

Farmacologia pentru toți



# **Antiinflamatoarele nesteroidiene și medicamentele asociate**

Volumul I

Chișinău 2020

Aprobat de Senatul Universității de Studii Politice și Economice Europene „Constantin Stere” (procesul-verbal nr. 7 din 1 iulie 2020).

Certificat de înregistrare a dreptului de autor: Seria 0, nr. 6615 din 08.07.2020.

Autor:

**Vadim GAVRILUȚA**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USPEE „Constantin Stere”

Recenzenți:

**Sergiu POPA**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, categorie superioară în medicină internă, reumatologie și nefrologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Nicolae BACINSCHI**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Vasile CAZACU**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Sponsori:

- Compania Farmaceutică Balkan Pharmaceuticals
- Centrul Medical de Tratament Complex și Reabilitare a Afecțiunilor Coloanei Vertebrale și Articulațiilor NEO-CLINICA

**Gavriluța, Vadim.**

Antiinflamatoarele nesteroidiene și medicamentele asociate: [în vol.] / Vadim Gavriluța. – Chișinău: S. n., 2020 (Tipogr. "Lexon-Prim") – (Farmacologia pentru toți, ISBN 978-9975-3435-4-1) – ISBN 978-9975-3435-2-7.

Vol. 1. – 2020. – 200 p.: fig., tab. – Aut. este indicat pe vs. f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 198-199 (22 tit.). – 1000 ex. – ISBN 978-9975-3435-3-4.

CZU 615.276(075)

G 26

Redactor: Lilia Toma

Redactor tehnic: Natalia Berebiuc

*Antiinflamatoarele nesteroidiene pot fi comparate cu ghețarii plutitori care străbat oceanul, la suprafață fiind vizibile doar efectele lor terapeutice, iar marea parte a efectelor adverse aflându-se ascunse sub apă.*

*Dacă veți manevra profesionist acest ghețar, veți evita catastrofa Titanicului.*

Vadim Gavriluța



# CUPRINS

	PREFAȚĂ	7
	LISTA ABREVIERILOR	8
I.	ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE	9
1.1.	Introducere	9
1.2.	Date istorice	10
1.3.	Caracteristici importante specifice pentru AINS	11
1.4.	Definiție	11
1.5.	Clasificarea AINS	11
1.6.	Farmacodinamia AINS	13
1.6.1.	Inflamația și manifestările ei fiziopatologice	14
1.6.2.	Mecanismele de acțiune și efectele farmacologice ale AINS	21
1.7.	Farmacocinetica AINS	32
1.7.1.	Absorbția	33
1.7.2.	Distribuția	34
1.7.3.	Metabolizarea	34
1.7.4.	Excreția	35
1.8.	Indicațiile de bază ale AINS	35
1.9.	Efectele adverse ale AINS	48
1.10.	Contraindicațiile AINS	58
1.11.	AINS și particularitățile de vârstă	59
1.12.	Particularitățile de prevenire a complicațiilor tratamentului cu AINS	60
1.13.	Tactica pentru selectarea AINS	65
1.14.	Interacțiunea AINS cu alte medicamente	76
1.15.	Farmacotoxicologia AINS	80
1.15.1.	Intoxicația cu salicilați (salicilismul)	80

1.15.2.	Sindromul Reye	86
1.15.3.	Intoxicația cu derivați ai acidului propionic (ibuprofen)	91
1.15.4.	Intoxicația cu paracetamol	94
1.16.	Particularitățile specifice ale AINS	100
1.17.	Algoritmul utilizării AINS	109
II.	CORECTOARELE METABOLISMULUI ȚESUTULUI CARTILAGINOS	111
2.1.	Caracteristica medicamentelor condroprotectoare	120
2.1.1.	Medicamentele cu conținut de sulfat de condroitină	122
2.1.2.	Medicamente cu conținut de glucozamină	131
2.1.3.	Medicamente cu conținut de acid hialuronic	137
2.1.4.	Medicamente condroprotectoare combinate	142
2.2.	Antiinflamatoare și condroprotectoare incluse în grupa SYSADOA	148
III.	MEDICAȚIA ASOCIATĂ LA TRATAMENTUL CU ANTIINFLAMATOARE	153
3.1.	Vitaminele eficiente în tratamentul complex al neuropatiilor	156
3.2.	Vitaminele eficiente în tratamentul complex al osteoartritelor	166
3.3.	Aspecte ale etapelor tratamentului osteoartritelor	181
IV.	PRINCIPII DE INFORMARE ȘI EDUCARE A PACIENȚILOR	183
4.1.	Regulile alimentației raționale și dietetice	192
4.2.	Informații referitoare la tratamentul medicamentos	195
	BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	198

# PREFĂȚĂ

**Farmacologia pentru toți** va fi o colecție de lucrări în care vor fi prezentate cât mai explicit și mai deplin informații despre proprietățile farmacologice ale celor mai utilizate grupe de medicamente, pentru a ajuta medicii, studenții mediciniști și pacienții, economisindu-le timpul de căutare a informației prin diferite surse și formându-le cunoștințele și abilitățile de bază în domeniul grupelor de medicamente și de principii active.

Ideea elaborării acestui manual a fost dictată de informația insuficientă prezentată în diverse manuale, de publicitatea haotică și uneori exagerată a medicamentelor, care creează mari confuzii în mințile celor care le studiază, le prescriu sau le utilizează. Este absolut necesar de a informa corect populația despre complicațiile care pot surveni în cazul utilizării inconștiente a medicamentelor, îndeosebi de a informa acel contingent de persoane care, nefiind specialiști în domeniu, utilizează și recomandă medicamentele fără a consulta un medic.

Datele prezente în lucrare sunt o revizuire a informației disponibile în literatura de specialitate și testările clinice din diverse țări, în special SUA, Rusia și țările europene.

Obiectivul acestei lucrări a fost de a selecta și a prezenta o informație cât mai completă despre medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și despre majoritatea medicamentelor utilizate în asociere. De asemenea, sunt prezentate aspecte de informare și educare a pacienților referitor la măsurile de corecție a activității persoanelor cu anumite afecțiuni, de ameliorare a regimului alimentar, precum și referitor la modul de utilizare a medicamentelor și la măsurile de profilaxie a efectelor adverse.

Lucrarea conține volumul necesar de informații privind mecanismele de acțiune, indicațiile și particularitățile de utilizare, principiile de selectare practică a medicamentelor, aprecierea eficacității și a inofensivității lor, efectele adverse și contraindicațiile medicamentelor. Mai conține informații despre particularitățile de asociere a medicamentelor date cu alte grupe de medicamente și despre unele aspecte ale farmacotoxicității unor principii active. Deci, este un volum de informații absolut necesar pentru toți cei care utilizează medicamentele în cauză.

Citește.

Gândește.

Decide.

## LISTA ABREVIERILOR

AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
ACE	Enzima de conversie a angiotensinei
ADP	Adenozin difosfat
AMPc	Adenozin monofosfat ciclic
ATP	Adenozin trifosfat
BHE	Bariera hematoencefalică
BRA II	Blocantele receptorilor de angiotensină II
COX	Ciclooxygenaza
COX-1	Ciclooxygenaza-1
COX-2	Ciclooxygenaza-2
COX-3	Ciclooxygenaza-3
CPI	Cardiopatia ischemică
FDA	Food Drug Administration
FEGDS	Fibroesofagogastroduodenoscopia
IL-1	Interleukina-1
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IPP	Inhibitorii pompei protonice
IRA	Insuficiența renală acută
LOX	Lipooxygenaza
LTA <sub>4</sub>	Leucotrien A <sub>4</sub>
LTB <sub>4</sub>	Leucotrien B <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub>	Leucotrien C <sub>4</sub>
LTE <sub>4</sub>	Leucotrien E <sub>4</sub>
LTD <sub>4</sub>	Leucotrien D <sub>4</sub>

NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor</i>
NADP	Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
NK1	Neurokinina-1
OTC	Fără prescripție medicală ( <i>over-the-counter</i> )
PAF	Factorul activator plachetar
PG	Prostaglandina
PGD2	Prostaglandina D2
PGE2	Prostaglandina E2
PGI2	Prostaglandina I2
PGF2α	Prostaglandina F2α
PGH2	Prostaglandina H2
RA	Artrita reumatoidă
RF	Factorul reumatoid
SNC	Sistemul nervos central
TXA2	Tromboxan A2
TNF	Factor de necroză tumorală ( <i>tumor necrosis factor</i> )
TNFα	Factor de necroză tumorală alfa ( <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
TNFβ	Factor de necroză tumorală beta ( <i>tumor necrosis factor beta</i> )
5-HETE	Acid 5-hydroxyeicosatetraenoic ( <i>5-hydroxyeicosatetraenoic acid</i> )

## Capitolul I.

# ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

### 1.1. INTRODUCERE

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt o grupă de medicamente dintre cele mai des utilizate de medici, deoarece ele:

- posedă un șir de efecte farmacologice comune: antiinflamator, analgezic, antipiretic;
- sunt prezentate sub diverse forme farmaceutice: comprimate și diverse forme pentru administrare orală, forme medicamentoase pentru administrare topică (unguente, geluri, spray-uri), supozitoare, precum și forme pentru administrare parenterală;
- sunt comode pentru utilizare;
- sunt financiar accesibile;
- majoritatea sunt eliberate fără prescripție medicală.

Din punct de vedere practic, este important de menționat că medicamentele aparținând aceleiași grupe și chiar fiind apropiate după structura chimică diferă atât în ceea ce privește puterea efectului și durata de acțiune, cât și după natura și frecvența reacțiilor adverse. În prezent, există un mare arsenal de AINS (peste 50 de substanțe active), iar în medicina practică sunt folosite mai mult de 1000 de medicamente cu denumiri comerciale pe baza acestora. Din aceste considerente, este foarte important de cunoscut particularitățile individuale ale fiecărei substanțe active în parte și de evitat utilizarea unei și aceleiași substanțe sub diverse denumiri comerciale, deoarece riscul de efecte adverse se dublează.

De asemenea, este important de memorat că, necătând la utilizarea lor largă, AINS sunt destul de periculoase din cauza efectelor adverse grave, uneori fatale, mai ales în cazul utilizării îndelungate.

Pentru a prescrie antiinflamatoare nesteroidiene, fiecare medic este obligat să cunoască absolut toate caracteristicile farmacologice ale substanțelor active, iar prescrierea lor trebuie să fie efectuată strict, luând în considerare particularitățile individuale ale pacientului (vârstă, sex, patologii asociate etc.).

În cazul utilizării îndelungate a antiinflamatoarelor nesteroidiene este importantă respectarea particularităților de utilizare cu scopul de a evita complicațiile tratamentului prescris, la fel este absolut necesară monitorizarea zilnică de către pacienți a simptomelor noi apărute cu scopul de a evita apariția complicațiilor tratamentului prescris.

Un factor important separat în prescrierea AINS este cunoașterea particularităților lor de utilizare în asociere cu medicamente din diverse grupe farmacologice, deoarece unele asocieri pot fi urmate de complicații foarte grave.

Numai un medic poate selecta și prescrie corect un medicament din grupa antiinflamatoarelor nesteroidiene.

## 1.2. DATE ISTORICE

Salicilatul este unul dintre cele mai vechi medicamente din practica medicală, adevărat de documentarea utilizării extractelor de plante relevante pentru tratarea durerii și inflamației, care a avut loc cel puțin 3500 de ani. Cu toate acestea, proprietățile sale farmacologice și mecanismele sale de acțiune nu sunt deplin înțelese.

Formele chimice pure au fost introduse în secolul al XIX-lea, dar până la sfârșitul secolului, salicilații au fost acetilați de chimiști pentru a produce aspirina, care a devenit cel mai utilizat și cel mai comercializat medicament din istorie. Mecanismul aspirinei este bine stabilit; grupa acetil modifică covalent o serină a situsului activ al enzimelor ciclooxigenazelor (COX), ceea ce o face să fie prototipul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).



- În 1827, din coaja de salcie a fost izolată o glicozidă – salicina.
- În 1838 a fost obținut acidul salicilic din salicină.
- În 1853 Charles Gerhardt a elaborat ciclul de sinteză a acidului acetilsalicilic.
- În 1869 a fost sintetizat acidul acetilsalicilic.
- În 1875 salicilatul de sodiu a fost propus pentru tratamentul reumatismului.
- În 1899 compania Bayer a produs acidul acetilsalicilic sub denumirea brevetată ASPIRIN®: a (de la acetil) + spir (de la genul de arbuști *Spiraea*) + in.

### 1.3. CARACTERISTICI IMPORTANTE SPECIFICE PENTRU AINS

1. AINS sunt cele mai utilizate medicamente.
2. AINS sunt medicamente cu efect simptomatic.
3. Majoritatea AINS posedă un triplu efect terapeutic: antiinflamator, analgezic, antipiretic.
4. Viteza apariției efectelor terapeutice ale AINS este diversă: efectele antipiretic și analgezic se dezvoltă în 0,5-2 ore, efectul antiinflamator – în 3-4 zile, desensibilizant – după 3 luni.
5. Acționează asupra oricărui proces inflamator, indiferent de origine și de particularitățile nozologice.
6. Cele mai frecvente reacții adverse sunt din partea tubului digestiv (ulcerogene).
7. Majoritatea AINS cresc riscul de complicații cardiovasculare (îndeosebi inhibitorii selectivi de COX-2). Persoanele care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (altele decât aspirina) se supun unui risc mai mare de atac de cord sau de accident vascular cerebral decât persoanele care nu iau aceste medicamente.
8. Nu există un AINS mai bun. Pentru fiecare pacient, este necesar să selectați individual medicamentul care va fi cel mai eficient și cel mai bine tolerat.

### 1.4. DEFINIȚIE

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt o grupă extinsă de medicamente de diversă structură chimică, cu proprietăți de bază antiinflamatoare, analgezice și antipiretice, destinate să atenueze sau să înlăture simptomele de inflamație, durere și febră.

Termenul „nesteroidiene” din denumire subliniază diferența AINS de glucocorticoizi, care de asemenea au efect antiinflamator, dar, fiind de origine steroidă, implică anumite efecte adverse specifice.

### 1.5. CLASIFICAREA ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE (AINS)

În literatura de specialitate actuală sunt prezentate diverse clasificări ale AINS, care facilitează înțelegerea apartenenței lor și orientează

medicii în selectarea medicamentelor pentru prescrierea lor corectă pacientului. Cel mai des întâlnită este clasificarea AINS după structura chimică (tab. 1). Ea cuprinde aproape toate denumirile substanțelor active și le-a repartizat după apartenența structurală. Clasificările ulterioare vor fi prezentate mai succint și vor fi alocate la compartimentele corespunzătoare (vezi mai departe). Aceste clasificări vor permite de a caracteriza substanțele active în parte, pentru a facilita selectarea medicamentului necesar.

Tabelul 1.

**Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene  
după structura chimică**

Clasa chimică		Substanțele active	Particularități
I	Salicilați	acid acetilsalicilic (aspirină); acetilsalicilat de lizină (aspisol); salicilat de sodiu; salicilat de colină; salicilamidă; diflunisal; salsalat; trisalicilat de colină/magneziu.	
II	Derivați ai acidului propionic	ibuprofen; dexibuprofen; naproxen; naproxen sodic; ketoprofen; dexketoprofen trometamol; flurbiprofen; fenoprofen; suprofen; fenbufen; acid tiaprofenic; oxaprozin potasic.	
III	Derivați ai acidului acetic	diclofenac sodic; aceclofenac; ketorolac trometamin; indometacină; acemetacină; etodolac; sulindac; tolmetină sodică.	

IV	Oxicami	meloxicam; piroxicam; tenoxicam; lornoxicam.	
V	Derivați ai acidului antranilic	acid mefenamic; acid tolfenamic; acid meclofenamic; acid niflumic; morniflumat; etofenamat.	
VI	Derivați ai pirazolonei și ai pirazolidinei	metamizol sodic; aminofenazonă (amidopirină); propifenazonă; azapropazonă; fenilbutazonă; oxifenbutazonă; clofezonă; kebuzonă.	Majoritatea din ele sunt excluse din utilizare din cauza accidentelor hematologice grave.
VII	Derivați din diverse clase chimice	nimesulidă; nabumeton; celecoxib; etoricoxib; rofecoxib; valdecoxib; parecoxib; lumiracoxib; benzidamină; proquazonă; licofelonă.	Majoritatea din ele sunt excluse din utilizare din cauza accidentelor cardiovasculare grave. Celecoxibul este unicul reprezentant înregistrat și aprobat pentru utilizare clinică în Statele Unite și în alte țări.
		paracetamol	Analgezic antipiretic cu proprietăți antiinflamatoare practic nule

## 1.6. FARMACODINAMIA ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

Pentru a înțelege clar mecanismele de acțiune ale AINS, este necesar de a cunoaște ce este un proces inflamator și ce modificări fiziopatologice apar la nivel de celule și țesuturi inflamate.

### 1.6.1. Inflamația și manifestările ei fiziopatologice

**Inflamația** (lat. *inflammatio*) este răspunsul biologic complex al organismului la acțiunea factorilor dăunători, care este orientat spre izolarea și eliminarea lor cu țesuturile neviabile din organism și restabilirea ulterioară morfologică și funcțională a țesutului lezat (în condiții favorabile) și care se manifestă prin simptome specifice regionale: roșeață, căldură, tumefacție, durere, lezarea funcției regiunii inflamate.

**Complicațiile nefavorabile ale unei inflamații pot fi:** abcedarea, formarea de fistule și cicatrici vulnerabile, progresia procesului și septicemia.

**Denumirea de inflamație** a organelor și/sau a țesuturilor se formează prin adăugarea la sfârșitul cuvântului a terminației *-ită* (traducere din latină a *-itis*), de ex.: miozită, artrită, tendinită, nevrită etc.

**Din punct de vedere clinic**, simptomele comune ale inflamației includ febra, reacția țesutului hematopoietic cu evoluția leucocitozei, creșterea ratei de sedimentare a hematiilor (VSH), metabolismul accelerat, reactivitatea imunologică modificată și intoxicația organismului.

**Cauza inflamației** poate fi orice factor care poate provoca leziuni tisulare: bacterii, virusuri, paraziți, frig, căldură, traume mecanice și/sau sportive, radiații ionizante și neionizante, energie electrică, substanțe chimice, substanțe endogene (acizi biliari, uree, amoniac, hipoxie tisulară, alterări genetice, dezechilibre nutriționale/metabolice, radicali toxici ai oxigenului, produși ne-/specificali rezultați din procesele necrotice sau din striviri tisulare etc.).

Ca rezultat al acțiunii factorilor nocivi (numiți flogogeni), apare răspunsul inflamator, caracterizat prin activarea și migrarea leucocitară, care implică următoarele modificări regionale:

- eliberarea de factori patogeni – metaboliți ai acidului arahidonic, din fosfolipide ca rezultat al activării fosfolipazei  $A_2$  în urma creșterii calciului intracelular;

- degranularea lizozomilor și eliberarea enzimelor lizozomale în spațiul interstițial (tisular) și, respectiv, activarea proceselor de ardere oxidativă;

- secreția citokinelor de macrofagele activate, respectiv mastocite, dar și de alte tipuri de leucocite, cu rol în amplificarea și controlul reacției inflamatorii;

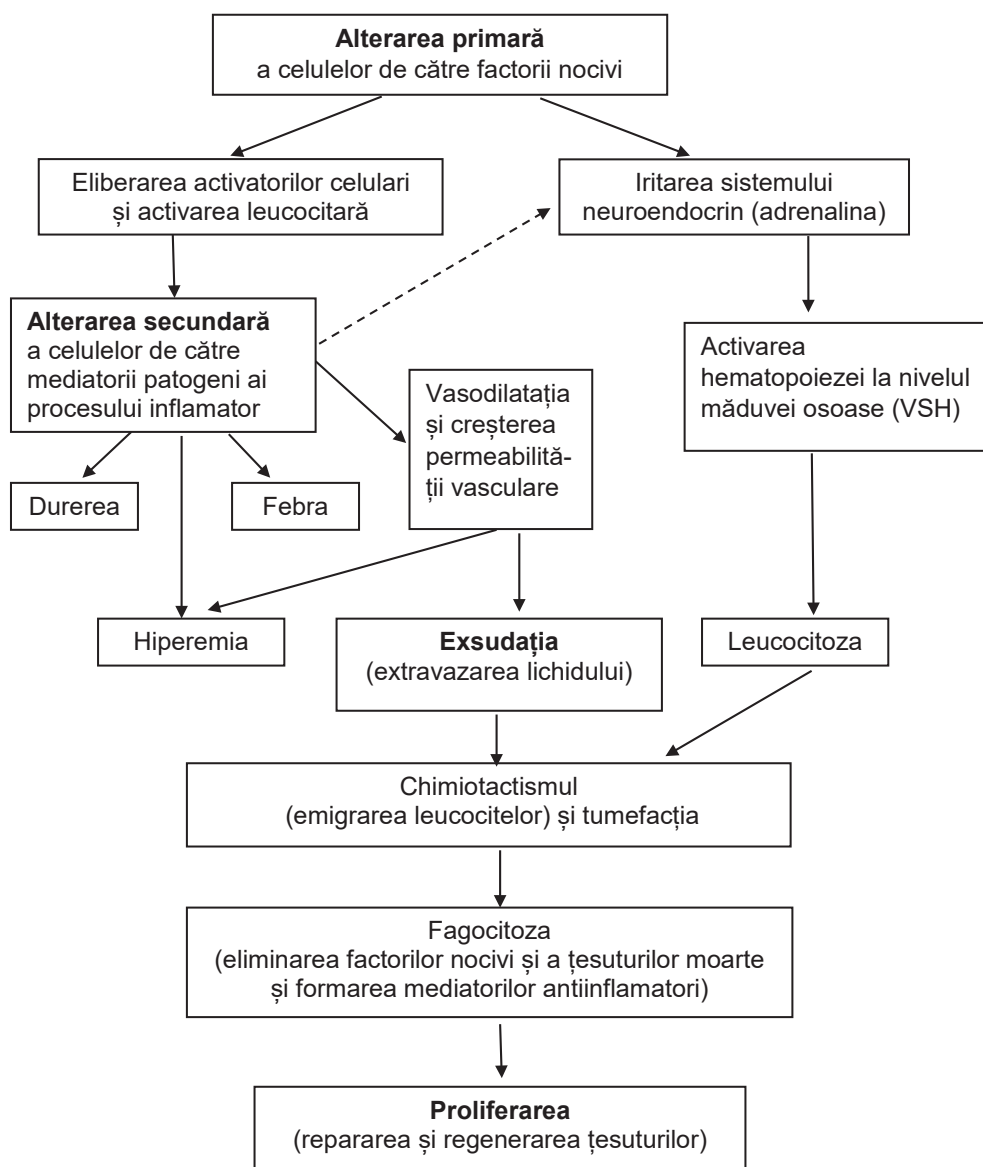
- modularea activității moleculelor de adeziune leucocitară, care determină ulterior adeziunea fermă a neutrofilelor activate la peretele endotelului vascular.

Rezultatul acestor acțiuni este fagocitoza factorilor nocivi (flogogeni) și eliminarea lor, după care sunt activate procesele de rezoluție a inflamației acute, care vizează următoarele mecanisme:

- conversia producerii de leucotriene proinflamatorii în lipoxine antiinflamatorii prin degradarea acidului arahidonic;
- eliberarea din macrofage de citokinele antiinflamatorii a factorului de creștere transformant-13 (TGF-13);
- inhibarea producerii factorului de necroză tumorală (TNF).

Schema 1.

### Reprezentarea schematică a modificărilor fiziopatologice la nivel de țesut inflamat



Majoritatea proceselor inflamatoare sunt caracterizate printr-o consecutivitate a proceselor patofiziologice corespunzătoare:

**1. Alterarea** – deteriorarea structurii celulelor, țesuturilor și organelor, însoțită de o încălcare a activității lor vitale.

Distrofie – o tulburare metabolică în țesuturi.

Eliberarea de mediatori.

**2. Exsudația** (lat. *exsudatum*) – extravazarea părții lichide (care conține proteine) din sânge prin peretele vascular în țesutul inflammat.

Chimiotactismul – emigrarea leucocitelor din sânge prin pereții vaselor mici în țesuturi sau cavități seroase în timpul inflamației (prin diapedeză).

Fagocitoza – absorbția, digestia și neutralizarea microbilor, a celulelor deteriorate și a particulelor străine de către fagocite.

**3. Proliferarea** – o nouă creștere a celulelor prin reproducerea și divizarea lor pentru a substitui țesutul deteriorat. Este o parte integrantă a regenerării țesuturilor.

**Principali mediatorii** ai inflamației, în linii generale, contribuie la:

- activarea celulară (factorii macrofagali C5a, C5b, LTB<sub>4</sub>, citokinele, chemokinele, interleukina-1, TNF etc.), care contribuie la menținerea chemotaxiei;

- vasodilatația regională (prostaglandinele, oxidul nitric), care se manifestă prin hiperemie regională (**rubor**);

- creșterea permeabilității vasculare cu extravazarea lichidului (prostaglandinele, fracțiunile C3a și C5a, bradikinina, leucotrienele C4, D4, E4, PAF, substanța P) și migrarea celulară în regiunea inflamată (neutrofile, fagocite, monocite, limfocite etc.), ce contribuie la alterarea matricei extracelulare cu tumefierea regiunii inflamate (**tumor**);

- eliberarea de mediatori chimici (histamina, serotonina, bradikinina, enzimele lizozomale, prostaglandinele, specii reactive ale oxigenului), care contribuie la alterarea celulară și la sensibilizarea receptorilor durerii (**dolor**);

- activarea fosforilării oxidative și a glicolizei cu formarea compușilor macroergici și intensificarea metabolismului energetic regional [citokinele (IL-1, TNF), prostaglandinele], ce contribuie la menținerea procesului inflamator și apariția febrei (**calor**);

- activarea complexilor de distrugere celulară (enzime lizozomale provenite din neutrofile și macrofage activate, metaboliți ai oxigenului, oxid nitric) și dereglarea funcțiilor țesutului afectat (**functio laesa**).

În linii generale, după cum ati observat, cei mai importanți mediatorii implicați în apariția procesului inflamator sunt prostaglandinele, care sunt metaboliții principali ai acidului arahidonic.

**S-a dovedit că prostaglandinele au o activitate biologică diversă:**

a) sunt mediatori ai reacției inflamatorii: se acumulează în centrul inflamației și provoacă dilatarea vasculară locală, edemul, exsudarea, migrarea leucocitelor și alte efecte (în principal  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGI}_2$ );

b) sensibilizează receptorii nociceptivi la mediatorii durerii (histamina, bradikina) și stresul mecanic, cu scăderea pragului de sensibilitate al receptorilor;

c) cresc sensibilitatea centrelor hipotalamice de termoreglare la acțiunea pirogenelor endogene (interleukină-1 etc.), care se formează în organism sub influența microbilor, virușilor, toxinelor (în principal  $\text{PGE}_2$ );

g) joacă un rol fiziologic important în protejarea mucoasei tractului gastrointestinal (provoacă o secreție de mucus și de hidrocarbonați), contribuie la întreținerea fluxului sanguin în mucoasă, pentru a păstra integritatea granulocitelor și a păstra astfel integritatea structurală a mucoasei;

e) mențin funcția renală: provoacă vasodilatarea, mențin fluxul sanguin renal și viteza de filtrare glomerulară, cresc eliberarea reninei și excreția sodiului și a apei, participă la homeostazia ionilor de potasiu.

**Este foarte important** faptul că sinteza prostaglandinelor este asigurată de izoenzimele numite ciclooxigenaze (COX), care și sunt ținta de acțiune a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Ca rezultat al blocării ciclooxigenazelor de către AINS, are loc scăderea sintezei de prostaglandine (mediatori ai inflamației) și reducerea procesului inflamator (vezi schema metabolizării acidului arahidonic).

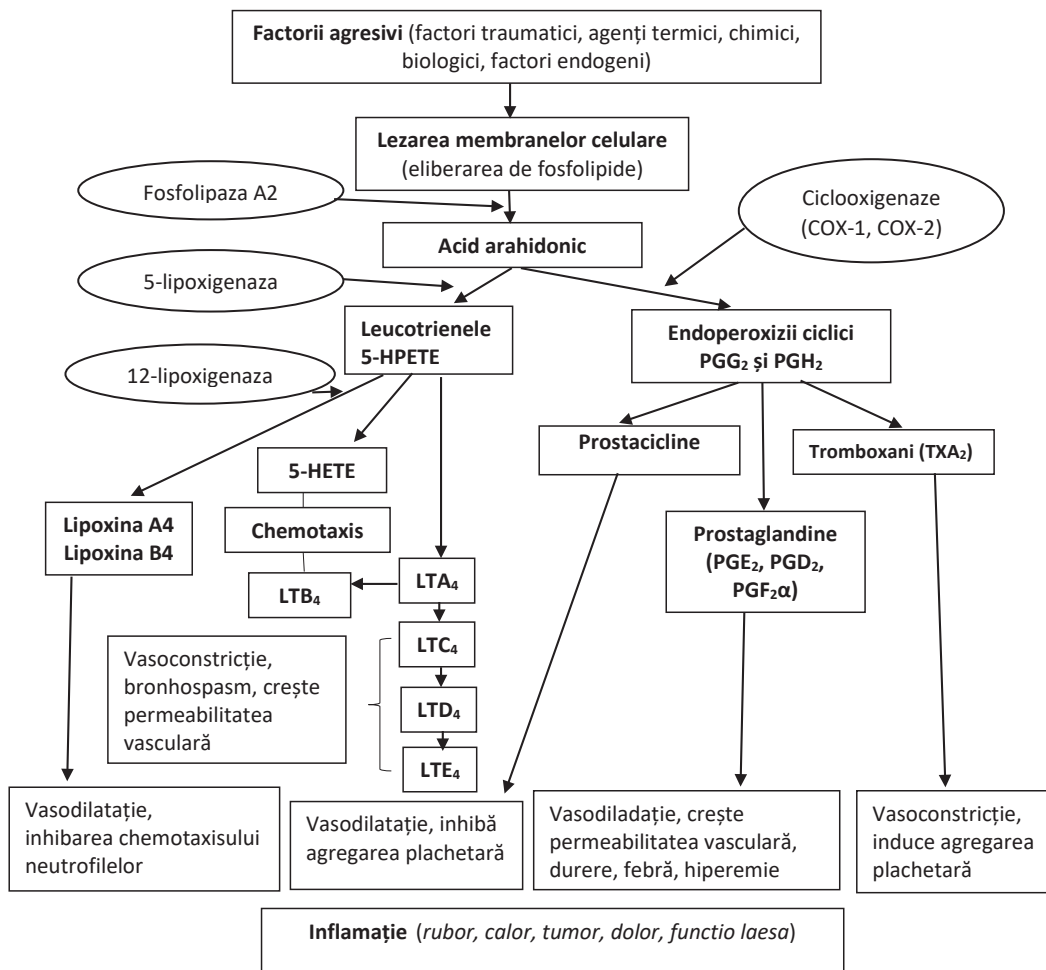
Acidul arahidonic este produsul eliberat în cazul lezării fosfolipidelor membranare și substratul necesar pentru sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor.

**Important!** Blocarea de către AINS a ciclooxigenazelor inhibă procesul de sinteză a prostaglandinelor, iar, ca rezultat, degradarea acidului arahidonic se produce în exces pe calea leucotrienică cu formarea în cantități mari a leucotrienelor bronhoconstrictoare și vasodilatatoare cu dezvoltarea edemului mucoasei bronșice și a bronhospasmului; aceasta fiind încă o complicație a unor AINS, manifestată prin accese de bronhospasm (mai specifică pentru inhibitorii selectivi de COX-1 și aspirină).

În ultimii ani s-a stabilit că există o varietate largă de ciclooxigenaze la ființele vii, dintre care cel puțin două izoenzime sunt prezente la om (COX-1 și COX-2) și COX-3 este prezentă la animalele de laborator, a cărei existență la om încă necesită dovezi, precum și necesită investigații suplimentare și probe privind mecanismul de acțiune al paracetamolului și metami-zolului prin inhibarea COX-3.

Schema 2.

### Metaboliții acidului arahidonic și importanța lor în apariția procesului inflamator



COX-1 este prezentă permanent în țesuturile organismului și controlează producția de prostaglandine care reglementează integritatea mucoasei gastrointestinale, funcția plachetară și fluxul sanguin renal.

COX-2 este puțin prezentă în condiții normale, dar este formată în exces sub acțiunea anumitor factori tisulari care declanșează răspunsul inflamator (citokine și altele).

La apariția procesului inflamator sunt implicate ambele izoenzime.

COX-3 este, de asemenea, implicată în sinteza prostaglandinelor și joacă un rol în dezvoltarea durerii și a febrei, dar, spre deosebire de COX-1 și COX-2, nu participă la dezvoltarea inflamației.

Tabelul 2.

## Localizarea preponderentă a izoenzimelor COX

Izoenzima	Localizarea	Efectele produse
COX-1	Mucoasa tubului digestiv	Sinteza PGI <sub>2</sub> și PGE <sub>2</sub> citoprotectoare secretoare de bicarbonați (HCO <sub>3</sub> ) și mucus protector. Diminuarea hipermotilității musculaturii și ameliorarea circulației sangvine la nivelul mucoasei tubului digestiv.
	Celulele interstițiale renale și endoteliul vaselor sangvine	Sinteza PGE <sub>2</sub> și PGI <sub>2</sub> și menținerea fluxului renal, crește excreția de Na și apă, crește eliberarea reninei, participă la homeostazia ionilor de potasiu.
	Trombocite	Producerea tromboxanului și agregarea plachetară
	Țesutul inflammat	Producerea de prostaglandine, prostaciline și tromboxani (mediatori ai inflamației)
COX-2	Țesutul inflammat	Producerea de prostaglandine, prostaciline și tromboxani
	Vase sangvine	Vasodilatare, inhibarea agregării plachetare
COX-3	SNC	Sinteza prostaglandinelor responsabile de apariția febrei și a durerii

**Important!** Se presupune că efectul antiinflamator al AINS se datorează inhibării COX-1 și COX-2, iar majoritatea reacțiilor nedorite apar prin blocarea COX-1 (la nivelul mucoasei tubului digestiv – diminuarea protecției mucoasei și apariția efectului ulcerogen; la nivelul rinichilor – diminuarea fluxului renal, retenția de apă și sodiu, risc de creștere a presiunii arteriale, retenție de potasiu cu creșterea riscului de aritmii cardiace etc.; la nivel de trombocite – diminuarea proceselor de agregare plachetară cu creșterea riscului de hemoragii de diversă localizare).

**Important!** Blocarea COX-2 de către AINS selective scade riscul apariției complicațiilor digestive, dar crește riscul apariției complicațiilor cardiovasculare prin apariția vasoconstricției (diminuarea cantității de PGI<sub>2</sub>), îndeosebi la nivelul vaselor coronariene, și prin dereglarea proceselor antiagregante ale endoteliului vascular, în consecință crește riscul de formare a trombilor intravasculari.

Tabelul 3.

**Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS)  
în funcție de sensibilitatea la izoenzimele COX**

<b>I.</b>	<b>AINS inhibitoare preferențial-selective de COX-1</b>
	Acid acetilsalicilic Indometacină Piroxicam Sulindac Flurbiprofen Naproxen Tolmetină Meclofenamat
<b>II.</b>	<b>AINS inhibitoare neselective de COX-1 și COX-2</b>
	Ibuprofen Suprofen Diclofenac Fenoprofen Diflunisal Salicilat de sodiu
<b>III.</b>	<b>AINS inhibitoare preferențial-selective de COX-2</b>
	Nimesulidă Meloxicam Etodolac Nabumetonă
<b>IV.</b>	<b>AINS inhibitoare selective de COX-2</b>
	Celecoxib Etoricoxib Rofecoxib Valdecoxib Parecoxib
<b>V.</b>	<b>Inhibitori de COX-3</b>
	Paracetamol
<b>VI.</b>	<b>Inhibitori de COX și LOX</b>
	Licofelonă Ketoprofen

Este o clasificare orientativă care ne permite să selectăm AINS. De exemplu, pentru pacienții cu risc de complicații din partea tubului digestiv se recomandă inhibitorii selectivi de COX-2, care mai puțin afectează COX-1; pentru pacienții cu risc de complicații cardiovasculare se recomandă de evitat inhibitorii selectivi de COX-2 și se prescrie naproxen, ca singurul preparat cu cel mai mic risc din partea sistemului cardiovascular.

## 1.6.2. Mecanismele de acțiune și efectele farmacologice ale AINS

Antiinflamatoarele nesteroidiene, la debutul elaborării lor, au fost stabilite ca medicamente cu acțiune triplă: antiinflamatoare, analgezică și antipiretică. Mai apoi spectrul lor de acțiune a început să se lărgescă. A fost descoperit efectul antiagregant al acidului acetilsalicilic, apoi efectul tocolitic, în cazul administrării îndelungate – efectul imunodepresiv, în cazul administrării în doze mari – efectul uricozuric. Odată cu apariția inhibitorilor selectivi de COX-2, sunt prezentate cercetări ale acțiunii lor antitumorale. Din punct de vedere clinic, este foarte important să cunoaștem ce efecte ale unui medicament sunt mai pronunțate, pentru a selecta AINS-ul în funcție de necesitate: un efect mai pronunțat analgezic sau antiinflamator ori un alt efect necesar.

### ➤ Mecanismul de acțiune antiinflamatoare al AINS

Elementul principal și general al mecanismului de acțiune al AINS este inhibarea ciclooxigenazelor (COX-1 și COX-2) din țesutul inflammat. Mecanismul de acțiune al AINS se datorează capacității lor de a se lega la situsurile active ale COX.

Ca rezultat, are loc inhibarea sintezei prostaglandinelor, a prostaciclinelor și a tromboxanilor (principalii mediatori ai inflamației). Diminuarea cantității de mediatori în regiunea inflamată scade permeabilitatea vasculară, prin urmare se diminuează extravazarea lichidului și migrarea celulelor, scade edemul și tumefacția regională. A fost stabilit că AINS suprimă în mod predominant faza de exsudare, mai slab acționează asupra fazei de proliferare (prin reducerea sintezei de colagen și sclerozarea țesuturilor) și practic nu influențează asupra fazei de alterare.

Alte acțiuni importante în dezvoltarea efectului antiinflamator sunt următoarele:

- AINS reduc formarea de bradikinină (baza acestui efect este capacitatea AINS de a exercita inhibarea nespecifică a interacțiunii kalikreinei cu kininogenul). Scăderea formării bradikininei conduce la inhibarea activării alfa-fosforilazei, ceea ce duce la o scădere a sintezei acidului arahidonic și, ca rezultat, la diminuarea efectelor produse de metabolizii lui. La fel de importantă este capacitatea AINS de a bloca interacțiunea bradikininei cu receptorii tisulari, ceea ce duce la restabilirea microcirculației afectate, la reducerea suprasolicitării capilarelor, la reducerea extravazării părții lichide și proteice din plasmă, la reducerea factorilor proinflamatori care afectează indirect dezvoltarea altor faze ale procesului inflamator. Deoarece sistemul kalikrein-kinină joacă cel mai important rol în dezvoltarea reacțiilor

inflamatorii acute, cea mai mare eficacitate a AINS este observată în stadiile incipiente ale inflamației în prezența unei componente exsudative pronunțate;

- o anumită valoare în mecanismul de acțiune antiinflamatoare al AINS are procesul de inhibare a eliberării histaminei și a serotoninei, care se manifestă prin blocarea reacțiilor tisulare la aceste amine biogene;
- AINS au efect membranostabilizator. Prin legarea la proteina G, ele afectează transmiterea semnalelor membranare, inhibă transportul anionilor, afectează procesele biologice dependente de mobilitatea lipidelor membranare. Efectul membranostabilizator AINS îl realizează prin creșterea microviscozității membranei;
- penetrând prin membrana citoplasmatică în celulă, AINS influențează, de asemenea, starea funcțională a membranelor organelor celulare, în special a lizozomilor, și inhibă efectul proinflamator al hidrolazelor lizozomale;
- unul dintre mecanismele de deteriorare a membranelor celulare este provocat de radicalii liberi. Prin urmare, inhibarea peroxidării lipidelor de către AINS poate fi considerată o manifestare a acțiunii lor antiinflamatorii. Trebuie avut în vedere faptul că metabolismul acidului arahidonic este una dintre principalele surse de generare a radicalilor liberi. AINS, funcționând drept capcane pentru radicalii liberi, deschid posibilitatea unei noi abordări în prevenirea și tratarea leziunilor tisulare cauzate de aceștia;
- scăderea formării ATP de către AINS reduce alimentarea cu energie a reacției inflamatorii;
- mai puțin studiată este influența AINS asupra elementelor celulare în stadiul tardiv al inflamației – asupra celulelor mononucleare. Unele AINS reduc migrarea monocitelor care produc radicali liberi;
- AINS inhibă producția de factori reumatoizi la pacienții cu poliartrită reumatoidă;
- există o presupunere privind eliberarea de către AINS a substanțelor naturale antiinflamatorii din complex cu proteinele plasmatică, explicată prin capacitatea acestor medicamente de a deplasa lizina din asocierea cu albumina.

Cele mai recente studii aduc dovezi că AINS inhibă nu numai metabolismul ciclooxigenazei, dar influențează în mod activ sinteza PG asociată cu mobilizarea calciului în mușchii netezi. Astfel, fenilbutazona inhibă conversia endoperoxizilor ciclici în prostaglandinele E<sub>2</sub> și F<sub>2α</sub>. În afară de aceasta, fenamataii pot bloca și receptorii prostaglandinelor în țesuturi.

În ceea ce privește activitatea antiinflamatorie, toate AINS sunt inferioare glucocorticoizilor, care inhibă enzima fosfolipaza A<sub>2</sub> și inhibă formarea atât a prostaglandinelor, cât și a leucotrienelor, care sunt de asemenea mediatori importanți ai inflamației.

