durată mică de acțiune:* hidrocortizon, cortizon;
2. *Cu durată medie de acțiune:* prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon;
3. *Cu durată mare de acțiune:* dexametazon, betametazon, parametazon.

Steroidii cu durată mică de acțiune sunt activi 6-12 ore, iar cei cu durată medie și mare – respectiv de 12-36 și 36-54 ore.

Reprezentantul principal al glucocorticoizilor sau corticosteroizilor în organism este hidrocortizonul. Produsul metabolismului lui – cortizonul – este primul glucocorticoid sintetizat, baza inițială pentru sinteza multor derivați.

Glucocorticoizii se absorb bine, datorită cărui fapt sunt utilizați mai frecvent pe cale perorală, în pofida faptului că multe preparate se livrează în fiole pentru administrare parenterală (inclusiv intraarticulară). Pentru ameliorarea solubilității în apă, glucocorticoizii se administrează sub formă de săruri ale acizilor fosforic, succinic și acetic. Fosfații și hemosuccinații spre deosebire de acetati sunt absorbiți rapid. În sânge corticosteroizii circulă în stare liberă, iar în țesuturile organismului sunt metabolizați rapid și sub formă de compuși cu acidul glucuronic și sulfuric se elimină preponderent pe cale renală.

**Mecanismul acțiunii antiinflamatoare a glucocorticoizilor:**

1. Glucocorticoizii inhibă formarea mediatorilor inflamației – prostaglandinelor, leucotrienelor, histaminei, serotoninei, kininelor;
2. Diminuează sensibilitatea receptorilor tisulari față de mediatorii inflamației;
3. Blochează dilatarea capilarelor, adhezia, migrația leucocitelor (acțiune antiproliferativă). Glucocorticoizii blochează activizarea sistemului complementului, coagulabilității sângelui și sistemului plasmin – fibrinolizina; reduce capacitatea fibroblaștilor de a prolifera (oprimă faza productivă a inflamației);
4. Stabilizează membrana lizozomilor și eliminarea enzimelor lizozomale cu activitate proliferativă (suprimă faza alternativă a inflamației).

Cele mai eficiente preparate glucocorticoide, în concordanță cu intensitatea efectului curativ și a toleranței, sunt **prednisolonul** și **prednisonul**.

**Triamcinolonul** (*Policortolon<sup>R</sup>*) deși reține într-o măsură mică sodiul și apa în organism, provoacă la un șir de bolnavi reducerea greutateii corpului, slăbiciune, atrofie musculară, mai frecvent apar ulcere gastroduodenale și sindrom vasomotor cu bufeuri de căldură. Din aceste considerente preparatul este nepotrivit pentru utilizare îndelungată.

**Dexametazonul** poate contribui la retenția excesivă a lichidului în organism cu dezvoltarea insuficienței circulatorii.

**Cortizonul** actualmente practic nu se utilizează din cauza eficienței reduse și intoleranței de către bolnavi.

Metoda principală de tratament cu glucocorticoizi este administrarea perorală a preparatelor. În administrare intramusculară și intravenoasă glucocorticoizii manifestă o acțiune de durată mai scurtă și deseori insuficientă pentru realizarea tratamentului îndelungat. Unica modalitate de utilizare a glucocorticoizilor constă în administrarea la începutul curei de tratament a dozelor mari de hormoni (în dependență de activitatea maladiei date) cu reducerea lor treptată.

**Indicații.** Colagenoze, reumatism, artrită reumatoidă (poliartrită infecțioasă nespecifică), astm bronșic, leucemie acută, mononucleoză infecțioasă, neurodermite, eczemă și alte maladii dermatologice, maladii alergice și autoimune diverse. Glucocorticoizii se folosesc și în profilaxia și tratamentul șocului (post-traumatic, anafilactic, toxic, cardiogen și al.).