Intensitatea proprietăților antiinflamatorii ale AINS corelează cu gradul de inhibare a COX. Reieșind din acestea, savanții au clasat preparatele AINS după intensitatea efectului lor antiinflamator și le-au așezat de la cele mai puternice ca acțiune în ordine decrescândă:

### Clasarea AINS după intensitatea efectului antiinflamator

max.	↓	indometacină
		flurbiprofen
		diclofenac
		acid mefenamic
		piroxicam
		ketoprofen
		acid flufenamic
		naproxen
		fenilbutazonă
		ibuprofen
		metamizol
min.	↓	acid acetilsalicilic

**Important:** din punct de vedere practic, este foarte important de menționat că efectul antiinflamator al AINS se instalează după 3-4 zile de tratament, deci este necesar de explicat pacienților importanța respectării duratei de utilizare a AINS.

#### ➤ Mecanismul de acțiune analgezică al AINS

Efectul analgezic al AINS este mai pronunțat pentru durerile de intensitate slabă și medie, mai ales de origine inflamatorie, care sunt localizate în mușchi, articulații, tendoane, trunchiuri nervoase, precum și pentru durerile de cap sau de dinți. În caz de dureri viscerale severe asociate cu traumatisme, intervenții chirurgicale, tumori, cele mai multe AINS sunt mai puțin eficiente și au un efect analgezic inferior celui al analgezicelor opioide. Însă avantajul AINS față de analgezicele opioide este că ele nu inhibă centrul respirator, nu provoacă euforie și dependență, iar pentru colici este de asemenea important că AINS nu au efect spasmogen.

Mecanismul acțiunii analgezice a AINS constă din mai multe componente (periferice și centrale), fiecare dintre acestea poate avea o semnificație independentă:

- Unele prostaglandine (E2 și F2 $\alpha$ ) pot crește sensibilitatea receptorilor durerii (nociceptori) la stimulii fizici și chimici, de exemplu la acțiunea bradikininei, care, la rândul său, promovează eliberarea PG din țesuturi. Astfel, are loc amplificarea reciprocă a acțiunii algogene. AINS blochează sinteza PGE2 și PGF2 $\alpha$  și, în combinație cu acțiunea directă antibradikininică, împiedică manifestarea efectului algogen (durerii).
- AINS stabilizează membranele celulare și diminuează eliberarea de mediatori chimici alcoeni, cum ar fi, de exemplu, histamina, serotonina, enzimele lizozomale etc.
- Un alt component al acțiunii analgezice al ANIS este cauzat de diminuarea fazei de exsudație și a migrării celulare, ceea ce contribuie la scăderea presiunii asupra receptorilor durerii în regiunea inflamată.
- O anumită importanță se acordă influenței AINS asupra centrilor thalamici de analiză a durerii (blocarea locală a PGE2, a PGF2 $\alpha$  în sistemul nervos central), ceea ce duce la inhibarea sesizării impulsurilor dureroase la nivel de cortex. Cel mai bine este studiat efectul analgezic central al ketoprofenului, generat de:
  - capacitatea de a penetra rapid prin bariera hematoencefalică (BHE) datorită solubilității sale lipidice excepționale;
  - capacitatea de a avea un efect central la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării prin inhibarea depolarizării neuronilor;
  - capacitatea de a bloca selectiv receptorii NMDA prin suprimarea depolarizării canalelor ionice, exercitând astfel un efect direct și rapid asupra transmiterii durerii;
  - capacitatea de a afecta proteina G heterotrimerică prin schimbarea configurației subunității alfa prin înlocuirea ei competitivă în zonele de acțiune. Proteina G, localizată în membrana neuronală postsinaptică, este legată de diferiți receptori, cum ar fi receptorii neurokininici (NK1, NK2, NK3) și receptorii acidului glutamic, care facilitează trecerea semnalelor durerii aferente prin membrană;
  - capacitatea de a controla nivelul anumitor neurotransmițători, cum ar fi serotonina (prin efecte asupra proteinei G și a precursorului de serotonină 5-hidroxitriptamină), pentru a reduce producerea substanței P (mediatorul sinaptic al durerii).
- În ultimii ani au fost înaintate noi ipoteze, conform cărora efectul analgezic al AINS poate fi explicat parțial prin efectul stimulator al acestora asupra producerii peptidelor endogene cu efecte analgezice (cum ar fi endorfinele).

Încercările de a clasifica AINS în funcție de intensitatea efectului analgezic s-au desfășurat o lungă perioadă de timp. Dat fiind că efectele multor medicamente sunt dependente de doză și că nu există încă un singur standard pentru o posibilă evaluare a eficacității lor în diferite condiții clinice, actualmente nu există o asemenea clasificare amplă. Una dintre modalitățile posibile de a rezolva aceasta este de a suma datele diferitelor publicații care au legătură indirectă între ele pentru unul și același medicament. Ca rezultat al acestui studiu, a fost dedusă o caracteristică comparativă a efectului analgezic al AINS utilizate cel mai frecvent în clinică.

### Clasarea AINS în funcție de intensitatea efectului analgezic

max.	↓	ketorolac 30 mg
		ketoprofen 25 mg
		dexketoprofen 25 mg
		ibuprofen 400 mg
		flurbiprofen 50 mg
		diclofenac 50 mg
		indometacină 50 mg
		piroxicam 20 mg
		paracetamol 650 mg
		fenoprofen 200 mg
		naproxen 250 mg
		etodolac 200 mg
		acid acetilsalicilic 650 mg
		acid mefenamic 500 mg
min.	↓	nabumetonă 1000 mg

Pe baza datelor de mai sus, se observă că acțiunea analgezică este mai mare la derivații acidului propionic: ketoprofen, dexketoprofen, ibuprofen, flurbiprofen. Cel mai puternic efect analgezic este manifestat de ketorolac. S-a stabilit că 30 mg de ketorolac administrate intramuscular sunt echivalente cu 12 mg de morfină.

#### ➤ Mecanismul de acțiune antipiretică al AINS

Este foarte important de menționat că febra este o reacție nespecifică de apărare a organismului la acțiunea factorilor nocivi (pirogeni), care se manifestă prin creșterea temperaturii corpului datorită funcționării centrilor termoreglatori la un nivel superior celui normal fiziologic (dar cu păstrarea echilibrului dintre termogeneză și termoliză). În opinia, care bântuie în rândul pacienților, că febra este unul dintre elementele cheie ale bolii și trebuie tratată nemilos nu este în întregime adevărată. Pentru că febra este un instrument util în combaterea infecțiilor organismului.

Studiile recente au aratat că febra contribuie la încetinirea creșterii sau chiar la distrugerea virușilor și a bacteriilor dăunătoare (termofile), care au nevoie de o gamă optimă de temperatură pentru a se dezvolta. Temperatura ridicată stimulează producția și sporește efectele interferonului, o proteină celulară care inhibă reproducerea virușilor. Acest lucru permite leucocitelor și anticorpilor să ucidă virușii și bacteriile cât mai repede.

Temperatura corpului este controlată de nucleul preoptic al hipotalamusului, care este un fel de termostat al corpului. În reacțiile hipertermice punctul de declanșare a lor sunt substanțele pirogene: exogene (bacterii, viruși, toxine, alergeni, medicamente), sau endogene, procese patologice în interiorul corpului - tumori canceroase, produse de distrugere a țesuturilor etc. Acești pirogeni declanșează reacțiile celulare de sinteză a mediatorilor endogeni ai febrei (IL-1alfa, sau IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, TNF-beta, interferoni). Totuși, rolul principal de inițiere a patogenezei febrei îl joacă interleukina-1 (IL-1). Interleukina 1 (IL-1) ajunge în regiunea preoptică a părții anterioare a hipotalamusului și interacționează cu receptorii neuronilor din centrul de termoreglare. Ca rezultat, se activează ciclooxigenaza (COX), care conduce la o creștere a sintezei prostaglandinei E1. Prostaglandinele, ca inhibitoare ale fosfodiesterazei, provoacă acumularea de AMPc în celulele sensibile la căldură, ceea ce contribuie la creșterea fluxului de Ca intracelular, apar modificări în raportul Na/K și se produce reorganizarea activității centrelor de termogeneză și termoliză, care conduce la activarea proceselor biochimice ce contribuie la intensificarea termogenezei, pe de o parte, și, pe de altă parte, la vasoconstricția periferică și la scăderea termolizei, care în linii generale contribuie la instalarea febrei.

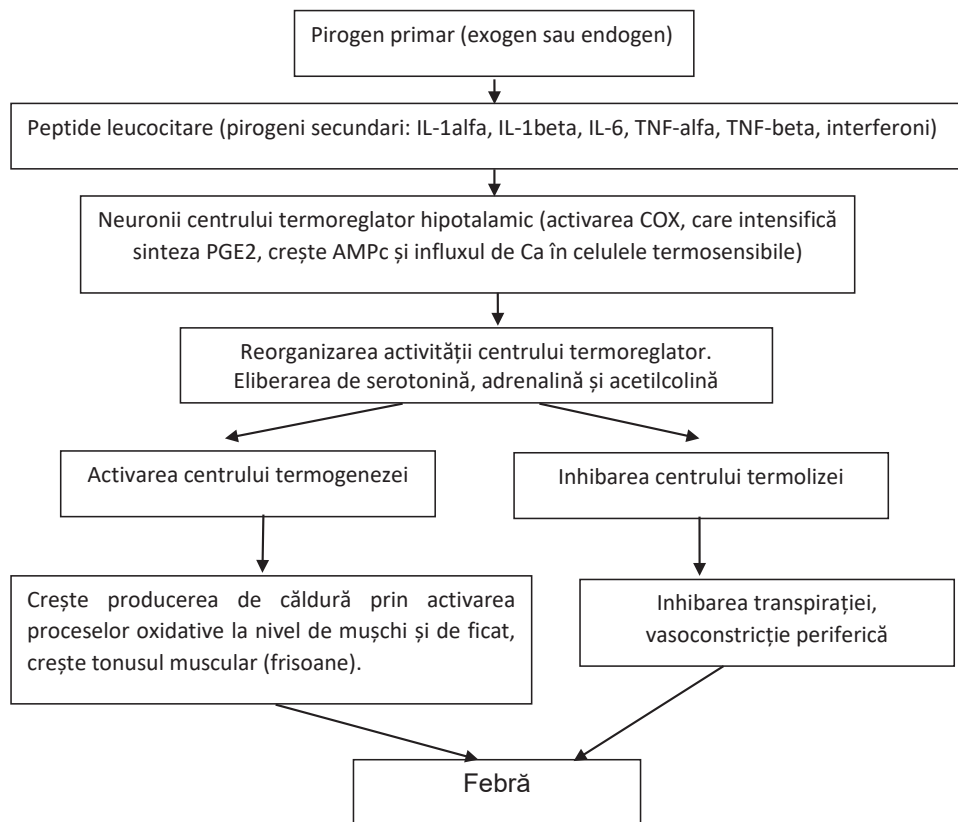
Se disting următoarele stări de febră:

- o ușoară creștere a temperaturii – sub 38 °C;
- temperatură nesemnificativă – de la 38 la 38,5 °C;
- temperatură moderată – de la 38,5 la 39,5 °C;
- temperatură semnificativă – de la 39,5 la 40,5 °C;
- temperatură ridicată – de la 40,5 la 41 °C;
- temperatură excesivă – peste 41 °C.

Medicina contemporană recomandă de micșorat febra de la nivelul ei moderat (38,5 °C) și mai sus; nivelurile mai joase ale febrei nu se recomandă de micșorat.

Mecanismul de acțiune antipiretică al antiinflamatoarelor nesteroidiene constă în blocarea ciclooxigenazelor (COX) la nivelul hipotalamusului, ca rezultat se inhibă producerea de prostaglandine E1 și E2. Ca urmare, este redus efectul lor asupra AMPc și se blochează întreaga cascadă de reacții descrise mai sus.

Schema 3.

**Mecanismul dezvoltării febrei**

Efectul inhibitor al AINS asupra termoreglării este de asemenea exprimat într-o scădere a eliberării serotoninei, adrenalinei și acetilcolinei de către celulele hipotalamusului. Efectul antipiretic al AINS poate fi explicat parțial și prin efectul lor inhibitor asupra sintezei în fagocite, monocite și reticulocite ale pirogenelor endogene.

**Este important de menționat** că efectul antipiretic al AINS se manifestă doar în condiții de febră. Ele nu afectează temperatura normală (nu o scad mai jos de nivelurile normei), de aceea sunt numite antipiretice, și nu hipotermizante.

De asemenea, este important de menționat că în ultimii ani a crescut numărul intoxicațiilor cu AINS utilizate în calitate de antipiretice. Din aceste considerente, este **foarte important de reținut** că AINS sunt medicamente cu risc mare de complicații și că la alegerea medicamentelor, în special pentru copii, este deosebit de important ca medicii să se concentreze asupra medicamentelor cu cel mai mic risc de reacții adverse severe. Acest lucru este valabil mai ales pentru că majoritatea copiilor cu boli virale acute sunt tratați la

domiciliu, iar părinții administrează adesea antipiretice pe cont propriu înainte ca doctorul să sosească. În același timp, există o diferență semnificativă între medicamentele care pot fi folosite de părinți înainte de sosirea medicului pediatru și cele care trebuie administrate sub supravegherea unui medic.

**Cel mai frecvent, în calitate de antipiretice sunt recomandate:**

- paracetamol, **indiferent de vârstă**; paracetamolul poate fi asociat cu alte AINS, deoarece nu potențează efectul iritant asupra mucoasei tubului digestiv;
- **pentru copii mici**: paracetamol;
- **pentru copii peste 6 ani**: paracetamol sau ibuprofen (forme farmaceutice pediatrice), sau uneori combinația lor, nimesolidă (**sub controlul strict al medicului**; forme farmaceutice pediatrice);
- **pentru adulți**: acid acetilsalicilic, metamizol, paracetamol, ibuprofen, nimesolidă.

**Important:** în calitate de antipiretice, AINS sunt recomandate pentru un timp cât mai limitat de utilizare (3 zile, fără supravegherea unui medic), depășirea acestor limite de timp se asociază cu complicații medicamentoase grave, uneori fatale (de exemplu encefalopatie hepatică, provocată de paracetamol).

➤ **Mecanismul de acțiune antiagregantă al AINS**

Trombocitele sunt celule plate sanguine fără nucleu, de formă rotundă neregulată, care circulă în sânge de la 5 până la 11 zile și apoi sunt distruse de ficat sau splină. Capacitatea ridicată de agregare a trombocitelor se observă într-o serie de boli: insuficiența cardiacă, boala ischemică a cordului, ateroscleroza vasculară, angiopatia diabetică etc. (mai precis în patologiiile ce se caracterizează prin dereglarea funcțiilor endoteliului vascular sau prin încetinirea vitezei de circulație a sângelui).

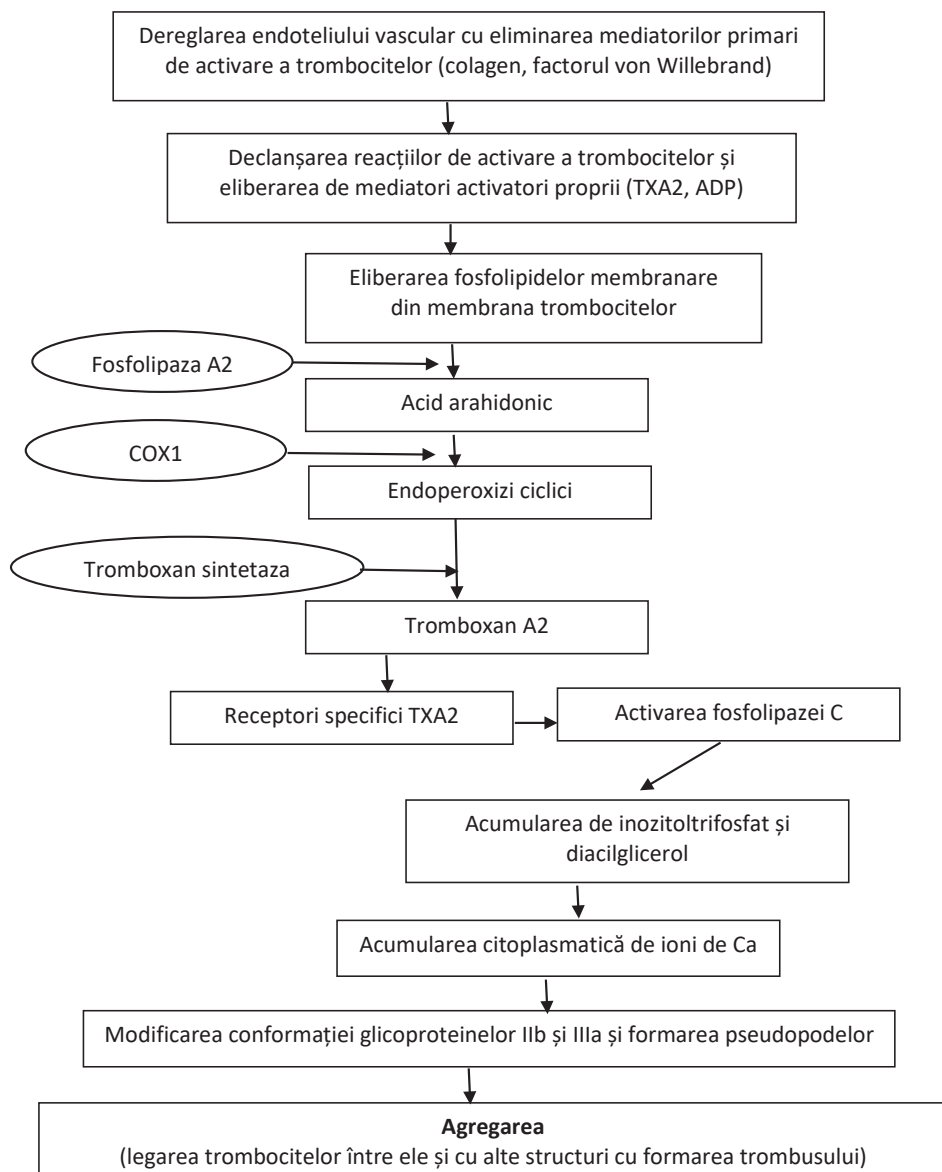
În procesul de agregare, inițial are loc o dereglare a proceselor antiagregante ale endoteliului vascular (mai des ca rezultat al unei disfuncții patologice a lui) ce contribuie la eliminarea unor factori de activare a trombocitelor care implică un lanț de reacții biochimice în citoplasma trombocitelor, cu formarea filamentelor de aderare a lor. Cu ajutorul acestor filamente, trombocitele se fixează la endoteliul dereglat (adeziunea trombocitară), se leaga între ele și/sau cu alte structuri (colagen, alte trombocite etc.). Ca rezultat, are loc formarea trombusului. Principalul mediator al activării trombocitelor este tromboxanul A2 (TXA2), care, la rândul său, este și un vasoconstrictor puternic. Substratul de sinteză al tromboxanului sunt endoperoxizii ciclici formați de către COX-1 din acidul arahidonic.

Deci, în cazul adeziunii are loc eliberarea fosfolipidelor din membranele trombocitelor. Fosfolipidele membranare sunt descompuse în acid arahidonic de către fosfolipaza A2, iar acidul arahidonic este scindat în endoperoxizi de către COX-1. Ulterior, sub acțiunea tromboxan sintetatei din endoperoxizi

are loc formarea TXA<sub>2</sub>. Tromboxanul A<sub>2</sub> este eliberat în plasma sanguină, unde se leagă de receptorii specifici de pe membranele trombocitelor și contribuie la declanșarea reacțiilor biochimice manifestate prin acumulare de ioni de calciu intracelular și formarea filamentelor de glicoproteine IIb și IIIa, care și sunt pseudopodele cu care trombocitele se leagă de endoteliul lezat sau între ele și/sau cu alte structuri care participă la formarea trombusului.

Schema 4.

### Mecanismul general al activării trombocitelor



În cazul funcționării normale a endoteliului, procesul de activare și aderență a trombocitelor este stopat de prostaciclina din endoteliocele vasculare. Ele sunt sintetizate din endoperoxizii formați de COX-1 endotelial. Prostaciclina endotelială este sistemul antiagregant opus celui trombocitar (agregant), precum și vasodilatatoare puternice. La nivel de membrană trombocitară, prostaciclina interacționează cu receptorii specifici și contribuie la activarea adenilat ciclazei. Adenilat ciclaza contribuie la formarea din ATP a AMPc, iar AMPc scade cantitatea de ioni de calciu citoplasmatic, respectiv nu este calciu – nu este activat trombocitul.

Mecanismul acțiunii antiagregante al AINS constă în blocarea COX-1 la nivel de membrană trombocitară și dereglarea procesului de formare a tromboxanului (mediatorul activării trombocitelor).

**Este important că:** în cazul utilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene ca agenți antiagreganți, trebuie de avut în vedere faptul că diverse AINS pot avea efecte diferite asupra agregării trombocitelor din cauza diferențelor de inhibare (reversibilă sau ireversibilă) a COX-1 de pe membrana trombocitelor. Majoritatea AINS inhibă reversibil COX-1 la nivelul membranei trombocitelor și numai derivații salicilați (acidul acetilsalicilic) inhibă ireversibil COX-1. Din punct de vedere clinic, este important de luat în considerare efectul antiagregant al AINS în cazul asocierii lor cu alte medicamente cu efect similar.

Se cunoaște că, după o singură doză de acid acetilsalicilic, este observată o scădere semnificativă clinic a agregării plachetare timp de 48 de ore sau mai mult. Acest lucru se explică prin faptul că acidul acetilsalicilic inhibă ireversibil COX-1 prin acetilarea acesteia pe toată perioada de viață a trombocitelor, care, spre deosebire de endoteliocele, fiind celule lipsite de nucleu, nu au capacitatea de a sintetiza proteine, inclusiv de a sintetiza noi enzime COX-1. Astfel, sinteza tromboxanului A<sub>2</sub> este restabilită numai după apariția de noi populații de trombocite din măduva osoasă (durata de viață a trombocitelor este în medie de 7 zile), în timp ce nivelul inițial al prostaciclina este restabilit de sinteza de noi porțiuni de COX la nivel de endoteliocele vasculare.

Ca rezultat, acidul acetilsalicilic scade cantitatea de tromboxan A<sub>2</sub> la nivel de trombocite și afectează slab acțiunea antiagregantă la nivel de endotelium vascular, care se restabilește prin sinteza de noi enzime COX și ulterior a prostaciclina endoteliale, ceea ce duce la o scădere a agregării plachetare și a inhibării formării trombusului.

**Este important de menționat** că intensitatea efectului antiagregant al acidului acetilsalicilic depinde de doza utilizată. Efectul antiagregant este cel mai intens în limitele de doze de la 50 mg până la 350 mg, iar micșorarea sau majorarea dozelor de acid acetilsalicilic în afara limitelor stabilite

contribuie la diminuarea efectului antiagregant. Acest fapt se lămurește prin aceea că dozele date asigură o blocare maximă a COX la nivel de trombocite și minimă a COX la nivel de endoteliocite vasculare. Dozele mari de acid acetilsalicilic inhibă „dur” și neselectiv sinteza și a tromboxanului A<sub>2</sub>, și a prostaciclinei și, în același timp, crește fibrinoliza și se reduce sinteza fibrinogenului și a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K în ficat. Ca rezultat, crește riscul apariției hemoragiilor.

### **Alte acțiuni și efecte farmacologice ale AINS**

#### **➤ Acțiunea imunosupresivă a AINS**

Efectele imunosupresive ale AINS nu sunt pe deplin înțelese și sunt departe de a fi complet elucidate. Acțiunea imunosupresivă a AINS se manifestă în cazul administrării lor îndelungate și este asociată cu blocarea proliferării celulelor T și cu producția de citokine, cum ar fi interleukina-2, interferonul gamma și factorul de necroză tumorală alfa.

În tratamentul artritei reumatoide (RA), AINS pot scădea și producția factorului reumatoid (RF). Această capacitate este legată de o pierdere a inhibării normale a celulelor T supresive, exercitată de PG. AINS au un efect imunosupresiv mult mai slab decât cel al glucocorticoizilor, dar sunt mult mai periculoase în cazul tratamentului îndelungat. Deși sunt contraindicații pentru utilizarea asociată a acestor grupe de medicamente (AINS și glucocorticoizi), actualmente sunt efectuate cercetări de utilizare a combinației dexametazonă + naproxen în tratamentul artritei reumatoide. Se presupune că utilizarea naproxenului, ca un AINS cu efecte minime ulcerigene, va contribui la micșorarea dozei de dexametazonă și, respectiv, la minimalizarea complicațiilor tratamentului cu glucocorticoizi.

Alte studii au demonstrat că medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene utilizate pe scară largă inhibă producția de anticorpi în celulele umane, reduc sinteza de IgG și IgM. De asemenea, a fost stabilit că ibuprofenul ar putea afecta viabilitatea, proliferarea și/sau diferențierea celulelor B.

Mecanismele acțiunilor date ale AINS pot fi explicate prin acțiunea lor inhibitoare asupra ciclooxigenazelor. Prostaglandinele derivate de la COX, cum ar fi PGE<sub>2</sub>, modifică producția de citokine prin promovarea sintezei citokinelor de tip 2 (IL-4, IL-5 și IL-10) și inhibă producția de citokine de tip 1 (IFN- $\gamma$  și IL-12). Citokinele de tip 2 sunt implicate în răspunsurile imune umorale (sinteza anticorpilor), în timp ce citokinele de tip 1 sunt mai implicate în imunitatea celulară. Astfel, pe lângă faptul că afectează proliferarea limfocitelor B, AINS ar putea să influențeze producția de citokine și, în final, sinteza anticorpilor.

**Important:** acțiunea imunosupresivă a AINS nu este pe larg utilizată în practica medicală din cauza intensității slabe a efectului. În prezent, acest efect este un avantaj în tratamentul de durată al artritei reumatoide.

Dar este important de memorizat că AINS, din cauza acestei acțiuni, sunt contraindicate la pacienții aflați în primele zile după vaccinări. Vaccinările, concepute pentru a genera un răspuns imun, depind în mare măsură de funcțiile limfocitelor B.

#### ➤ **Acțiunea desensibilizantă a AINS**

Acțiunea desensibilizantă a AINS se dezvoltă foarte lent. Pentru a obține această acțiune, trebuie de prescris medicamentele timp de 2-6 luni și mai mult. Mecanismul efectului de desensibilizare de asemenea este legat de blocarea COX în focarul inflamației și în leucocite. Blocarea enzimei are ca rezultat formarea redusă a PGE2 cu reducerea efectului stimulator asupra chemotaxisului în centrul inflamației al monocitelor, limfocitelor T, eozinofilelor și leucocitelor polimorfonucleare. De asemenea, s-a constatat că PGE2 este implicată în prepararea limfocitelor pentru divizare, iar blocarea sintezei sale încalcă procesul de diviziune a limfocitelor și transformarea acestora.

Astfel, AINS afectează evoluția bolilor în patogeneza cărora au loc reacții alergice de tip lent (reumatism, artrită reumatoidă etc.).

#### ➤ **Profilaxia cancerului de colon**

În ultimii ani, în mai multe rapoarte științifice a fost expus faptul că acidul acetilsalicilic și alte AINS inhibă carcinogeneza colonului. Aceste rezultate au declanșat o serie de studii, care au arătat că atât nivelul de PGE2, cât și cel de COX-2 cresc în cancerul de colon uman. S-a presupus că efectele antineoplazice ale AINS depind de inhibarea activității COX și a sintezei PG. Cu toate acestea, s-a demonstrat că AINS produc unele efecte clinice și experimentale chimiopreventive de cancer prin mecanisme care sunt independente de inhibarea COX.

## 1.7. FARMACOCINETICA ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

Fiecare medicament are propriile proprietăți farmacocinetice și, din aceste considerente, în compartimentul dat vor fi elucidate numai trăsăturile generale importante ale grupei în întregime.

Înainte de a prescrie un AINS, medicul trebuie să fie bine familiarizat cu proprietățile lui fizico-chimice, inclusiv gradul de liposolubilitate, gradul de concentrare în lichidul sinovial, caracterul formei farmaceutice (comprimat sau formă incapsulată), deoarece fiecare dintre aceste proprietăți poate fi semnificativă clinic și poate influența esențial farmacocinetica lui. De ase-

menea, este necesară cunoașterea mai multor factori care pot influența proprietățile farmacocinetice ale medicamentului (îndeosebi asocierea cu alimente sau cu alte medicamente).

În ultimii ani, un interes deosebit se acordă izomerilor substanțelor active medicamentoase. Izomerii optici dextrogiri sunt numiți pozitivi. Aceștia sunt indicați printr-un semn „+” în fața formulei. Izomerii levogiri sunt numiți negativi, formula chimică în acest caz este marcată cu un semn „-”. Un amestec de cantități egale de izomeri rotativi levogiri și dextrogiri se numește racemat. Ca rezultat al sintezei chimice, se formează, de regulă, amestecuri racemice, adică acolo sunt izomerii dextrogiri și levogiri, de exemplu în structura ibuprofenului și în majoritatea antiinflamatoarelor nesteroidiene. Dexibuprofenul deja este izomerul dextrogir al ibuprofenului, care s-a dovedit a fi mai bine tolerat la nivel de mucoasă gastrică, păstrând aceeași intensitate a efectelor farmacologice de bază. Deci, sinteza izomerilor este orientată spre îmbunătățirea proprietăților substanțelor active medicamentoase.

### 1.7.1. Absorbția

Majoritatea AINS sunt acizi organici slabi cu un pH = 3-5 (cu excepția nabumetonei, a nimesulidei și a coxibilor), au proprietăți similare de absorbție, fiindcă majoritatea sunt substanțe foarte lipofile. Absorbția medicamentelor după administrarea orală este în general rapidă și completă. Alimentele pot încetini viteza de absorbție a AINS, fără a afecta integritatea lor.

AINS sunt recomandate de obicei de a fi administrate în timpul sau după masă cu o cantitate suficientă de apă, pentru a evita acțiunea directă a medicamentelor asupra mucoasei gastrice. **Important:** afectarea mucoasei gastrice de către AINS nu depinde de calea de administrare a medicamentului, efectul ulcerogen în mare măsură este cauzat de blocarea COX-1 (deja după absorbția lor) la nivel de mucoasă și diminuarea formării de către PGE2 a bicarbonaților și a mucusului protector. Cu toate acestea, există studii care au demonstrat că inhibitorii neselectivi ai COX sunt acizi care pot afecta direct mucoasa gastrointestinală, de exemplu grupul de acizi carboxilici din compuși ca aspirina, grupul de acizi enolici din ibuprofen și diclofenac și grupul de oxiamuri, cum ar fi piroxicamul. Este important de a lua în considerare și acest lucru și de efectuat măsuri preventive în cazul administrării acestor compuși.

Marea majoritate a absorbției AINS are loc în duoden, în pofida faptului că pH-ul în acest mediu se apropie de neutru. Acest fapt este datorat suprafeței foarte mari de absorbție a duodenului și vascularizării intense a acestuia. Din aceste considerente, trebuie de menționat că mucoasa poate fi afectată pe tot traseul tubului digestiv, și diversitatea complicațiilor poate apărea la orice nivel al tubului digestiv.

### 1.7.2. Distribuția

Cel mai important aspect al distribuției AINS este legarea de proteinele plasmatică, care este ridicată (> 95%) pentru majoritatea AINS. Legarea înaltă cu proteinele plasmatică poate să limiteze distribuția AINS din plasmă în lichidele biologice și țesuturi. Cu toate acestea, acest lucru nu este limitat, dar poate chiar spori eficacitatea terapeutică a AINS în inflamația acută, deoarece exsudarea excesivă a proteinelor în țesuturile inflamate contribuie la creșterea concentrațiilor de medicament în regiunile date. De obicei, concentrațiile medicamentelor în lichidul sinovial le depășesc pe cele plasmatică.

Legarea de proteinele plasmatică a AINS poate modifica și interacțiunea lor cu alte medicamente care se leagă cu albuminele de aceleași situsuri. Concurența pentru situsurile proteice apare atunci când AINS sunt administrate concomitent cu alte medicamente, cum ar fi anticoagulantele orale, agentul anticancer – metotrexatul, medicamentele antidiabetice orale și hormonii tiroidieni. Deplasarea de pe albuminele plasmatică poate crește activitatea sau toxicitatea unor astfel de medicamente. Cel mai bun exemplu pentru o astfel de interacțiune medicament–medicament este creșterea efectelor anticoagulante ale warfarinei atunci când este administrată concomitent cu medicamente de tip aspirină.

### 1.7.3. Metabolismul

Metabolismul majorității AINS se produce în principal în ficat prin glucuronidare. Un număr mare de medicamente (diclofenac, aceclofenac, ibuprofen, piroxicam, celecoxib) sunt hidroxilate preliminar cu participarea citocromului P-450 (în principal izoenzimele CYP2C9). Metaboliții și cantitățile reziduale ale medicamentului sub formă neschimbată sunt excretate prin rinichi în urină și, într-o măsură mai mică, în ficat și bilă (este necesar de verificat dacă ciclul enterohepatic este caracteristic compusului administrat, deoarece crește riscul complicațiilor din partea mucoasei tubului digestiv). În consecință, este ușor de concluzionat că majoritatea AINS sunt metabolizate în produse inactive.

Un alt tip de metabolizare este atunci când medicamentul inițial este polar, cum ar fi sulindacul, metabolizarea în fază I are ca rezultat conversia grupării sulfoxid în gruparea sulfură foarte lipofilă, nepolară a medicamentului. Acesta din urmă (forma redusă a sulindacului) este inhibitorul real al enzimei COX. Deci, sulindacul este prezentat ca un promedicament. Nabumetona, inițial, nu are grupul funcțional acid, și metabolismul în fază I are ca rezultat transformarea nabumetonei în derivatul de acid acetic printr-un proces de degradare oxidativă similară celui pentru metabolizarea acizilor grași.

Faza I de metabolizare a AINS poate fi afectată dacă aceste medicamente sunt administrate concomitent cu substanțe care modifică metabolismul altor medicamente. Inhibitorii enzimelor, cum ar fi cimetidina și acidul valproic, și inductorii enzimelor, cum ar fi carbamazepina și fenobarbitalul. Aceste medicamente utilizate concomitent pot mări sau micșora activitatea antiinflamatoare a AINS în funcție de faptul că medicamentul este activat biologic sau dezactivat prin metabolizare.

#### 1.7.4. Excreția

Rata de excreție a AINS depinde de mărimea dozei injectate și de pH-ul urinar. AINS sunt în cea mai mare parte excretate ca glucouronide după faza II de metabolizare hepatică și, în câteva cazuri, ca conjugate de sulfat. În plus, procente mici de AINS sunt excretate neschimbate în urină.

Dacă medicamentul este excretat nemodificat, rata de excreție se așteaptă să crească dacă medicamentul este coadministrat cu agenți care fac alcalin pH-ul urinei, cum ar fi hidroxidul de aluminiu și/sau de magneziu. Acest lucru este important în cazul intoxicațiilor acute sau cronice cu AINS. Pentru grăbirea eliminării lor este recomandată alcalinizarea urinei și diureza forțată.

### 1.8. INDICAȚIILE DE BAZĂ ALE AINS

**Legea prescrierii antiinflamatoarelor nesteroidiene:** dozele medicamentelor trebuie reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor.

De obicei, tratamentul pacienților cărora le sunt prescrise primar antiinflamatoare începe cu 2-3 zile de antiinflamatoare prescrise în doze mici, apoi, în cazul tolerării bune a medicamentului, dozele pot fi majorate.

În cazul inflamațiilor sau durerilor de grad moderat sau sever, în primele 2-maximum 3 zile, antiinflamatoarele sunt prescrise parenteral (administrarea parenterală peste 3 zile crește vădit riscul reacțiilor adverse specifice), apoi se continuă cu administrarea perorală.

Tratamentul trebuie să fie combinat cu miorelaxante centrale de tipul tolperisonei, tizanidinei, baclofenului. Asocierea miorelaxantelor este argumentată de reacția musculară la stimulii dureroși, care se manifestă printr-o contracție musculară locală cu scop de diminuare a durerilor (contracții de imobilizare a regiunii dureroase). De asemenea, se recomandă prescrierea

combinată a complexelor polivitaminice și a medicamentelor antioxidante.

În cazul afecțiunilor musculo-scheletice acute, tratamentul combinat nu ar trebui, în mod normal, să fie necesar mai mult de 7 zile, dar în cazuri severe poate fi continuat până la maximum 14 zile.

Imobilizarea regiunii afectate prin aplicarea pansamentelor elastice este argumentată, deoarece vor fi limitate mișcările în regiunea dată și, respectiv, se va micșora agresivitatea factorilor proinflamatori traumatizanți și se vor diminua contracțiile musculare locale asociate cu acumularea de acid lactic, care apoi devin factorul cauzal al durerilor în regiunea dată.

În concluzie, pentru tratamentul calitativ al procesului inflamator sunt necesare următoarele măsuri:

- administrarea de antiinflamatoare;
- asocierea cu miorelaxante centrale de tipul tolperisonei;
- asocierea cu complexul polivitaminic alcătuit din vitaminele neurotrophe;
- asocierea cu antioxidante;
- imobilizarea regiunii afectate.

**NB:** în cazul proceselor acute inflamatoare sunt contraindicate procedurile de fizioterapie și masajul (ele pot traumatiza și mai grav țesuturile și pot contribui la mărirea edemului).

**Important:** de respectat particularitățile de administrare perorală a comprimatelor de AINS (în timpul sau după mese, cu mult lichid, nu de culcat timp de 10 minute după înghițirea comprimatului).

#### **Indicațiile de bază ale antiinflamatoarelor nesteroidiene:**

- Bolile reumatice: reumatismul (febra reumatică), artrita reumatoidă, artrita gutoasă și psoriazică, spondilita anchilozantă (boala Bechterew), sindromul Reiter. În colagenozele mari (lupus eritematos sistemic, sclerodermie etc.), AINS sunt deseori inefficiente.

- Bolile nereumatice ale sistemului musculo-scheletal: osteoartrită, miozită, tendovaginită, traumă (la domiciliu sau la sport). Adesea, în aceste condiții, este eficient să se utilizeze formele farmaceutice pentru uz local de AINS (unguente, creme, geluri).

- Bolile neurologice: nevralgie, radiculită, nevralgie sciatică, lumbago.

- Colica renală sau hepatică.

- Sindromul durerii de diferite etiologii, inclusiv cefalee, durere de dinți, durere postoperatorie.

- Procese inflamatorii și dureri în căile respiratorii.

- Febră (de obicei, la temperatura corpului peste 38,5 °C).

- Prevenirea trombozei arteriale (acid acetilsalicilic).

- Algodismenoreea.

Tabelul 4.

## Posologia AINS

AINS incluse în Lista OTC (fără prescripție medicală) în RM			
AINS	Forma farmaceutică	Dozajul tipic	Regimul de dozare
Acid acetilsalicilic (Lista OTC)	Comprimat filmate: 50 mg; 75 mg; 100 mg; 150 mg Capsule: 75 mg	Doza unică: 50-150 mg	În calitate de antiagregant: peroral, după mese, 1 dată în zi. Cu scop profilactic: o doză peste 1-2 zile.
Acid acetilsalicilic (Lista OTC)	Compr.: 500 mg Comprimat efervescente: 324 mg; 330 mg	Doza unică: 325-650 mg Doza zilnică maximă: 4 g	Peroral, după mese, la fiecare 4-6 ore.
Diclofenac (Lista OTC)	Gel: 10 mg/g; 50 mg/g Cremă: 10 mg/g	Pentru adulți o singură doză de gel de 1% este de 2-4 g (ca volum, este comparabilă cu mărimea unei cireșe sau a unei nuci). O doză unică de gel 5% – până la 2 g (o bandă de gel sau unguent de aproximativ 4 cm lungime). De aplicat de 2-3 ori pe zi. <b>Important: se masează ușor</b> (nu se admit masări puternice, traumatizante) până la absorbția completă. Nu se aplică pe suprafețele deteriorate ale pielii și nu se aplică pansament ocluziv după aplicarea gelului sau cremei.	
Ibuprofen (Lista OTC)	Compr. filmate: 200 mg; 400 mg Capsule moi: 200 mg; 400 mg Drajeuri: 200 mg; 400 mg	Doza unică: 200-800 mg Doza zilnică maximă: 2,4 g	Peroral, după mese, la fiecare 6 ore.
Ibuprofen (Lista OTC)	Suspensie orală: 100 mg/5 ml; 200 mg/5 ml (20 mg/ ml; 40 mg/ml) – 100 ml. Înainte de utilizare, se agită pentru a obține o suspensie omogenă.	Copii de 6-12 luni (7-9 kg): de 3-4 ori câte 2,5 ml pe parcursul zilei. Copii de 1-3 ani (10-15 kg): de 3 ori câte 5 ml pe parcursul zilei. Copii de 3-6 ani (16-20 kg): de 3 ori câte 7,5 ml pe parcursul zilei. Copii de 6-9 ani (21-29 kg): de 3 ori câte 10 ml pe parcursul zilei. Copii de 9-12 ani (30-40 kg): de 3 ori câte 15 ml pe zi. În reacțiile postvaccinare la sugarii de 3-6 luni (5-7,6 kg): de 2 ori pe zi câte 2,5 ml (administrați 2,5 ml; dacă este necesar, administrați repetat încă 2,5 ml după 6 ore).	

Ibuprofen (Lista OTC)	Supozitoare: 60 mg; 125 mg	Doza unică: 5-10 mg/kg Doza zilnică max.: 30 mg/kg	Pe cale rectală, de 3 ori pe zi.
Ibuprofen (Lista OTC)	Cremă: 50 mg/g Gel: 50 mg/g	Copii de 6-12 ani: o bandă de gel cu o lungime de 2-4 cm este aplicată în zona afectată, nu mai mult de 3 ori pe zi. Adulți și copii peste 12 ani: o bandă de gel cu o lungime de 4-10 cm (corespunde cu 50-125 mg de ibuprofen) este aplicată pe zona afectată. Utilizarea repetată a medicamentului este posibilă numai după 4 ore și nu mai mult de 4 ori pe zi. Lungimea bandei de gel depinde de zona afectată.	
Flurbiprofen (Lista OTC)	Compr. filmate: 100 mg	Doza unică: 50-100 mg Doza zilnică max.: 300 mg	Peroral, după mese, de 2-3 ori pe zi.
Flurbiprofen (Lista OTC)	Pastile: 8,75 mg Aerosol bucofaringian	Doza unică p/u pastile: 8,75 mg. Doza zilnică max. p/u pastile: nu mai mult de 5 pastile. Doza unică pentru aerosol: 3 pufuri conțin 8,75 mg. Doza zilnică max. pentru aerosol: nu mai mult de 5 doze.	Câte 1 pastilă la fiecare 3-4 ore. Pastilele se țin în cavitatea bucală până la dizolvarea lor completă. Câte 3 pufuri la fiecare 3-6 ore. După utilizare, timp de 20 min nu se recomandă de folosit apă sau alimente.
Ketoprofen (Lista OTC)	Gel: 2,5% – 30 g; 45 g; 50 g; 100 g	Adulți și copii de la 12 ani: se aplică o cantitate mică de gel (3-5 cm) de 2-3 ori pe zi într-un strat subțire. Copii de 6-12 ani: se aplică nu mai mult de 1-2 cm de gel nu mai mult de 2 ori pe zi.	

Nimesulid (Lista OTC)	Gel: 10 mg/g – 30 g	Adulți și copii peste 12 ani: se aplică o coloană de gel de aprox. 3 cm lungime de 3-4 ori pe zi. Nu masați intens gelul și nu folosiți pansament ocluziv.	
Paracetamol (Lista OTC)	Compr.: 200 mg; 500 mg	Doza unică: 200 mg – 1 g Doza zilnică maximă – 4 g	Se recomandă nu mai mult de 4 doze unice pe zi, cu un interval de cel puțin 4 ore. Durata maximă a tratamentului este de 5 zile.
Paracetamol (Lista OTC)	Supozitoare: 100 mg (50 mg; 80 mg; 125 mg, 250 mg; 500 mg)	Doza unică: 10-12 mg/kg Doza zilnică maximă: 60 mg/kg	În funcție de vârstă, se recomandă următoarele doze unice: 6-12 luni: 0,5-1 supozitor (50-100 mg); 1-3 ani: 1-1,5 supozitor (100-150 mg); 3-5 ani: 1,5-2 supozitoare (150-200 mg); 5-10 ani: 2,5-3,5 supozitoare (250-350 mg); 10-12 ani: 3,5-5 supozitoare (350-500 mg). Frecvența administrării – 2-4 ori pe zi; cu interval de nu mai puțin de 4 ore. Durata maximă a tratamentului este de 5 zile.
Paracetamol (Lista OTC)	Sirop: 120 mg/5 ml – 50 ml; 100 ml	Doza pentru copii depinde de vârstă și de greutatea corporală. Doza unică: 10-15 mg/kg Doza zilnică maximă: 60 mg/kg	Medicamentul este administrat peroral înainte de mese de 3-4 ori pe zi, cu un interval de 4-6 ore. Copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 1 an: 2,5-5 ml (1/2-1 lingurițe) sau 60-120 mg. Copii de 1-6 ani: 5-10 ml (1-2 lingurițe) sau 120-240 mg. Copii de 6-14 ani: 10-20 ml (2-4 lingurițe) sau 240-480 mg. Durata maximă a tratamentului este de 5 zile.

<b>AINS neincluse în Lista OTC în RM</b>			
<b>AINS</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Dozajul tipic</b>	<b>Regimul de dozare</b>
Aceclofenac (eliberare cu rețetă medicală/non-OTC)	Compr. filmate: 100 mg Compr. film. cu eliberare prelungită: 200 mg	Doza unică: 100 mg D zilnică maximă: 200 mg	Medicamentul este administrat peroral în timpul meselor sau după, câte 100 mg de 2 ori pe zi. Doza de 200 mg se administrează 1 dată în zi.
Aceclofenac (eliberare fără rețetă medicală/OTC)	Cremă: 15 mg/g – 60 g	Adulți și copiii de la 12 ani: se aplică o cantitate mică de gel de 3 ori pe zi într-un strat subțire. Doza utilizată depinde de dimensiunea zonei afectate: 1,5-2 g cremă (corespunde aproximativ unei benzi de cremă cu o lungime de 5-7 cm).	
Acid salicilic (fără rețetă)	Sol. cutanată: 1%; 2% – 40 ml	Uz extern pentru adulți și copiii de la 12 luni. Tratați suprafața afectată a pielii cu soluție de 2-3 ori pe zi. Doza zilnică maximă pentru adulți – 10 ml, pentru copii – 1 ml. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 7 zile.	
Celecoxib (cu rețetă)	Caps.: 100 mg; 200 mg	Doza unică: 100-200 mg Doza zilnică maximă: 400 mg	Se administrează oral pentru adulți, fără a mesteca capsula, indiferent de folosirea alimentelor; doza de 200 mg poate fi administrată 1 dată în zi, dacă este necesar – 200 mg de 2 ori/zi.
Naproxen (cu rețetă)	Compr. filmate: 275 mg; 550 mg	Doza unică: 275-550 mg Doza zilnică maximă: 1,75 g	Adulți și copiii de la 12 ani: doza de 275 mg se administrează de 3 ori pe zi, doza de 550 mg – de 2 ori pe zi. Comprimatele pot fi administrate în timpul meselor.
Dexketoprofen (cu rețetă)	Sol. injectabilă: 25 mg/ml – 2 ml	Doza unică: 50 mg (1 fiolă) Doza zilnică maximă: 150 mg (3 fiole)	Adulți (peste 18 ani): se administrează intravenos (în jet sau perfuzie) sau intramuscular. Intravenos în jet se administrează timp de nu mai puțin de 15 sec. Intravenos în perfuzie se dizolvă 2 ml în sol. glucoză sau sol. NaCl de 0,9% în volum de 30-100 ml.

			Se perfuzează timp de 10-30 min. Intramuscular se administrează 2 ml profund și foarte lent. Regimul de dozare este de 2 ml (50 mg) cu interval de 8-12 ore. La necesitate, doza poate fi repetată la un interval de 6 ore. Durata administrării – nu mai mult de 48 ore.
Dexketoprofen (cu rețetă)	Granule: 25 mg granule în plic p/u prepararea soluției orale	Doza unică: 12,5-25 mg Doza zilnică maximă: 75 mg	Doza unică medie recomandată este de 12,5 mg, administrată de 1-6 ori/zi la fiecare 4-6 ore, sau de 25 mg, administrată de 1-3 ori/zi la fiecare 8 ore. Poate fi administrat în timpul meselor. Nu este recomandat pentru tratamentul de lungă durată.
Dexketoprofen (fără rețetă)	Gel: 12,5 mg/g – 60 g	O bandă de gel cu o lungime de 4-5 cm este aplicată pe zonele inflamate sau dureroase ale corpului de 2-3 ori pe zi. Se masează ușor până la absorbția completă.	
Diclofenac (cu rețetă)	Sol. inj.: 75 mg/3 ml	Doza unică: 75 mg Doza zilnică maximă: 150 mg	Adulți: se administrează intramuscular profund câte 3 ml (75 mg) cu interval de 12 ore. Durata administrării nu trebuie să depășească 2 zile, apoi se trece la utilizarea formelor perorale cu diclofenac (comprimate).
Diclofenac (cu rețetă)	Pulbere p/u prepararea sol. orale: 50 mg Caps. elib. prelungită: 100 mg Compr. film. elib. prelungită: 100 mg Compr. gastrorez.: 25 mg; 50 mg Compr. cu eliberare modificată: 75 mg Drajeuri: 50 mg	Doza unică: 25-50 mg Doza zilnică maximă: 150 mg	Formele cu eliberare prelungită sau modificată se prescriu în doză de 75-100 mg o dată în zi și sunt destinate pentru administrarea perorală <u>numai pentru adulți</u> . Formele medicamentoase date se recomandă pentru tratamentul de durată. În cazul rigorii matinale ele se administrează pe noapte. Pulberea, comprimatele gastrorezistente și drajeurile sunt recomandate câte 1 doză (25-50 mg) de 3 ori pe zi.

Diclofenac (cu rețetă)	Supozit.: 25 mg; 50 mg; 100 mg	Doza unică: 25-50 mg Doza zilnică maximă: 150 mg	Supozitoarele cu doza de 25-50 mg se administrează pe cale rectală de 2-3 ori pe zi. Supozitoarele cu doza de 100 mg se administrează o dată în zi. <u>Nu se recomandă la copii sub 16 ani.</u>
Diclofenac (cu rețetă)	Soluție oftalmologică: 1 mg/ml – 5 ml	Doza unică: 1 picătură Doza zilnică maximă: 5 picături	Se administrează în sacul conjunctival câte 1 picătură de 4-5 ori pe zi.
Diclofenac (fără rețetă)	Unguent: 10 mg/g – 30 g	Pentru adulți o singură doză de unguent este de 2-4 g (ca volum, este comparabilă cu mărimea unei cireșe sau a unei nuci). De aplicat de 2-3 ori pe zi. Nu se aplică pe suprafețele deteriorate ale pielii și nu se aplică pansament ocluziv.	
Metamizol (cu rețetă)	Sol. inj.: 500 mg/ml – 2 ml	Doza unică: 500-2500 mg Doza zilnică maximă: 4000-5000 mg	Adulți: se administrează intramuscular profund sau, la necesitate, intravenos câte 1-2 ml de 2-3 ori pe zi; la necesitate, doza unică poate fi mărită până la 5 ml. Copii: sugari de 3-11 luni: doza unică de 0,1-0,2 ml; copii de 1-3 ani: doza unică de 0,2-0,5 ml; copii de 4-6 ani: doza unică de 0,3-0,8 ml; copii de 7-9 ani: doza unică de 0,4-1 ml; copii de 10-12 ani: doza unică de 0,5-1,4 ml; copii de 13-14 ani: doza unică de 0,8-1,8 ml. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 4 doze unice. Cea mai frecventă cauză a scăderii drastice a tensiunii arteriale este viteza rapidă de injectare intravenoasă și, prin urmare, administrarea intravenoasă trebuie

			efectuată lent (cu o rată de cel mult 1 ml/min), în poziția culcat a pacientului și cu controlul tensiunii arteriale, a ritmului cardiac și a numărului de respirații.
Metamizol (cu rețetă)	Compr.: 500 mg	Doza unică: 500 mg – 1 g Doza zilnică maximă: 2 g	Adulți și adolescenți peste 15 ani: de obicei, 250-500 mg de 2-3 ori pe zi. Doză unică pentru copii: 4-5 ani – 1/4 comprimată, 6-7 ani – 1/3 compr., 8-14 ani – 1/2 compr. de 2-3 ori pe zi. Comprimatele se iau după masă cu o cantitate suficientă de apă. Durata administrării – nu mai mult de 5 zile.
Metamizol (cu rețetă)	Supoz.: 300 mg	Copii de 4-6 ani (19-23 kg): doza unică – 300 mg; doza zilnică maximă: 900 mg (3 supozitoare). Copii de 7-9 ani (24-30 kg): doza unică – 300 mg; doza zilnică maximă: 1200 mg (4 supozitoare). Copii de 10-12 ani (31-45 kg): doza unică – 300 mg; doza zilnică maximă: 1500 mg (5 supozitoare) Copii de 13-14 ani (46-53 kg): doza unică – 300 mg; doza zilnică maximă: 1800 mg (6 supozitoare) Nu este recomandat pentru copii cu vârsta sub 4 ani din cauza cantității fixe de metamizol conținute într-un supozitor – 300 mg. Pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 15 ani și peste (> 53 kg) sunt disponibile alte concentrații sau forme farmaceutice.	
Etoricoxib (cu rețetă)	Compr. film.: 30 mg; 60 mg; 90 mg; 120 mg	Doza unică: 30-120 mg Doza zilnică maximă: 120 mg	Adulți și adolescenți peste 16 ani: se administrează peroral, indiferent de alimentație, câte 1 doză pe zi. Doza de 120 mg în tratamentul artritei gutoase nu trebuie să depășească 8 zile de tratament.

Ibuprofen (cu rețetă)	Sol. inj.: 400 mg/3 ml	Doza unică: 400 mg Doza zilnică maximă: 3200 mg	Ibuprofenul injectabil trebuie diluat înainte de perfuzarea intravenoasă. Utilizarea fără diluare poate provoca hemoliză. Soluția nu trebuie administrată sub formă de bolus IV sau injecție IM. Se diluează până la o concentrație finală de 4 mg/ml sau mai puțin. Adulți: doza de 400 mg pentru adulți se va dilua în cel puțin 100 ml de NaCl de 0,9%. Se administrează intravenos lent câte 400 mg la fiecare 4-6 ore. Copii (6 luni-12 ani): doza unică este de 10 mg/kg, doza maximă de 40 mg/kg. Perfuzia timp de 10 min este mai bine tolerată decât cea de 30 min.
Ibuprofen (cu rețetă)	Compr. film.: 600 mg	Doza unică: 600 mg Doza zilnică maximă: 2400 mg	Adulți și copii peste 12 ani: doza recomandată este de 1200-1800 mg zilnic în doze divizate. Unii pacienți pot fi întreținuți cu 600-1200 mg zilnic. În condiții severe sau acute, poate fi avantajos să se mărească doza până când faza acută este controlată, cu condiția ca doza zilnică totală să nu depășească 2400 mg în doze divizate. Comprimatele nu sunt potrivite pentru copiii cu vârsta sub 12 ani.
Tenoxicam (cu rețetă)	Compr. film.: 20 mg Caps.: 20 mg	Doza unică: 20 mg Doza zilnică maximă: 20 mg	O doză de 20 mg trebuie administrată în același timp în fiecare zi, în timpul meselor sau îndată după alimentare. Dozele mai mari trebuie evitate deoarece, de obicei, nu ating un efect terapeutic semnificativ mai mare, dar pot fi asociate cu un risc mai mare de efecte adverse. Tenoxicam 20 mg este contraindicat copiilor cu vârsta sub 15 ani.

Tenoxicam (cu rețetă)	Liofilizat 20 mg + solvent injectabil	Doza unică: 20 mg Doza zilnică maximă: 20 mg	Doza de 20 mg tenoxicam se administrează intramuscular sau intravenos în primele două zile, apoi se continuă cu tratament oral de 20 mg timp de 1-2 săptămâni. Liofilizatul se dizolvă în 2 ml solvent și se folosește imediat.
Ketoprofen (cu rețetă)	Caps.: 50 mg Caps. eliberare prelungită: 150 mg Compr. film.: 100 mg Pulbere p/u prepararea sol. orale: 80 mg	Doza unică: 50-150 mg Doza zilnică maximă: 200 mg	O doză de ketoprofen se administrează în timpul meselor sau îndată după alimentare. Capsulele cu 50 mg se administrează câte 1 capsulă de 3 ori pe zi (nu mai mult de 4 capsule). Doza de 150 mg se administrează 1 dată în zi.
Ketoprofen (cu rețetă)	Sol. inj.: 100 mg/2 ml	Doza unică: 100 mg Doza zilnică maximă: 200 mg	Adulți: intramuscular, câte 100 mg (2 ml) de 1-2 ori pe zi. Medicamentul nu trebuie administrat mai mult de 2-3 zile, la necesitate utilizarea ketoprofenului se continuă peroral sau rectal.
Ketoprofen (cu rețetă)	Supoz.: 100 mg	Doza unică: 100 mg Doza zilnică maximă: 300 mg	Adulți: câte un supozitor pe cale rectală de 1-2 ori pe zi. Copii: contraindicat.
Fenilbutazon (fără rețetă)	Ung.: 5% – 20 g	Adulți și copii peste 14 ani: unguentul este aplicat într-un strat subțire (bandă de 2-3 cm lungime) în regiunea inflamației, fără masare, de 2-3 ori pe zi.	
Meloxicam (cu rețetă)	Compr.: 15 mg; 7,5 mg	Doza unică: 7,5 mg Doza zilnică maximă: 15 mg	Adulți și copii peste 12 ani: comprimatele se administrează în timpul meselor cu o cantitate suficientă de lichid în doză de 7,5 mg o dată în zi; la necesitate, doza poate fi majorată până la 15 mg o dată în zi. T $\frac{1}{2}$ = 13-25 ore.

Meloxicam (cu rețetă)	Sol. inj.: 10 mg/1 ml – 1,5 ml	Doza unică: 7,5 mg Doza zilnică maximă: 15 mg	Adulți: se administrează intramuscular profund câte 1,5 ml o dată în zi timp de 2-3 zile. La necesitate, tratamentul poate fi prelungit prin administrarea perorală a comprimatelor cu meloxicam. Copiilor soluția injectabilă cu meloxicam le este contraindicată.
Ketorolac (cu rețetă)	Compr. film.: 10 mg Pic. orale: 20 mg/ml – 10 ml	Doza unică: 10 mg Doza zilnică maximă: 40 mg	Adulți: se administrează peroral câte 10 mg la fiecare 6 ore. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 5 zile.
Ketorolac (cu rețetă)	Sol. inj.: 30 mg/ml – 1 ml	Doza unică: 30 mg Doza zilnică maximă: 90 mg	Se administrează intramuscular sau intravenos câte o doză de 30 mg/ml la fiecare 6 ore. Intravenos se administrează în jet lent (nu mai puțin de 15 sec) câte 30 mg la fiecare 6 ore. Durata administrării nu mai mult de 3 zile.
Ketorolac (cu rețetă)	Pic. oftalm.: 5 mg/ml – 5 ml	Se picură în sacul conjunctival câte 1 picătură de 2-4 ori pe zi. După instilare, se recomandă o presiune ușoară cu degetul în proiecția canalului nazolacrimon sau închiderea ușoară a pleoapelor.	
Nimesulidă (cu rețetă)	Granule p/u prepararea sol. orale: 100 mg/2 g Compr. film.: 100 mg	Doza unică: 100 mg Doza zilnică maximă: 200 mg	Adulți și copii peste 12 ani: <u>comprimatelor</u> (în doză de 100 mg) se administrează după mese cu o cantitate suficientă de lichid de 2 ori pe zi. Conținutul unui plic de <u>granule</u> este dizolvat în 80-100 ml de apă. Doza recomandată pentru adulți și adolescenți de 12-18 ani este de 100 mg (1 plic) de 2 ori pe zi după mese.

Etodolac (cu rețetă)	Compr. film. cu eliberare prelungită: 600 mg Compr. film.: 400 mg	Doza unică: 400-600 mg Doza zilnică maximă: 1200 mg	Se administrează pe cale orală în timpul mesei, într-o doză de 400 sau 600 mg de 1-2 ori pe zi. Pentru pacienții care cântăresc 60 kg sau mai puțin, doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/kg greutate corporală.
Piroxicam (fără rețetă)	Gel: 5 mg/g – 35 g		O bandă de gel de 5-10 mm (1 g) este aplicată pe zonele inflamate sau dureroase ale corpului de 3-4 ori pe zi. Se masează ușor. Nu se aplică pansament.
Paracetamol (fără rețetă)	Pulbere p/u prepararea sol. orale: 600 mg	Doza unică: 600 mg Doza zilnică maximă: 2400 mg	Adulți și copii peste 12 ani (> 40 kg): se administrează pe cale orală cu 30 min înainte de masă, câte o doză dizolvată într-un pahar cu apă fierbinte, de 3-4 ori pe zi. Durata administrării – 3 zile.
Paracetamol (cu rețetă)	Sol. perfuzabilă: 10 mg/ml – 20 ml; 50 ml; 100 ml		Se administrează intravenos în perfuzie timp de 15 minute. Pacienți cu masa corporală: ≤ 10 kg: doza unică – 7,5 mg/kg (sau 0,75 ml/kg); doza zilnică maximă – 30 mg/kg; 10-33 kg: doza unică – 15 mg/kg (sau 1,5 ml/kg); doza zilnică max. – 60 mg/kg, dar nu mai mult de 2 g; 33-50 kg: doza unică – 15 mg/kg (sau 1,5 ml/kg); doza zilnică max. – 60 mg/kg, dar nu mai mult de 3 g; > 50 kg + risc de hepatotoxicitate: doza unică – 1 g (sau 100 ml); doza zilnică maximă – 3 g; > 50 kg fără risc de hepatotoxicitate: doza unică – 1 g (sau 100 ml); doza zilnică maximă – 4 g.
Indometacină	Compr. gastrorez.: 25 mg	Doza unică: 25-50 mg Doza zilnică max.: 200 mg	Adulți: se administrează peroral, după mese, câte 25 mg de 2-3 ori pe zi. La necesitate, doza poate fi mărită la 50 mg de 3 ori pe zi. Copii: contraindicat la copii sub 14 ani.

Indometacină	Supozit.: 50 mg; 100 mg	Doza unică: 50-100 mg Doza zilnică max.: 200 mg	Supozitoare de 50 mg: adulți: 1 supozitor de 1-3 ori pe zi; adolescenți peste 14 ani: 1 supozitor o dată pe zi. Supozitoare de 100 mg: adulți: 1 supozitor de 1-2 ori pe zi.
Indometacină	Ung.: 100 mg/g – 40 g	Unguentul este aplicat local pe zona afectată de 3-4 ori pe zi, masând cu mișcări ușoare. Cantitatea suficientă pentru o aplicație este de 4-5 cm. Intervalul dintre aplicații trebuie să fie de cel puțin 6 ore.	
Lornoxicam	Compr. film.: 4 mg; 8 mg	Doza unică: 4-8 mg Doza zilnică maximă: 16 mg	Adulți : comprimatele de 4 mg se administrează peroral înainte de mese, cu 1 pahar de apă, de 2-3 ori pe zi; comprimatele de 8 mg – de 2 ori pe zi. Copii și adolescenți: contraindicat.

## 1.9. EFECTELE ADVERSE ALE AINS

**Efecte adverse la nivel de tub digestiv (10-40%).** Principala caracteristică negativă a tuturor AINS este riscul ridicat de reacții adverse din partea tubului digestiv. Toate reacțiile adverse ale AINS la nivelul tubului digestiv sunt împărțite convențional în mai multe categorii principale:

- simptomatice (dispepsia): greață, vărsături, diaree, constipație, pirozis, dureri epigastrice, senzație de balonare;
- gastropatie indusă de AINS: hemoragii subepiteliale, eroziuni și ulcere gastrice (mai puțin frecvent ulcerul duodenal), sângerări la nivelul regiunilor date, des detectate prin examenul endoscopic;
- enteropatia indusă de AINS (hemoragii subepiteliale, eroziuni și ulcere, sângerări regionale).

La 10-40% dintre pacienții cărora li se administrează AINS, se observă tulburări dispeptice, la 10-30% – eroziune și ulcere gastrice, la 1-3% – esofagite, sângerare și perforarea peretelui tubului digestiv.

Important e că aceste efecte adverse se întâlnesc mai frecvent la femei și sunt localizate în principal în partea antrală a stomacului (femeile sunt incluse în grupul de risc înalt de apariție a complicațiilor digestive).

Una dintre principalele cauze ale leziunilor mucoasei gastrice este efectul AINS asupra sintezei PG și a prostacilinei. AINS blochează COX-1 la nivelul mucoasei tubului digestiv, se inhibă producerea de PGE, scade formarea de bicarbonați și mucus protector, apare o dereglare a microcirculației locale, scade cantitatea de AMPc și producerea de energie intracelulară. Ca rezultat, crește acțiunea deteriorantă a acidității și a enzimelor digestive și scade capacitatea de reparare a mucoasei tubului digestiv.

Proprietățile ulcerigene ale AINS se datorează și faptului că aceștia sunt acizi organici, care irită direct mucoasa gastrică și contribuie la dereglarea peroxidării lipidelor, formarea de radicali toxici de oxigen, care contribuie la alterarea celulelor mucoasei.

Există o diferență clară între ulcerele cauzate de AINS și cele apărute spontan (ulcerul peptic). În primul rând, ulcerele cauzate de utilizarea de AINS cel mai des sunt asimptomatice (la 60% dintre pacienți, în special vârstnicii, din cauza adaptării mucoasei la AINS și efectul lor analgezic), iar în multe cazuri diagnosticul se face în timpul fibrogastroduodenoscopiei ocazionale sau programate. Din punct de vedere histologic, mucoasa din jurul ulcerului cauzat de AINS este, de obicei, normală sau doar ușor inflamată, spre deosebire de gastrită cronică sau ulcerele gastrice cronice.

Cel mai des, primele simptome clinice ale leziunilor eroziv-ulceroase ale stomacului și/sau duodenului sunt apariția de slăbiciune, transpirație, piele palidă, discomfort abdominal. Uneori primele manifestări ale gastroduodenopatiei induse de AINS sunt sângerările din tractul gastrointestinal, care pot fi fatale.

Rezultatele majorității studiilor subliniază faptul că riscul de gastropatie indusă de AINS este maxim în prima lună de utilizare.

Prin urmare, în cazul prescrierii AINS pentru o perioadă lungă de timp, fiecare medic practician este obligat să evalueze posibilele riscuri și beneficii ale medicamentului recomandat și să acorde o atenție deosebită factorilor de risc care vor favoriza apariția gastropatiei induse de AINS.

Factori de risc absolut:

- ✓ vârsta peste 65 de ani;
- ✓ antecedente de afecțiuni gastrointestinale (în special ulcerul peptic și sângerări gastrice);
- ✓ boli concomitente (insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, insuficiență renală și hepatică);
- ✓ tratamentul bolilor concomitente (terapie diuretică și cu inhibitorii ai enzimei de conversie);
- ✓ administrarea de doze mari de AINS (risc relativ de 2,5 la cei care iau doze mici, 2,8 la tratamentul cu doze standard de AINS și 8,6 la persoanele care iau doze mari de AINS);

- ✓ administrarea asociată a două sau mai multor AINS (risc dublu);
- ✓ consumul combinat de AINS și glucocorticoizi (risc relativ de 10,6 ori mai mare decât în cazul administrării numai de AINS);
- ✓ utilizarea combinată a AINS și a anticoagulantelor;
- ✓ utilizarea AINS neselective cu un timp de înjumătățire prelungit pe o perioadă lungă de timp.

Factori de risc relativ:

- ✓ sex feminin;
- ✓ fumat;
- ✓ consum de alcool;
- ✓ infecția cu *H. pylori*.

**Important:** calea de administrare a AINS nu scade riscul de apariție a complicațiilor ulcerigene, deoarece diminuarea sintezei componentilor protectori (mucus și bicarbonați) are loc după absorbția AINS în circuitul sangvin și după interacțiunea lor cu COX-1 din mucoasa tubului digestiv. Iar apariția eroziunilor și a ulcerărilor este cauzată mai mult de influența acidului clorhidric, enzimelor digestive și altor factori agresivi.

**Tabelul 5.**

**Clasarea AINS după nivelul riscului de apariție a complicațiilor gastrointestinale**

AINS	Nivelul riscului de complicații gastrointestinale
placebo	1
aceclofenac	1,4
celecoxib	1,5
ibuprofen	2,1
sulindac	2,7
diclofenac	2,9
meloxicam	3,5
fenoprofen	3,5
naproxen	4,1
tenoxicam	4,3
nimesulidă	4,4
ketoprofen	4,4
diflunisal	4,4
acid acetilsalicilic	4,8
indometacină	8,0
piroxicam	9,5
ketorolac	10,0
tolmetină	11,0
azapropazonă	11,7

Din datele expuse în tabel reiese că cele mai periculoase AINS pentru mucoasa digestivă sunt indometacina, piroxicamul, ketorolacul, tolmetina și azapropazona, deci aceste medicamente trebuie evitate de pacienții cu risc înalt de complicații la nivelul tubului digestiv.

### **Efecte adverse la nivelul sistemului cardiovascular (1-5%)**

Incidența ridicată a infarctului miocardic acut în cadrul studiilor clinice cu rofecoxib a atras atenția asupra posibilei cardiotoxicități a inhibitorilor selectivi de COX-2 și, în mod similar, au fost efectuate studii privind siguranța cardiovasculară a AINS neselective. Rezultatele indică faptul că cardiotoxicitatea este un efect de clasă, dar amploarea riscului este foarte variabilă între medicamentele AINS. Cele mai importante efecte cardiovasculare adverse depistate sunt moartea cardiovasculară, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, progresarea insuficienței cardiace, creșterea tensiunii arteriale, fibrilația atrială și tromboembolismul venos.

Toate aceste complicații au fost convențional grupate în trei tipuri de reacții adverse cardiovasculare care pot apărea în timpul tratamentului cu AINS:

- apariția sau progresia hipertensiunii;
- dezvoltarea tromboembolismului;
- decompensarea insuficienței cardiace cronice.

**Apariția sau progresia hipertensiunii.** Toate AINS (selective și neselective), în doze adecvate pentru a reduce inflamația și durerea, pot crește tensiunea arterială atât la persoanele normotensive, cât și la cele hipertensive.

Creșterea medie a tensiunii arteriale este de 3/2 mmHg, dar variază considerabil în funcție de alți factori predispozanți. Conform studiilor clinice efectuate, frecvența apariției sau progresării hipertensiunii la pacienții care iau AINS este de 5-7%.

Mecanismul apariției sau progresării hipertensiunii este legat de inhibarea de către AINS a COX-2 în rinichi, ceea ce contribuie la diminuarea cantității de PGI<sub>2</sub>. Prostaglandina I<sub>2</sub> este de obicei implicată în homeostazia celulelor endoteliale, produce vasodilatație și antagonizează adeziunea plachetară. Ca rezultat al insuficienței de PGI<sub>2</sub>, apare constricția vaselor renale, diminuarea filtrației glomerulare, retenția sodiului și apei, creșterea volumului de sânge circulant și creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, carența de PGI<sub>2</sub> implică activarea și a altor mecanisme de creștere a tensiunii arteriale, de exemplu activarea sistemului renin-angiotensin-aldosteronă, intensificarea reabsorbției sodiului la nivelul tubilor contorți proximali, creșterea secreției endotelinei-1, sporirea eliberării norepinefrinei din terminațiile nervoase, creșterea sensibilității peretelui vascular la acțiunea

substanțelor vasoconstrictoare circulante etc. În linii generale, apare un dezechilibru între sistemul vasodilatator și cel vasoconstrictor în favoarea ultimului. **Important:** utilizarea AINS poate reduce efectul tuturor medicamentelor antihipertensive utilizate de pacienții hipertenzivi, cu excepția blocantelor canalelor de calciu. Din aceste considerente, este important de selectat foarte minuțios dozele medicamentelor pentru pacienții care folosesc ambele grupe de medicamente în același timp, deoarece orice deviere cât de mică a tensiunii arteriale poate crește considerabil riscul accidentelor vasculare.

**Dezvoltarea tromboembolismului.** Un risc înalt de tromboembolism este prezent în special la AINS selective. Potențialul „protrombogen” al antiinflamatoarelor selective de COX-2 este determinat de capacitatea acestor medicamente de a suprima sinteza PGI2 dependentă de COX-2 la nivelul celulelor endoteliale ale pereților vasculari, fără a afecta sinteza TXA2 (tromboxan A2) la nivel de trombocite, controlată de COX-1. Ca rezultat, scade cantitatea de PGI2 (care are efect vasodilatator și antiagregant) la nivelul celulelor endoteliale și crește cantitatea de TXA2 (cu efect proagregant) la nivel de trombocite. Dezechilibrul PGI2/TXA2 rezultat, în condiții nefavorabile (de exemplu afectarea patologică a endoteliului), poate duce la creșterea activării și aderării trombocitelor și la creșterea riscului de formare a trombilor. La 30 septembrie 2004, compania Merck a retras voluntar rofecoxibul de pe piață din cauza preocupărilor legate de creșterea riscului de atac de cord și de accident vascular cerebral, asociate cu utilizarea lui pe termen lung în doze mari. **Important:** pentru pacientul care prezintă un risc considerabil de tromboembolism, sunt contraindicați inhibitorii selectivi de COX-2, precum și dozele mari de diclofenac și de ibuprofen. Dacă pacientul primește deja doze mici de acid acetilsalicilic pentru profilaxia secundară a accidentelor vasculare, naproxenul este considerat cea mai bună alegere pentru coadministrare pe perioade scurte de timp; acesta trebuie administrat la 2 ore interval după acidul acetilsalicilic, pentru a nu interveni asupra mecanismului său de acțiune.

**Decompensarea insuficienței cardiace cronice.** Patogenia acestei complicații este în mare parte asociată cu capacitatea AINS de a afecta funcția renală, conducând la retenție de apă și sodiu, precum și la o creștere a tonusului vascular periferic, cu o creștere a postsarcinii cardiace.

AINS cresc riscul cardiovascular la toate grupele de pacienți. Complicațiile cardiovasculare vital periculoase la pacienții care iau AINS moderne apar mai des decât complicațiile care amenință viața din partea tractului gastrointestinal superior. În caz de utilizare continuă de AINS în doze mari de la 6 până la 12 luni, destabilizarea hipertensiunii arteriale apare la aproximativ 5% dintre pacienți, destabilizarea activității cardiace apare la apro-

ximativ 0,5% dintre pacienți, iar accidentele cardiovasculare și cerebrovasculare de la 1 până la 2% dintre pacienți.

Și totuși o mare importanță în apariția complicațiilor cardiovasculare o au dozele înalte de AINS. Utilizarea pe termen scurt (de la 8 până la 30 zile) a unor doze zilnice ridicate de AINS (celecoxib > 200 mg, diclofenac > 100 mg, ibuprofen > 1200 mg și naproxen > 750 mg) este asociată cu cele mai mari complicații din partea sistemului cardiovascular.

**Hepatotoxicitatea (1-5%).** Studiile efectuate au stabilit că AINS pot cauza diverse efecte adverse hepatice, variind de la creșteri asimptomatice ale nivelurilor transaminazelor serice și hepatită cu icter, până la insuficiență hepatică fulminantă și deces. În 2008, lumiracoxibul a fost retras de pe piață în mai multe țări, în special din cauza potențialului său de a provoca insuficiență hepatică severă. **Este important** de menționat că majoritatea AINS sunt administrate de pacienți pe cale orală, deseori fără prescripția medicului; respectiv organul care va fi agresat în primul rând este ficatul – în procesul primului pasaj hepatic după absorbția din tubul digestiv a medicamentelor. Alți factori care ar trebui să pună în gardă medicii referitor la hepatotoxicitate sunt: vârsta înaintată a pacientului, patologii asociate, polipragmazia și utilizarea îndelungată și deseori necontrolată a AINS.

**Acid acetilsalicilic.** Studiul problemei hepatotoxicității AINS a început cu acidul acetilsalicilic. Până la începutul anilor 1980, aproximativ 50 de lucrări descriau leziuni hepatice la mai mult de 300 de pacienți, asociate cu utilizarea acidului acetilsalicilic. În aproape 3% din cazuri, leziunile au fost severe, iar doi pacienți au avut un rezultat fatal. Sindromul Ray, care combină leziunile hepatice acute (degenerarea lipidică, necroza și inflamația portală și periportală), hipoglicemia, acidoza și encefalopatia severă la copii și adolescenți, este, de asemenea, asociat cu aportul de acid acetilsalicilic (aspirină) ca anti-piretic în infecțiile virale la copii. În acest sens, începând cu anul 1980, au fost făcute avertismente cu privire la utilizarea aspirinei la copii și adolescenți, care este corectă astăzi. **Acidul acetilsalicilic este interzis ca antipiretic în infecțiile virale la pacienți cu vârsta de până la 18 ani.**

**Nimesulidă.** Dintre toate AINS prezente pe piața internă, nimesulida este medicamentul cel mai hepatotoxic. În septembrie 2007, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a emis o rezoluție specială în ceea ce privește hepatotoxicitatea nimesulidei, în care a subliniat faptul că perioada sa de utilizare nu trebuie să depășească 15 zile și că toate ambalajele de nimesulidă care conțin mai mult de 30 de doze ar trebui să fie retrase de pe piață din cauza riscului înalt de leziuni hepatice.

În SUA, datorită poziției active a FDA, acest medicament nu a fost niciodată înregistrat. Acest exemplu a fost urmat de autoritățile de reglementare din mai multe țări (Canada, Australia, Marea Britanie, Noua Zeelandă).

**Sulindac.** Au fost o mulțime de controverse după ce câteva studii au arătat un efect hepatotoxic pronunțat al sulindacului, pentru care o incidență mult mai mare a leziunilor hepatice a fost clar marcată în comparație cu alte AINS. Dacă, pentru diverși reprezentanți ai grupeii AINS, riscul este comparabil (pentru majoritatea dintre ele, hepatita este extrem de rară și, de obicei, exprimată în mod moderat), atunci sulindacul, după cum arată unele studii, a cauzat leziuni hepatice serioase de 5-10 ori mai des.

**Paracetamol.** Din cauza creșterii numărului de hepatotoxicități legate de utilizarea necorespunzătoare și abuzivă a paracetamolului, în SUA, în 2009 a fost luată decizia de a retrage de pe piața farmaceutică medicamentele care conțin produse pe bază de paracetamol (FDA 2009). Ulterior, în 2011, FDA a stabilit că toate medicamentele care conțin paracetamol în combinație nu ar trebui să depășească doza de 325 mg de paracetamol per comprimat. Trebuie de remarcat că paracetamolul este cel mai periculos atunci când este utilizat la persoane cu alcoolism din cauza activității ridicate a sistemului citocromului P450 și a proteinelor nucleofile hepatice, care conduc la formarea de metaboliți toxici în cantități mari. În același timp, când este utilizat la copii, paracetamolul este practic inofensiv, datorită metabolizării preferențiale prin glucuronidare, care nu conduce la formarea de metaboliți toxici.

**Diclofenac.** Cercetările unui grup de savanți au determinat că utilizarea diclofenacului este asociată cu un risc semnificativ mai mare de creștere a nivelului de aminotransferaze comparativ cu placebo (0,29%) și cu alte AINS. Cu toate că frecvența medie a acestei reacții adverse a fost mai mică de 0,43%, diclofenacul a determinat o creștere a concentrației de aminotransferază în 3,55% din cazuri. Boala hepatică severă asociată cu administrarea AINS a fost foarte rară și a fost comparabilă cu placebo pentru toate medicamentele (nu a depășit 0,04-0,06%), însă o rată ridicată a reacțiilor hepatotoxice, din punct de vedere clinic, a fost observată numai la pacienții tratați cu diclofenac (2,17%).

Principala țintă a AINS la nivel subcelular sunt mitocondriile hepatocitelor. În procesul metabolizării AINS de către citocromul P450, se formează derivați ai AINS care sunt capabili să influențeze procesele de transfer de electroni în lanțul respirator pe cristele mitocondriale, conducând la o fosforilare oxidativă agresivă, care afectează sinteza de ATP cu instalarea unei deficiențe energetice în celulă. Dereglarea fosforilării oxidative în mitocondrii, activarea radicalilor liberi, peroxidarea lipidelor membranare, a grupărilor NADP și a tiolului sunt asociate cu dezorganizarea membranară, apoptoza hepatocitelor și structurilor celulare și necroza hepatică.

De asemenea, este posibil ca, în procesul dezorganizării membranare, citolemia să dobândească proprietăți antigenice, ceea ce duce la induce-

rea unui răspuns autoimun, care se va manifesta morfologic ca un edem periportal și o infiltrație mononucleară.

**Important!** În toate cazurile de hepatotoxicitate un factor predispozant este durata îndelungată de utilizare a AINS. Din aceste considerente, în cazul necesității utilizării îndelungate a AINS este de preferință de evitat prescrierea medicamentelor cu risc înalt de efecte adverse hepatotoxice.

#### **Efecte adverse la nivelul sistemului urinar (1-5%)**

Nefrotoxicitatea este al treilea cel mai mare grup de reacții nedorite la AINS. Au fost identificate două mecanisme principale ale efectului negativ al AINS asupra rinichilor.

- Prin blocarea sintezei PGE2 și a prostaciclinei în rinichi, AINS provoacă vasoconstricție și dereglarea fluxului sanguin renal. Acest lucru duce la apariția unor modificări ischemice în rinichi, la o filtrare glomerulară redusă și la un volum al diurezei scăzut. Ca urmare, pot să apară dereglarea metabolismului hidro-electrolitic: retenție de apă, edem, hipernatremie, hiperkaliemie, creșterea valorilor creatininei serice, creșterea tensiunii arteriale. Cel mai pronunțat efect asupra fluxului sanguin renal îl au indometacina, fenilbutazona, acidul acetilsalicilic.
- AINS pot avea un efect direct asupra parenchimului renal, provocând nefrită interstițială (așa-numita nefropatie analgezică). Cele mai periculoase în acest sens sunt fenacetina, fenilbutazona, metamizolul, indometacina, ibuprofenul.

Factorii de risc pentru nefrotoxicitatea AINS sunt:

- ✓ vârsta peste 65 de ani;
- ✓ bolile hepatice cronice;
- ✓ patologia renală anterioară;
- ✓ scăderea volumului sângelui circulant;
- ✓ utilizarea pe termen lung a AINS;
- ✓ administrarea concomitentă de diuretice;
- ✓ insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială.

**Hematotoxicitatea (0,5-1%).** Complicațiile hematologice la administrarea AINS se manifestă prin dezvoltarea anemiei microcitare hipocrome, a anemiei hemolitice și a trombocitopeniei (ultimele două forme sunt de natură imunoalergică). În primul rând, aceste complicații se dezvoltă pe fondul utilizării derivaților de pirazonă, a indometacinei și a acidului acetilsalicilic. Anularea utilizării medicamentului duce la normalizarea hemogramei în 1-2 săptămâni. Mai greu decurg complicațiile legate de deprimarea hematopoiezei din măduva osoasă, care se manifestă clinic prin leucopenie, agranulocitoză și trombocitopenie. Un risc înalt de a dezvolta aceste complicații este asociat cu administrarea de metamizol (analgină), fenace-

tină, cazuri izolate sunt descrise atunci când se administrează și fenilbutazona sau indometacina.