**Efecte adverse.** Glucocorticoizii în majoritatea cazurilor prezintă remedii curative destul de eficiente. Trebuie însă luate în considerare efectele adverse pe care le generează, inclusiv complexul simptomatic Ițenco-Cușing (retenția sodiului și apei cu apariția edemelor, amplificarea eliminării potasiului, creșterea tensiunii arteriale), hiperglicemie (diabet steroidian), intensificarea eliminării calciului și osteoporoză, încetinirea proceselor de regenerare, acutizarea ulcerului gastro-duodenal, diminuarea rezistenței față de infecții, tendință spre trombogeneză, apariția acneei, obezitatea, dereglarea ciclului menstrual. Sunt posibile, de asemenea,

tulburări nervoase și psihice: insomnie, excitație (uneori cu psihoze), convulsii epileptiforme, euforie. La administrarea îndelungată a glucocorticoizilor este posibilă inhibiția funcției suprarenalelor cu suprimarea sintezei hormonilor, nu este exclusă atrofia suprarenalelor.

Anularea bruscă a glucocorticoizilor poate cauza sindromul de anulare (insuficiența acută a cortexului suprarenalelor sau acutizarea procesului inflamator). Pentru profilaxia sindromului de anulare este necesar de a reduce treptat dozele spre finele tratamentului. În decurs de 3-4 zile până la anularea preparatului se indică doze mici de corticotropină (10-20 UA în zi) pentru stimularea funcției suprarenalelor. În cazul selecției adecvate a dozelor, supravegherii minuțioase a curei de tratament, efectele adverse pot fi evitate.

## 15.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Preparatele antiinflamatoare nesteroidiene nu posedă activitate hormonală ca corticosteroizii. Medicamentelor din această clasă le sunt caracteristice un șir de particularități clinice:

1. Acțiune antiinflamatorie nespecifică, adică influență universală deprimantă asupra procesului inflamator, indiferent de particularitățile lui etiologice și nozologice;
2. Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic;
3. Toleranță relativ bună datorită eliminării lor rapide din organism;
4. Inhibarea agregării plachetare.

### *Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene*

#### **I. Inhibitorii neselectivi ai ciclooxigenazei – 1 și – 2 (COX-1; COX-2):**

1. *Derivații acidului salicilic* (salicilați): acid acetilsalicilic (Aspirină<sup>R</sup>), lizină acetilsalicilat (Aspizol<sup>R</sup>), salicilat de sodiu, salicilamid, metilsalicilat etc.
2. *Derivații pirazolonei*: fenilbutazon (Butadion<sup>R</sup>), clofezon.
3. *Derivații acidului indolacetic*: indometacină (Metindol<sup>R</sup>), sulindac.
4. *Derivații acidului fenilacetic*: diclofenac sodic (Voltaren<sup>R</sup>, Ortofen<sup>R</sup>).
5. *Derivații acidului propionic*: ibuprofen (Brufen<sup>R</sup>), ketoprofen, naproxen.
6. *Derivații acidului antranilic*: acid mefenamic (Ponstan<sup>R</sup>, Ponstel<sup>R</sup>).
7. *Oxicami*: piroxicam, acid niflumic (Donalgin<sup>R</sup>).
8. *Preparate combinate*: Reopirină<sup>R</sup>, Artrotec<sup>R</sup>, Fortralgin C<sup>R</sup>, Diclocain<sup>R</sup>, Ascofen<sup>R</sup>, Valcofen<sup>R</sup>.

#### **II. Inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei – 2 (COX-2):** Nimesulid (Nimesil<sup>R</sup>), Meloxicam<sup>R</sup>, Nabumeton<sup>R</sup>.