**Coagulopatii.** AINS inhibă agregarea plachetară și au un efect moderat anticoagulant prin inhibarea formării protrombinei în ficat. Ca urmare, se poate dezvolta sângerare, mai frecvent din tractul gastrointestinal.

**Efecte secundare neurosenzoriale (1-5%).** Adesea sunt observate atunci când se utilizează AINS care penetrează ușor bariera hematoencefalică (de exemplu indometacina – până la 10% din cazuri). Ele se manifestă în principal prin amețeli, cefalee, oboseală și tulburări de somn. Pentru indometacină de asemenea este caracteristică dezvoltarea retinopatiei și a keratopatiei (depunerea medicamentului în retină și cornee). Utilizarea pe termen lung a ibuprofenului poate contribui la apariția nevritei optice. Tulburări psihice, ca halucinații, confuzii, se pot manifesta până la 1,5-4% din cazurile de tratament cu indometacină. O scădere tranzitorie a auzului poate surveni la administrarea de acid acetilsalicilic, indometacină, ibuprofen și preparate din grupul de derivați de pirazonă, mai ales când sunt utilizate în asociere cu alte preparate ototoxice.

**Reacții de hipersensibilitate (0,5-1%).** Afecțiuni foarte diverse ale pielii și ale mucoaselor, care reprezintă 12-15% din toate reacțiile adverse, sunt observate când se utilizează derivații pirazolonei sau pirazolidinei. În mod tipic, manifestările cutanate apar în săptămâna 1-3 de tratament. Aceste complicații sunt de cele mai multe ori benigne și se manifestă ca o erupție cutanată pruriginoasă, fotosensibilizare sau urticarie, care, de obicei, este însoțită de edem. Cele mai severe manifestări cutanate sunt eritemul polimorfic (pe fundalul oricărui AINS), eritemul pigmentar (specific preparatelor de pirazonă), sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell. Utilizarea derivaților de pirazonă sau a oxamicilor poate induce toxicodermii, dezvoltarea pemfigusului și exacerbarea psoriazisului. Ibuprofenul poate contribui la dezvoltarea alopeciei. Când se administrează în special acid acetilsalicilic, se pot dezvolta reacții alergice sub formă de rinită, conjunctivită, sindromul Vidal (o combinație de rinită, polinoză a mucoasei nazale, astm și urticarie), hipereozinofilie. Extrem de rar apare șocul anafilactic și angioedemul (0,01-0,5% din toate complicațiile). Frecvența reacțiilor de hipersensibilitate în timpul terapiei cu AINS scade în următoarea secvență: diclofenac > naproxen > piroxicam > ibuprofen > indometacină > ketoprofen.

**Bronhospasm (mai puțin de 1%).** De regulă, bronhospasmul indus de AINS se dezvoltă la pacienții cu astm bronșic și, de cele mai multe ori, în timpul tratamentului cu acid acetilsalicilic. Poate fi cauzat de mecanismele alergice, de inhibarea sintezei PGE<sub>2</sub>, care este un bronhodilatator endogen, și de prevalența căii alternative de metabolizare a acidului arahidonic

(calea lipoxigenazică), care are ca rezultat formarea leucotrienelor (LT-C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>), provocând bronhospasm.

**Perturbarea metabolismului cartilajului articular.** AINS se caracterizează prin diferite mecanisme de acțiune asupra cartilajului hialin, dar, în mod preponderent, inhibă metabolismul acestuia. Astfel, salicilații, ibuprofenul și naproxenul inhibă sinteza principalelor componente ale matricei cartilajului, inclusiv sinteza proteoglicanilor, glicozaminoglicanilor și hialuronatului, precum și creșterea eliberării lor. Indometacina inhibă glicoziltransferaza, care este implicată în sinteza lanțurilor polizaharidice de proteoglicani, și încalcă rata de încorporare a sulfatului în ele. Naproxenul reduce semnificativ conținutul de proteoglicani și afectează activitatea metaloproteinazelor în cartilajul articular, efect tipic și pentru nimesolidă. Efectul negativ al AINS asupra cartilajului este generat de dereglarea fosforilării oxidative în mitocondrii, activarea kinazei A dependente de AMPc, afectarea interacțiunilor proteină-proteină la nivelul membranei celulare. Majoritatea covârșitoare a AINS inhibă apoptoza indusă de NO, indiferent de inhibarea COX-2 și de producția de PGE<sub>2</sub>.

**Important!** În funcție de efectul AINS asupra metabolismului cartilajului hialin, este posibilă clasificarea AINS în medicamente cu efecte condronegative, condroneutre și condroprotective.

**Tabelul 6.**

**AINS cu efecte condronegative, condroneutre și condroprotective**

Condronegative	Condroneutre	Condroprotective
indometacină piroxicam naproxen alte AINS tradiționale	ibuprofen diclofenac	aceclofenac meloxicam ketoprofen

Efecte condronegative asupra cartilajului au indometacina, piroxicamul, naproxenul și alte AINS tradiționale. Condroneutre sunt ibuprofenul, diclofenacul. Condroprotective sunt aceclofenacul, meloxicamul și ketoprofenul.

**Teratogenitate.** Unele AINS au efect teratogen. De exemplu, administrarea acidului acetilsalicilic la femeile însărcinate (mai ales în primul trimestru de sarcină) duce la apariția unei divizări a palatului dur la făt (8-14 cazuri la 100 de observații). În aceeași situație, indometacina poate duce la închiderea prematură a canalului atrial la făt, ceea ce determină hiperplazia vaselor pulmonare și hipertensiunea în circuitul mic. De asemenea, există riscul de apariție a sângerărilor cutanate și intracraniene, de afectare a funcției renale la făt.

**Mutagenitate, cancerigenitate.** Cazuri de dezvoltare a leucemiei acute au fost descrise la 0,8% dintre pacienții care au luat fenilbutazonă în

doză zilnică de peste 0,45 g timp de 6-12 luni. Complicații grave și frecvente au condus la interzicerea acidului flufenamic, indoprofenului, benoxaprofenului, oxifenbutazonei, izoxicamului în multe țări. Amidopirina este exclusă din utilizarea medicală din cauza posibilei cancerigenități: în tractul gastrointestinal se formează compuși de amidopirină cu nitrozamine, care au proprietăți cancerigene. În ciuda acestui fapt, medicamentele care conțin amidopirină (amazol, anapirină, pentalgin, pirabutol, piranal, picofen, reopyrin, theofedrin H) continuă să fie vândute în farmacii. Proprietăți cancerigene (dezvoltarea cancerului de vezică urinară) au fost identificate la fenacetină. În multe țări, fenacetina este interzisă.

**Prelungirea sarcinii și întârzierea travaliului.** Utilizarea de AINS în ultimele săptămâni de sarcină (în special a indometacinei) provoacă inhibarea travaliului cu prelungirea lui. Acest efect este indus de faptul că AINS inhibă sinteza prostaglandinelor (PGE2 și PGF2alfa), care stimulează contractilitatea miometrului. Riscul de avort spontan se dublează în rândul femeilor care consumă antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cu excepția aspirinei, la începutul sarcinii.

Efecte adverse puțin mai specifice anumitor AINS: **retinopatie și keratopatie** – ca rezultat al depunerii indometacinei în retină și cornee; **ototoxicitate, stomatită, vasculită** – mai des în cazul utilizării acidului acetilsalicilic; indometacina și fenilbutazona nu trebuie administrate ambulator pacienților ale căror profesii necesită o atenție sporită (provoacă **somnolență**).

Alte reacții adverse ale AINS: **vertij, dereglarea echilibrului, dificultate de concentrare, cefalee ușoară**.

Dacă aceste simptome persistă mai mult de câteva zile, încetați să luați AINS și contactați medicul pentru mai multe instrucțiuni.

Din cauza efectelor adverse grave, utilizarea clinică a acidului flufenamic, a indoprofenului, a oxifenbutazonului, a isoxicamului, a rofecoxibului, a metamizolului și a unui număr de alte AINS a fost interzisă în mai multe țări.

## 1.10. CONTRAINDICAȚIILE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

AINS sunt contraindicate în leziunile erozive și ulceroase ale tractului gastrointestinal, în special în stadiul acut, precum și în caz de afectare gravă a funcției hepatice și renale, citopenii, reacții idiosincrazice și hipersensibilitate sporită la AINS.

AINS trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu astm bronșic și la persoanele care au manifestat anterior reacții adverse la AINS.

**Alte contraindicații:**

- AINS nu trebuie utilizate înainte sau după o intervenție chirurgicală by-pass;
- pacienții care se pregătesc pentru o intervenție chirurgicală, inclusiv chirurgie dentară;
- pacienții cu diabet zaharat dificil de controlat;
- pacienții cu alergii la medicamente, în special la aspirină, alte AINS și sulfamide;
- pacienții cu polipi nazali;
- boala de reflux gastroesofagian;
- boala Crohn sau colita ulceroasă;
- dereglări ale coagulabilității (persoane care au o istorie a timpului de sângerare prelungit);
- persoanele care beau trei sau mai multe băuturi alcoolice pe zi;
- tensiune arterială înaltă dificil de controlat;
- insuficiență cardiacă congestivă activă;
- astm bronșic, care se agravează atunci când pacientul ia acid acetilsalicilic (aspirina);
- pacienții cu antecedente vasculare cerebrale sau atac de cord;
- utilizarea simultană cu anumite medicamente, cum ar fi warfarina, clopidogrelul, corticosteroizii (de exemplu prednison), fenitoina, ciclosporina, probenecidul, utilizate pentru diferite maladii, cum ar fi artrita, diabetul, hipertensiunea arterială, bolile cardiace;
- vitaminele și alte suplimente alimentare pe bază de plante;
- fenilcetonuria (unele AINS sunt îndulcite cu aspartam – o sursă de fenilalanină).

**1.11. AINS ȘI PARTICULARITĂȚILE DE VÂRSTĂ**

**Sarcina și AINS.** Femeile care încearcă să conceapă în mod activ ar trebui să evite utilizarea AINS, pentru prevenirea unor efecte teratogene. Utilizarea AINS la femeile gravide nu este recomandată. Paracetamolul este preferat față de AINS la femeile gravide, deoarece utilizarea AINS în primul trimestru dublează riscul de avort spontan. Mai târziu, în timpul sarcinii, utilizarea AINS este asociată cu închiderea prematură a ductus arteriosus, ceea ce poate duce la defecte structurale la naștere, la naștere prematură sau la o greutate scăzută la naștere. AINS pot, de asemenea, să întârzie apariția travaliului și să crească pierderile de sânge în timpul nașterii. Utilizarea Ibuprofenului este în general considerată sigură în timpul

sarcinii atât timp cât este prescris în doze mici, dar trebuie oprită cu 6-8 săptămâni înainte de naștere.

**Alăptarea și AINS.** Alăptarea în timpul tratamentului cu AINS sau cu paracetamol este considerată sigură din cauza concentrațiilor scăzute ale acestor medicamente în laptele matern. Cu toate acestea, utilizarea aspirinei în timpul alăptării a fost asociată cu evenimente adverse semnificative la sugari. Academia Americană de Pediatrie consideră că ibuprofenul, indometacina și naproxenul prezintă siguranță la femeile care alăptează, dar, atunci când femeia alăptează un nou-născut cu icter, AINS sunt contraindicate, deoarece majoritatea antiinflamatoarelor nesteroidiene înlocuiesc bilirubina.

**AINS în pediatrie.** Copiii și adolescenții cu infecții virale (cu sau fără febră) nu trebuie să primească acid acetilsalicilic sau produse care conțin acid acetilsalicilic din cauza riscului de sindrom Reye.

În practica pediatrică, ținând seama de riscul efectelor adverse, nu se utilizează următoarele AINS: acid acetilsalicilic, ketorolac, ketoprofen, indometacină, meloxicam, tenoxicam (până la vârsta de 14-16 ani), diclofenac (până la 12 ani), naproxen (până la 2 ani). Ibuprofenul este în general AINS-ul preferat pentru utilizarea la copii. Naproxenul nu este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al durerii și febrei la copii, dar poate fi prescris pentru artrita reumatoidă la copiii cu vârsta de peste 5 ani.

**AINS în geriatrie.** Dacă aveți vârsta de 65 de ani sau mai mult, doza de AINS trebuie micșorată cu 50%, dar mai recomandabilă este administrarea locală sau evitarea lor în genere.

## 1.12. PARTICULARITĂȚILE DE PREVENIRE A COMPLICAȚIILOR TRATAMENTULUI CU AINS

Pentru evitarea maximă a complicațiilor posibile în timpul tratamentului cu AINS, este necesar de respectat următoarele principii.

1. Orice preparat medicamentos cu AINS trebuie să fie utilizat numai conform recomandării medicului. Și asta pentru că numai medicul este în stare:

- să argumenteze rațional necesitatea unui medicament, luând în considerare starea pacientului și gradul de manifestare a patologiei;
- să indice un tratament etiologic sau patogenetic necesar și orientat asupra înlăturării cauzei sau modificărilor patologice ale bolii;
- să aprecieze indicațiile și contraindicațiile pentru folosirea unui sau altui AINS și să ia în considerare alți zeci de parametri, care sunt

luați în evidență în cazul selectării preparatului. **Important:** autotrăamentul cu AINS este asociat cu un risc ridicat de efecte adverse.

Dacă ați hotărât totuși să folosiți un AINS care se eliberează fără prescripție medicală, nu-l utilizați niciodată mai mult de 3 zile pentru febră și mai mult de 10 zile pentru durere, fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

2. AINS trebuie să fie selectat individual pentru fiecare pacient. Pentru fiecare bolnav este necesar de selectat preparatul cel mai efektiv cu cea mai bună tolerabilitate. Alegerea AINS depinde de caracteristicile fiecărui pacient, în special este esențială o revizuire a istoricului bolii, inclusiv vârsta, prezența patologiilor care pot complica tratamentul (ulcer gastrointestinal, hipertensiune arterială, boala cardiacă ischemică, boli renale etc.). În 2015, Societatea Europeană pentru Aspecte Clinice și Economice ale Osteoporozei și Osteoartritei a subliniat importanța evaluării raportului risc-beneficiu al fiecărui pacient înainte de a începe tratamentul cu AINS.

3. Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie administrate în cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp, luând în considerare factorii de risc specifici pacienților și nevoile clinice.

4. Utilizarea adecvată a preparatelor. În cazul administrării perorale îndelungate (de exemplu în reumatologie), AINS vor fi indicate după mâncare cu o cantitate suficientă de apă (150 ml). Comprimatele cu înveliș gastrorezistent se vor înghiți întregi, iar cele fără înveliș se recomandă de zdrobit între dinți, pentru a grăbi dizolvarea lor și a diminua acțiunea lor mecanică directă asupra mucoasei gastrice. După utilizarea preparatului, pacientului i se recomandă o plimbare timp de 15 minute pentru prevenirea dezvoltării esofagitei de reflux. De asemenea, pentru diminuarea acțiunii agresive a acidității gastrice, se recomandă asocierea AINS cu preparate antisecretoare gastrice din grupa IPP (de exemplu omeprazol).

5. Este necesar de evitat utilizarea concomitentă a două și mai multe preparate AINS și/sau a medicamentelor cu același potențial de efecte adverse, în special corticosteroizi, anticoagulante, antiagregante, diuretice și alte ototoxice etc. În cazul necesității utilizării AINS, pacientul care folosește acidul acetilsalicilic în calitate de antiagregant trebuie să respecte un interval de 2 ore între administrarea lor. Excepție este utilizarea paracetamolului în asociere cu alte AINS pentru intensificarea efectului analgezic. **Important:** utilizarea asociată a unor AINS poate diminua concentrația plasmatică a altor medicamente din această grupă. De exemplu acidul acetilsalicilic scade concentrația plasmatică a indometacinei, diclofenacului, ibuprofenului, naproxenului, piroxicamului, respectiv scade și efectul terapeutic.

6. Înainte de a prescrie un AINS, medicul trebuie să determine factorii de risc și gradul potențial de manifestare la pacientul în cauză.

**Risc moderat:**

(1) pentru gastropatia AINS: vârsta înaintată (> 60 ani) fără factori de risc suplimentari; ulcere în anamneză (recidive rare); utilizarea glucocorticoizilor; fumatul și folosirea alcoolului; prezența *H. pylori*;

(2) pentru accidente cardiovasculare: hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă compensată prin tratament medicamentos; prezența factorilor de risc cardiovasculari „tradiționali” ai cardiopatiei ischemice, adeveriți clinic și/sau instrumental, fără semne de CPI.

**Risc înalt:**

(1) pentru gastropatia AINS: anamneză de ulcer recent suportat;

(2) pentru accidente cardiovasculare: hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă decompensată; CPI necomplicată, folosirea aspirinei, a anticoagulantelor și altor preparate cu influență asupra coagulabilității sanguine.

**Risc foarte înalt:**

(1) pentru gastropatia AINS: ulcere prezente complicate cu hemoragii; ulcere frecvent recidivante (îndeosebi induse de AINS);

(2) pentru accidente cardiovasculare: CPI + infarct miocardic recent suportat; intervenții chirurgicale (șuntarea aorto-coronariană, intervenții endovasculare); ictus ischemic.

**Important:** în funcție de factorii de risc depistați și gradul lor potențial de manifestare, se recomandă de selectat medicamente cu risc minim de afectare a sistemelor corespunzătoare (vezi compartimentul „Efectele adverse ale AINS”). Naproxenul (până la 1000 mg pe zi) sau ibuprofenul (până la 1200 mg pe zi) sunt medicamente de prima alegere pentru adulții cu risc înalt de efecte adverse cardiovasculare. AINS inhibitoare selective de COX-2 sunt tratamentul de elecție pentru pacienții cu risc înalt de efecte adverse digestive.

Evitați prescrierea formelor farmaceutice cu durată lungă de acțiune ale AINS acolo unde este posibil, deoarece acestea sunt asociate cu un risc înalt de efecte adverse gastrointestinale.

**7. Profilaxia complicațiilor renale:** evidențierea apariției edemelor; monitorizarea tensiunii arteriale; efectuarea analizei generale a urinei (o dată în 3 săptămâni); determinarea nivelului de creatinină (fiecare 1-3 luni).

**8. Profilaxia complicațiilor hepatice:** determinarea activității transaminazelor (fiecare 1-3 luni).

**9. Profilaxia complicațiilor din partea organelor hematopoietice:** monitorizarea analizei generale a sângelui (la fiecare 2-3 săptămâni).

**10. Înainte de a începe tratamentul cu AINS, pacienții în mod obligator trebuie să fie informați despre posibilitatea apariției efectelor adverse. În timpul utilizării AINS, este necesar de atras atenția în mod permanent la**

apariția simptomelor concomitente nedorite (pirozis, greață, vomă, senzație de greutate în abdomen, dureri epigastrice, hipoacuzie, diminuarea acuității vizuale, melenă etc.).

**11.** La fiecare 1-3 luni este necesar de efectuat analiza maselor fecale la sângele ocult. După posibilitate, la fiecare jumătate de an de efectuat endoscopia digestivă superioară (EGDS).

**12.** Toate medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, în special acidul acetilsalicilic, nu trebuie combinate cu alcool, din cauza creșterii accentuate a riscului de acțiune ulcerogenă, precum și a efectelor secundare din partea sistemului nervos central.

**13.** Pentru vârstnici este necesar să se prescrie preparatele AINS în doze minim eficiente și cursuri de tratament cât mai scurte.

**14.** Ibuprofenul este cel mai adecvat AINS pentru copii.

**15.** Evitați utilizarea formelor de AINS pentru uz local pe tegumentele și mucoasele lezate.

Pentru a preveni complicațiile tratamentului cu AINS, pacienții sunt obligați să respecte prescripțiile medicului. Ei trebuie să anunțe medicul dacă a apărut oricare dintre următoarele efecte adverse:

- retenție de lichide (recunoscută prin umflarea gurii, a feței, a buzelor sau a limbii, în jurul gleznelor, picioarelor, tălpilor, mâinilor și, eventual, în jurul ochilor);
- zgomot în urechi;
- erupții severe sau urticarie sau pete roșii, descuamarea pielii;
- prurit;
- vânătăi și sângerări inexplicabile;
- creștere neobișnuită în greutate;
- scaune negre, scaune cu sânge;
- sânge în urină sau urină tulbură;
- durere severă la nivelul stomacului;
- sânge în vărsături sau vărsături de culoarea zațului de cafea (sânge-rarea poate să apară fără simptome de avertizare, cum ar fi durerea);
- vedere încețoșată;
- dispnee, tulburări de respirație sau tuse neobișnuită;
- dureri retrosternale, tahicardie, palpitații;
- oboseală acută, simptome asemănătoare gripei;
- icter;
- fotosensibilitate (sensibilitate mai mare la lumină);
- dereglarea forței musculare (pe o parte a corpului este mai mare decât pe cealaltă), dereglări de vorbire sau gândire, amețeli;
- incapacitatea de a se urina sau modificarea cantității de urină;
- dureri de spate foarte puternice;

- cefalee insuportabilă;
- senzație de oboseală și slăbiciuni foarte exprimate.

**Important:** În prezent, utilizarea medicamentelor antioxidante în farmacoterapia complexă a inflamației este substanțială, promițătoare și patogenetică. Acest lucru se datorează ideilor moderne despre rolul semnificativ al proceselor de oxidare a radicalilor liberi în patogeneza reacțiilor inflamatorii și distrugerea țesutului conjunctiv. Spectrul efectelor biologice ale antioxidantilor este foarte divers și se datorează în principal funcțiilor lor de protecție, exprimate în capacitatea lor de a neutraliza efectele negative ale radicalilor liberi. Cei mai cunoscuți antioxidanți includ tocoferolii, licopenul, seleniul, superoxid dismutaza, coenzima Q10, care, deși sunt inferiori activității antiinflamatoare a AINS tradiționale, au efecte secundare semnificativ mai reduse și au un spectru larg de acțiune farmacologică. Combinația dintre AINS și antioxidanți cu proprietăți antiinflamatorii nu numai că va reduce doza de AINS, ceea ce reduce semnificativ riscul de efecte secundare, dar și transferă farmacoterapia bolilor inflamatorii la un nivel calitativ nou.

Încă nu există o metodă dovedită pentru prevenirea sau vindecarea leziunilor gastrointestinale induse de AINS. Cea mai simplă metodă este să nu mai luați medicamentele date enteral sau parenteral. AINS promedicamente, forme protejate enterosolubile de AINS și cele cu eliberare controlată nu inhibă deteriorarea mucoasei tubului digestiv.

**Studii recente.** A fost raportat că AINS donatoare de NO, AINS care eliberează hidroxid de sulf și AINS cuplate cu zinc sunt lipsite de complicațiile gastrointestinale induse de AINS tradiționale. NO exogen joacă un rol în menținerea integrității mucoasei tractului gastrointestinal prin modularea fluxului sanguin al mucoasei și a secreției de mucus. Combinarea unui component donator de NO cu naproxenul sau aspirina asigură protecția împotriva deteriorării de către AINS a mucoasei digestive. Câteva NO-AINS sunt testate în studii clinice, dintre care cele mai avansate studii au fost efectuate de compania farmaceutică franceză NicOx cu naproxcinod (NO-naproxen, nitronaproxen), care a fost supus unor studii de fază III pentru tratamentul osteoartritei. Naproxcinod este un compus din naproxen și un grup donator de NO. Hidrogenul sulfurat, de asemenea, are efecte vasodilatatoare, antioxidante și antiinflamatoare.

Metronidazolul este un antimicrobian utilizat pentru tratarea infecțiilor patogene anaerobe. Microbii sensibili la metronidazol sunt chemoatracanți neutrofilii importanți în enteropatia cu AINS. Când se administrează în doză de 800 mg/zi, acest medicament scade inflamația intestinală și hemoragia cauzată de AINS, dar nu afectează permeabilitatea intestinală. Cu toate acestea, alte antimicrobiene, cu excepția metronidazolului, nu sunt efici-

ente pentru tratarea leziunilor intestinale ușoare cauzate de AINS. Impactul metronidazolului nu este atins prin efectul asupra bacteriilor intestinale, ci prin inhibarea fosforilării oxidative în mitocondriile celulelor intestinale.

Rebamipidul crește secreția de mucus și stimulează producerea de prostaglandine. De asemenea, are proprietăți antiinflamatoare. Rebamipid este un agent de neutralizare a radicalilor liberi și produce efectele sale prin inhibarea producției de superoxid și prin suprimarea activității mieloperoxidazei. Prin urmare, este de așteptat ca rebamipidul să aibă un efect asupra deteriorării intestinale induse de AINS. Într-un studiu recent, rebamipidul a împiedicat leziunea intestinului subțire indusă de diclofenac, comparativ cu placebo.

Pentru a reduce riscul de complicații digestive la utilizatorii cronici de AINS, multe cercetări au încercat să trateze și să prevină aceste tulburări prin administrare de sulfasalazină, misoprostol, lactoferină umană, hidrolizat proteic de pește, glutamină, fluvastatină, tacrolimus, dar în prezent nu există rezultate sigure de prevenire eficientă a leziunilor digestive cauzate de AINS. Prin urmare, este necesară o monitorizare atentă în cazul utilizării îndelungate de AINS.

### 1.13. TACTICA DE SELECTARE A AINS

Pentru a maximiza siguranța pacienților, se recomandă ca medicii să ia în considerare următoarele tactici înainte de a lua decizia de a prescrie un AINS:

**1. Stabiliți corect diagnosticul de bază (principal)** al pacientului și argumentați necesitatea utilizării AINS. Este foarte important de menționat că, în majoritatea cazurilor, AINS posedă un efect terapeutic simptomatic, și utilizarea lor în anumite condiții, dată fiind acțiunea lor antiinflamatoare și analgezică, poate să mascheze tabloul clinic al bolii și să conducă la cronicizarea sau chiar la agravarea bolii. Din aceste considerente, este contraindicată monoterapia cu AINS în tratamentul artritelor bacteriene, al artritelor reactive cauzate de infecțiile provocate de hlamidii, al altor afecțiuni microbiene sau fungice etc.

Și mai periculoasă este utilizarea AINS în durerile nediagnosticate, îndeosebi ale organelor interne sau la nivel de sistem nervos central. În cazul dat utilizarea neargumentată a AINS poate întârzia diagnosticarea unui proces tumoral sau a altor stări patologice. Dacă se decide că tratamentul cu AINS este adecvat, având în vedere riscurile și beneficiile tratamentului, asigurați-vă că istoricul pacientului este bine cunoscut înainte de a se prescrie un AINS.

**2. Determinați dacă pacientul are comorbidități** care pot crește riscul tratamentului cu AINS, de exemplu boli ale tubului digestiv (gastrite, ulcere), boli cardiovasculare (cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială), afecțiuni renale sau hepatice, diabet zaharat, dereglări hematopoietice etc. În cazul evidențierii unor patologii asociate, este necesar de divizat pacienții în grupurile de risc respective și de efectuat toate măsurile de precauție necesare.

**Tactica în cazul necesității utilizării de AINS la pacienții cu risc de complicații gastrointestinale.** Riscul de reacții adverse gastrointestinale la acest grup de pacienți crește de 2-4 ori la utilizarea tuturor AINS și această creștere este dependentă de doză și de durata administrării. În general, AINS care au un timp de înjumătățire lung sau sunt luate într-o formă farmaceutică cu acțiune prelungită prezintă un risc mai mare de complicații gastrointestinale. Simptomele gastrointestinale sunt mai puțin frecvente la persoanele care iau inhibitori de COX-2, deși riscul este înalt și la pacienți care iau concomitent aspirină. Utilizarea de AINS neselective și de inhibitori selectivi de COX-2 la persoanele cu colită ulcerativă sau boala Crohn poate determina o exacerbare a simptomelor.

Pentru reducerea riscului de complicații gastrointestinale recomandați pacienților să ia AINS după sau în timpul meselor cu lapte sau apă, astfel încât stomacul să nu fie gol și iritația să fie redusă. Luați în considerare coprescrierea unui inhibitor al pompei de protoni (PPI) profilactic la femei, indiferent de vârstă, și la persoanele cu vârsta de peste 45 de ani dacă AINS sunt utilizate pe termen lung în tratamentul osteoartritei, al artritei reumatoide sau al durerii lombare. IPP trebuie luate zilnic, și nu „la necesitate”, deoarece IPP necesită aproximativ trei zile pentru a atinge efectul maxim de inhibare a secreției de HCl, iar ulcerările sau sângerările la nivelul tractului gastrointestinal pot apărea adesea în absența dispepsiei.

Omeprazolul, pentru prevenirea ulcerelor induse de AINS, poate fi inițiat la adulți câte 20 mg o dată pe zi timp de patru săptămâni și continuat încă patru săptămâni dacă simptomele gastrointestinale nu sunt complet rezolvate. Ranitidina poate fi inițiată la adulți pentru protecția împotriva ulcerelor induse de AINS câte 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg pe noapte timp de până la 8 săptămâni. Misoprostolul nu mai este utilizat actualmente în tratamentul de prevenire a ulcerului indus de AINS, deoarece este asociat cu diareea și, ocazional, cu efecte adverse mai grave, chiar și la doze mici.

Dacă un pacient dezvoltă simptome gastrointestinale în timpul tratamentului cu AINS, se poate încerca un alt tip de AINS, o clasă alternativă testată, asociat cu un IPP. La unele persoane diclofenacul și inhibitorii de COX-2 par mai puțin probabil să provoace perforații, obstrucții sau sângerări gastrointestinale superioare, în timp ce ibuprofenul și naproxenul par

să manifeste un risc înalt de complicații gastrointestinale. De asemenea, se recomandă de micșorat doza și de asociat un AINS pentru administrare locală sub formă de gel.

**Tactica în cazul necesității utilizării de AINS la pacienții cu risc de complicații cardiovasculare.** Se recomandă de prescris cu prudență un AINS pe termen lung la persoanele cu un risc cardiovascular înalt, în special dacă au avut un eveniment cardiovascular anterior. Acest risc înalt se manifestă din prima săptămână de tratament. Toate AINS neselective și inhibitorii selectivi de COX-2 sunt asociați cu un risc cardiovascular înalt, cu excepția naproxenului până la 1000 mg pe zi și a ibuprofenului până la 1200 mg pe zi.

Utilizarea AINS poate să dubleze riscul de internare spitalicească a pacienților din cauza agravării insuficienței cardiace și a creșterii tensiunii arteriale sistolice cu o medie de 2-3 mmHg. Influența AINS asupra tensiunii arteriale poate fi mai dramatică la persoanele cu hipertensiune arterială moderată și la persoanele care iau medicamente antihipertensive (vezi „AINS și influența lor asupra funcției renale”).

Tensiunea arterială trebuie monitorizată la pacienții cu hipertensiune arterială și la pacienții vârstnici în prima lună de la inițierea tratamentului cu AINS pe termen lung și apoi trebuie monitorizată în mod curent ca parte a managementului tratamentului prescris.

**Aspirina și riscul cardiovascular.** Nu se cunoaște dacă utilizarea aspirinei, care inhibă în mod ireversibil COX-1, influențează efectele aparente cardiovasculare ale naproxenului. Sunt necesare studii suplimentare pentru a caracteriza efectele cardiovasculare ale aspirinei la persoanele care iau naproxen. Un studiu amplu a constatat că aspirina poate conferi un efect cardioprotector la pacienții care iau inhibitori de COX-2, dar nu și la pacienții care iau ibuprofen. **Important:** o abordare practică a problemei unei posibile interacțiuni între AINS și aspirină, prescrisă pentru cardioprotecție, este de a minimiza utilizarea combinată a acestor medicamente la pacienții cu risc cardiovascular înalt. În plus, pacienții cu risc cardiovascular înalt nu ar trebui să primească în mod obișnuit AINS pe termen lung, dacă este posibil.

Prin urmare, numărul pacienților al căror risc cardiovascular este afectat clinic de interacțiunea între aspirină și AINS este mic atunci când administrarea AINS este precaută.

**Tactica în cazul necesității utilizării de AINS la pacienți cu risc de dereglare a funcției renale.** Toate medicamentele care blochează COX-2 sunt potențial nefrotoxice, deoarece pot reduce fluxul sanguin în rinichi prin prevenirea vasodilatației mediate de prostaglandine. Acest lucru este valabil în special pentru pacienții care sunt deshidratați.

Riscul de insuficiență renală acută la pacienții care utilizează AINS și alte medicamente potențial nefrottoxice este cel mai mare la începutul tratamentului. Prin urmare, dacă este posibil, la pacienții cu risc înalt trebuie de evitat chiar și cursurile scurte de AINS.

Toți oamenii cu afecțiuni renale cronice ar trebui să evite AINS acolo unde este posibil. Afecțiunile renale cronice sunt un factor de risc pentru insuficiența renală acută, iar un sfert sau o treime din totalul persoanelor cu vârsta peste 64 de ani au afecțiuni renale cronice. Acutizarea sau hipovolemia, chiar dacă ușoară, sporește în continuare riscul de apariție a insuficienței renale acute la persoanele cu afecțiuni cronice renale care folosesc AINS. Pacienții cu afecțiuni cronice renale care iau AINS trebuie sfătuiți să întrerupă utilizarea în cazul în care dezvoltă o boală acută, mai ales dacă devin deshidratați. Pacienții care au avut anterior o scădere acută a funcției renale ar trebui să fie identificați și stabiliți în grupul de risc înalt.

Nefrotoxicitatea antiinflamatoarelor nesteroidiene poate fi exacerbată prin utilizarea asociată a inhibitorilor enzimei de conversie sau a blocaților receptorilor angiotenzinici, deoarece aceste medicamente afectează reglarea fluxului sanguin care păărăsește rinichiul. Funcția renală poate fi compromisă și mai mult dacă un pacient ia în asociere și un diuretic. Efectul combinat potențial al acestor trei medicamente a fost denumit *triple whammy* (o triplă lovitură). Acest lucru poate duce la hiponatremie sau hiperkaliemie, insuficiență renală acută și insuficiență cardiacă. Riscul apariției acestei reacții este mai mare în primele 30 de zile de utilizare. Această combinație de medicamente trebuie prescrisă cu prudență, în special la persoanele cu insuficiență renală cronică sau diabet. Dacă pacienții dezvoltă o acutizare a afecțiunilor renale, poate fi necesar să întrerupeți sau să reduceți doza acestor medicamente. La pacienții cu funcție renală redusă care iau AINS sau la pacienții cu risc înalt de toxicitate renală, creatinina serică și potasiul trebuie măsurate după prima și a doua săptămână de tratament și apoi monitorizate în mod regulat.

**Tactica în cazul necesității utilizării AINS la pacienți cu alte comorbidități.** AINS pot fi prescrise în mod obișnuit pacienților cu astm bronșic care nu au simptome anterioare asociate cu AINS. Cu toate acestea, utilizarea AINS și posibilitatea creșterii gradului de severitate a astmului ar trebui discutate mai întâi cu pacientul. Pacienții cu astm bronșic și polipi nazali sau cu sinuzită recurentă au mai multe șanse de a prezenta hipersensibilitate la AINS.

Funcția renală redusă și albuminuria sunt ambele factori de risc pentru complicațiile micro și macrovasculare, care au o prevalență la persoanele cu diabet. Persoanele cu diabet zaharat de tip 2 ar trebui să evite AINS acolo unde este posibil.

Persoanele care au avut o reacție de hipersensibilitate la un AINS ar trebui să evite toate AINS neselective, deoarece este probabil ca reacția să fie un efect de clasă.

**3. Identificați caracteristicile individuale ale pacientului.** AINS sunt o grupă de medicamente în cazul prescrierii cărora caracteristicile individuale ale pacientului influențează semnificativ efectele terapeutice, dar și mai pronunțat pot influența efectele adverse specifice. Cel mai des întâlnite caracteristici individuale ale pacientului care pot influența acțiunea AINS sunt vârsta pacientului, fumatul, utilizarea alcoolului etc.

În cazul necesității de a prescrie AINS pacienților de vârstă înaintată, deja este stabilit că persoanele cu vârsta  $\geq 65$  ani sunt incluse în grupul de risc chiar dacă nu prezintă alte comorbidități de risc. Pentru pacienții dați se recomandă ca AINS să fie prescrise în doze cât mai mici și pe un termen cât mai scurt de timp. De asemenea, la acest grup de pacienți sunt recomandate căile alternative de administrare, în special preparatele pentru uz local (transdermice). O direcție alternativă de diminuare a durerilor la vârstnici este utilizarea paracetamolului; în acest caz el poate fi considerat terapia de primă linie.

Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a fumatului este asociată cu un risc înalt de dezvoltare a ulcerului gastric. Utilizarea frecventă a alcoolului în timpul folosirii AINS crește riscul complicațiilor din partea tubului digestiv și urinar.

**4. Efectuați anamneza farmacologică a pacientului.** Este compartimentul din anamneză cel mai des colectat incorect sau în genere ignorat de către unii medici. Anamneza farmacologică este acea parte a anamnezei pacientului care ne permite să obținem informația despre medicamentele utilizate până la adresarea la medic, referitor la patologia în cauză. Ea ne prezintă informații despre doza medicamentelor utilizate, regimul de dozare și modul lor de utilizare. Uneori doar o corectare a parametrilor dați ne permite să obținem o eficacitate mai înaltă a tratamentului. De asemenea, ne permite să stabilim toleranța, hipersensibilitatea sau dependența (dacă acestea sunt) pacienților față de unele medicamente, îndeosebi ne permite să stabilim medicamentele care provoacă reacții alergice la pacientul în cauză.

O altă importanță a anamnezei farmacologice este stabilirea medicamentelor utilizate de pacient în legătură cu alte comorbidități (îndeosebi diabet zaharat, hipertensiune, insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, astm bronșic etc.) care pot modifica efectele AINS sau, invers, cărora AINS le-ar modifica eficacitatea. Anamneza farmacologică ne permite să mărim eficacitatea farmacologică a tratamentului prescris, să evităm complicațiile posibile și să asociem corect medicamentele în cadrul unui tratament complex.

**5. Efectuați selectarea individualizată a medicamentelor,** luând în considerare scopul terapiei, riscurile și beneficiile pentru pacientul în cauză. Reacția diferitor pacienți cu aceeași patologie la unul și același medicament antiinflamator poate varia foarte mult – de la eșecul complet al tratamentului până la un rezultat remarcabil. Prin urmare, pentru fiecare pacient este necesar să se selecteze cel mai eficient medicament cu cea mai bună tolerabilitate. Desigur, este de dorit să se înceapă cu medicamente care au o eficacitate cunoscută și o tolerabilitate bună. Este necesar să se ia în considerare faptul că efectul antiinflamator se manifestă mai târziu ca cel analgezic, acesta din urmă fiind observat deja în primele ore, în timp ce efectul antiinflamator se atinge după 7-14 zile de administrare regulată, iar la unele AINS (naproxen, oxicami) chiar mai târziu, peste 3-4 săptămâni. Efectele analgezic și antipiretic se dezvoltă cu atât mai repede, cu cât mai neutru este pH-ul soluției AINS. Astfel de medicamente penetrează mai repede în sistemul nervos central și inhibă centrele de sensibilitate la durere și termoreglare. Cu cât timpul de înjumătățire este mai scurt, cu atât circulația enterohepatică este mai puțin pronunțată, cu atât este mai scăzut riscul de acumulare și de interacțiuni medicamentoase nedorite și cu atât AINS sunt mai sigure.

AINS pot fi împărțite în AINS cu acțiune scurtă, cu timp de înjumătățire scurt de 6 ore, și în AINS cu durată lungă de acțiune. AINS cu un timp de înjumătățire scurt (de exemplu ibuprofenul) au un debut relativ rapid de acțiune și sunt mai potrivite pentru tratamentul durerii acute. AINS cu perioade de înjumătățire mai lungă (de exemplu naproxenul), oxicamii sau formele farmaceutice cu durată lungă de acțiune sunt mai potrivite pentru tratamentul afecțiunilor cronice, deoarece acestea necesită administrarea o dată sau de două ori pe zi.

Selectarea unui AINS trebuie să fie bazată și pe prioritatea efectelor necesare pentru tratamentul pacientului. De exemplu, dacă este primordial efectul antiinflamator, atunci se prescriu preparate cu efect antiinflamator marcat (diclofenac, indometacină, flurbiprofen); în cazul unei dureri predominante se prescriu preparate cu efect analgezic marcat (ketorolac, ketoprofen, dexketoprofen); în cazul febrei – antipiretice (acid acetilsalicilic, paracetamol, ibuprofen etc.). Pentru obținerea rapidă a efectului analgezic se recomandă utilizarea formelor parenterale de administrare și preparatele cu durată rapidă de apariție a efectului: naproxen sodic, diclofenac potasic, acid acetilsalicilic efervescent, ketoprofen intramuscular. Preparatele de AINS injectabile se recomandă de a fi prescrise pe o perioadă de timp nu mai mare de 3-4 zile, căci odată cu creșterea duratei, va crește riscul reacțiilor adverse.

În plus, la selectarea medicamentelor pentru pacient sunt importante accesibilitatea medicamentelor pe piața farmaceutică și costul lor.

**AINS și antipireticele.** Paracetamolul la copii cu vârsta peste o lună în doză de 15 mg/kg la fiecare patru ore de până la patru ori pe zi, maximum 1 g pentru administrarea unică și 4 g pe zi, sau ibuprofen la copiii cu vârsta sub 12 ani, 20 mg/kg în doze divizate, maximum până la 500 mg pe zi la copiii sub 30 kg, sunt medicamente indicate pentru tratamentul durerii și febrei. Cu toate acestea, utilizarea ibuprofenului pentru tratamentul afecțiunilor febrile poate fi asociată cu un risc înalt de AVC, în special la copiii care suferă de obezitate.