***Mecanismul acțiunii antiinflamatoarelor nesteroidiene:***

1. Reducerea permeabilității capilarelor, ceea ce contribuie la limitarea manifestărilor exsudative ale procesului inflamator;
2. Stabilizarea lizozomilor, ceea ce împiedică eliminarea în citoplasmă și spațiul extracelular a hidrolazelor lizozomale, capabile să exercite acțiune nocivă asupra diverselor componente tisulare;
3. Inhibiția elaborării fosfaților macroergici (în primul rând ATP) în procesele de fosforilare oxidativă și glicolitică. Inflamația este foarte sensibilă față de carența de energie. Ca urmare a diminuării producției de ATP se poate inhiba procesul inflamator;
4. Inhibiția sintezei și inactivarea mediatorilor inflamației (prostaglandinelor, histaminei, serotoninei etc.);
5. Modificarea substratului inflamator, ceea ce împiedică reacționarea lor cu factorii nocivi;
6. Acțiune citostatică care contribuie la inhibiția fazei proliferative a inflamației și la micșorarea procesului antiinflamator sclerotic, întrucât colagenul este proteina principală a țesuturilor sclerotice.

Asocierea efectelor antiinflamator, analgezic și antipiretic practic la toate antiinflamatoarele nesteroidiene nu se poate considera ocazională. Un șir de mediatorii inflamației (bradikinina, prostaglandinele) provoacă senzația de durere și febră. De aceea, inhibând mediatorii nominalizați, preparatele antiinflamatoare exercită efect analgezic și antipiretic. Un rol anumit joacă, de asemenea, blocarea de către preparatele enumerate a receptorilor nociceptivi (algici) periferici.

***Farmacocinetica*** fiecărui antiinflamator nesteroid are particularitățile sale, determinate de proprietățile caracteristice preparatului, funcția organelor metabolizante și excretorii. Antiinflamatoarele nesteroidiene în administrare perorală sunt bine absorbite, se metabolizează și se elimină din organism pe cale renală. Cu scop antiinflamator se indică în doze mai mari decât cu scop analgezic. Nu s-a stabilit încă corelația precisă dintre concentrația antiinflamatoarelor în sânge, lichidul sinovial și gradul eficienței lor antiinflamatoare. Nu se recomandă combinarea în scop antiinflamator a diverselor preparate din acest grup, întrucât ele nu-și potențează efectele.

***Indicații terapeutice:*** poliartrită reumatoidă, spondiloartrită anchilozantă, coxartroză, artrită, artroze dureroase și invalidante; puseuri de gută; tendinite, bursite, tendovaginite; lombalgii; dureri după intervenții stomatologice, ginecologice și chirurgicale.

**Efecte adverse:** acțiune ulcerogenă; efect hepatotoxic (hiperbilirubinemie); complicații hematologice (agranulocitoză, trombocitopenie); reacții cutanate (erupții polimorfe); complicații autoimune.

**Contraindicații:**

1. Maladii ale tractului digestiv (ulcer gastric, gastrite);
2. Maladii însoțite de coagulabilitatea scăzută a sângelui, în special, hemofilia, hemoragii pulmonare, gastrice și uterine;
3. Hemocitopenie;
4. Intoleranță individuală.

Pentru prevenirea și reducerea manifestărilor dispeptice, antiinflamatoarele nesteroidiene se vor administra după masă.

**I. Reprezentanții de bază ai inhibitorilor neselectivi ai ciclooxigenazei**

**Salicilații.** Acidul salicilic se aplică topic în calitate de remediu antiseptic, revulsiv, iritant și keratolitic. Salicilații manifestă efect antiinflamator, antipiretic și analgezic. **Acidul acetilsalicilic** exercită acțiune antiagregantă, inhibând ciclooxigenaza trombocitelor (doza parțială poate deprima agregarea plachetară timp de 4-7 zile), manifestă efect tonizant asupra SNC, contribuie la eliminarea sărurilor acidului uric.

**Fenilbutazonul** (*Butadion<sup>R</sup>*) posedă activitate antiinflamatorie și analgezică exprimată.

**Indometacina**, comparativ cu preparatele din alte grupe, exercită cel mai marcat efect antiinflamator, analgezic și antipiretic. Totodată, efectele adverse, numeroase și severe, reduc utilizarea preparatului.

**Ibuprofenul** și **naproxenul** exercită efect analgezic, antiinflamator și antipiretic suficient. În plus, sunt mai bine tolerate în administrarea perorală, comparativ cu salicilații. Naproxenul exercită acțiune mai îndelungată și se administrează doar de 2 ori în nictimer.