Diminuarea febrei la copii ar trebui să vizeze mai degrabă îmbunătățirea confortului decât reducerea temperaturii corporale. Medicamentele pentru febră trebuie să fie prescrise numai atât timp, cât copilul este în disconfort. Dacă disconfortul nu este atenuat înainte de doza următoare, atunci poate fi luată în considerare comutarea, de exemplu trecerea de la paracetamol la ibuprofen. Febră ușoară (< 38 °C) nu trebuie tratată. Paracetamolul sau ibuprofenul nu trebuie administrat cu singurul scop de a reduce temperatura corpului. Nu administrați paracetamol și ibuprofen în același timp. Paracetamolul și ibuprofenul nu împiedică convulsile febrile și nu trebuie prescrise special pentru acest motiv. Întrebați dacă copilul a luat orice alt medicament pentru boala lui actuală atunci când se evaluează starea sa. Eșecul de a răspunde la tratamentul anterior poate indica o boală mai gravă. Recomandați părinților să dea lichide regulat copiilor cu febră; cantitățile mici de apă oferite des sunt cea mai bună variantă sau laptele matern, dacă copilul este alimentat la sân. Părinții nu ar trebui să dea AINS copiilor care ar putea fi deshidratați (semne de deshidratare: vărsături, ochii înfundați în orbite, cantitatea de urină mult prea mică, turgorul pielii scăzut). Copiii cu febră nu trebuie nici să fie înveliți și nici să fie îmbrăcați. Discutarea beneficiilor febrei cu părinții poate ajuta la reducerea primejdiei ca părinții să administreze nemotivat sau în exces preparate antifebrele.

**AINS topice** în asociere cu paracetamol sunt recomandate înainte de AINS orale sau codeină pentru tratamentul osteoartritei. AINS topice sunt, de asemenea, preferate față de AINS administrate pe cale orală pentru pacienții cu vârsta de peste 75 de ani. AINS topice sunt considerate sigure în tratamentul durerii acute și, prin urmare, pot fi utilizate în siguranță de către pacienții care prezintă riscul de a dezvolta complicații asociate cu AINS administrate pe cale orală. Concentrațiile sanguine ale AINS după aplicarea produselor topice sunt de obicei mai mici de 5%. Aproximativ șase sau șapte din zece pacienți vor avea un control eficient al durerii cu AINS topice. În caz de ineficacitate a AINS, adesea este utilizată capsaicina topică ca tratament adjuvant pentru osteoartrita genunchiului sau a mâinii. Actualmente ea este rezervată pentru pacienții cu osteoartrită care nu răspund la paracetamol și în cazul în care medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene orale sunt contraindicate.

**AINS orale recomandate.** Naproxenul (până la 1000 mg pe zi) sau ibuprofenul (până la 1200 mg pe zi) este recomandat ca AINS de primă linie la pacienții cu risc cardiac, datorită riscului cardiovascular mai scăzut în comparație cu alte AINS. Doza maximă recomandată de ibuprofen este de 2400 mg pe zi. Această doză poate fi necesară și adecvată pentru unii pacienți, dar este asociată cu un risc cardiovascular înalt.

Diclofenacul (75-150 mg zilnic, în două sau trei doze divizate) este indicat pentru durerea și inflamația acută, în cazul artropatiilor inflamatorii și al altor afecțiuni musculo-scheletice. Cu toate acestea, diclofenacul, la doze de  $\geq 150$  mg pe zi, este asociat cu un risc înalt de evenimente cardiovasculare. Diclofenacul este contraindicat la pacienții care au avut un infarct miocardic în ultimele 12 luni.

**AINS și leziuni renale acute la copii.** Copiii cu vârsta sub cinci ani și copiii obezi pot prezenta cel mai mare risc de insuficiență renală acută (IRA) indusă de AINS. Un studiu al copiilor internați cu IRA a constatat că cel puțin 2,7% din toate cazurile s-au datorat AINS; utilizarea AINS ar putea fi un factor care contribuie la cazurile suplimentare de IRA multifactorial. Majoritatea cazurilor de IRA au avut loc în cadrul primelor șapte zile de tratament și dozele au fost, în general, în limitele recomandărilor de prescriere. Vărsăturile (74%) au fost cele mai frecvente simptome, urmate de durerea abdominală (67%) și scăderea producției de urină (56%).

Obezitatea poate fi un factor important de risc pentru IRA indusă de AINS la copii, deoarece aproape jumătate dintre pacienții internați au fost la egal sau peste indicele de masă corporală (IMC) normală.

**6. Selectați doza, regimul de dozare și durata tratamentului.** Orice preparat AINS nou pentru pacient trebuie să fie indicat de la început în cea mai mică doză efectivă. În cazul tolerării bune, peste 2-3 zile doza nictemerală poate fi majorată.

La unii pacienți, efectul terapeutic este atins numai atunci când se utilizează doze foarte mari de AINS. Recent, există tendința de a crește dozele unice și zilnice de medicamente, în special pentru cel mai bine tolerate (ibuprofen, naproxen), dar este necesar să se mențină restricțiile privind dozele maxime de medicamente cu efecte secundare severe (acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, indometacină, piroxicam). Terapia de inițiere a tratamentului cu doze mari, reduse apoi la doza de întreținere, este de obicei necesară atunci când se cere un efect rapid. Pentru ameliorarea toleranței la AINS poate fi practică utilizarea fracționată (doze mici de mai multe ori pe zi).

De obicei, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene sunt prescrise după masă, în special în cazul utilizării prelungite, dar, pentru a obține un efect rapid analgezic sau antipiretic, este preferabil să prescrieți administrarea cu 30 min înainte de masă sau la 2 ore după masă. Este de dorit de

luat AINS pe noapte, utilizarea dată este asociată cu bioritmul procesului inflamator (maxim seara și noaptea).

De asemenea, momentul de luare a medicamentelor poate fi determinat în funcție de gravitatea maximă a simptomelor bolii (rigiditate, durere în articulații). De exemplu, atunci când este prezentă o redoare matinală severă, se prescriu AINS cu grad de absorbție rapidă [naproxen de sodiu, diclofenac de potasiu, acid acetilsalicilic efecvescent (Aspirin UPSA), ketoprofen] dimineața devreme (imediat după trezire) sau se prescriu medicamente cu acțiune prelungită pe noapte.

Durata tratamentului în cazul unor inflamații banale trebuie să fie planificată până la recuperarea definitivă a pacientului, dar pe o perioadă cât mai scurtă de timp.

**7. Evidențiați interacțiunile AINS cu alte medicamente pe care le utilizează pacientul.** Întrebați pacientul dacă ia medicamente care pot interacționa cu AINS, de exemplu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), blocante ale receptorilor angiotensinei II (BRA II), diuretice, clopidogrel, warfarină, dabigatran sau aspirină. Asigurați-vă că pacientul cunoaște medicamentele AINS și produsele care conțin AINS și sunt eliberate fără rețetă medicală (OTC) și că el știe că nu ar trebui să ia alte produse care conțin AINS în timp ce este tratat cu un AINS prescris de medic.

**8. Discutați cu pacientul despre orice istoric al efectelor adverse legate de AINS.** Unii pacienți pot prefera să tolereze efectele adverse dacă este posibil ca o doză mai mare să ducă la un control îmbunătățit al simptomelor, în timp ce alți pacienți pot avea o viziune opusă. Din aceste considerente, explicați pacientului despre tratamentul prescris, necesitatea respectării particularităților de utilizare a medicamentelor. Discutați despre complicațiile posibile ale tratamentului și măsurile de prevenire ale acestor complicații. Enumerați simptomele pe care pacientul trebuie să le anunțe în caz de apariție (vezi compartimentul „Particularitățile de prevenire a complicațiilor tratamentului cu AINS”). Toate aceste măsuri vor evidenția la timp dezvoltarea unor complicații și vor permite inițierea mai precoce a măsurilor de prevenire a lor.

**9. Efectuați monitorizarea parametrilor necesari pentru determinarea eficacității tratamentului.** Criteriile pentru aprecierea eficacității AINS sunt determinate de patologia prezentă la pacient și de scopul pentru care au fost utilizate medicamentele în cauză. Deja a fost discutat că este important ca, din punct de vedere clinic, să fie stabilit ce procese și simptome ale bolii (inflamație sau durere) sunt mai exprimate, pentru a selecta medicamentul antiinflamator nesteroidian potrivit.

**10. Monitorizați activitatea analgezică a AINS.** Aparat de laborator care ar înregistra intensitatea durerii nu sunt, dar totuși au fost elaborate niște metode convenționale de a aprecia nivelul durerii la pacienți. Cele mai

frecvente metode de evaluare a intensității durerii și a eficacității terapiei AINS sunt utilizarea unei scări vizual-analogice și a scării care apreciază nivelul de reducere a durerii. Aceste metode sunt simplu de evaluat și pot fi efectuate de orice medic.

Când se utilizează scara vizual-analogică, pacientul va aprecia nivelul sindromului de durere pe o scară de 10 cm, unde „0” este absența durerii, iar „100” este durerea maximă. Când se monitorizează durerea acută, se determină nivelul durerii înainte de administrarea medicamentului și la 30 de minute după administrare. Când se monitorizează durerea cronică, intervalul de timp pentru examinarea intensității durerii se stabilește individual (în funcție de vizitele la medic sau înregistrarea nivelurilor durerii de către pacient într-un registru individual).

Pentru a evalua eficacitatea ameliorării durerii, se utilizează scara de apreciere a nivelului de reducere a durerii. După 30 de minute de la administrarea medicamentului, pacientul răspunde la întrebarea: „A scăzut intensitatea durerii după administrarea medicamentului în comparație cu nivelul durerii înainte de administrare?”. Opțiunile de răspuns sunt: 0 – durerea nu a scăzut deloc, 1 – a scăzut ușor, 2 – a scăzut, 3 – a scăzut foarte mult, 4 – a dispărut complet. De asemenea, este important să se estimeze momentul apariției unui efect analgezic distinct. Aceste metode permit de a găsi AINS-ul cel mai efektiv la pacientul în cauză.

Tabelul 7.

### Metode de gradare a intensității durerii

Metoda	Gradația durerii	Când se folosește metoda
Scara de cinci puncte	0 – nu sunt dureri; 1 – dureri slabe (abia simțite); 2 – dureri moderate (doare); 3 – dureri puternice (doare tare); 4 – dureri insuportabile.	Aprecierea nivelului durerii în cazul examinării obișnuite a pacientului.
Scara vizual-analogică	0 – absența durerii 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 – durerea maximă.	Aprecierea eficacității tratamentului administrat. Se folosește și în cazul durerilor acute, și în cazul durerilor cronice. Înregistrările trebuie efectuate zilnic la una și aceeași oră.

Scara nivelului de reducere a bolii	0 – durerea nu a scăzut deloc; 1 – durerea a scăzut ușor; 2 – durerea a scăzut; 3 – durerea a scăzut foarte mult; 4 – durerea a dispărut.	Aprecierea intensității analgizicului administrat. Pacientul apreciază nivelul durerii înainte de administrarea medicamentului și după 30 minute de la administrare.
--	---	--

Pentru a obține un rezultat cât mai veridic, se recomandă de utilizat toate scările la unul și același pacient. În paralel cu gradațiile date, se recomandă de înregistrat și parametrii comportamentali și psihologici ai pacientului și reacțiile vegetative de răspuns la impulsii dureroși: paliditatea tegumentelor, transpirația, dilatarea pupilelor, tahicardia, creșterea tensiunii arteriale, salivația, discordanța respiratorie, reacții din partea musculaturii mimice etc. Acești parametri pot fi evaluați și la pacienții inconștienți.

În cazul unor dureri articulare, este efectuat examenul obiectiv al articulației și evaluat indicele articular și indicele de tumefiere.

**Indicele articular** este rezultatul sumativ ai intensității durerii care apare ca urmare a presiunii standarde cu degetul (albirea falangei primului deget al examinatorului) asupra articulației studiate în spațiul interarticular. Evaluarea intensității durerii în articulații ca răspuns la presiune este determinată cu o scară din trei puncte:

- 0 – fără durere;
- 1 – senzație de ușoară durere la presiune;
- 2 – senzație de durere, pacientul se încruntă;
- 3 – pacientul se încruntă și se îndepărtează de examinator.

**Indicele de tumefacție la articulațiile inflamate** este o apreciere sumativă a tumefacției articulației și a intensității procesului inflamator; tumefacția este evaluată vizual în funcție de gradarea următoare:

- 0 – fără tumefacție;
- 1 – tumefacție îndoielnică sau ușoară;
- 2 – tumefacție evidentă;
- 3 – tumefacție severă.

Durerile în articulațiile care sunt dificil de testat (șold, coloana vertebrală) sunt determinate de volumul mișcărilor active și pasive.

Efectul antiinflamator al AINS trebuie evaluat în 1-2 săptămâni. Dacă tratamentul a dus la rezultatele așteptate, acesta va continua până când procesul inflamator va dispărea complet.

Toate aceste metode de evaluare a durerii și a intensității procesului inflamator sunt recomandate la toți pacienții după stabilirea definitivă a diagnosticului.

**11. Monitorizați parametrii necesari pentru prevenirea complicațiilor tratamentului prescris.** Monitorizarea parametrilor necesari se efectuează în cazul tratamentului îndelungat cu AINS. Pentru evidențierea precoce a complicațiilor tratamentului cu AINS și efectuarea măsurilor de combatere a lor se recomandă efectuarea următoarelor investigații la pacienți (a se vedea tab. 8).

Tabelul 8.

**Monitorizarea parametrilor necesari pentru prevenirea complicațiilor tratamentului cu AINS**

Tipul complicațiilor posibile	Investigațiile necesare	Frecvența efectuării
Digestive	Examenul pacientului	Zilnic
	FGDS	O dată în an
Cardiace	Monitorizarea tensiunii arteriale	Zilnic
Renale	Nivelul creatininei serice	O dată la 1-3 luni
	Analiza generală a urinei	O dată la 3-4 săptămâni
Hepatice	Nivelul transaminazelor, bilirubinei, fosfatazei alcaline	O dată la 1-3 luni
Hematologice	Analiza generală a sângelui	O dată la 6 luni
	Analiza materiilor fecale la sângele ocult	O dată la 1-3 luni

Lista parametrilor pentru monitorizare trebuie să fie alcătuită individual pentru fiecare pacient. Ea poate fi atât redusă, cât și extinsă în funcție de starea bolii și riscurile stabilite la pacient.

#### 1.14. INTERACȚIUNEA AINS CU ALTE MEDICAMENTE

Interacțiunile medicamentoase cu AINS în organism au o importanță clinică majoră, deoarece pot duce la consecințe semnificative diferite: de la scăderea efectului terapeutic, simptome adverse minore din partea tractului digestiv și amețeli, până la sângerări fatale și perforări ale tractului gastro-intestinal. Medicul trebuie să fie conștient de interacțiunile medicamentoase importante înainte de a prescrie un AINS.

➤ **AINS în asociere cu alte AINS (AINS + AINS).** Cel mai des aceste asocieri sunt omise din cauza mulțimii de denumiri comerciale diverse ale AINS, care duc în eroare medicii, sau din dorința medicilor de a mări efectele terapeutice, îndeosebi efectul analgezic al AINS. În majoritatea cazurilor, acest lucru este nerezonabil din următoarele motive:

- eficacitatea acestor combinații nu este dovedită obiectiv;
- într-o serie de astfel de cazuri, există o scădere a concentrației de medicamente în sânge (de exemplu, aspirina reduce concentrația de indometacină, diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam), ceea ce duce la o slăbire a efectului;
- crește riscul reacțiilor adverse.

O excepție este asocierea dintre paracetamol și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS); suma efectului analgezic nu crește efectul negativ asupra tractului gastrointestinal. De asemenea, este admisibil să se prescrie medicamentele cu acțiune de scurtă durată dimineața și la amiază și medicamentele cu durată lungă de acțiune seara (de exemplu, în artrita reumatoidă cu rigiditate severă dimineața).

➤ **AINS și alte medicamente antiinflamatorii.** Efectul antiinflamator al AINS este mărit de glucocorticoizi și medicamente antiinflamatoare (de bază) cu acțiune lentă (preparate de aur, aminochinolone), dar totodată cresc și riscurile de ulceratii și hemoragii gastrice.

➤ **AINS și medicamentele antibacteriene.** AINS nu trebuie utilizate simultan cu fluorochinolone. Fluorochinolonele (de exemplu ciprofloxacina și pefloxacina) cauzează simptome nedorite, inclusiv din partea sistemului nervos central (ca rezultat al afinității lor față de receptorii GABAergici). Această asociere contribuie la creșterea frecvenței unor efecte adverse ca cefaleea, tulburările de somn, agitația, anxietatea, stările depresive. **Majoritatea AINS inhibă eliminarea renală a aminoglicozidelor și a antibioticelor β-lactamice, ceea ce creează riscul acumulării lor și al manifestării proprietăților lor toxice.**

➤ **AINS și medicamentele antihipertensive.** Aceste interacțiuni sunt mai des întâlnite, deoarece atât hipertensiunea arterială, cât și patologiile articulare sunt frecvent prezente la unul și același contingent de pacienți, îndeosebi cu vârsta de peste 60 ani. Interacțiunile sunt de tip farmacodinamic și se manifestă prin diminuarea acțiunii hipotensive a grupelor de medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Mecanismul acțiunii date este determinat de slăbirea acțiunii hipotensive a medicamentelor antihipertensive, datorată inhibării de către AINS a sintezei prostaglandinelor în rinichi, care duce la o vasoconstricție regională și retenție de sodiu și apă în organism. Medicamentele AINS, de asemenea, măresc tensiunea arterială la pacienții hipertensivi care nu folosesc medicamentele specifice și o pot crește neesențial la pacienții normotensivi. Cursurile scurte de tratament cu AINS (mai puțin de 1-2 săptămâni), chiar și cu o administrare zilnică de AINS, este puțin probabil să determine o creștere clinică importantă a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze despre orice modificare a simptomelor și a nivelurilor tensiunii arteriale în timpul administrării AINS.

În cazul pacienților care folosesc tratament antihipertensiv regulat a fost determinat că AINS inhibă efectul hipotensiv al diureticelor, al beta-blocanților, al hidralazinei, al prazosinului, al inhibitorilor enzimei de conversie și al blocaților receptorilor angiotensinei II. Astfel, diclofenacul reduce efectul hipotensiv acut al administrării intravenoase a hidralazinei, iar piroxicamul crește semnificativ tensiunea arterială la pacienții hipertensivi care au primit propranolol. AINS inhibă efectul hipotensiv al inhibitorilor enzimei de conversie, reducând în același timp excreția lor de către rinichi (cu excepția fosinoprilului și a temocaprilului, care se excretă prin bilă și urină). AINS mai puțin influențează efectul antihipertensiv al blocaților canalelor de calciu și al agenților care acționează la nivel central.

Dozele mici de aspirină (< 250 mg/zi) și sulindacul sunt preparatele cu cea mai mică influență asupra acțiunii hipotensive a medicamentelor antihipertensive. Ele sunt recomandate pentru un tratament pe termen scurt. Pentru pacienții care necesită o terapie cronică cu AINS se recomandă trecerea la un medicament antihipertensiv al cărui efect nu este atenuat de AINS (blocații canalelor de calciu, antihipertensivele centrale). Cu toate acestea, se recomandă de monitorizat tensiunea arterială la pacienții care iau AINS timp de câteva săptămâni, pentru a stabili dacă sunt candidați pentru ajustarea regimului de tratament. De asemenea, se recomandă de atenționat pacienții cu privire la semnele de retenție a apei în organism, cum ar fi creșterea în greutate sau edemul periferic.

#### ➤ **AINS și diureticele**

a) Diuretice de ansă și tiazide. AINS împiedică creșterea fluxului renal și efectul natriuretic al diureticelor date. Aceste efecte sunt asociate în mare măsură cu acțiunea prostaglandinelor renale și a prostaciclinoi, concentrația acestora fiind semnificativ ridicată sub influența diureticelor. Sulindacul și nabumetona nu modifică acțiunea diureticelor, deoarece nu inhibă sinteza prostaglandinelor renale. Majoritatea AINS reduc efectul hipotensiv al diureticelor tiazidice.

b) Diuretice economisitoare de potasiu. Antiinflamatoarele nesteroidiene provoacă scăderea excreției de sodiu cauzate de spironolactonă în tubii contorți distali, prin efectul antinatriuretic independent al AINS, manifestat mai pronunțat în porțiunea ascendentă a ansei Henle. Acidul acetilsalicilic reduce excreția fracțională a canrenonei, principalul metabolit neconjugat al spironolactonei. Această interacțiune se datorează concurenței dintre acidul acetilsalicilic și canrenonă pentru mecanismul de secreție activă la nivel de tubi contorți proximali. Asocierea indometacinei cu diureticele economisitoare de potasiu poate duce la hiperkaliemie. Este necesar, după posibilitate, să se evite administrarea simultană a AINS și a diureticelor pentru a evita slăbirea efectului diuretic și riscul de dezvoltare

a insuficienței renale. Cea mai periculoasă este asocierea dintre indometacină și triamteren.

➤ **AINS și antidiabeticile orale.** AINS cresc efectul hipoglicemic al acestor medicamente (în special derivații de sulfoniluree), prelungesc coma hipoglicemică din cauza intensificării eliberării lor de pe proteinele plasmactice și a diminuării procesului de biotransformare și excreție renală.

➤ **AINS și anticoagulante indirecte.** Aceste interacțiuni sunt foarte variate și sunt specifice anumitor subgrupe de AINS. Salicilații, fiind asociați anticoagulantelor indirecte, cresc concentrația de anticoagulante libere în sânge, eliberându-le din legătura lor cu proteinele plasmactice. Acidul acetilsalicilic previne formarea protrombinei în ficat și inhibă agregarea plachetară, aceasta ameliorează efectul anticoagulantelor indirecte și poate contribui la sângerări prelungite. Asocierea dintre anticoagulantele indirecte și fenilbutazonă contribuie la creșterea mai întâi a efectului anticoagulantelor, care este, de asemenea, asociat cu eliberarea lor de pe situsurile proteice. Ulterior, sub influența fenilbutazonei începe inducerea enzimelor microzomale și inactivarea anticoagulantelor se accelerează, ceea ce duce la necesitatea creșterii dozei de anticoagulante respective. Întreruperea administrării fenilbutazonei în aceste condiții conduce la o creștere accentuată a efectului anticoagulant. Combinația dintre anticoagulante indirecte și indometacină, diclofenac, ibuprofen și naproxen este permisă, deoarece concurența reciprocă în ceea ce privește legarea la proteinele plasmactice este slab exprimată.

În interacțiunea fenilbutazonei și warfarinei, este mai importantă inhibarea stereospecifică a metabolismului izomerului L mai puternic al warfarinei și accelerarea metabolismului izomerului R, care are proprietăți anticoagulante mai puțin pronunțate. Din cauza faptului că fenilbutazona reduce agregarea plachetară și are un efect ulcerogen, riscul de hemoragie la această combinație este destul de înalt. Acest lucru nu înseamnă că interacțiunea dată se manifestă la toate AINS. Manifestarea ei este mică în cazul nimesulidei, al nabumetonei și al tenoxicamului.

➤ **AINS și antacidele.** Majoritatea AINS aparțin derivaților de acizi organici, a căror absorbție este diminuată atât de alimente, cât și de antacide. În plus, pe lângă diminuarea absorbției, antacidele grăbesc eliminarea AINS pe cale renală și reduc concentrația lor plasmatică prin creșterea pH-ului urinar. Prin urmare, administrarea concomitentă a antacidelor (în special a celor din aluminiu) poate necesita o creștere a dozei de AINS. Excepție se face la noile AINS (nabumetonă și nimesolidă), care nu sunt influențate de antacide. Absorbția antiinflamatoarelor nesteroidiene în tractul gastrointestinal este slăbită și de colestiramină; sunt necesare intervale de cel puțin 4 ore între colestiramină și AINS.

➤ **AINS și prokineticele.** Prokineticele accelerează golirea gastrică (metoclopramid, domperidonă) și, dimpotrivă, măresc rata de absorbție a AINS. Aceasta interacțiune pozitivă poate fi folosită pentru tratamentul crizelor de migrenă, deoarece în cazul monoterapiei cu AINS efectul anestezic este nesatisfăcător din cauza întârzierii golirii gastrice și a absorbției lor întârziate. Administrarea metoclopramidului, pe de o parte, previne greața și vărsăturile asociate migrenei și, pe de altă parte, accelerează absorbția AINS, respectiv grăbește efectul lor analgezic. Bicarbonatul de sodiu, de asemenea, îmbunătățește absorbția AINS în tractul gastrointestinal.

➤ **AINS și analgezicele opiacee.** Ambele grupe de medicamente își potențează efectele analgezice reciproc. În stadiul terminal al cancerului, asocierea AINS permite utilizarea unor doze mai mici de opiacee și contribuie la încetinirea dezvoltării dependenței.

➤ **AINS și sedativele.** Sedativele sporesc efectul analgezic al AINS.

➤ **AINS și metotrexatul.** Această combinație poate duce la consecințe grave clinice: pancitopenia, insuficiența renală, hemoragia, din cauza deplasării metotrexatului sau a metabolitului activ al acestuia, 7-hidroximetotrexatul, de pe legăturile cu proteinele plasmatiche, de asemenea este inhibată biotransformarea hepatică și este redusă eliminarea renală a metotrexatului din cauza vasoconstricției capilarelor renale de către AINS. Această asociere poate exista numai în cazul respectării intervalului de timp între administrări.

## 1.15. FARMACOTOXICOLOGIA AINS

■ **1.15.1. Intoxicația cu salicilați (salicilismul).** Acidul acetilsalicilic (aspirina) este agentul cel mai frecvent asociat cu intoxicația cu salicilați.

### Punctele-cheie:

- Intoxicarea cu salicilați provoacă alcaloză respiratorie și, prin mecanism independent, acidoză metabolică, vărsături, tinitus, confuzie, hipertermie, insuficiență multiplă poliorganică.
- Luați în considerare intoxicația cu salicilați la pacienții cu constatări nespecifice (de exemplu dereglarea stării mentale, acidoză metabolică, edem pulmonar noncardiogen, febră) chiar și atunci când nu există o istorie de ingestie a toxicului.
- Diagnosticul este bazat pe datele clinice, suplimentate cu măsurarea nivelului de electroliți (în special K, Na și Ca), gazometrie (AGS) și nivelul seric al salicilaților.
- Estimați severitatea toxicității prin nivelul de salicilați și gazometrie (AGS).
- Tratați cu cărbune activat, diureză alcalină și KCl suplimentar.
- Luați în considerare hemodializa dacă intoxicația este severă.

Tabelul 9.

**Dozele acidului salicilic și nivelul toxicității lor**

Doza ingerată (mg/kg)	Toxicitatea estimată
< 150 mg/kg	Nu se așteaptă nicio reacție de toxicitate
150 până la 300 mg/kg	De la toxicitate ușoară până la moderată
300 până la 500 mg/kg	Toxicitate gravă
> 500 mg/kg	Toxicitate potențial letală

Deci, ingestia de acid acetilsalicilic în doze mai mari de 150 mg/kg (*sau 10,5 g sau 21 de comprimate de 500 mg, ingerate de un pacient de 70 kg*) poate provoca toxicitatea severă acută a pacienților, care se va manifesta în primele 24 de ore după nimerirea comprimatelor în tubul digestiv. Toxicitatea cronică poate să apară după câteva zile sau după mai multe doze terapeutice mari; este frecventă, deseori nediagnosticată și adesea mai gravă decât toxicitatea acută.

**Etiologia intoxicației.** Salicilații sunt utilizați ca produse monocomponente și în asocieri diverse pe scară largă și sunt ușor disponibili ca medicamente fără prescripție medicală. Astfel, intoxicația cu salicilați poate fi rezultatul administrării în exces de către pacienți ignoranți sau al ingestiei ocazionale de către copii ori al utilizării cu scop de suicid.

**Patofiziologia intoxicației cu salicilați.** Absorbția are loc la nivelul stomacului, dar mai intensiv la nivelul primei porțiuni a intestinului subțire. După 30 minute de la ingestie, salicilații apar în sânge în concentrații apreciabile, iar concentrația maximă după ingestia unei singure doze este atinsă după 2 ore de la utilizare. Deshidratarea, hipertermia și ingestia cronică cresc toxicitatea salicilaților, deoarece acestea duc la o mai mare distribuție a salicilaților în țesuturi. Biotransformarea salicilaților are loc la nivelul diferitor țesuturi, mai ales în ficat. Principalii metaboliți rezultați sunt acidul salicilic și saliciluric.

Acidul salicilic acționează prin inhibarea enzimelor ciclului Krebs și decuplarea fosforilării oxidative, conducând la acumularea de acid lactic și acid piruvic și provocând o acidoză metabolică. De asemenea, acidul salicilic stimulează direct centrul respirator, ducând la o alcaloză respiratorie primară.

Acidul salicilic este un acid slab, pe măsură ce pH-ul scade, se transformă în starea neionizată și poate traversa bariera hematoencefalică, agravând neurotoxicitatea. Chiar și la niveluri plasmatiche normale de glucoză, salicilații cauzează scăderea glucozei la nivelul creierului, din cauza decuplării fosforilării oxidative și a stimulării compensatorii a glicolizei cerebrale, ca rezultat se instalează o acțiune indirectă toxică asupra SNC. Odată cu creșterea concentrației toxicului în țesutul cerebral, apare și o acțiune

directă toxică a salicilaților asupra SNC. Sunt afectați în special nucleii perechii VIII de nervi cranieni, zona chemoreceptorilor din aria postremă (implicată în geneza grețurilor și vărsăturilor). Salicilații inhibă metabolismul anionic în eritrocit, afectând și transportul de  $\text{CO}_2$ , dependent de metabolismul  $\text{HCO}_3^-$ . Creșterea concentrației de  $\text{CO}_2$  în patul capilar la nivelul SNC (în special la nivelul bulbului rahidian) stimulează centrul respirator, determinând hiperventilația. În urma modificărilor fiziopatologice provocate de salicilați, apare insuficiența poliorganică.

#### **Semne și simptome prezentate în cazul intoxicației cu salicilați:**

Pacienții cu intoxicație ușoară până la moderată pot dezvolta greață și vărsături, tinitus, tahipnee, alcaloză respiratorie, deshidratare ușoară, febră, acidoză metabolică, letargie.

Pacienții cu supradoze severe au alterată starea mentală: de la confuzie la comă și convulsii. Imaginea metabolică clasică este alcaloza respiratorie cu acidoza metabolică. Pacienții cu boli critice tind să dezvolte acidoză metabolică severă și șoc secundar. Hipertermia poate apărea în cazurile acute de intoxicație. Mai rar se pot dezvolta edemul pulmonar, coagulopatia, edem cerebral și aritmiile. Există cazuri rare de perforare gastrică în urma supradozajului masiv cu acid acetilsalicilic.

Toxicitatea este, în general, mai severă la pacienții cu supradozaj cronic, la persoanele în vârstă și la copii. Debutul intoxicației și valorile maxime serice ale salicilaților pot fi întârziate la pacienții care au utilizat acid acetilsalicilic cu eliberare prelungită sau comprimate enterosolubile.

**Simptome gastrointestinale.** Greața, vărsăturile și durerea epigastriacă apar de obicei imediat după ingestia unei supradoze de aspirină. Hematemeza este rară, în cazul intoxicației cronice se mai pot întâlni perforații intestinale, pancreatită și hepatită toxică (în intoxicația acută, hepatita poate fi manifestată prin sindromul Reye).

**Simptome la nivel de sistem nervos central.** Simptomele tipice ale toxicității ușoare a SNC includ greață și vărsături, tinitus, tahipnee și letargie. Pacienții pot fi iritabili și dezorientați, ceea ce înseamnă o toxicitate moderată a SNC. Pacienții cu toxicitate gravă la nivelul SNC dezvoltă halucinații, convulsii și comă. Prezența convulsiilor indică o prognoză gravă, care poate fi atribuită unei tulburări electrolitice și/sau metabolice.

**Simptome la nivel de sistem respirator.** Tahipneea și hiperpneea sunt secundare stimulării centrului respirator, precum și ca rezultat al compensării acidozei metabolice. Edemul pulmonar noncardiogen poate fi în cazul pacienților cu vârsta peste 40 de ani, fumători, intoxicați cronic cu salicilați, cu acidoză metabolică, cu simptome neurologice și cu nivelurile serice de salicilați mai mari de 60 mg/dl. În cazul unor manipulări greșite, deseori se asociază apneea, pneumonia de aspirație sau stopul respirator.

**Simptome la nivel de sistem cardiovascular.** Tahicardia este frecventă, dar nu este semnificativă hemodinamic. Hipotensiunea, șocul și aritmiile nu sunt frecvente, dar se pot dezvolta la pacienții cu toxicitate severă.

**Manifestări genito-urinare** – albuminuria și insuficiența renală acută sunt complicații rare și secundare, provocate de insuficiența poliorganică în cazul formelor grave de intoxicație.

**Manifestări cutanate** – transpirații abundente, hipertermie, dermatite de contact (în cazul aplicării preparatelor topice).

**Manifestări hematologice** – manifestări hemoragice cutanate sau ale mucoaselor, coagulare intravasculară diseminată (în cadrul insuficienței poliorganice, consecință a toxicității cronice).

#### **Acțiuni de diagnosticare**

Pentru diagnosticul intoxicației acute cu salicilați sunt necesare următoarele explorări:

##### A) Teste de sânge:

- hemoleucograma;
- glicemia (hipoglicemie sau hiperglicemie);
- electroliții (hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie);
- rezerva alcalină, pH-ul sanguin (acidoză metabolică);
- gazometrie arterială;
- creatinina, ureea (repetate la fiecare 12 ore, până se obține corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice);
- teste hepatice – citoliză hepatică (creșterea transaminazelor hepatice);
- indicele de protrombină scăzut, timp de sângerare crescut.

##### B) Explorări toxicologice:

Testul calitativ de identificare a prezenței salicilaților în urină (metoda colorimetrică Trinder, bazată pe reacția ionului feric cu salicilatul) sau testul cu clorură ferică (se adaugă 1-2 picături de soluție de clorură ferică 10% în 1 ml de urină; dacă urina se colorează în roșu-purpuriu, testul este pozitiv și semnifică prezența salicilaților).

Metode mai specifice de determinare cantitativă a salicilaților sunt metoda spectrofotometrică, metoda cromatografiei de gaze și metoda cromatografiei de lichide. Determinarea salicilemiei la 6 ore de la ingestie permite aprecierea severității intoxicației: 15-50 mg/dl – formă ușoară; 50-110 mg/dl – gravitate medie; 110-120 mg/dl – intoxicație severă. Salicemia determinată sub 6 ore de la ingestie nu poate aprecia corect toxicitatea (nu s-a încheiat absorbția salicilaților). În cazul intoxicației cronice, salicemia este în jur de 30-40 mg/dl, însă formele clinice sunt frecvent grave.

C) Electrocardiograma (ECG) va evidenția unde T aplatizate, prezența undelor U și alungirea intervalului QT, care reflectă hipopotasemie,

diverse aritmii (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, extrasistolie ventriculară).

D) Explorări imagistice: radiografie toracică la pacienții cu forme severe de intoxicație (edem pulmonar), endoscopie digestivă superioară, tomografie computerizată (CT).

#### **Complicațiile intoxicației acute cu salicilați:**

- colaps cardiovascular;
- insuficiență respiratorie;
- convulsii;
- edem pulmonar acut;
- insuficiență renală;
- insuficiență organică multisistemică;
- coagulare intravasculară diseminată;
- stop respirator.

**Măsurile de tratament:** NU EXISTĂ TRATAMENT SPECIFIC (ANTIDOT).

#### **• Decontaminarea gastrointestinală**

**1. Lavajul gastric** poate fi utilizat pentru evacuarea conținutului stomacal la pacienții care au ingerat cantități potențial periculoase pentru viață. Această procedură este recomandată până la 3 ore după ingestia cantităților toxice de acid acetilsalicilic, uneori și mai mult. Lavajul gastric poate determina o morbiditate semnificativă (este obligator înainte de lavaj controlul protecției căilor respiratorii și al convulsiilor), el nu trebuie efectuat în mod obișnuit la toți pacienții otrăviți. Efectuați spălarea gastrică cu un tub orogastric cu orificiu mare, utilizând apă caldă sau soluție salină normală. Utilizați cantități mici: 150-200 ml soluție pentru adulți și copii peste 5 ani. Pentru copii mai mici de 5 ani, utilizați 10 ml/kg soluție salină normală. Continuați până când returul lavajului este limpede. În cazul intoxicațiilor grave cu comprimate enterosolubile de acid acetilsalicilic, luați în considerare irigarea intestinală.

**2. Cărbunele activat** este cel mai util dacă se administrează în decurs de 4 ore de la ingestie. Doză pentru adulți: 50 până la 100 g cărbune activat în suspensie apoasă. Doza pediatrică – 1 g/kg cărbune activat în suspensie apoasă. Nu administrați cărbune activat la pacienții cu stare mentală dereglată, cu excepția cazului în care căile respiratorii ale pacientului sunt protejate. Pacienților care s-au intoxicat cu forme farmaceutice prolongate de acid acetilsalicilic le sunt recomandate doze multiple de cărbune activat. Acesta poate fi administrat în doze de 25-50 g la fiecare 4 ore până când nivelul seric al salicilaților începe să scadă în mod semnificativ. Obstrucția intestinală este o contraindicație pentru dozele multiple de cărbune activat.

**• Antiemetice.** Antagoniștii receptorilor 5-HT<sub>3</sub> sunt cele mai eficiente antiemetice. Exemple: granisetron – 10 μg/kg intravenos lent la adulți și

copii cu vârsta de peste 2 ani. Ondansetron la adulți – 8 mg intravenos lent, la copii peste 2 ani – 0,15 mg/kg. Dolasetron la adulți – 100 mg intravenos timp de 30 sec, la copii peste 2 ani – 1,8 mg/kg.

- **Corecția acidozei.** Bicarbonatul de sodiu este frecvent necesar pentru a trata acidemia și pentru a grăbi eliminarea salicilaților pe cale renală. Pentru a corecta acidoza metabolică cauzată de intoxicația cu salicilați, administrați în boluri de 0,5 până la 1,0 mEq/kg intravenos timp de 2 minute și repetați la necesitate pentru a menține un pH al sângelui de la 7,4 până la 7,5.

- **Hidratarea.** Deficitele de lichid și electroliți pot fi semnificative din cauza vărsăturilor, hiperventilației și transpirației. Hidratarea optimă este de importanță majoră în tratarea intoxicației cu salicilați. Deși este recomandată terapia agresivă cu lichide, aveți grijă, deoarece administrarea excesivă de lichid poate contribui la dezvoltarea edemului pulmonar. Dacă sunt prezente semne clinice și simptome de deshidratare, rehidrați cu 1 litru de soluție Ringer sau cu soluție salină normală, administrate timp de la 30-60 min. Pentru copii și adolescenți, utilizați de la 10 până la 20 ml/kg. Reevaluați pacienții după prima administrare și dați a doua doză dacă este necesar, cu condiția că există o filtrare bună de urină (2-3 ml/kg/h). La pacienții la care se ia în considerare alcalinizarea urinară, hidratarea inițială poate fi efectuată cu soluție de dextroză de 5% cu bicarbonat de sodiu. Dați lichide de întreținere de la 2 până la 3 ml/kg/h.

- **Corecția electrolitică.** Efectuați restabilirea pierderilor de potasiu după cum este necesar. Pacienții care prezintă dovezi clinice de intoxicație cu potențial sever de salicilism necesită un cateter urinar. Administrați fluide intravenoase care conțin glucoză și dați un bolus concentrat de glucoză dacă pacientul este hipoglicemic. Luați în considerare administrarea bolusurilor de glucoză concentrate la acei pacienți care prezintă modificări ale stării mentale sau convulsii, în pofida concentrațiilor normale de glucoză din sânge.

- **Corecția hipertermiei.** Temperatura corpului poate crește până la niveluri de hipertermie malignă. Măsurile de răcire ar trebui să înceapă cu metodele externe de hipotermizare. Rețineți că pot apărea frisoane în cazul răcirii externe rapide, generând astfel mai multă căldură. Obțineți rapid controlul crizelor și al agitației.

- **Înlăturarea convulsiilor.** Utilizați benzodiazepinele pentru a trata convulsiile. Administrați soluție de diazepam pentru adulți – 2-5 mg intravenos, se repetă la fiecare 5 min. (pentru copii – de la 0,2 până la 0,5 mg/kg). Sau soluție de lorazepam pentru adulți – 2-4 mg intravenos, se repetă la fiecare 5 min (pentru copii – de la 0,05 până la 0,1 mg/kg). Nu depășiți doza de 2 mg/minut. Verificați dacă acidoza, electroliții și hipoglicemia sunt corectate.

• **Alcalinizarea urinară** (poate crește secreția de salicilat de 10 ori). **Indicații pentru alcalinizare:** tinitus, hiperventilație, dereglarea SNC, acidoza, nivelul de salicilați peste 40 mg/dl. Începeți chiar dacă este planificată o dializă. Scopul este de a obține pH-ul urinei de 7,5 sau 8,0. Testați pH-ul urinei de fiecare dată când pacientul se urinează. Monitorizați pH-ul arterial și electroliții cel puțin o dată la 4 ore. Infuzați dextroză cu 3 fiole (132 mEq) de bicarbonat de sodiu pe litru cu viteza de 2-3 ml/kg/h. Dacă nu există insuficiență renală, adăugați potasiu de la 20 la 40 mEq la fiecare litru de lichide administrate intravenos. Administrarea lichidelor și a bicarbonatului este potențial periculoasă pentru pacienții cu risc înalt de edem pulmonar.

• **Hemodializa** este cel mai eficient mijloc de îndepărtare a salicilaților din organism. Hemodializa este, de asemenea, eficientă pentru corectarea dereglărilor acido-bazice și de lichide cauzate de intoxicația cu salicilați. **Indicații pentru hemodializă:** pacienții cu acidoză severă și alte manifestări de intoxicație gravă; pacienții cu intoxicație cronică cu salicilați însoțită de acidoză, confuzie sau letargie, în special dacă pacientul este geriatric sau debilitat; orice pacient cu manifestări severe de intoxicație cu salicilați și insuficiență renală.