**Diclofenacul sodic** (*Voltaren<sup>R</sup>, Ortofen<sup>R</sup>*) după potența acțiunii antiinflamatoare depășește alte antiinflamatoare nesteroidiene.

**Acidul mefenamic** inhibă inflamația, posedă efect analgezic (mai exprimat în cadrul inflamației), contribuie la sinteza interferonului.

**Piroxicamul** posedă proprietăți antiinflamatoare similare altor substanțe cu acțiune inhibitoare neselectivă asupra ciclooxigenazei. Se absoarbe bine la administrarea perorală. Acționează timp îndelungat (perioada de înjumătățire constituie 30-85 ore).

**II. Antiinflamatoarele – inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei – 2 (COX-2)**

Se cunosc două izoforme ale ciclooxigenazei – de tip 1 și de tip 2. Ciclooxigenaza-1 se formează în condiții obișnuite în vasele sanguine, stomac,

rinichi și alte țesuturi. Ea catalizează sinteza prostaglandinelor, care sunt necesare pentru menținerea microcirculației, integrității mucoasei gastrointestinale, participă în multiplicarea fiziologică a celulelor, producția de mucus.

Ciclooxigenaza-2 nu se formează în condiții fiziologice, dar este indusă de procesul inflamator. Efectul antiinflamator al majorității preparatelor nesteroidiene este determinat de inhibiția COX-2, iar efectele adverse (ulcerogen) de inhibarea COX-1. Efectul analgezic al inhibitorilor COX-2 se manifestă deplin pe fundalul proceselor inflamatoare.

**Mecanismul acțiunii** inhibitorilor COX-2, în raport cu cel al preparatelor steroidiene, este prezentat în figura 9.

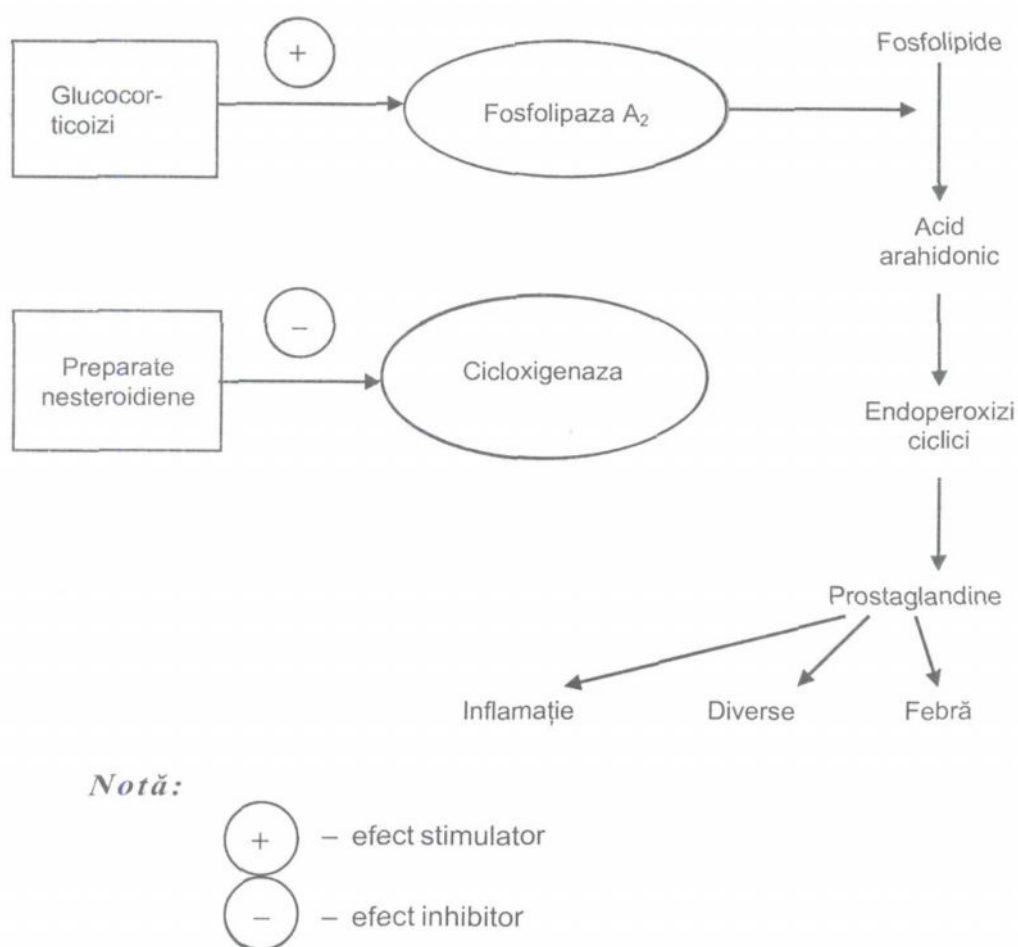


Fig. 9. *Influența preparatelor antiinflamatoare asupra biosintezei prostaglandinelor* (D. A. Harkevici, 2002).



**Meloxicamul** face parte din grupa oxicamilor de ultima generație. Comparativ cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, manifestă efect antiinflamator durabil (se administrează 1 dată în zi) la o incidență minimă a efectelor indesezirabile.

**Nimesulidul** (*Mesulid<sup>®</sup>*) manifestă efect antiinflamator, analgezic și antipiretic. Concomitent cu blocarea sintezei prostaglandinelor, inhibă formarea radicalilor liberi. Nu influențează hemostaza și fagocitoza. În organism se transformă în hidroxinimesulid care posedă proprietăți farmacologice active.

Efectele adverse apar rar, sunt neînsemnate și nu necesită întreruperea tratamentului.

Tabelul 53

## Preparate antiinflamatoare

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Hidrocortizon Hydrocortisonum	Suspensie de 2,5% în flacoane de 5 ml; unguent în tuburi câte 10 g	În cavitatea articulației, unguent de 1-2,5% topic
2.	Prednisolon Prednisolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g; fiole de 3% – 1 ml; unguent de 0,5% – 5 g; flacoane de 0,5% – 5 ml	Peroral de 4 ori în zi; intravenos, intramuscular; topic; picături oftalmice
3.	Triamcinolon Triamcinolonum	Comprimate a câte 0,001 și 0,004 g; unguent de 0,1% – 15 g;	Peroral de 4 ori în zi; Topic
4.	Dexametazon Dexamethasonum	Comprimate a câte 0,0005 g; flacoane de 0,4% – 5 ml; flacoane de 0,1% – 5 ml	Peroral câte 1-2 comprimate; pentru inhalatii; picături oftalmice
5.	Acid acetilsalicilic Acidum Acetylsalicylicum	Pulbere; comprimate a câte 0,25 și 0,5	Peroral câte 0,5 g de 3-6 ori în zi după masă
6.	Butadion Butadionum	Comprimate a câte 0,15 g; capsule a câte 0,1 – 0,15 g; unguent de 5%	Peroral câte 0,15 g de 3 ori în zi; unguentul – topic
7.	Indometacină Indometacinum	Capsule, drajeuri a câte 0,025 g; supozitorii rectale a câte 0,05 g	Peroral câte 0,025 g de 2-4 ori în zi
8.	Ibuprofen Ibuprofenum	Drajeuri a câte 0,2 g	Peroral câte 0,2-0,4 g de 3-4 ori în zi după masă
9.	Acid mefenamic Acidum mefenamicum	Comprimate a câte 0,25 și 0,5 g	Peroral câte 1 comprimat de 3-4 ori în zi după masă
10.	Voltaren Voltarenum	Comprimate a câte 0,025 g	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi după masă
11.	Nimesulid Nimesulidum	Comprimate a câte 0,01 g; Granule a câte 0,01 g; Supozitoare a câte 0,02 g	Câte 0,01 g de 2 ori în zi după masă. Granulele se dizolvă în ½ pahar de apă.