■ **1.15.2. Sindromul Reye** – o complicație posibilă în cazul administrării aspirinei (salicilați) la copii. Sindromul Reye este o boală extrem de rară, dar severă și adesea fatală. Sindromul Reye este caracterizat de encefalopatie acută neinflamatoare și insuficiență hepatică degenerativă grăsoasă. Sindromul Reye la copii apare în mod obișnuit cu vărsături și confuzii cu progresie rapidă spre comă și moarte. Boala este fatală în mai mult de 40% din cazuri.

**Etiologia.** Etiologia sindromului nu este pe deplin stabilită. În literatura de specialitate se discută că sindromul Reye cel mai frecvent este precedat de o patologie virală [gripa cauzată de virusul A sau B, infecția cu adenovirus, varicela, unii enterovirusi (Coxsackie și ECHO)] și este cauzat de utilizarea aspirinei ca antipiretic la copii sub vârsta de 16 ani în timpul tratamentului patologiei în cauză. Utilizarea salicilaților (în principal aspirină) pentru astfel de boli crește riscul dezvoltării sindromului Reye de 35 de ori. El se dezvoltă deja în perioada de însănătoșire a copiilor.

De asemenea, este presupusă și originea toxică a sindromului Reye, bazată pe modificările morfologice specifice din probele histologice. Acestea indică rolul posibil în evoluția sindromului Reye al pteridinei, alcoolului izopropilic, aflotoxinei B (metaboliți ai ciupercii *Aspergillus flavus*), pesticidelor, organofosfaților și unor medicamente (tetraciline, preparate de bismut, salicilații etc.). Aflotoxinele se găsesc în unele alimente. Acestea sunt, de

exemplu, utilizate în mod tradițional de către populația din Asia de Sud-Est și sunt motivul pentru incidența relativ ridicată a sindromului Reye în Thailanda.

**Fiziopatologia sindromului Reye.** Fiziopatologia exactă a sindromului Reye nu este bine cunoscută, dar există o asocieră între utilizarea aspirinei ca antipiretic în tratamentul bolilor virale și dezvoltarea sindromului Reye, în special în infecțiile cu virusii gripali A sau B sau cu varicelă.

Infecțiile virale afectează funcția mitocondrială, iar acidul acetilsalicilic și metaboliții săi contribuie la exacerbarea leziunilor mitocondriale. Ca rezultat, are loc distrugerea mitocondriilor, diminuarea depozitelor de glicogen și inhibarea proceselor energetice celulare. Acestea duc la frânarea proceselor oxidativ-metabolice cu încetarea oxidării acizilor grași și a carnitinei. Distrugerea mitocondriilor la nivel de hepatocite contribuie la dezvoltarea steatozei hepatice și la dereglarea funcției de detoxicare a ficatului cu creșterea nivelului plasmatic de amoniac ( $\text{NH}_3$ ) – compus neurotoxic puternic, produsul degradării aminoacizilor în timpul reacțiilor biochimice vitale ale organismului. Există date și despre blocarea enzimelor implicate în procesul de metabolizare a amoniacului (ornitincarbamoiltransferaza și carbamoilfosfatsintetaza). În cazul sindromului Reye, în creier se determină niveluri ridicate de acizi grași, hipoglicemie și hiperamonemie. Hiperamonemia determină efectul neurotoxic cu creșterea presiunii intracraniene, care se manifestă prin edem cerebral difuz. Modificările morfologice la nivelul sistemului nervos central se aseamănă cu cele ale encefalopatiei acute (degenerarea neuronilor în absența modificărilor inflamatorii). O distrofie grăsoasă ușoară se poate determina și în alte organe interne (miocard, pancreas, uneori în celulele epiteliale ale tubilor renali proximali).

**Tabloul clinic al sindromului Reye.** Semnele și simptomele sindromului Reye se dezvoltă de obicei între 12 ore și 3 săptămâni după recuperarea de o boală virală, cum ar fi infecția căilor respiratorii superioare sau gastroenterita. Cel mai frecvent debut de vărsături are loc între 3 și 6 zile după o boală virală. În cazul sindromului Reye sunt izolate 4 faze clinice: faza prodromală, inițială, faza toxicozei dezvoltate și perioada de reconvalescență.

**Faza prodromală** se manifestă, de obicei, printr-o clinică de infecție virală respiratorie banală acută, uneori prin dureri abdominale, poate apărea febra (temperatura crește de obicei la 39-40°C).

**Faza inițială.** Simptomele clinice ale fazei inițiale apar după 3-7 zile. Semne caracteristice ale fazei inițiale sunt vărsăturile abundente, confuzia mintală, ataxia (tulburări de coordonare a mișcării), în continuare se poate dezvolta delirul, însoțit de agitație motorie acută, halucinații și contracții convulsive ale membrelor. În ziua 5-7 a bolii, hepatomegalia atinge nivelul maxim.

**Faza toxicozei avansate** este caracterizată prin două sindroame clinice de toxicoză: tulburări neurologice ale trunchiului cerebral pe fundalul

insuficienței circulatorii periferice și afectarea funcției hepatice. În această fază, la nivel inițial, semnele de afectare a ficatului trec pe planul doi, iar simptomele neurologice trec în prim-plan. Encefalopatia progresează foarte rapid până la delir și comă. Coma apare de obicei la câteva ore după faza inițială a toxemiei. O trăsătură vizibilă a instalării comei în cazul sindromului Reye este dezvoltarea bruscă a stării de inconștiență, tonusul muscular ridicat, la unii pacienți apar simptome de rigiditate cerebrală. În cazul evoluției procesului, se asociază rapid simptomele cauzate de deteriorarea trunchiului cerebral: tulburări respiratorii și circulatorii, hipotonia și areflexia musculară. Convulsiile clonice sunt înlocuite cu cele tonice generalizate, care se supun dificil tratamentului. Există rigiditatea musculilor posteriori ai gâtului. Simptomele Kernig și Brudzinsky sunt negative.

Semnul precoce al toxicității avansate este considerat sindromul hemoragic care se manifestă inițial prin vărsături de culoarea zațului de cafea, în continuare – prin hematurie și sângerare din locurile de injectare. Sângerarea este asociată cu o scădere a factorilor complexului protrombinic și a hipofibrinogenemiei cauzate de insuficiența hepatică.

Centrul de Control și Prevenire a Bolilor din SUA a descris progresia clinică a sindromului Reye în 5 etape distincte:

Etapa 1 (vărsături persistente și abundente, letargie, coșmaruri, somnolență pronunțată și confuzie);

Etapa 2 (stupor, dezorientare, agitație, delir, hiperreflexie, semn pozitiv Babinski, lipsa răspunsului adecvat la stimulii nocivi, pupile dilatate, hiperventilație, tahicardie);

Etapa 3 (inhibiție, bolnav comatos, sindrom de rigiditate de decorticare);

Etapa 4 (dilatarea pupilelor cu un răspuns minim la lumină sau complet fixate și dilatate, comă adâncă cu rigiditate de decorticare);

Etapa 5 (convulsii, paralizie flască, absența reflexelor tendinoase, niciun răspuns pupilar, stop respirator, moarte).

**Date de laborator.** Din punct de vedere biochimic, semnul cel mai constant și mai caracteristic al perioadei inițiale a sindromului Reye este hiperamonemia. Nivelul hiperamonemiei este de 5-10 ori mai mare decât cel normal (peste 300  $\mu\text{g/l}$ ). Hiperamonemia dispare repede, deja din ziua 3-4 a bolii nivelul acesteia scade sau poate atinge limitele normei. O creștere a concentrației de amoniac și o scădere a nivelului de citrulină din sânge pot fi explicate prin scăderea activității enzimelor ciclului Krebs ca urmare a deteriorării acute a mitocondriilor în ficat, care este combinată cu o scădere a activității enzimelor mitocondriale.

De asemenea, sunt crescute nivelurile de transaminaze serice. Conținutul de bilirubină și activitatea fosfatazei alcaline pot fi ridicate, însă, de obicei, nu sunt modificate. Ureea din sânge rămâne întotdeauna în limite normale.

În legătură cu apariția insuficienței hepatice, apare hipoalbuminemia și hipoprotrombinemia, scade sinteza complexului protrombinic, a fibrinogenului și a antitrombinei III. De obicei, există o scădere moderată a conținutului factorilor I, II, V, VII, IX și X ai sistemului de coagulare a sângelui. Nivelul factorului VIII și numărul de trombocite rămân normale. Produsele de degradare a fibrinei sunt absente, indicând lipsa coagulării intravasculare.

Adesea, în special la copiii mici, este depistată hipoglicemia, însă acest indicator este mai puțin constant. Hipoglicemia este depistată în aproximativ 50% din cazuri, mai frecvent la copiii sub 2 ani cu evoluție severă a sindromului.

Tipică pentru sindromul Reye este hipertensiunea intracraniană cu compoziție normală a lichidului cefalorahidian, cu excepția reducerii nivelului de zahăr.

Diagnosticul definitiv al sindromului Reye este stabilit numai cu ajutorul unei biopsii hepatice, care dezvăluie grade diferite de steatoză hepatică, epuizarea depozitelor de glicogen și absența necrozei hepatocitelor și a infiltratelor inflamatorii.

**Tratamentul în cazul sindromului Reye.** Dacă se suspectează sindromul Reye, copiii trebuie internați în unitatea de terapie intensivă. Măsurile terapeutice ar trebui să vizeze combaterea edemului cerebral, corectarea tulburărilor metabolice și îmbunătățirea funcției hepatice.

Edemul cerebral necesită utilizarea terapiei de deshidratare. Dacă nu există niciun efect din utilizarea salureticilor (1-3 mg/kg furosemid), se utilizează manitol, soluție de 10% (0,5-1 g substanță uscată per kilogram). Monitorizarea continuă a presiunii intracraniene poate fi asigurată de un cateter subarahnoidian.

Pentru a elimina hipoglicemia, se recomandă o soluție de glucoză de 20% administrată prin injecție intravenoasă la o rată de 4-5 ml/kg (sau 0,6 g/kg/h). Soluția de glucoză poate fi injectată cu insulină (1 unitate la 5 g glucoză), cu soluție de potasiu sau calciu.

Acidul glutamic neutralizează amoniacul, formând glutamină inofensivă pentru organism, respectiv crește excreția amoniacului prin rinichi sub formă de săruri de amoniu. Pentru administrarea intravenoasă se utilizează acid glutamic livrat în fiole sub formă de soluție de 1%. Se administrează intravenos în fiecare zi sau peste o zi: copii sub 3 ani – 2 ml, de 3-5 ani – 3 ml, de 5-10 ani – 5 ml, mai mari de 10 ani – 10 ml. Doza de acid glutamic poate fi crescută la 1-3 g (100-300 ml soluție de 1%).

În stadiul inițial al insuficienței hepatice, este prescris prednisonul cu o rată de 2-3 mg/kg, iar în cazul afectării hepatice severe și al comei hepatice, până la 10 mg/kg. În plus, este prescrisă dexametazona (1 ml conținând 0,004 g). Se administrează 0,5-1 ml intravenos sau intramuscular. Glucocorticoizii protejează membranele celulare de efectele destructive.

Un efect similar are tocoferolul acetat – un antioxidant activ, stimulator al sintezei hemului și, prin urmare, al sintezei compușilor care conțin hem (hemoglobină, mioglobină, citocrom, catalază, peroxidază), contribuind la ameliorarea respirației tisulare. Acetatul de tocoferol este prescris în doze fiziologice: 5-10 mg pe zi la sugari și 10-15 mg la copiii mai mari. Puteți prescrie acetat de tocoferol pentru o perioadă scurtă de timp: 5-7 zile la o doză de la 15-30 până la 100 mg intramuscular.

Pentru a reduce procesul de degenerare lipidică a ficatului, sunt prescrise următoarele medicamente:

1. clorura de colină, care este sursa grupelor metil necesare pentru sinteza creatinei, a metioninei, a adrenalinei, a hormonilor steroizi. Clorura de colină este parte componentă a fosfolipidelor (lecitină) implicate în transportul acizilor grași din ficat. Ca rezultat, previne degenerarea grăsoasă a ficatului. Medicamentul este produs sub formă de soluție de 20% în fiole de 10 ml. Pentru administrarea intravenoasă, se prepară o soluție de 1%, diluând conținutul fiolei într-o soluție izotonică de clorură de sodiu sau glucoză. Clorura de colină este administrată în perfuzie de 1-3 g de medicament (100-200-300 ml) per administrare;
2. cianocobalamina. Această vitamină intră în organism cu alimente din carne și lactate, de asemenea este sintetizată de microflora intestinală. În ficat, cianocobalamina este transformată într-un cofactor – cobalamida, care face parte din numeroase enzime reducătoare. Cianocobalamina are un efect multilateral: activează procesele de formare a sângelui și procesele de regenerare tisulară. În caz de insuficiență hepatică, cobalamida este implicată în formarea metioninei (donator de grupări metil) utilizate pentru sinteza colinei – factor lipotrop;
3. acidul pangamic este, de asemenea, un donator de grupări metil utilizate în sinteza colinei, metioninei, creatininei, adrenalinei, hormonilor steroizi. Prin creșterea formării metioninei și a colinei, acidul pangamic contribuie la activitatea lor, previne depunerea de acizi grași și grăsimi în hepatocite. Este vândut în comprimate de 0,05 g. La copii se prescrie: până la 3 ani – 0,05 g, 3-7 ani – 0,1 g, 7-14 ani – 0,15 g. Cursul de tratament este de 20-40 de zile;
4. acidul lipoic și lipamida. Acidul lipoic este un cofactor al multor enzime implicate în metabolismul grăsimilor și carbohidraților și în transportul de acizi grași. Datorită acestor efecte farmacologice, reduce depunerea de acizi grași în hepatocite și previne steatoza hepatică, activează funcția metabolică a ficatului și secreția de bilă. Scade nivelurile plasmatice ale lipidelor totale și colesterolului.

Acidul lipoic are un efect antitoxic și protejează ficatul de substanțe hepatotoxice. Se produce în pulbere de 0,012 g (pentru copii) și în fiole de 2 ml soluție 0,5%. În pulbere este utilizat oral după mese de 2-3 ori pe zi. Soluția se administrează intramuscular 1 dată pe zi. O doză unică pentru copiii de până la 7 ani este de 0,012 g, peste 7 ani – 0,012-0,025 g. Lipamida este disponibilă în comprimate de 0,025 g. Comprimatele sunt administrate pe cale orală după mese, dozele fiind aceleași ca pentru acidul lipoic.

În cazul hipoalbuminemiei, se administrează intravenos o soluție de albumină de 10%. Pentru prevenirea și tratamentul sindromului hemoragic este prescrisă menadiona (timp de 3 zile), plasma proaspătă congelată și alte medicamente hemostatice. La necesitate se efectuează terapia anticonvulsivantă, conectarea pacienților la hiperventilarea pulmonară artificială și administrarea hepatoprotectoarelor.

**Complicațiile sindromului Reye includ următoarele stări:** status epilepticus; pneumonie de aspirație; insuficiență respiratorie acută; aritmii cardiace; infarct miocardic acut; colapsul cardiovascular; hemoragii gastrointestinale; pancreatită; diabet insipid; insuficiență renală acută; sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic; sepsis; deces.

**Măsuri de prevenire a sindromului Reye.** Salicilații trebuie evitați la copii, cu excepția celor care au condiții pentru care salicilații reprezintă un suport al terapiei (de exemplu boala Kawasaki). La copiii care necesită tratament pe termen lung cu salicilat, utilizarea acestor medicamente trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale sindromului Reye. Vaccinul antigripal este recomandat de administrat pentru copiii mai mari de 6 luni.

### 1.15.3. Intoxicația cu derivați ai acidului propionic (ibuprofen)

Ibuprofenul este unul dintre medicamentele cel mai frecvent utilizate și prescrise în lume. Conform Raportului anual al Asociației Americane a Centrelor de Toxicologie, analgezicele constituiau grupa de medicamente cel mai frecvent asociate cu intoxicații la adulți (11,2%) și a treia după frecvență la copii (9,2%). Dintre toate supradozările cu analgezice, 29% sunt pentru ibuprofen exclusiv sau în asociere cu alte analgezice, făcând ibuprofenul cel mai des implicat AINS în supradozare. În Regatul Unit, ibuprofenul este a doua substanță (după acetaminofen) implicată în anchetele telefonice către Serviciul Național de Informații privind intoxicațiile în perioada anilor 2016-2017.

Ibuprofenul este disponibil sub formă de comprimate filmate cu concentrații cuprinse între 200 și 800 mg, în capsule, soluție injectabilă, sus-

pensie orală, sirop, drajeuri, supozitoare, gel. Este bine absorbit pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse în timp de 1 până la 2 ore. Debutul acțiunii după ingestia orală este de 30 până la 60 min pentru efectul analgezic. Debutul acțiunii antipiretice variază odată cu vârsta de la mai puțin de o oră la adulți până la 3 ore la copii. Este metabolizat rapid, cu un timp de înjumătățire de la 1,8 până la 2 ore. Ibuprofenul este metabolizat complet și eliminat în 24 de ore. Aproape complet se leagă de proteinele plasmatice (la 99%).

Doza maximă admisibilă nictemerală de ibuprofen pe cale orală este de 2400 mg divizate în 4-6 prize. Simptomele intoxicației cu ibuprofen sunt puțin probabile la doze mai mici de 100 mg/kg la copii. Ingestia de peste 400 mg/kg la un copil este asociată cu toxicitate gravă care pune viața în pericol.

**Etiologia intoxicației cu ibuprofen.** O supradoză de ibuprofen poate fi accidentală sau cu scop suicidal. Autotratamentul (fără consultarea medicului și fără o prescripție medicală, iar ibuprofenul este vândut sub mai multe denumiri comerciale) este cel mai des întâlnită cauză a intoxicației. Copiii mici se pot intoxica cu ibuprofen după o ingestie ocazională exploratorie (sirop sau suspensie). În cazul intoxicării copiilor, îngrijitorii ar trebui să fie întrebați în mod specific despre ingestia de acetaminofen, deoarece este frecvent confundat cu ibuprofenul. Debutul intoxicației se instalează de obicei în 4 ore.

**Fiziopatologia și tabloul clinic al intoxicației cu ibuprofen** pot fi discutate pe baza sistemelor de organe implicate, deoarece nu există o imagine clinică tipică de supradozaj cu ibuprofen.

**Toxicitatea gastrointestinală.** Ibuprofenul, fiind un inhibitor neselectiv al COX, poate afecta integritatea mucoasei gastrice. Hemoragiile în mucoasa tubului digestiv apar în câteva ore de la ingestie, sunt specifice pentru toate antiinflamatoarele nesteroidiene, în special pentru cele slab acide ca ibuprofenul. Hemoragia gastrointestinală indusă de ibuprofen a fost descrisă în numeroase rapoarte, în special după ingerări mari de medicament. La persoanele sensibile, acestea pot progresa până la ulcerul peptic. Simptomele precoce includ greață, vărsături și dureri abdominale.

**Toxicitatea renală.** Insuficiența renală a fost descrisă la persoanele care au consumat doze terapeutice și supraterapeutice de ibuprofen. În cele mai multe cazuri, insuficiența renală este reversibilă după tratamentul de susținere și perfuzia cu lichide intravenoase.

**Modificări neurologice.** Neurotoxicitatea în cazul supradozajului acut cu ibuprofen este destul de frecventă, în special atunci când ingestia este masivă – de peste 400 mg/kg. O depresie ușoară a fost a doua cea mai constatată după tulburările gastrointestinale (la 30% dintre pacienți). De asemenea, convulsii generalizate, letargie, depresie și apnee au fost rapor-

tate la copii după ingerări de cantități mari de ibuprofen. Dozele mari pot afecta vederea, aceasta se manifestă prin încețoșare și diplopie.

**Modificări biochimice.** Acidoza metabolică este cea mai obișnuită anomalie care a fost raportată, ea apare de obicei după ingerări masive de ibuprofen. Se crede că acidoza se datorează acumulării metaboliților acizi ai ibuprofenului, insuficienței renale acute și/sau acidozei lactice ca rezultat al convulsiilor. Apneea respiratorie poate contribui la dezvoltarea acidozei respiratorii.

Hipokaliemia amenințătoare cu viața a fost raportată secundar la acidoza metabolică. Au fost descrise cazuri de acidoză metabolică împreună cu poliuria. Hipokaliemia poate fi agravată cu aritmie cardiacă.

**Modificări hematologice.** Trombocitopenia este frecventă după supra-dozajul de ibuprofen. Există date despre apariția purperei trombocitopenice și a sindromului hemolítico-uremic. De asemenea, pot apărea creșterea duratei timpului protrombinic, dezvoltarea infiltratelor pulmonare cu sindrom eozinofilic, rar poate surveni o pancitopenie severă.

**Tratamentul intoxicației cu ibuprofen:** ANTIDOT SPECIFIC NU EXISTĂ.

Tratamentul unui pacient intoxicat cu ibuprofen este în primul rând un tratament de susținere. Primele simptome la pacienții cu semne vitale normale și fără intoxicație asociată cu paracetamol pot fi observate peste 4-6 ore de la ingerarea ibuprofenului. Copiii care au consumat mai mult de 400 mg/kg prezintă un risc mare de toxicitate și ar trebui să fie internați în secțiile de terapie intensivă pentru evaluarea ulterioară, iar cei care au ingerat mai puțin de 100 mg/kg pot fi supravegheați la domiciliu de către îngrijitor.

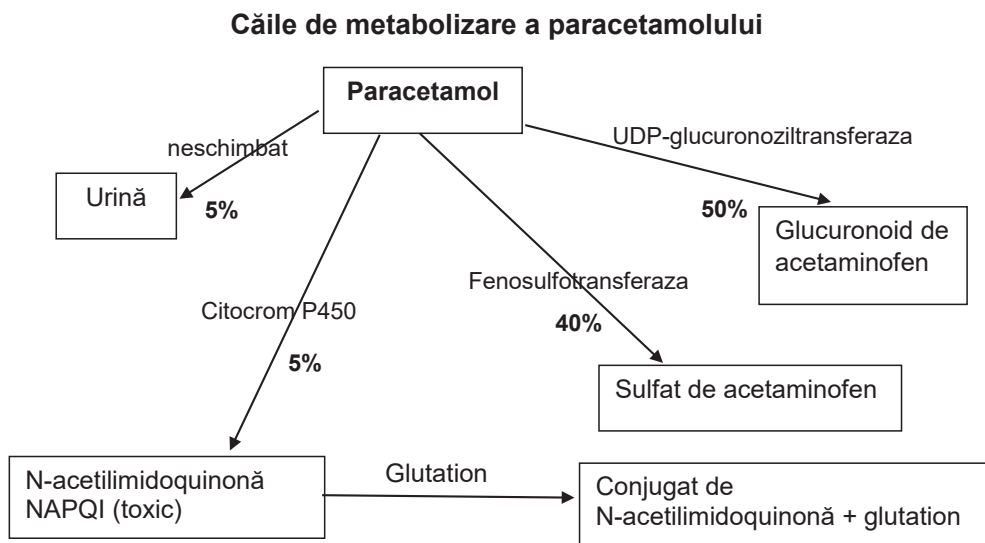
Lavaj gastric este recomandat dacă de la ingerarea produsului au trecut nu mai mult de 1 oră. Decontaminarea gastrointestinală cu cărbune activat poate fi utilizată dacă există un istoric de supra-dozaj semnificativ recent (în decurs de 2 ore) la adulți și copii cu ingestie de peste 400 mg/kg.

Pacienții cu manifestări care pun în pericol viața, cum ar fi depresia respiratorie, hipotensiunea arterială, crizele convulsive și acidoza metabolică, trebuie tratați activ. Intervențiile terapeutice pot include conectarea pacienților la aparatul de respirație artificială, administrarea de benzo-diazepine pentru controlul crizelor, introducerea lichidelor intravenoase și vasoconstrictoarelor pentru corectarea hipotensiunii. Este necesară monitorizarea cardio-vasculară (ECG) a pacienților pentru depistarea aritmiilor care pun în pericol viața. Ele pot apărea ca urmare a dezechilibrelor electrolitice, cum ar fi hipopotasemia. Deoarece ibuprofenul este puternic legat de proteine, acesta nu poate fi îndepărtat prin hemodializă, deși ea poate fi utilizată în condiții asociate, cum ar fi hiperkaliemia sau acidoza metabolică refractară.

### 1.15.4. Intoxicația cu paracetamol (acetaminofen)

Acetaminofenul este unul dintre cel mai frecvent utilizate analgezice orale și antipiretice. Are un profil de siguranță excelent atunci când este administrat în doze terapeutice adecvate, iar în caz de supradozare sau de abuz, pot să apară manifestările specifice ale hepatotoxicității. În Statele Unite, intoxicația cu acetaminofen a înlocuit hepatita virală ca fiind cea mai frecventă cauză a insuficienței hepatice acute. Hepatotoxicitatea este provocată de metabolitul toxic intermediar al paracetamolului numit N-acetilimidoquinona sau NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine).

Schema 5.



La adulți, calea metabolică primară pentru paracetamol este glucuronidarea. Aceasta produce metaboliți relativ netoxici, care sunt excretați în rinichi și eliminați din organism. O cantitate mică de medicament este metabolizată prin intermediul căii citocromului P-450 (specific CYP1A2 și CYP2E1) în NAPQI, care este extrem de toxic pentru țesutul hepatic, fiind un oxidant biochimic puternic. La adulți, se produce numai o cantitate mică de NAPQI (aproximativ 5-10% din doza paracetamol terapeutică), care este rapid conjugat cu glutatiunul și excretat prin bilă. Metabolizarea paracetamolului poate fi influențată de diferențele genotipice, iar variațiile de glucuronidare observate la diferite populații sunt datorate polimorfismului enzimelor UDP-glucuronoziltransferazei. Din aceste considerente, cantitatea de NAPQI produsă diferă în anumite populații.

**Fiziopatologia intoxicării cu paracetamol.** În caz de supradozare cu paracetamol căile de metabolizare prin sulfo- și glucuronoconjugare se saturează și astfel metabolizarea paracetamolului se direcționează spre calea minoritară – a citocromului P450. Metabolizarea pe această cale crește până la 40% și mai mult cu formarea în exces a metabolitului intermediar (N-acetilimidoquinona), care este foarte toxic din cauza gradului mare de reactivitate. Rezervele hepatice ale glutatationului sunt epuizate prin conjugarea cu acest NAPQI în exces. Astfel, N-acetilimidoquinona liberă difuzează în citoplasma hepatocitelor, ajungând să reacționeze ireversibil cu glicoproteinele membranare. Proteinele mitocondriale sunt ținte semnificative ale NAPQI, care contribuie la declanșarea stresului oxidativ mitocondrial și la defragmentarea ADN. Ca rezultat, se ajunge la citoliză, cu necroză centrolobulară hepatică generalizată și, implicit, cu apariția insuficienței hepatice fulminante.

**Tabloul clinic al intoxicației cu paracetamol.** Pentru copiii cu vârsta sub 12 ani și/sau cu o greutate mai mică de 50 kg, doza zilnică maximă de paracetamol este de 75 mg/kg, divizată în doze unice de la 10 până la 15 mg/kg, utilizate la fiecare 4-6 ore după necesități și nu mai mult de cinci doze în 24 de ore. Din cauza diferențelor de absorbție, dozarea supozitoarelor rectale cu paracetamol pentru copii este mai mare (15-20 mg/kg per doză) și se utilizează cu același interval de timp ca formele farmaceutice preconizate pentru administrarea perorală.

La copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani, doza minimă toxică de paracetamol pentru o singură ingestie este de 150 mg/kg, iar ingestia acută de  $\geq 250$  mg/kg prezintă un risc semnificativ de hepatotoxicitate. Copiii care consumă mai mult de 350 mg/kg și nu sunt tratați corespunzător prezintă un risc crescut de hepatotoxicitate severă.

La adulți, doza minimă toxică de acetaminofen pentru o singură ingestie este de la 7,5 până la 10 g. O ingestie de mai mult de 150 mg/kg sau 12 g de acetaminofen pentru adulți într-un interval de timp de până la 8 ore este considerată o doză toxică și prezintă un risc crescut de leziuni hepatice.

Tabloul clinic al toxicității cu acetaminofen este, în general, împărțit în patru faze.

**Faza 1 (preclinică).** Apare după 0,5-24 de ore de la ingestie. Pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta anorexie, greață sau vărsături, dureri abdominale difuze, letargie, transpirații.

**Faza 2 (hepatotoxică).** Apare după 18-72 de ore de la ingestie. Pacienții dezvoltă dureri abdominale superioare pe dreapta. Este posibilă creșterea nivelului de transaminaze hepatice și de bilirubină, este prezentă o senzație falsă de bunăstare, dureri în hipocondrul drept (în regiunea ficatului), dureri abdominale generalizate, tahicardie, hipotensiune arterială posi-

bil cauzată de hipovolemie (pierderi digestive, renale), icter discret. Unii pacienți pot indica oligurie.

**Faza 3 (insuficiența hepatică cu encefalopatie).** Apare după 72-96 de ore de la ingestie. Pacienții continuă cu greață și vărsături, dureri abdominale difuze. Necroza și disfuncția hepatică se pot manifesta prin icter, coagulopatie, hipoglicemie și encefalopatie hepatică. Encefalopatia hepatică se manifestă prin confuzie, letargie sau comă. Se determină creșterea valorilor transaminazelor, bilirubinei, timpului de protrombină (sunt posibile sângerări). La unii pacienți critici se poate dezvolta pancreatită acută, acidoză metabolică, insuficiență renală acută.

**Etapa 4 (faza de recuperare sau deces).** Apare după 96 de ore de la ingestie. Pacienții care supraviețuiesc stării critice au o rezoluție completă a simptomelor. Este posibil să survină decesul ca rezultat al insuficienței poliorganice.

**Diagnosticul intoxicației cu paracetamol.** Baza pentru diagnosticarea și tratamentul supradozajului cu acetaminofen este concentrația serică de acetaminofen. Acest lucru este util chiar și în absența simptomelor clinice, deoarece aceste simptome sunt întârziate. Nomograma Rumack-Matthew este utilă ca mijloc predictiv al toxicității hepatice, bazându-se pe concentrațiile serice de acetaminofen timp de 4 ore după ingestia unei doze acute; nu este utilă în cazul ingerării unor prize repetate, al utilizării preparatelor cu eliberare prelungită și la pacienții cu ingestie cronică de acetaminofen sau la cei cu ingestia unor asocieri de medicamente (de exemplu anticolinergice, opioide etc.).

Testele de laborator prezintă următoarele modificări:

- transaminaze – valori crescute (> 1000 UI/l în formele severe);
- proteinurie și hematurie la pacienții cu necroză tubulară acută;
- bilirubină – crescută;
- glicemie – scăzută;
- amilaze – crescute;
- creatinină – crescută;
- timp de protrombină – prelungit;
- fosfatemie – scăzută;
- factorii de coagulare II, V, VII – scăzuți;
- numărul de trombocite – scăzut;
- pH < 7,30;
- acidul lactic – crescut.

Explorările imagistice:

- tomografia computerizată (CT) cerebrală – evidențiază edemul cerebral la pacienții care se prezintă tardiv cu simptome de encefalopatie;

- ecografia abdominală – evidențiază hepatomegalia moderată în stadiul tardiv (hepatic) al intoxicației.

**Tratamentul intoxicației cu paracetamol:** acetilcisteina este antidotul specific în intoxicarea cu paracetamol.

Aprecierea gradului de intoxicare și tratamentul supradozajului cu acetaminofen administrat intravenos sunt similare cu cele pentru o supradozare perorală.

Adulții sau adolescenții care ar fi putut ingera acetaminofen într-o supradoză intenționată, independent de cantitatea declarată că ar fi fost ingerată, ar trebui să fie obiectul unei examinări medicale. Evaluarea lor include estimarea atentă a cantității acetaminofenului ingerat, precum și evaluarea oricărei alte substanțe ingerate.

Nivelul seric de acetaminofen trebuie determinat la 4 ore după ingestie sau cât mai curând posibil, când de la ingestie au expirat mai mult de 4 ore.

Pacienții cu concentrații de acetaminofen sub linia „posibilă” pentru hepatotoxicitate pe nomograma Rumack-Matthew pot fi tratați la domiciliu după ce sunt efectuate măsurile de eliminare a toxicului din organism.

Dacă ingerarea a avut loc cu intenția de suicid, este indicată o examinare aprofundată psihosocială, psihologică și/sau psihiatrică înainte ca pacientul să poată fi externat în siguranță din unitatea medicală.

Pacienții cu concentrații de acetaminofen deasupra liniei „posibile” din nomograma Rumack-Matthew sunt stabiliți pentru tratamentul cu N-acetilcisteină. Pacienții cu dovezi de insuficiență hepatică, acidoză metabolică, coagulopatie și/sau encefalopatie trebuie tratați într-o unitate de terapie intensivă. Pacienții cu dovezi de hepatotoxicitate semnificativă clinic sunt transferați la o unitate medicală cu asistență medicală intensivă și servicii de transplant hepatic.

Evaluarea chirurgicală pentru posibilele transplanturi hepatice este indicată pentru pacienții cu hepatotoxicitate severă și cu potențial de a progresa până la insuficiență hepatică. Criteriile pentru transplantul hepatic includ următoarele:

- acidoza metabolică, care nu răspunde la resuscitare;
- insuficiența renală;
- coagulopatiile;
- encefalopatia.

Conduita în cazul unei intoxicații cu acetaminofen diferă în funcție de momentul prezentării la medic după ingestia unei doze toxice. În principal, tratamentul cuprinde:

1) măsuri imediate:

- evaluarea funcțiilor vitale;
- determinarea circumstanțelor de producere a intoxicației (accidentală sau suicidală/voită);

- recoltarea de produse biologice pentru determinări toxicologice.
- 2) metode de eliminare a toxicului până la absorbție în primele 1-2 ore:
- decontaminarea digestivă (lavaj gastric) – doar în cazul ingestiei concomitente de alte toxice;
  - administrarea de cărbune activat. Efectul maxim este atins dacă se utilizează cărbune activat în decurs de o oră după ingestie. Cărbunele activat poate fi util mai mult de 4 ore după ingestie, dacă acetaminofenul a fost ingerat cu un agent care încetinește motilitatea intestinului sau dacă a fost ingerat un preparat cu eliberare prelungită. Administrarea cărbunelui activ nu necesită o schimbare în administrarea ulterioară a acetilcisteinei pe cale orală sau intravenoasă.
- 3) administrarea antidotului:

administrarea precoce a N-acetilcisteinei după supradozajul suspectat cu acetaminofen este cea mai importantă. N-acetilcisteina este aproape 100% hepatoprotector atunci când este administrată în decurs de primele 8 ore de la ingestia acută de acetaminofen. N-acetilcisteina contracarează toxicitatea acetaminofenului atât direct, cât și indirect. N-acetilcisteina este transformată în cisteină, care suplimentează depozitele de glutatation, oferind astfel un substrat pentru conjugarea cu metabolitul toxic al acetaminofenului – N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI). De asemenea, N-acetilcisteina detoxifică în mod direct NAPQI în metaboliți netoxici. Cursurile scurte de administrare a N-acetilcisteinei s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea toxicității hepatice la pacienții cu supradozaj de acetaminofen.

**Determinarea necesității de acetilcisteină.** Nivelul seric de acetaminofen oferă baza pentru determinarea necesității de inițiere sau continuare a tratamentului cu acetilcisteină. Este important să determinați cu precizie timpul de ingestie. Timpul de ingestie inițial este folosit pentru completarea nomogramei Rumack-Matthew. (De exemplu, dacă ingerarea a avut loc în perioada de la ora 18:00 până la ora 20:00, nivelul acetaminofenului ar putea fi determinat la ora 22:00 și va fi reprezentat ca un nivel de 4 ore pe nomogramă.) În caz de determinare mai devreme de 4 ore a nivelului seric de acetaminofen, rezultatul poate să nu fie veritabil. Dacă nivelul acetaminofenului este în mod clar în intervalul toxic (adică deasupra liniei de tratament din nomograma Rumack-Matthew), tratamentul cu acetilcisteină ar trebui să fie inițiat imediat. Dacă nu se poate obține o analiză a nivelului seric de acetaminofen, este necesar să presupuneți dacă supradozajul este potențial toxic și dacă trebuie inițiat tratamentul cu acetilcisteină.

Sunt recomandate două protocoale de tratament cu N-acetilcisteină:

- timp de 72 ore, administrare perorală;
- timp de 21 ore, administrare intravenoasă.

Întregul protocol de administrare a N-acetilcisteinei, fie regim oral sau intravenos, trebuie efectuat complet chiar dacă concentrațiile serice de acetaminofen scad.

**Administrarea orală a acetilcisteinei.** Schema aprobată de FDA pentru administrarea de acetilcisteină pe cale orală implică o doză de încărcare de 140 mg/kg, urmată de 17 doze de 70 mg/kg la intervale de 4 ore (durata totală a tratamentului – 72 ore). Dacă pacientul vomită în decurs de 1 oră de la administrarea dozei de încărcare sau a orice doză de întreținere, el ar trebui trecut la administrarea intravenoasă.

**Administrarea intravenoasă a acetilcisteinei.** Utilizarea intravenoasă a acetilcisteinei este preferată dacă pacientul nu poate tolera produsul pe cale orală, din cauza vărsăturilor refractare la utilizarea antiemeticilor.

Regimul aprobat de FDA pentru administrarea intravenoasă de acetilcisteină (Acetadote®) implică 3 perfuzii secvențiale pe o perioadă totală de 21 ore. Pentru pacienții cu greutate corporală mai mare de 40 kg, doza de încărcare este de 150 mg/kg în 200 ml de 5% dextroză, perfuzată timp de 60 min. A doua perfuzie este de 50 mg/kg în 500 ml de dextroză, perfuzată peste 4 ore de la doza de încărcare (cu viteza de 12,5 mg/kg/oră). A treia perfuzie este de 100 mg/kg în 1000 ml de dextroză infuzat peste 16 ore de la a 2-a perfuzare (cu viteza de 6,25 mg/kg/h). La pacienții care cântăresc mai puțin de 40 kg, acest regim de dozare oferă prea mult lichid administrat și poate provoca hiponatremie și convulsii.

**Criteriile și modalitatea de transferare a pacienților de la administrarea acetilcisteinei pe cale orală la cea intravenoasă:**

- dacă pacientul a vomitat doza de încărcare de acetilcisteină orală în primele 60 min, începeți cu prima perfuzie a protocolului intravenos;
- dacă pacientul a primit numai doză de încărcare (140 mg/kg) de administrare orală a acetilcisteinei și a trecut un timp de peste 60 min, începeți tratamentul intravenos cu cea de-a doua perfuzie a protocolului intravenos (12,5 mg/kg/oră timp de 4 ore);
- dacă pacientul a primit doza orală de încărcare (140 mg/kg) și o doză orală ulterioară (70 mg/kg), începeți cu cea de-a treia perfuzie a protocolului intravenos (6,25 mg/kg/oră).

Administrarea acetilcisteinei ar trebui continuată dincolo de timpul standard din protocoale pentru toți pacienții cu insuficiență hepatică acută. Insuficiența hepatică acută este definită de o scădere rapidă a funcției hepatice, caracterizată prin icter, coagulopatie și encefalopatie hepatică la pacienții care nu au prezentat nicio dovadă de boală hepatică precoce.

### **Copii mici (< 6 ani)**

Toxicitatea gravă și decesul au fost extrem de rare după o supradoză acută de acetaminofen la copii mici, posibil datorită diferențelor în metabo-

lismul acetaminofenului (este infantil metabolismul pe calea citocromului P-450). Administrarea orală de acetilcisteină la copii ar trebui de efectuat în același mod ca și la adulți. Cu toate acestea, la copiii care cântăresc mai puțin de 40 kg, administrarea de acetilcisteină pe cale intravenoasă trebuie ajustată, deoarece această metodă asigură o administrare excesivă de lichid, care poate duce la hiponatremie simptomatică.

Tabelul 10.

**Produsul recomandat este „Acetadote”,  
disponibil în flacoane de sticlă cu doză unică de 30 ml (200 mg/ml)**

Greutatea corporală (kg)	Doza de încărcare: 150 mg/kg		Doza secundară: 50 mg/kg peste 4 ore		Doza terță: 100 mg/kg peste 16 ore	
	Acetilcisteină (ml)	Dextroză 5% (ml)	Acetilcisteină (ml)	Dextroză 5% (ml)	Acetilcisteină (ml)	Dextroză 5% (ml)
30	22,5	100	7,5	250	15	500
25	18,75	100	6,25	250	12,5	500
20	15	60	5	140	10	280
15	11,25	45	3,75	105	7,5	210
10	7,5	30	2,5	70	5	140

**Concluzii:** Supradozajul cu acetaminofen poate fi gestionat eficient, concentrându-se pe câteva principii de bază.

Ca și în toate cazurile de otrăvire, medicii ar trebui să obțină o istorie atentă și ar trebui să aibă un indice ridicat de suspiciune.

Când supradozajul cu acetaminofen este o posibilitate, trebuie obținut un nivel seric al acetaminofenului și trebuie inițiată terapia antidot.

Atunci când se administrează acetilcisteina la scurt timp după apariția unei supradozări, morbiditatea este semnificativ redusă, iar mortalitatea este practic nulă.

**Pronosticul** pentru pacienții cu supradozaj cu acetaminofen este excelent, cu condiția ca tratamentul să fie administrat rapid și adecvat.

## 1.16. PARTICULARITĂȚI SPECIFICE ALE MEDICAMENTELOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE

Este o concepție greșită că toate AINS sunt la fel de eficiente din punct de vedere terapeutic. Dar nu este așa. De exemplu spondilita anchilozantă răspunde mai bine la indometacină. Oxaprozina, aspirina, ibuprofenul, indometacina, naproxenul și sulindacul au o eficacitate comparabilă în tratamentul artritei reumatoide. Oxaprozina, aspirina, naproxenul și piroxicamul

au o eficacitate comparabilă în cazul osteoartritei. Într-un studiu comparativ unic orb, dintre 10 medicamente antiinflamatorii, cea mai mare ușurare a durerii în artrita reumatoidă a fost obținută în cazul utilizării diclofenacului, a indometacinei, a naproxenului și a acidului tolfenamic; cel mai puțin eficiente medicamente au fost ketoprofenul și proquazona; acidul acetilsalicilic, azapropazona, carprofenul și ibuprofenul au fost considerate intermediare ca eficacitate.

Chiar și aceste rezultate nu pot fi considerate etalon, mai corect este principiul de selectare individuală a antiinflamatorului nesteroidian pentru pacient în funcție de tolerabilitate și eficacitate – selectarea celui mai efektiv și, totodată, mai inofensiv medicament pentru fiecare pacient în cauză.

Este foarte importantă cunoașterea aprofundată a medicamentelor pe care doriți să le prescrieți pacientului, cunoașterea particularităților de utilizare a acestei grupe de medicamente, studiul efectelor adverse specifice. Toate acestea permit evitarea la maximum a complicațiilor tratamentului și asigură succesul activității voastre.

Tabelul 11.

#### Unele particularități specifice ale AINS

AINS	Particularități
<b>Acid acetilsalicilic</b> Utilizat preponderent în calitate de antipiretic și de antiagregant	Acidul acetilsalicilic (aspirina), spre deosebire de alte AINS, este mai eficient în calitate de antipiretic și de antiagregant. Efectele terapeutice ale acidului acetilsalicilic sunt dozodependente și se manifestă în felul următor: 50-325 mg – antiagregant 500 mg – antipiretic 1000-2000 mg – analgezic ≥ 3000 mg – antiinflamator. El este singurul AINS capabil să inhibe coagularea sângelui pentru o perioadă mai lungă de timp (între 4 și 7 zile). Acest efect antiplachetar face ca aspirina să fie o terapie ideală pentru prevenirea formării trombilor vasculari și este utilizată pentru profilaxia atacurilor de cord și accidentelor vasculare cerebrale. Celelalte AINS inhibă coagularea sângelui numai pentru câteva ore. Interesant este că diverse studii au demonstrat că utilizarea pe termen lung a acidului acetilsalicilic poate scădea riscul diferitelor tipuri de cancer, inclusiv cancer colorectal, esofagian, de sân, pulmonar, de prostată, ficat și piele. Acidul acetilsalicilic poate declanșa reacții alergice respiratorii, cunoscute sub numele de boala respiratorie exacerbată de aspirină. Acidul acetilsalicilic are o istorie lungă de siguranță.

<p><b>Diflunisal</b> Utilizat preponderent în artrita reumatoidă și osteoartrită</p>	<p>Comparativ cu acidul acetilsalicilic, acționează timp mai îndelungat – până la 12 ore sau mai mult, acționând în același timp în prima oră după administrare. Scade durerea, inflamația și febra mai eficace decât acidul acetilsalicilic de 13 ori și este mai puțin toxic. Este un preparat alternativ pentru tratamentul de durată al osteoartritei. Diflunisal este un analgezic convenabil și poate fi recomandat în condiții de siguranță pentru pacienții stomatologici după intervenții chirurgicale.</p> <p>Există date despre eficacitatea diflunisalului în tratamentul amiloidozei.</p> <p>Poate provoca complicații cardiovasculare grave și la nivelul tubului digestiv.</p>
<p><b>Salsalat</b> Utilizat preponderent în artrita reumatoidă și osteoartrită</p>	<p>Salsalatul este un AINS supus examinării în diverse studii. În comparație cu alte AINS, salsalatul are un efect inhibitor slab asupra enzimei ciclooxigenazei, dar, suplimentar, scade producția mai multor mediatori chimici proinflamatorii, cum ar fi interleukina-6, TNF<math>\alpha</math> și proteina C reactivă. Mecanismul prin care se crede că salsalatul reduce producția acestor mediatori constă în inhibarea kinazei I<math>\kappa</math>B. Proprietățile antiinflamatorii ale salsalatului au fost evidențiate și prin reducerea numărului de leucocite, neutrofile și limfocite circulante.</p> <p>Studiile au arătat că salsalatul scade nivelul glucozei și al HbA<sub>1c</sub> și sunt descrise perspective de utilizare cu scop de prevenire și tratament al diabetului zaharat tip II. Pe lângă toate acestea, reacțiile adverse renale ale salsalatului sunt mai mici decât ale inhibitorilor neselectivi ai COX.</p> <p>Există date despre diminuarea nivelului de colesterol și de trigliceride sub acțiunea salsalatului.</p> <p>Salsalatul nu modifică prostaglandinele trombotice sau renale, care sunt suprimate de aspirină și alte AINS, nu modifică timpii de protrombină, timpii de sângerare sau agregarea plachetară. Salsalatul este predispus pentru a provoca complicații cardiovasculare și la nivelul tubului digestiv.</p> <p>Recent, au fost inițiate studii privind eficacitatea utilizării salsalatului în tratamentul pacienților cu Alzheimer.</p>
<p><b>Celecoxib</b> Inhibitor selectiv al COX-2. Artrita reumatoidă, osteoartrită, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică</p>	<p>În prezent, celecoxibul este singurul AINS inhibitor selectiv de COX-2 disponibil pe piață. În doze mici (200 mg/zi), poate fi medicamentul de substituție al naproxenului la pacienții cu risc cardiovascular moderat.</p> <p>Prezintă cel mai scăzut risc de leziuni gastrointestinale comparativ cu AINS tradiționale.</p> <p>Sulfamidă alergică. Celecoxibul are o structură de sulfonamidă și este contraindicat pentru pacienții cu alergie la sulfonamidele cunoscute.</p>

<p><b>Dexketoprofen</b> Preponderent analgezic</p>	<p>Dexketoprofenul este disponibil ca sare de trometamină – dexketoprofen trometamol. Dexketoprofenul este enantiomerul S (+) al ketoprofenului. Studiile clinice au arătat că dexketoprofenul este un analgezic sigur și eficient, comparabil cu alte AINS. Este utilizat preponderent în sindromul algic în artrita reumatoidă, spondilită, artroză, osteocondroză, algodismenoree și dureri dentare.</p>
<p><b>Fenoprofen</b> Antipiretic și slab antiinflamator</p>	<p>Fenoprofenul este disponibil în SUA, în Canada și în alte câteva țări, dar nu este utilizat pe scară largă. Fenoprofenul are o acțiune antiinflamatoare mai slabă decât a ibuprofenului, a indometacinei, a ketoprofenului sau a naproxenului. Posedă o rată ridicată a cefaleelor (15% dintre pacienți).</p>
<p><b>Flurbiprofen</b> Puternic analgezic, antiinflamator și antipiretic</p>	<p>Datele din literatura de specialitate sugerează că flurbiprofenul de 120 mg până la 150 mg zilnic este comparabil ca eficacitate cu dozele terapeutice de aspirină (3-4 g) în artrita reumatoidă, dar, în general, provoacă mai puține efecte secundare. Flurbiprofenul în doza de 150-300 mg pare a fi comparabil cu indometacina în doza de 75-150 mg în artrita reumatoidă și boala degenerativă a articulațiilor și comparabil cu fenilbutazona sau indometacina în spondilita anchilozantă. În comparație cu alți agenți nesteroidi, flurbiprofenul pare să fie cel puțin la fel de eficient ca naproxenul, ibuprofenul sau sulindacul, dar, în general, provoacă mai multe efecte secundare decât aceste medicamente. Cu toate acestea, întrucât niciunul dintre agenții antiinflamatori nesteroidi nu este cel mai potrivit medicament pentru toți pacienții care necesită o astfel de terapie, flurbiprofenul trebuie luat în considerare la pacientul artritic. Flurbiprofenul poate fi utilizat pentru tratamentul simptomatic al artritei reumatoide, osteoartritei și spondilitei anchilozante, bursitei acute și tendovaginitei. În deteriorarea țesuturilor moi; în sindromul algic de intensitate mică și medie: artralgiile, mialgiile, nevralgiile, migrenele, durerile de dinți și cefalee, algomenoree, durere cu leziuni, combustii; sindrom febril. Flurbiprofenul poate fi, de asemenea, utilizat topic înainte de intervenția chirurgicală oculară, pentru a preveni sau reduce mioza intraoperatorie.</p>

<p><b>Diclofenac</b> Antiinflamator și analgezic puternic, adesea folosit ca terapie de primă linie în dureri și inflamații acute și cronice de diversă etiologie</p>	<p>Este un AINS cu acțiune antiinflamatorie și analgezică pronunțată. Ca analgezic, diclofenacul este de 6 ori mai puternic decât indometacina și de 40 de ori mai puternic decât aspirina.</p> <p>Diclofenacul este un AINS unic. Există dovezi că diclofenacul inhibă și lipoxigenazele și că activează calea antinociceptivă a oxidului nitric – GMPc dependentă.</p> <p>Există, de asemenea, presupuneri că diclofenacul poate inhiba fosfolipaza A<sub>2</sub>. Aceste acțiuni suplimentare pot explica potența ridicată a diclofenacului – unul dintre cele mai puternice AINS.</p> <p>Diclofenacul are o durată relativ lungă de acțiune (între 6 și 8 ore), dar are un timp de înjumătățire foarte scurt.</p> <p>Cardiotoxicitate. Diclofenacul este asociat cu cel mai mare risc de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale printre AINS.</p> <p>Diclofenacul este disponibil sub cele mai multe forme farmaceutice: comprimate, capsule cu eliberare prelungită, emplastru transdermic, gel local, soluție oftalmică, soluție injectabilă, supozitoare, unguent.</p> <p>Gelul care conține 3% diclofenac este eficient pentru combuștiile solare.</p> <p>Supozitoarele rectale pot fi luate în considerare pentru analgezia postoperatorie.</p>
<p><b>Oxaprozină</b> Antiinflamator pentru terapia artritelor cronice, uricozuric</p>	<p>Oxaprozina are un debut rapid de acțiune (în 3-4 ore atinge concentrația maximă) și o durată lungă de acțiune (un timp de înjumătățire de 40-60 ore). Oxaprozina difuzează ușor în țesuturile sinoviale inflamate după administrarea orală și este capabilă să inhibe atât hidrolaza în neuroni, cât și activarea NF-κB în celulele inflamatorii, care sunt esențiale pentru sinteza mediatorilor proinflamatori și histotoxici în articulațiile inflamate. Se utilizează în principal ca agent antiinflamator.</p> <p>Oxaprozina are, de asemenea, proprietăți uricozurice și se utilizează în tratamentul gutei.</p> <p>Poate provoca erupție cutanată și fotosensibilitate ușoară.</p>
<p><b>Etodolac</b> Antiinflamator pentru terapia artritelor cronice, uricozuric</p>	<p>Etodolac inhibă preferențial COX-2 (50:1). Are acțiune uricozurică.</p> <p>Etodolac, în ceea ce privește proprietățile sale antiinflamatoare, este de aproximativ 50 de ori mai activ decât aspirina, de trei ori mai puternic decât sulindacul și cu o treime mai activ decât indometacina.</p> <p>Posedă un risc scăzut de leziuni gastrointestinale.</p> <p>Deși etodolacul nu este mai puternic decât multe alte AINS, el are o incidență scăzută a efectelor secundare gastrointestinale, ceea ce prezintă un avantaj terapeutic important.</p>

<p><b>Sulindac</b> Antiinflamator pentru terapia artritelor cronice</p>	<p>Sulindac este un promedicament derivat al sulfinilindenei cu activitate antineoplazică potențială. Sulindac are un efect preventiv asupra tumorogenezei la pacienții cu polipoză a colonului și este unicul printre AINS care nu inhibă sinteza prostaglandinelor în rinichi. Efectul antineoplazic este datorat inducerii apoptozei de către sulindac. El poate fi unul dintre cele mai sigure medicamente pentru tratarea osteoartrozei la persoanele în vârstă.</p> <p>Există dovezi din unele studii că sulindacul poate fi asociat cu mai puține efecte secundare gastrointestinale decât alte AINS, cu excepția clasei de medicamente care inhibă selectiv COX-2. Acest lucru se poate datora faptului ca sulindacul și metabolii săi sunt supuși circulației enterohepatice, menținând astfel niveluri constante în sânge ale compusului, fără a induce efecte gastrointestinale. În comparație cu alte AINS, sulindacul poate determina creșterea enzimelor hepatice și este asociat cu un risc crescut de toxicitate hepatică.</p>
<p><b>Ibuprofen</b> Efect analgezic și antipiretic mai puternic decât efectul antiinflamator</p>	<p>Ibuprofenul produce efecte inhibitorii echilibrate atât la COX-1, cât și la COX-2. Ibuprofenul este cel mai utilizat și mai prescris AINS. Este foarte utilizat pe scară largă ca analgezic, antipiretic și antiinflamator. Utilizarea ibuprofenului și a enantiomerului său este comună pentru gestionarea durerii ușoare până la moderată, legată de dismenoree, cefalee, migrenă, dureri dentare postoperatorii, precum și pentru diminuarea febrei. Există date despre eficacitatea utilizării ibuprofenului în tratamentul ductului arterial persistent (malformație congenitală).</p> <p>Utilizarea ibuprofenului a fost asociată cu un risc redus de apariție a bolii Parkinson, el acționând în cazul dat ca un neuroprotector.</p> <p>În doză mică, ibuprofenul prezintă un risc relativ scăzut de a provoca hemoragii gastrointestinale. Acest avantaj este pierdut la doze mari.</p> <p>De obicei, este necesară o dozare de 3-4 ori pe zi, dat fiind timpul de înjumătățire scurt. Ibuprofenul administrat oral în doze mai mici (&lt; 1600 mg/zi) are efect analgezic, dar nu antiinflamator.</p> <p>Administrarea concomitentă de ibuprofen și aspirină antagonizează inhibiția plachetară ireversibilă indusă de aspirină. Astfel, tratamentul cu ibuprofen la pacienții cu risc de complicații cardiovasculare poate limita efectele cardioprotectoare ale aspirinei. Mai mult, utilizarea ibuprofenului concomitent cu aspirina poate scădea efectul antiinflamator total.</p> <p>Există date despre eficacitatea utilizării ibuprofenului în tratamentul mucoviscidozei (încetinește progresia maladiei). Disponibil în mai multe forme farmaceutice și combinații. Disponibil pe larg fără prescripție medicală.</p>

<p><b>Indometacină</b> Un AINS puternic, dar utilizat limitat din cauza efectelor adverse grave (nefrototoxic)</p>	<p>Foarte puternic. Indometacina este unul dintre cei mai puternici inhibitori ai enzimei COX. Este un antipiretic mai puternic decât aspirina, și are acțiune analgezică mai mare de aproximativ 10 ori decât aspirina. Efectele adverse severe limitează utilizarea acestui medicament.</p> <p>Prezintă un risc cardiovascular înalt, o semnificativă toxicitate gastrointestinală și renală (necroza papilară), o incidență ridicată a cefaleelor severe. Combinația indometacinei cu triamterenul este foarte periculoasă, deoarece provoacă dezvoltarea insuficienței renale acute. Indometacina este utilizată în general numai după ce medicamentele mai puțin toxice sunt ineficiente. O eficacitate a indometacinei net superioară celorlalte AINS se manifestă în tratamentul ductului arterial persistent (în 75% din cazuri sunt evitate intervențiile chirurgicale).</p>
<p><b>Ketoprofen</b> Analgezic și antiinflamator puternic (inhibitor al COX și al lipoxigenazei)</p>	<p>Există date că ketoprofenul, spre deosebire de multe AINS, pe lângă inhibarea biosintezei prostaglandinelor (inhibă neselectiv COX), inhibă și sinteza leucotrienelor (inhibitor al lipoxigenazelor) și migrarea leucocitelor în articulații inflamate. Ketoprofenul stabilizează membrana lizosomală în timpul inflamației, contribuind la o reducere a procesului de distrugere tisulară. La o doză de 50-100 mg, ketoprofenul are un efect analgezic mai puternic decât combinațiile de paracetamol–codeină și aspirină–codeină. Ketoprofenul poate determina fotosensibilitate.</p>
<p><b>Ketorolac</b> Analgezic puternic pentru gestionarea durerilor pe scurt timp, din cauza efectelor agverse grave.</p>	<p>Ketorolac este un AINS disponibil sub formă de comprimat oral, injectabil, spray nazal și soluție oftalmică.</p> <p>Unul din cei mai puternici și mai eficienți agenți analgezici din grupa AINS, cu o eficacitate comparabilă cu opioidele. Efectul analgezic al unei doze de 30 mg de ketorolac este similar cu cel a 10 mg de morfină.</p> <p>Are o acțiune antiinflamatorie moderată. Acțiunea antiinflamatoare se realizează numai în doze mai mari decât cele necesare pentru analgezie. Adesea este utilizat în analgezia multimodală pentru a oferi un efect de reducere a utilizării opioidelor.</p> <p>Este indicat pentru gestionarea pe termen scurt a durerii acute postoperatorii, pentru durerile coloanei vertebrale și ale țesuturilor moi, artrită reumatoidă, osteoartrită, spondilită anchilozantă, tulburări menstruale și dureri de cap etc. Ketorolacul are cea mai mare incidență de efecte secundare. Acest medicament este de aproximativ cinci ori mai gastrotoxic decât alte AINS. Riscul efectelor adverse este mai mare atunci când ketorolacul este utilizat: în doze mai mari; la pacienții vârstnici; mai mult de 5 zile.</p>

<p><b>Lornoxicam</b> Analgezic și antiinflamator puternic</p>	<p>Lornoxicamul este unic printre derivații acidului enolic prin faptul că are un debut rapid de acțiune și un timp de înjumătățire relativ scurt (de la 3 la 5 ore). Are un efect antiinflamator și analgezic pronunțat și este utilizat în special pentru tratamentul complex al afecțiunilor articulare și sindromul algic moderat. Acțiunea pronunțată a lornoxicamului este datorată inhibării puternice a biosintezei prostaglandinelor.</p>
<p><b>Meloxicam</b> AINS cu durată lungă de acțiune, condroprotector de elecție în tratamentul de durată al osteoartritelor</p>	<p>Inițial, a fost introdus ca inhibitor selectiv de COX-2. Cu toate acestea, este mai puțin selectiv pentru COX-2 decât celecoxibul. Meloxicamul provoacă mai puține complicații gastrointestinale decât piroxicamul, diclofenacul și naproxenul. Timpul de înjumătățire prelungit (aproximativ 50 ore) permite dozarea zilnică unică sau de două ori pe zi.</p>
<p><b>Metamizol</b> AINS cu efect spasmolitic și antipiretic moderat</p>	<p>Metamizolul este un analgezic și un antipiretic puternic cu acțiune rapidă. Activitatea sa antiinflamatoare este slabă. Metamizolul este un promedament, care se descompune spontan după administrarea orală în compuși pirazolonici înrudiți structural. Mecanismul responsabil pentru efectul analgezic este unul complex și se bazează pe inhibarea unei ciclooxigenaze centrale COX-3 și pe activarea sistemului antinociceptiv opioidergic și a sistemului canabinoidic. Metamizolul poate bloca atât febră indusă de PG, cât și căile independente induse de LPS, ceea ce sugerează că acest medicament are un profil de acțiune antipiretică diferit de cel al AINS. În afară de efectul analgezic și antipiretic, mai posedă un efect spasmolitic. Mecanismul responsabil pentru efectul spasmolitic al metamizolului este asociat cu inhibarea eliberării de <math>Ca^{2+}</math> intracelular ca urmare a sintezei reduse a inozitol fosfatului. Particularitățile date ale mecanismelor specifice ale metamizolului au sugerat unor savanți să considere greșită atribuția metamizolului la AINS. Metamizolul este aplicat predominant în terapia durerii de etiologie diferită, a afecțiunilor spastice, în special a tractului digestiv, și a febrei refractare la alte tratamente. Administrarea concomitentă de morfină și metamizol produce efecte superaditive, antinociceptive. Metamizolul este un preparat farmaceutic relativ sigur, deși nu este complet lipsit de efecte nedorite. Printre aceste reacții adverse, cel mai grav, care a ridicat cele mai multe întrebări, este efectul mielotoxic. Metamizolul a fost interzis în SUA și în unele țări europene din cauza mai multor cazuri raportate de agranulocitoză. Dar a fost folosit pe scară largă în India și în alte țări europene. Se pare că riscul de agranulocitoză indusă de metamizol a fost exagerat. Datele privind efectele adverse, colectate timp de patru decenii, arată că riscul de intoxicație cu metamizol este mai mic decât cel cu aspirină.</p>

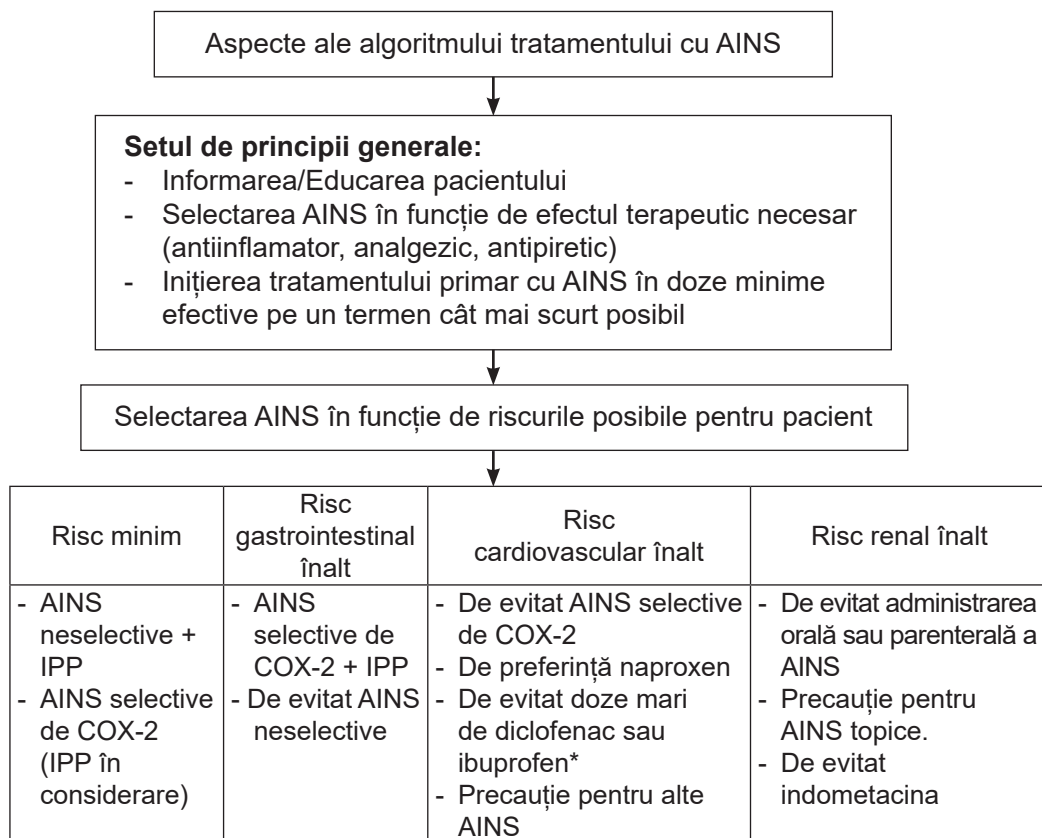
<p><b>Nabumetonă</b> AINS neacid cu durată lungă de acțiune, utilizat în tratamentul complex al artritelor cronice</p>	<p>Nabumetona reprezintă o nouă clasă de promedicamente neacide. Ea oferă avantaje distincte față de alte AINS în ceea ce privește incidența scăzută a efectelor secundare gastrointestinale (ulcerații și hemoragii). Pe baza datelor disponibile, nabumetona nu pare să fie asociată cu risc cardiovascular crescut. Nabumetona poate provoca fotosensibilitate. Timpul său de înjumătățire este de peste 24 ore, ceea ce permite dozarea o dată pe zi.</p>
<p><b>Naproxen</b> AINS de prima alegere la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare</p>	<p>Siguranță cardiovasculară. Naproxenul are cel mai mic risc de a provoca atacuri cardiovasculare și nu pare să crească în mod semnificativ riscul apariției lor. Naproxenul este considerat AINS-ul neselectiv preferat pentru pacienții cu risc cardiovascular înalt. Naproxenul asigură o ameliorare eficientă a leziunilor traumatiche acute și a durerii acute asociate cu migrenă, cefalee hipertensivă, durere postoperatorie, durere postpartum, durere ca urmare a procedurilor ginecologice și algodismenoree. Poate provoca creșterea tensiunii arteriale. Este disponibil fără prescripție medicală.</p>
<p><b>Nimesulidă</b> AINS limitat cu risc de hepatotoxicitate înalt</p>	<p>Nimesulida este aprobată în prezent în multe țări din întreaga lume, însă mai multe autorități naționale de sănătate au retras nimesulida de pe piață, iar altele nu au aprobat-o niciodată. Utilizarea sa este limitată la 7 zile de administrare, din cauza unui risc înalt de hepatotoxicitate. Nimesulida exercită o selectivitate pentru COX-2 similară cu celecoxibul. Nimesulida funcționează și prin alte căi non-COX, care contribuie la activitatea sa analgezică și antiinflamatorie puternică. Nimesulida are un timp de înjumătățire scurt și un debut foarte rapid al acțiunii analgezice.</p>
<p><b>Piroxicam</b> AINS cu durată lungă de acțiune</p>	<p>Piroxicamul este un AINS cu acțiune lungă, cu potență antiinflamatoare similară cu cea a indometacinei și cu acțiuni analgezice și antipiretice bune. Principalul avantaj al piroxicamului este timpul de înjumătățire plasmatică de 50 ore, ceea ce permite o dozare zilnică unică. Piroxicam este indicat pentru utilizarea pe termen lung în artrita reumatoidă și osteoartrită. Gastrotoxicitatea sa este relativ mare.</p>
<p><b>Tolmetină</b> AINS rar utilizat</p>	<p>Un AINS similar în modul de acțiune cu indometacina. Tolmetina este asociată cu rate mici de creștere a aminotransferazelor în timpul terapiei și cazuri rare de leziuni hepatice. Este utilizată pentru tratamentul complex al osteoartritelor, al artritei reumatoide juvenile.</p>

În cazul unor neclarități sau al unei necesități de studiu mai minuțios al unui AINS, puteți utiliza următoarele pagini web de specialitate:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca)
- [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru)
- [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

### 1.17. ALGORITMUL UTILIZĂRII ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE

AINS sunt o grupă esențială a armamentului terapeutic, în pofida efectelor adverse din partea sistemului digestiv și cardiovascular. Pentru a evita complicațiile grave, sunt propuse anumite algoritme sau reguli de respectat. Aceste algoritme pot fi completate în funcție de patologii în care sunt prescrise AINS, dar cu respectarea principiilor de bază și selectarea AINS considerând riscurile posibile.



La necesitate, elaborarea tratamentului complex specific patologiilor.

Complexe de vitamine neurotrope	Complexe de vitamine condroprotectoare	SYSADOA	Diverse medicamente	Balneofiziokinetoterapie
Vit. B <sub>1</sub> Vit. B <sub>6</sub> Vit. B <sub>12</sub> etc.	Vit. D Vit. E Vit. C etc.	Sulfat de condroitină Glucosamină Acid hialuronic Diacereină Piascledină etc.	Clorhidrat de tizanidină Tolperison Xantinol nicotinat Pentoxifilină Capsaicină Paracetamol Tramadol Dimetilsulfoxid Antidepresive etc.	<b>La necesitate, imobilizarea cu:</b> bretele elastice benzi kineto etc.; <b>corectarea cu:</b> tălpi ortopedice programe kinetoterapeutice etc.; <b>prescrierea:</b> dietoterapie fitoterapie termoterapie acupunctură electrostimulare terapia cu unde de șoc etc.

Monitorizarea eficacității și a inofensivității tratamentului

Lipsa eficacității tratamentului:  
- oprirea tratamentului  
- examinarea clinică suplimentară  
- prescrierea tratamentului specific (glucocorticoizi etc.).

Apariția complicațiilor:  
- oprirea administrării perorale sau parenterale a AINS;  
- prescrierea unui AINS topic sau selectarea unui AINS din altă grupă.

## Capitolul II

# CORECTOARELE METABOLISMULUI ȚESUTULUI CARTILAGINOS (CONDROPROTECTOARELE, SAU SYSADOA)

**SYSADOA** (*symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis* / medicamente simptomatice cu acțiune lentă pentru osteoartrită). Constatările raportate în anii 1990 despre cartilajul articular, activitatea sa metabolică și capacitatea sa de regenerare sub acțiunea substanțelor condromodulatoare și/sau condroprotectoare au dus la constituirea grupei de medicamente cu acțiune lentă, sau SYSADOA, care include precursori ai matricei cartilajinoase (glucozamina, condroitina și acidul hialuronic) și modulatori ai citokinelor (diacereina și inhibitori ai metaloproteazelor).

După cum sugerează și numele lor, SYSADOA oferă un debut lent al ameliorării simptomelor – aproximativ 2 săptămâni, cu stabilirea unui efect terapeutic de postacțiune de 2 luni de la terminarea tratamentului.

Actualmente toată lumea medicală (Rusia, Europa, SUA etc.) și-au concentrat studiile asupra acestei grupe de preparate și, grație cercetărilor efectuate, sunt stabilite dovezi argumentate asupra eficacității și inofensivității lor. Condroprotectoarele sunt una dintre grupele de medicamente asociate la AINS în tratamentul osteoartritelor. Aceste medicamente au contribuit la:

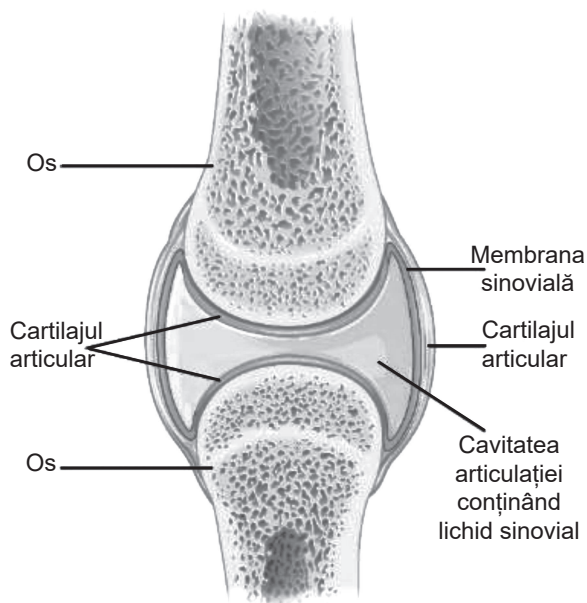
- diminuarea durabilă a durerilor la pacienții cu afecțiuni articulare;
- diminuarea proceselor de degradare a cartilajului articular;
- diminuarea dozelor de AINS și, implicit, diminuarea efectelor adverse provocate de această grupă de medicamente;
- diminuarea dozelor de glucocorticoizi și a efectelor adverse specifice lor;
- amânarea de durată a intervențiilor chirurgicale de protezare a articulațiilor afectate.

**Obiectivul general al condroprotecției** este de a oferi un tratament adecvat pentru pacientul potrivit la momentul potrivit.

**Mentținerea mersului sănătos** pe parcursul vieții depinde de:

- cât de informată este persoană cu privire la procesele fiziologice care se petrec la nivelul articulațiilor;
- cunoașterea că **cel mai important este evitarea conștientă** a cau-

- zelor care pot afecta procesele fiziologice la nivel de articulații;
- conștientizarea că inițierea cât mai precoce a unui tratament complex poate modifica orice progresie a bolii (**nu așteptați să treacă durerea de la sine**);
  - cunoașterea că regenerarea cartilajului este practic imposibilă și foarte lentă (timp de zeci de ani), iar starea lui sănătoasă poate fi menținută și la 140 de ani;
  - **cunoașterea legii de aur**: mișcarea zilnică asigură pătrunderea substanțelor nutritive în straturile cartilajului, iar alimentarea corectă contribuie la menținerea lui în stare sănătoasă. **Dacă nu vă mișcați, artroza progresează mai rapid.**



### Anatomia și fiziologia componentelor unei articulații

O articulație este un mecanism natural unic care permite legătura mobilă a capetelor oaselor în **capsula articulară** și, împreună cu țesutul muscular, asigură procesul de mișcare a organismului. **Stratul exterior al capsulei articulare** este format dintr-un țesut fibros dens, care are funcție protectoare.

Menținerea capetelor oaselor în limitele capsulei articulare și prevenirea deplasării lor exagerate sunt asigurate de **ligamentele articulare** (niște fâșii de țesut conjunctiv trainic care leagă capsula articulară și capetele osoase

între ele). Stratul interior al capsulei articulare este format dintr-o membrană sinovială.

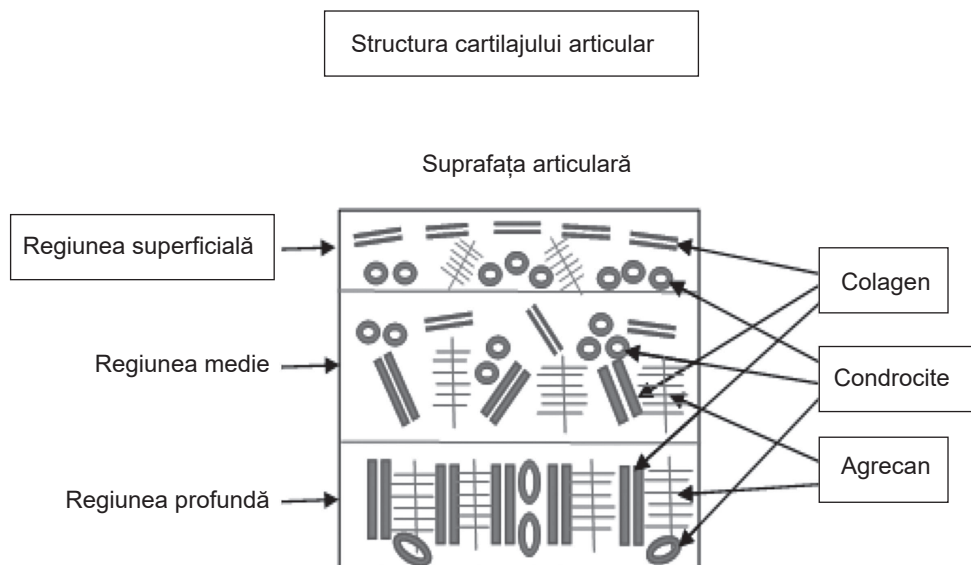
**Membrana sinovială** este bogată în vase sangvine, nervi, vase limfactice și este împărțită în două compartimente – stratul exterior (*subintima*) și stratul interior (*intima*). Stratul interior este compus în principal din două tipuri de celule: macrofage specializate (celule sinoviale asemănătoare macrofagului) și sinoviocite asemănătoare fibroblastului; ambele sunt importante în menținerea homeostazei articulare interne. Aceste celule reprezintă principala sursă de acid hialuronic și alte glicoproteine, care sunt componentele majore ale lichidului sinovial.

Intima produce **lichidul sinovial** – un lichid luncos, vâscos și elastic, care umple întreaga cavitate articulară și îndeplinește următoarele funcții importante:

1. este substanța care asigură lunecarea suprafețelor osoase și permite articulației să funcționeze liber și ușor;
2. reduce frecarea suprafețelor osoase în articulație, menținându-le la distanță, protejând astfel cartilajul de distrugere;
3. servește ca amortizor (amortizează loviturile suprafețelor osoase una de alta în timpul mișcării);
4. acționează ca un filtru, asigură și susține alimentația cartilajului cu substanțele nutritive necesare și blochează trecerea celulelor și substanțelor dăunătoare;
5. conține imunoglobuline (IgG, IgA), participă la reacțiile protecției imune.

**Cartilajul articular** este un țesut asemănător cauciucului, cu o grosime de 2-4 cm, care acoperă suprafețele oaselor în articulații, are rolul de a amortiza presiunea exercitată de greutatea corpului asupra capetelor osoase și de a facilita mișcarea. El permite suprafețelor articulare să se atingă între ele fără să apară riscul de leziune.

Un cartilaj articular normal este alcătuit din condrocite (celule specifice) (5%) și matrice extracelulară (colagen, agrecani și apă) (95%). Cartilajul articular al unui adult poate fi împărțit în trei regiuni/zonă (superficială, medie și profundă) în funcție de orientarea fibrelor de colagen. În zona superficială relativ subțire, fibrele subțiri de colagen se desfășoară paralel



cu suprafața articulară, iar conținutul de proteoglicani este scăzut. În zona de mijloc, fibrele de colagen sunt orientate aleatoriu, în timp ce în zona profundă ele se aranjează perpendicular suprafeței articulare. În straturile profunde conținutul de proteoglicani și de colagen este mai mare, iar fibrele devin mai groase. Această organizare a fibrelor de colagen asigură rezistența cartilajului articular.

**Condrocitele** produc toate elementele matricei cartilajului (colagen de tip II, acid hialuronic, glicozaminoglicani). **Important:** pentru a sintetiza aceste substanțe, condrocitele au nevoie de *energie, vitamine, enzime, elemente proteice, precum și de componentele glicozaminoglicanilor (sulfat de condroitină, sulfat de glucozamină, sulfat de keratan)*. Deci, condrocitele sunt celule cu înaltă specializare, metabolic active, care joacă un rol unic în dezvoltarea, întreținerea și repararea matricei.

**Acidul hialuronic** în cartilaj este asociat cu proteine și este implicat în formarea agregatelor de proteoglicani (agrecani), iar în lichidul articular se găsește și în formă liberă. Acidul hialuronic se presupune că acționează ca un lubrifiant, reducând frecarea între suprafețele articulare.

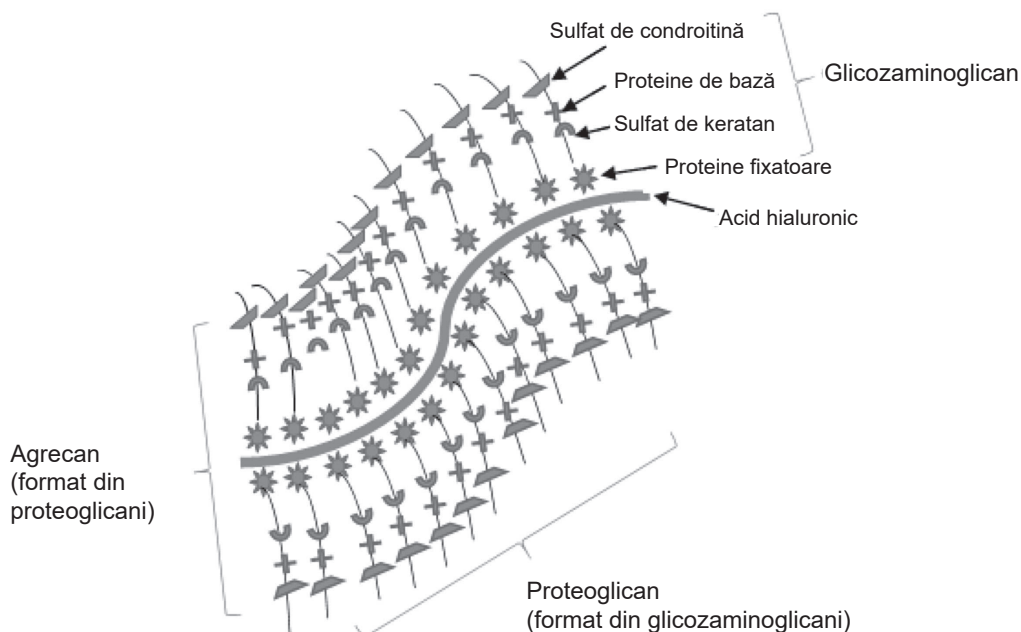
**Glucozamina** este o monozaharidă precursor al glicozaminoglicanilor, care sunt componenta principală a cartilajului articular.

**Sulfații de condroitină** sunt o componentă importantă a glicozaminoglicanilor. Ei sunt formați din unități repetate de dizaharide ale acidului glucuronic și din N-acetil-D-galactozamină. Ca constituenți ai proteoglicanilor, aceste componente anionice contribuie la hidratarea cartilajului (responsabil pentru retenția apei) și la rezistența acestuia la compresia mecanică. Sulfatul de condroitină se formează în organism din glucozamină, molecula sa este de 100-200 de ori mai mare decât predecesorul său. În corpul uman există două tipuri de sulfați de condroitină: condroitină-4-sulfat și condroitină-6-sulfat.

**Sulfatul de keratan** este o parte a proteoglicanilor mici cartilajinoși. Spre deosebire de alți glicozaminoglicani, sulfații de keratan, în loc de acid hexuronic, conțin un reziduu de D-galactoză.

Anume **glicozaminoglicanii**, conectați prin legături proteice, formează structurile de cartilaj mai mari – **proteoglicanii**, care sunt cele mai mari amortizoare din natură, deoarece după compresiunea mecanică ei sunt capabili să-și refacă forma inițială. Procentual, proteoglicanii sunt constituiți din 90-95% de glicozaminoglicani (polizaharide) și 5-10% de masă proteică necolagenică. Proteoglicanii sunt uniți în grupe mari, formând clusterelor (conglomeratele) macromoleculare numite agrecani.

**Agrecanul** este format dintr-o fâșie îngustă localizată central de acid hialuronic, la care necovalent sunt fixate și stabilizate cu ajutorul proteinelor fixatoare monomerele de proteoglicani. Proteoglicanii din structura agrecan-



nilor se reînnoiesc aproximativ o dată în săptămână. Distrugerea macromoleculilor de proteoglicani și colagen este produsă de enzimele proteolitice numite metaloproteaze (colagenaze și stromalizină).

Elasticitatea matricei cartilajului este determinată și de cantitatea de apă. Proteoglicanii se caracterizează printr-un grad ridicat de legare a apei, care determină dimensiunea acestora. Matricea cartilajului conține până la 75% de apă. Gradul ridicat de hidratare a proteoglicanilor determină dimensiunea mare a matricei intercelulare și permite nutriția celulelor. Cartilajul, după legarea cu apa, poate crește în volum de 50 de ori, însă, din cauza restricțiilor datorate rețelei de colagen, umflarea cartilajelor nu depășește 20% din valoarea maximă posibilă.

Structura dată face ca cartilajul să arate ca un burete: într-o stare calmă, absoarbe lichidul, iar atunci când este supus presiunii, strecoară lichidul în cavitatea articulară, oferind suprafețelor articulare o lubrifiere suplimentară.

După raportul procentual, componentele unui cartilaj pot fi repartizate în modul următor: apă > colagen > proteoglicani > proteine necolagenoase > condrocite.

**Apa** constituie de la 65% până la 80% din masa cartilajului. Conținutul de apă scade odată cu îmbătrânirea normală și crește în cazul unei inflamații (osteoartrită). Creșterea conținutului de apă duce la creșterea permeabilității și scăderea puterii de elasticitate a cartilajului.

**Colagenul** constituie de la 10 până la 20% din masa totală a cartilajului, este alcătuit din 90-95% de colagen de tip II și are funcția de a opune rezistență la presiunea exercitată în timpul mișcărilor.

**Proteoglicanii** constituie 10-15% din cartilaj și au funcția de a oferi elasticitate la compresiune și de a atrage apa.

În concluzie, cartilajul articular are nevoie de trei lucruri – apă, proteoglicani și colagen: • apă – pentru transportul substanțelor nutritive și menținerea proprietăților funcționale (elasticitate, lubrifiere), • proteoglicani – pentru a atrage și menține apa și a opune rezistență presiunii, • colagen – pentru a menține proteoglicanii în structura cartilajului.

**Condrocitele** derivă din condroblaste; produc colagen, glicozaminoglicani și enzime (metaloproteinaze). Ele ocupă spații mici în cadrul matricei extracelulare a cartilajului, numite lacune, în care pot fi găsite una, două sau mai multe celule. Condrocitele posedă citoplasmă, glicogen, lipide, rețiculul endoplasmic bine dezvoltat și complexul Golgi. Metaloproteinazele (stromelizina, colagenaza, gelatinaza) sunt secretate într-o formă inactivă, sunt activate extracelular, iar formele active sunt inhibate prin legarea inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor sau cu macroglobulina 2alfa.

Mediul ionic al condrocitelor este neobișnuit în comparație cu majoritatea tipurilor de celule, deoarece concentrațiile de cationi ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{H}^+$ ) sunt crescute, în timp ce concentrațiile de anioni ( $\text{Cl}^-$  și  $\text{HCO}_3^-$ ) sunt reduse.

Cartilajul articular nu are vase sangvine, nici vase limfatice, nici nervi și este alimentat de două compartimente:

1. de lichidul sinovial (din cavitatea articulației) produs de celulele membranei sinoviale, bogat în proteine, glucoză, microelemente, acid hialuronic și saturat cu oxigen;
2. de regiunea subcondrală prin intermediul vaselor sangvine din structurile osoase subiacente (*unele surse energetice sunt transmise structurilor profunde ale cartilajului articular*).

Lipsa vaselor sangvine în cartilaje este condiționată de producerea de către condrocite a factorului antiangiogenic, care previne formarea lor (doar în cazul distrugerii patologice a condrocitelor are loc vascularizarea cartilajului și osificarea lui).

### **Metabolismul și reglarea proceselor fiziologice la nivel de cartilaj articular**

De-a lungul vieții, procesele de sinteză și degradare apar constant în cartilaj, ele sunt datorate metabolismului fiziologic. Metabolismul de bază la nivelul cartilajului articular generează energie preponderent prin metabolizarea anaerobă a glucozei, fiind prezentă și cea aerobă. Locul central în aceste procese aparține condrocitelor. Sub influența citokinelor și a facto-

rilor de creștere, intensitatea proceselor biosintetice din cartilaj crește sau descrește, respectiv sunt activate sau inhibitate metaloproteinazele, care joacă un rol principal în procesele de degradare a matricei.

Citokinele implicate în metabolismul țesutului cartilaginios sunt împărțite în mod convențional în două grupuri:

1. citokine cu activitate anabolizantă: factorul de creștere insulenic-1 și factorul de creștere transformant-3. Acestea stimulează proliferarea condrocitelor, sinteza proteoglicanilor, a fibrelor de colagen;
2. citokine care stimulează catabolismul matricial și inhibă sinteza moleculelor: interleukina-1, factorul de necroză tumorală și factorul leucemic de inhibare. Acestea suprimă sinteza proteoglicanilor și a colagenului, stimulează producerea de metaloproteinaze, radicali liberi, prostaglandină E<sub>2</sub>; induc procesele de degradare a cartilajului și resorbție osoasă.

În condiții fiziologice, procesele anabolice și catabolice care au loc în țesutul cartilajului sunt echilibrate, drept urmare, cartilajul își păstrează integritatea și capacitatea de a se regenera lent pe parcursul vieții.

Metabolismul condrocitelor poate fi modificat atât de stimulii mecanici (sarcină mecanică, modificarea presiunii hidrostatice), cât și de stimulii chimici (factori de creștere, citokine).

Din aceste considerente, mai multe boli pot afecta cartilajul. În urma unui traumatism sau afecțiuni intraarticulare, sunt eliberate citokine proinflamatorii IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , oxid nitric, metaloproteinazele matriceale etc., contribuind la deteriorarea articulară și la eventuala dezvoltare a artritei. Condrodistrofiile sunt un grup de boli caracterizate prin perturbarea metabolismului și osificarea ulterioară a cartilajului.

### **Modificările cartilajului articular legate de vârstă**

Degenerarea cartilajului articular este un proces fiziologic normal care apare la toate persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Pe măsură ce corpul îmbătrânește, procesele de reproducere a condroblastelor și a condrocitelor tinere sunt diminuate. În resorbția celulelor alterate distrofice și a substanței intercelulare sunt implicate condroclastele. În unele locuri, la nivelul substanței intercelulare se găsesc depozite de săruri de calciu, ca urmare, cartilajul devine tulbure, opac, dur și fragil. Etapele degenerescenței cartilajelor legate de vârstă sunt:

- scăderea conținutului de sulfat de condroitină, ceea ce duce la modificarea proprietăților hidrodinamice ale cartilajului și a vitezei de difuzie a nutrienților;
- înlocuirea substanței principale a cartilajului cu țesut conjunctiv din cauza decesului condrocitelor;

- pierderea elasticității cartilajului;
- eroziunea țesuturilor cartilajinoase (ulcerațiile apar de obicei în mijlocul suprafeței articulare în locul unde expunerea osului subiacent este cea mai mare).

Ca urmare a dereglării troficității părților centrale ale cartilajului, poate surveni o creștere în ele a vaselor sangvine, cu osificarea ulterioară a cartilajului.

**Important:** cartilajul are capacități de reparație limitate și foarte lente, deoarece condrocitele sunt legate în lacune și nu pot migra în zonele deteriorate. Prin urmare, deteriorarea cartilajului este greu de vindecat. Deoarece cartilajul hialin nu are un aport de sânge, depunerea unei matrice noi este lentă. Cartilajul hialin deteriorat este, de obicei, înlocuit cu țesutul cicatricial de fibrocartilaj. În acest sens, păstrarea cartilajului articular este esențială pentru sănătatea articulațiilor.

Mișcarea și încărcarea dozată a articulațiilor sunt importante pentru a menține structura și funcționarea normală a cartilajului articular. S-a dovedit că inactivitatea articulației duce la degradarea cartilajului. Dezvoltarea bolilor precum osteoartrita este asociată cu schimbări dramatice în metabolismul cartilajului. Acest lucru apare atunci când există un dezechilibru fiziologic dintre procesele de degradare și activitatea de sinteză a condrocitelor.

### **Cauzele generale ale lezării cartilajului articular**

Etiologia bolilor degenerative articulare nu este încă înțeleasă în mod clar și nu există un management specific pentru această grupă de boli. Diverse afecțiuni patologice și comorbidități (afecțiunile periarticulare, unele dereglări metabolice și/sau endocrine, afecțiuni bacteriene, virale etc.) provoacă leziunea cartilajului articular și duc la afectarea recunoscută clinic și radiografic; factorii biomecanici, metabolici, genetici, inflamația și alți factori de risc (vârstă, sex, stil de viață, traumatism) contribuie la dezvoltarea osteoartrozei.

Cunoașterea cauzelor generale ale afectării articulare și evitarea lor este foarte importantă în viața fiecărei persoane, deoarece tratamentul, oricât de rațional ar fi, este foarte dificil și de durată lungă. Niciun tratament nu va fi reușit dacă inițial nu vor fi depuse eforturi din partea pacientului pentru a înlătura anumite cauze care contribuie la menținerea și progresia afecțiunilor articulare (exces ponderal, sedentarism etc.).

Sunt clare și bine definite cauzele afectării cartilajului articular la persoanele în vârstă (dereglările fiziologice de vârstă și antecedentele destructive omise pe parcursul vieții), și este foarte regretabil faptul că în atenția persoanelor tinere nu este adus momentul protejării articulațiilor.

Este foarte important de informat populația că afecțiunile articulare sunt cauzate în primul rând de **sedentarism** (în cazul lipsei activității fizice, nu este asigurată alimentarea suficientă a cartilajului articular). Majoritatea adolescenților și a persoanelor tinere, ore în șir, nu fac niciun tip de mișcare (stau pe scaun în fața computerelor în jur de 8-12 ore pe zi și mai mult) și acesta este modul lor de viață, după care la un moment dat brusc vor să practice sport, iar odată cu începerea practicării incorecte provoacă diverse cauze ale afectării componentelor articulare (traumatisme, extinderi, rupturi, inflamații etc.). Aceste dereglări sunt neglijate de tineri, cu gândul că totul va trece. Persoana își revine și crede că nu mai are nimic, dar instabilitatea articulară duce la lezarea ulterioară a cartilajului, care devine cu anii mai gravă și ireversibilă.

O altă cauză a lezării cartilajului articular, de largă răspândire în populație, este **obezitatea**. Marea majoritate a pacienților supraponderali au *zeci de kilograme în plus de mulți ani de zile*, și acestea apasă foarte tare asupra cartilajului articular și duc la degradarea troficității lui și la apariția artrozei. Conform datelor statistice, riscul de deteriorare degenerativ-distrofică a articulațiilor la persoanele cu obezitate crește de 4 ori. Ca rezultat al compresiunii îndelungate a articulațiilor din cauza excesului ponderal, are loc dereglarea funcțiilor aparatului ligamentar cu extinderea ligamentelor și apariția instabilității articulare; aceste modificări contribuie la afectarea membranei sinoviale, ca rezultat este diminuată calitatea și cantitatea lichidului sinovial cu îngustarea spațiului articular, aceasta duce la dereglarea metabolismului la nivelul cartilajelor articulare, apare hipotrofia țesutului articular, care contribuie la apariția proceselor inflamatorii, ca rezultat este distrus cartilajul articular și înlocuit cu țesut fibros cu osificarea ulterioară a lui, și niciun tratament nu va fi eficace dacă nu vor fi depuse eforturi pentru corecția masei corporale a pacientului.

Pentru ca pacientul să înțeleagă ce se întâmplă cu articulațiile sub presiunea mai multor kilograme de grăsime, propuneți-i să poarte o greutate oarecare (de exemplu un rucsac de 15 kg) timp de 10-15 minute, apoi explicați-i că el poartă un asemenea surplus de greutate de zeci de ani.

Sănătatea sistemului articular depinde în mod direct nu numai de stilul de viață, ci și de **tipul și calitatea alimentelor**. Consumul crescut de carbohidrați (dulciuri, prăjituri, produse de patiserie, semifabricate), abuzul de alcool, utilizarea în exces a produselor de carne, dozele mari de sare de bucătărie, conservanții alimentari, coloranții și intensificatorii de arome, uleiurile vegetale cu conținut înalt de omega-6, prepararea alimentelor prin prăjire în ulei pe tigaie – toate acestea contribuie la diminuarea cantităților de vitamine, macro și microminerale necesare, la dereglarea metabolismului articular și la dezvoltarea afecțiunilor sistemului articular, în special a gutei.

**Important:** reieșind din cele expuse anterior, succesul tratamentului cu preparate condroprotectoare va depinde de o multitudine de factori (vârstă, regim de viață, tip constituțional, alimentație, etiologie etc.), care trebuie luați în considerare la elaborarea unui tratament rațional.

## 2.1. CARACTERISTICA PREPARATELOR CONDROPROTECTOARE

**Condroprotectoarele** sunt medicamentele care îmbunătățesc metabolismul cartilajului articular, încetinesc sau opresc distrugerea lui și au un efect antiinflamator parțial. Un compus condroprotector este un compus specific sau o substanță chimică care întârzie îngustarea progresivă a spațiului articular și îmbunătățește biomecanica la nivelul articulațiilor prin protejarea condrocitelor.

Avantajele condroprotectoarelor constă în funcțiile pe care ele le realizează:

- suplinirea insuficienței precursorilor proteoglicanilor;
- stimularea sintezei de către condrocite a colagenului și a glicozaminoglicanilor;
- îmbunătățirea producerii de către sinoviocite a acidului hialuronic (hialuronan);
- inhibarea distrugerii cartilajelor (diminuarea activității enzimelor proteolitice);
- inhibarea eliberării enzimelor proinflamatorii;
- diminuarea sindromului dureros;
- prevenirea formării fibrinei și a osificării cartilajului;
- diminuarea acțiunii negative asupra cartilajului a AINS și a GC (glucocorticoizi);
- permit diminuarea dozei de AINS și de GC.

**Important:** efectul condroprotectoarelor asupra țesutului cartilagos se manifestă foarte lent (după șase luni de la debutul tratamentului, uneori chiar și mai târziu), din acest considerent este foarte important că tratamentul să fie executat pe durata necesară de timp. În artroză și alte boli care afectează cartilajul, condroprotectoarele pot ajuta doar în stadiile incipiente ale bolii, atunci când cartilajul este încă capabil să se recupereze. În stadiul distrugerii complete a cartilajului, aceste medicamente sunt inutile.

### Clasificarea condroprotectoarelor

În farmacologia contemporană, condroprotectoarele sunt, de obicei, clasificate în trei generații.

**I generație: preparate cu conținut de extracte de cartilaj**

Alflutop (concentrat bioactiv din pești mici de mare)

Rumalon (extract de cartilaj și măduva osoasă de la animale tinere)

**II generație: monopreparate****1. Medicamente cu conținut de sulfat de condroitină:****a) pentru administrare perorală**

Structum®

Condrosulf®

Chondroitin AKOS®

Condroitin®

**b) pentru administrare locală**

Chondroitin AKOS®

Condroitin®

Chondroxid®

Artrafic®

**c) pentru administrare intramusculară**

Chondrogard®

Chondrolon®

Drastop®

Mucosat®

Artradol®

**d) pentru administrare intraarticulară**

Chondrogard®

**2. Medicamente cu conținut de glucozamină:****a) pentru administrare perorală**

Dona®

Sustaguard ARTRO®

Glucosamine sulfat 750®

Sustilak®

Artrakam®

**b) pentru administrare locală**

Chondroxide maximum®

**c) pentru administrare intramusculară**

Sustaguard ARTRO®

Elbona®

Dona®

**3. Medicamente cu conținut de sare de acid hialuronic (hialuronat de sodiu):****a) pentru administrare intraarticulară**

Hyalgan Fidia®

Arthrum H®

Artoject@  
 Artzal@  
 Ostenil®  
 Synoart®  
 Synocrom®

### III generație: **medicamente combinate**

#### a) pentru administrare perorală

Teraflex® (*clorhidrat de glucozamină + sulfat de condroitină*)  
 Teraflex advance (*sulfat de glucozamină (250 mg/1) + sulfat de condroitină (bovine) (200 mg/1) + ibuprofen (100 mg/1)*)  
 Chondroflex® (*clorhidrat de glucozamină + sulfat de condroitină*)  
 Artra® (*clorhidrat de glucozamină + sulfat de condroitină*)

#### b) pentru administrare locală

Teraflex M® (*clorhidrat de glucozamină + sulfat de condroitină + camfor + ulei de mentă*)

#### c) pentru administrare intraarticulară

##### (**substituenți de lichid sinovial – așa-numitele proteze articulare**)

Fermathron plus® (*hialuronat de sodiu + clorură de sodiu + fosfați*)  
 Ostenil plus® (*hialuronat de sodiu + manitol*)  
 Hialux® (*hialuronat de sodiu + clorură de sodiu + fosfați*)

### 2.1.1. Medicamente cu conținut de sulfat de condroitină

Spre deosebire de hialuronan, sulfatul de condroitină nu este preparat în masă prin inginerie (sintetic), de aceea unica sursă disponibilă pentru obținerea lui sunt extractele de origine animală (bovine, aviare, pești cartilagiноși, rechini etc.). Sulfatul de condroitină are o structură eterogenă și un profil fizico-chimic diferit în funcție de specia și țesuturile din care este obținut. Unele preparate finale conțin amestecuri de diferite țesuturi din diverse surse de animale, producând un produs final de sulfat de condroitină cu caracteristici variate și profil nu bine identificat, influențând absorbția și activitatea lui. În cele din urmă, diferite procese de extracție și purificare pot introduce modificări suplimentare în caracteristicile și proprietățile structurale ale sulfatului de condroitină și pot duce la obținerea unor extracte care au un grad variabil de puritate, efecte biologice limitate, iar prezența de contaminanți poate provoca probleme de siguranță.

De aici reiese că un dezavantaj al produselor comerciale de sulfat de condroitină este problema purității extractelor și a componenței lor chimice. Unele studii au constatat diferențe mari în compoziția preparatelor comerciale, în special în raportul dintre dizaharidele sulfatate în poziția 4- sau 6-. Aceste diferențe au fost evidențiate din cauza speciilor diferite

de animale a diferitor țesuturi din care sunt obținute aceste extracte. De asemenea, datele din studii clinice indică diferențe semnificative în eficacitatea și siguranța diverselor preparate de sulfat de condroitină. Probabil din aceste considerente unii specialiști supun dezbaterilor eficacitatea relativă a sulfatului de condroitină.

Și totuși azi există suficiente date clinice în ceea ce privește eficacitatea și siguranța clinică a preparatelor cu conținut de sulfat de condroitină în tratamentul artrozei genunchiului, mai puțin al osteoartritei articulației coxo-femorale și a mâinii.

**Important:** pentru obținerea efectelor terapeutice ale sulfatului de condroitină, la fel ca în cazul altor condroprotectoare, în comparație cu alte medicamente utilizate pentru tratarea durerii, cum ar fi AINS, este necesară o administrare mai îndelungată (zeci de zile), dar acțiunea benefică prevalentă este că sulfatul de condroitină, în dozele terapeutice, este mult mai inofensiv, iar efectele sale terapeutice pot persista un timp mult mai îndelungat după terminarea curei de tratament (câteva luni).

În unele articole științifice este relatat că o doză diurnă de sulfat de condroitină de 800 mg/zi, administrată pe parcursul a 6 luni, este superioară dozelor placebo și similară cu o doză de celecoxib în reducerea durerii și îmbunătățirea mobilității la pacienții cu artroză simptomatică a genunchiului. Acest rezultat poate plasa sulfatul de condroitină în tratamentul de primă linie în managementul medical al osteoartritei genunchiului, deoarece sunt reduse multitudinea de efecte adverse ale preparatelor antiinflamatoare.

**Farmacodinamia medicamentelor cu sulfat de condroitină** (mecanismul de acțiune și efectele sulfatului de condroitină). Sulfatul de condroitină este o mucopolizaharidă cu greutate moleculară mare, găsită în mod natural în cartilajul uman și în țesutul osos. El este o componentă structurală importantă a cartilajului și, în calitate de medicament, este utilizat pentru a restabili matricea extracelulară și a preveni degradarea ulterioară a cartilajului.

Medicamentele cu conținut de sulfat de condroitină, în linii generale, stimulează sinteza glicozaminoglicanilor, normalizează metabolismul țesutului hialin, favorizează regenerarea suprafețelor cartilaginoase și a capsulei articulare; de asemenea, sulfatul de condroitină încetinește resorbția osoasă și reduce pierderile de calciu, accelerează procesele de reparație a țesutului osos și inhibă procesul de degenerare a cartilajelor; previne compresiunea țesutului conjunctiv, crește producția de lichid intraarticular, mărește mobilitatea în articulațiile afectate. Sulfatul de condroitină este capabil să suprimă activitatea hialuronidazei și elastazei granulocitelor, a catepsinelor acide, a colagenazei, a hidrolazelor lizozomale, a proteinelor serine și altor enzime implicate în distrugerea cartilajului.

Proprietățile antiinflamatorii ale sulfatului de condroitină sunt realizate prin intermediul receptorilor membranei condrocitelor, CD44, TLR4 și ICAM-1. Prin legarea la receptorul CD44, sulfatul de condroitină poate modula NF-κB, blocând astfel căile de semnalizare proinflamatorii și scăzând reglarea genelor-țintă ADAMTE, MMP, IL-1b și iNOS. Sulfatul de condroitină crește expresia TGF-β1, care promovează sinteza acidului hialuronic și a colagenului II. În plus, sulfatul de condroitină reduce angiogeneza în țesutul sinovial și cartilaj, influențează asupra regiunii subcondrale a oaselor, reducând resorbția acestuia prin creșterea nivelului de osteoprotegerină (OPG) și suprimând expresia genelor RANK, crescând astfel expresia OPG/RANK. Acest lucru este extrem de important, deoarece în osteoartrite aproape orice structură articulară poate fi afectată (membrana sinovială, mușchii și ligamentele, meniscurile, cartilajul articular și regiunile subcondrale ale oaselor).

Unele proprietăți antiinflamatorii ale sulfatului de condroitină sunt bazate pe capacitatea sa de a inhiba chemotaxia leucocitelor umane și fagocitoza, de a proteja membrana celulară de specii reactive la oxigen, de a reduce producția de către condrocite a ciclooxigenazei-2 și a prostaglandinei E2.

Sulfatul de condroitină are efect analgezic, reduce durerile articulare în timpul mersului și în repaus, scade severitatea inflamației, contribuie la reducerea dozelor de AINS și de glucocorticoizi.

În cele din urmă, sulfatul de condroitină este o sursă de sulfați pentru corpul uman, care sunt implicați direct în sinteza proteoglicanilor și asigură fixarea normală a calciului în țesutul osos. Se știe că nivelul de sulfați scade la persoanele în vârstă, în caz de utilizare prelungită de AINS, de complexe multivitamine cu macro și microminerale și în caz de utilizare de produse alimentare cu conținut de conservanți, stabilizatori, coloranți, potențatori de aromă etc.

Sunt cercetate și cunoscute și alte proprietăți farmacologice ale sulfatului de condroitină. În prezent, se discută influența fragmentelor mici de sulfat de condroitină asupra progresiei bolii Alzheimer, asupra dezvoltării aterosclerozei aortice și a psoriazisului plantar.

**Farmacocinetica medicamentelor cu conținut de sulfat de condroitină.** Proprietățile farmacocinetice ale sulfatului de condroitină sunt dependente de formele farmaceutice și sursele de obținere a acestuia. **Este important de accentuat** că, indiferent de calea de administrare, sulfatul de condroitină, datorită tropismului pe care îl posedă față de țesutul cartilagos, formează concentrații mai mari la nivelul lichidului sinovial și al cartilajului articular. Sulfatul de condroitină nu prezintă un potențial cancerigen. La testele de tolerabilitate s-a dovedit că prezintă o mare siguranță și o tolerabilitate bună, fără efecte secundare grave.

**Formele farmaceutice perorale.** Formele farmaceutice cu conținut de sulfat de condroitină pentru administrare perorală sunt: capsule, comprimate filmate, granulate. O singură administrare orală a unei doze terapeutice medii de sulfat de condroitină realizează concentrații plasmatiche terapeutice maxime după 3-4 ore de la administrare. În lichidul sinovial sulfatul de condroitină se depistează după 4-5 ore de la administrare. Polizaharidele, inclusiv sulfatul de condroitină, sunt slab absorbite prin sistemul digestiv și doar 12-13% din sulfatul de condroitină ingerat sunt absorbite în fluxul sanguin. De aici și rezultă biodisponibilitatea sulfatului de condroitină de 15-24% din doza administrată oral. Volumul aparent de distribuție a fost stabilit de 0,44 ml/g. Sulfatul de condroitină posedă o legare foarte redusă de proteinele plasmatică – doar 0,23% din proteina totală.

Sulfatul de condroitină nu este metabolizat prin citocromul P450. Raportele științifice au indicat prezența în plasmă a mono, oligo și polizaharidelor cu o greutate moleculară mai mică de 5 kDa, care sunt derivate din digestia parțială a sulfatului de condroitină. Unele date denotă că sulfatul de condroitină este metabolizat parțial prin desulfurare. Sulfatul de condroitină este excretat în urină sub formă de polimeri intacti și ca produse de degradare parțială. Timpul de înjumătățire aproximativă a sulfatului de condroitină și a metaboliților derivați după administrarea perorală este de 5,2 ore.

În general, o concentrație stabilă de sulfat de condroitină în circulația sistemică este obținută după 3-4 zile de tratament, cu toate acestea, pentru a dezvolta un efect clinic stabil, poate fi necesară o cură de la 8 la 12 săptămâni de terapie.

**Important!** Din cauza biodisponibilității orale joase, sunt necesare doze mari de sulfat de condroitină pentru această cale de administrare și, totodată, utilizarea dozelor mari de sulfat de condroitină nepurificat poate crește riscul de reacții adverse (creșterea nivelului transaminazelor hepatice, dezvoltarea unei hepatite de tip autoimun, modificarea nivelului factorilor antiinflamatori etc.).

**Formele farmaceutice topice (pentru aplicare locală).** Formele farmaceutice cu conținut de sulfat de condroitină pentru aplicare locală sunt geluri, unguente și creme. Diferența constă doar în componența bazelor utilizate pentru prepararea lor. Unguentul se face pe bază de grăsimi și uleiuri. Baza de gel este hidrofilă, cu un echilibru acido-bazic cel mai apropiat de pielea umană. Unguentul este mai ieftin, iar gelul se consumă mai repede. Cremele sunt un mixt de baze din uleiuri și extracte vegetale.

În conformitate cu datele obținute în studiile experimentale, s-a stabilit că capacitatea de absorbție a sulfatului de condroitină aplicat local este de 14%. Sulfoxidul de dimetil inclus în gel contribuie la o penetrare mai bună a sulfatului de condroitină prin membrana celulară în țesuturi. Sulfatul de

condroitină după aplicarea gelului pe piele intră în articulație cu atingerea concentrației maxime după 30 min. Durata de retenție a medicamentului în articulație este de 5 ore.

**Formele farmaceutice pentru administrare intramusculară.** Sulfat de condroitină în fiole sub formă de produs liofilizat pentru prepararea soluțiilor pentru administrare intramusculară sau sub formă de lichid incolor.

După administrarea intramusculară a sulfatului de condroitină, nivelul plasmatic maxim de 3,8 mcg/ml este atins după 90 min. Volumul aparent de distribuție a sulfatului de condroitină este de 0,40 ml/g. După administrarea intramusculară, aproximativ 37% din doza administrată este excretată de urină în primele 24 de ore ca derivați cu greutate moleculară mare și mică. După administrarea intramusculară a sulfatului de condroitină la om, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 4,6 ore.

**Formele farmaceutice pentru administrare intraarticulară.** Odată administrat intraarticular, sulfatul de condroitină este păstrat în țesuturile articulației și eliberat treptat în fluxul sanguin. După o singură administrare intraarticulară a 200 mg de sulfat de condroitină, concentrația sa în plasmă se observă după 1-2 ore și se ridică la 52,5-86,9 ng/ml. Perioada de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) este de 2,5 ore.

**Indicațiile preparatelor cu conținut de sulfat de condroitină.** Sulfatul de condroitină este utilizat mai des în combinație cu alte medicamente simptomatice cu acțiune lentă modificatoare a bolii (SYSADOA). Acestea includ sulfatul de glucozamină, acidul hialuronic și extracte nesaponificabile de avocado/soia etc.

Caracteristic pentru preparatele cu conținut de sulfat de condroitină este că încep să acționeze numai după 1-2 luni de tratament, efectul maxim terapeutic apare după o durată de 3-6 luni, iar beneficiul lor constă în faptul că, necătând la durata lungă de utilizare, ele sunt bine tolerate de organism și efectul terapeutic se menține un timp mult mai îndelungat (perioada de acțiune a medicamentului după retragerea acestuia este de 3-5 luni).

**Indicațiile de bază** ale preparatelor cu sulfat de condroitină sunt bolile degenerativ-distrofice ale articulațiilor și coloanei vertebrale:

- artroză primară;
- osteocondroză intervertebrală;
- osteoartrită;
- osteoporoză (asigură fixarea normală a calciului în țesutul osos);
- parodontopatia;
- fracturi osoase (pentru accelerarea formării calosului osos).

Sulfatul de condroitină, de asemenea, este luat pe cale orală pentru HIV/SIDA, boli cardiace, atac de cord, dureri articulare cauzate de medicamentele utilizate pentru tratarea cancerului de sân, boala de reflux, hi-

perlipidemii și hipercolesterolemie, durerile musculare după exerciții fizice, cistita interstițială, numită boala Kashin-Beck, pre și postoperator de pacienții cu cataractă, pentru psoriazisul plantar, tratamentul bolii Alzheimer, ateroscleroza aortei etc. Sulfatul de condroitină este utilizat într-un complex cu fierul pentru tratarea anemiei ferodeficitare.

**Tabelul 12.**

**Forma farmaceutică și posologia (dozarea) medicamentelor  
cu conținut de sulfat de condroitină**

<b>Denumirea comercială</b>	<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Modul de administrare</b>
<b>PREPARATE CU CONȚINUT DE SULFAT DE CONDRITINĂ</b>		
Structum®	Capsule 250 mg și 500 mg	Adulți și adolescenți peste 15 ani: se prescrie oral câte 1 g pe zi, divizat în 2 prize, timp de 6 luni. Capsulele se beau cu o cantitate suficientă de apă înainte, în timpul meselor sau îndată după ele.
Condrosulf®	Capsule 400 mg; Comprimate 800 mg	Adulți și adolescenți peste 15 ani: se prescrie intern câte 2 capsule pe zi (doza zilnică totală: 800 mg), de preferință într-o singură doză (2 capsule simultan), timp de cel puțin 3 luni. Capsulele se beau cu o cantitate suficientă de apă înainte, în timpul meselor sau îndată după ele.
Chondroitin AKOS	Capsule 250 mg	Adulți și adolescenți peste 15 ani: se prescrie intern câte 500 g pe zi, cu administrare divizată în 2 prize, timp de 6 luni. Capsulele se beau cu o cantitate suficientă de apă în timpul meselor sau îndată după ele.
Condroitin®	Capsule 250 mg	Adulți și adolescenți peste 15 ani: se prescrie intern câte 500 g pe zi, cu administrare divizată în 2 doze, timp de 6 luni. Capsulele se beau cu o cantitate suficientă de apă în timpul meselor sau îndată după ele.
Chondroitin AKOS	Unguent 5%, 30 g	Se aplică de 2-3 ori pe zi în regiunea articulației afectate timp de 2 luni. La necesitate, cura de tratament se repetă.
Condroitin®	Gel 5%, 30 g	Se aplică în regiunea articulației afectate și se masează ușor timp de 2-3 min (până când va fi absorbit complet) de 2-3 ori pe zi. Cursul tratamentului este de la 2-3 săptămâni până la 2-3 luni.

Chondroxid®	Gel 5%, 30 g	Se aplică în regiunea articulației afectate și se masează ușor timp de 2-3 min (până când va fi absorbit complet) de 2-3 ori pe zi. Cursul tratamentului este de la 2-3 săptămâni până la 2-3 luni.
Artrafic®	Unguent 5%, 30 g	Se aplică în regiunea articulației afectate și se masează ușor timp de 2-3 min (până când va fi absorbit complet) de 2-3 ori pe zi. Cursul tratamentului este de la 2-3 săptămâni până la 2-3 luni.
Chondro-guard®	Sol. injectabilă 100 mg/ml, 2 ml, intramuscular	Intramuscular câte 100 mg peste o zi. În caz de toleranță bună, doza poate fi crescută la 200 mg începând cu a 4-a injecție. Cursul tratamentului este de 25-30 de injecții. La necesitate, după 6 luni, cursul poate fi repetat.
Artogystan®	Fiole cu soluție injectabilă 100 mg/ml, 1 ml sau 2 ml	Se administrează intramuscular câte 1-2 ml peste o zi. Cura de tratament recomandată este de 30 fiole. La necesitate, tratamentul poate fi repetat după 6 luni.
Chondroitin sulfat®	Fiole cu 100 mg pulbere liofilizată	Conținutul fiolei este dizolvat în 1 ml de apă injectabilă și administrat intramuscular peste o zi. Cura de tratament recomandată este de 30 fiole. La necesitate, tratamentul poate fi repetat după 6 luni.
Chondrolon®	Fiole cu 100 mg pulbere liofilizată	Conținutul fiolei este dizolvat în 1 ml de apă injectabilă și administrat intramuscular peste o zi. Cura de tratament recomandată este de 30 fiole. La necesitate, tratamentul poate fi repetat după 6 luni.
Drastop®	Fiole cu soluție injectabilă 100 mg/ml, 2 ml	Intramuscular câte 100 mg peste o zi. În caz de toleranță bună, doza poate fi crescută la 200 mg începând cu a 4-a injecție. Cursul tratamentului este de 25-30 de injecții. La necesitate, după 6 luni, cursul poate fi repetat.
Mucosat®	Fiole cu soluție injectabilă 100 mg/ml, 1 ml sau 2 ml	Se administrează intramuscular câte 1-2 ml peste o zi. Cura de tratament recomandată este de 30 fiole. La necesitate, tratamentul poate fi repetat după 6 luni.
Artradol®	Fiole cu 100 mg pulbere liofilizată	Conținutul fiolei este dizolvat în 1 ml de apă injectabilă și administrat intramuscular peste o zi. Cura de tratament recomandată este de 30 fiole. La necesitate, tratamentul poate fi repetat după 6 luni.

Chondro-guard®	Sol. injectabilă 100 mg/ml, 1 ml sau 2 ml, intraarticular	Administrarea intraarticulară a medicamentului se face în condiții aseptice de către un specialist instruit în tehnica administrării intraarticulare. În funcție de dimensiunea articulației, pot fi injectate în cavitatea articulației până la 2 ml de preparat. Se efectuează până la 5 injecții intraarticulare de 200 mg, cu o pauză de 3 zile între ele. După injecția intraarticulară, locul de puncție este prelucrat cu alcool, apoi se aplică un plasture bactericid.
----------------	--	---

**Efectele adverse.** De obicei, medicamentele cu conținut de sulfat de condroitină sunt bine tolerate, iar efectele adverse se manifestă în funcție de formele farmaceutice și calea de administrare.

Sulfatul de condroitină a fost luat pe cale orală în siguranță până la 6 ani. Uneori poate provoca dureri de stomac ușoare și greață. Alte reacții adverse care au fost raportate sunt balonarea, diareea, constipația, durerile de cap, umflarea pleoapelor, umflarea picioarelor, căderea părului, erupții cutanate și aritmii. Aceste efecte apar mai des în cazul supradozării sau al administrării îndelungate, peste limitele indicate în instrucțiune.

Deoarece sulfatul de condroitină este un principiu activ de origine animală, el este perceput de organismul uman ca o proteină străină și în cazul administrării parenterale cele mai frecvente efecte adverse sunt de origine alergică (prurit, eritem, urticarie, dermatită). În cazul administrării intramusculare sunt posibile hemoragiile în locul administrării. În 2003, grupul de lucru al European League Against Rheumatism (EULAR) a clasat sulfatul de condroitină cu un nivel de 6 puncte de toxicitate pe o scară de la 0 până la 100 puncte.

#### **Contraindicații:**

- hipersensibilitate la medicament sau la componentele acestuia;
- sângerare și tendință la sângerare (în teorie, administrarea de sulfat de condroitină poate crește riscul de sângerare la persoanele cu tulburări de coagulare a sângelui);
- tromboflebită;
- prezența proceselor inflamatorii acute sau infecțioase active în articulație;
- prezența unei boli active a pielii sau a unei infecții a pielii în zona injecției prevăzute (în cazul injectării intraarticulare);
- contraindicat în sarcină (momentan nu sunt disponibile date despre siguranța medicamentului);
- perioada de lactație (în prezent nu sunt disponibile date despre siguranța medicamentului);

- copiilor și adolescenților;
- există o anumită îngrijorare că sulfatul de condroitină poate înrăutăți astmul. Dacă aveți astm, folosiți condroitin sulfat cu precauție.

**Interacțiuni posibile cu alte medicamente.** Este posibil să crească efectul anticoagulantelor indirecte, antiagregantelor, fibrinoliticele; aceste interacțiuni necesită o monitorizare mai frecventă a coagulării sângelui. Nu luați condroitină dacă folosiți warfarină.

**Particularități de utilizare a preparatelor cu conținut de sulfat de condroitină.** Preparatele cu conținut de sulfat de condroitină sunt recomandate în tratamentul complex al afecțiunilor articulare, iar reușita tratamentului va depinde în mare măsură de particularitățile individuale ale pacientului (vârstă, sex, masă corporală etc.); stadiul afecțiunii; iscusința medicului de a selecta și a prescrie un tratament rațional individualizat pentru fiecare pacient în parte; iscusința de a combina tratamentul medicamentos complex cu corecția particularităților de alimentare a pacientului și în concordanță cu prescrierile fiziokinetoterapiei (terapie manuală, exerciții fizice, electroneurostimulare etc.); aptitudinile profesionale ale medicului de asociere a preparatelor antiinflamatoare (specifice și nespecifice) cu corectoarele metabolismului cartilagos (condroprotectoare), cu terapia antioxidantă și cu medicația sinergică ajutătoare [vitamine, minerale, substanțe biologice active (aminoacizi, mucopolizaharide, peptide, alcaloizi vegetali din avocado, soia) etc.]. Din aceste considerente, formele farmaceutice cu conținut de sulfat de condroitină sunt recomandate în funcție de tratamentul specific prescris și de efectele scontate.

**Important!** Toate formele farmaceutice cu conținut de sulfat de condroitină sunt preparate **cu acțiune preponderentă asupra cartilajului articular** și sunt indicate în perioadele inițiale ale bolilor, atunci când este dereglat metabolismul cartilajului articular și, mai rar, când a început procesul de distrucție a acestuia, atunci când cartilajul este încă capabil să se recupereze. În stadiul distrugerii complete a cartilajului, aceste medicamente sunt inutile.

Formele medicamentoase perorale sunt recomandate mai des în perioadele de remisie a bolilor cu scopul de a obține o remisie durabilă. Mai des ele sunt prescrise după tratamentul perioadelor acute ale bolilor cu AINS sau alte medicamente specifice (GC, citostatice, imunodepresive etc.) și asocierea formelor farmaceutice cu conținut de sulfat de condroitină, pe cale orală duce la diminuarea ulterioară a dozelor medicamentelor specifice (antiinflamatoare, glucocorticoizi etc.).

**Important!** **Eficacitatea preparatelor orale este dozodependentă**, efectul terapeutic maxim se manifestă în cazul administrării orale a unor doze de la 1200 mg/zi de sulfat de condroitină. De asemenea este important de menționat – odată cu creșterea dozelor crește și riscul efectelor adverse.

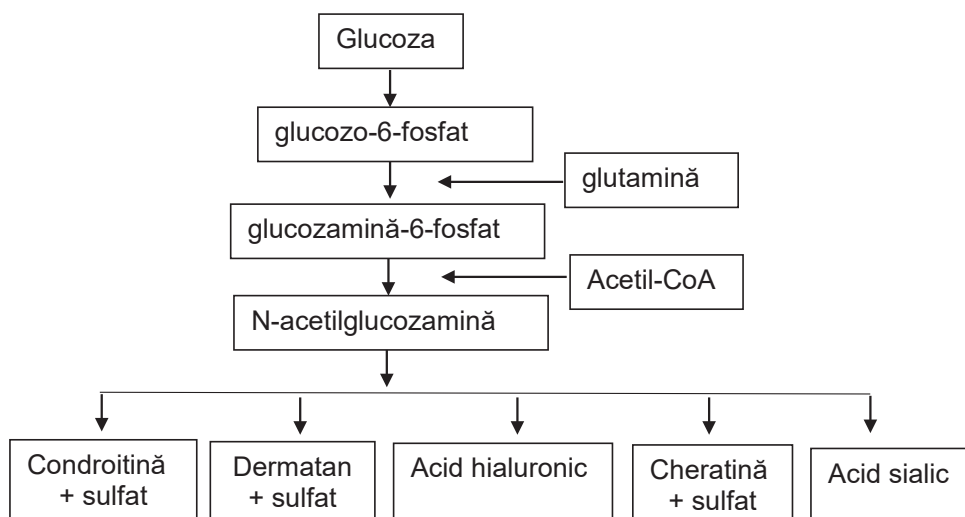
Formele injectabile și topice mai des sunt recomandate pentru accelerarea efectului analgezic. Acest efect se stabilește mai rapid, dar nu este așa de durabil ca la preparatele administrate per oral. Formele topice (gel, cremă, unguent) sunt recomandate pentru persoanele de vârstă înaintată ( $\geq 70$  ani).

### 2.1.2. Medicamente cu conținut de glucozamină

Glucozamina este o aminomonozaharidă precursoră importantă în sinteza biochimică a proteinelor și a lipidelor glicozilate (*când este preluată de celulele vii, glucozamina reacționează cu ATP pentru a forma glucozamina-6-fosfat*). Glucozamina-6-fosfat este substratul fundamental necesar pentru biosinteza unor compuși ca glicolipidele, glicoproteinele, sulfatul de condroitină, glicozaminoglicanii, acidul hialuronic și proteoglicanii.

Respectiv, glucozamina este o componentă a membranelor celulare și a proteinelor membranare, precum și a moleculelor structurale intermediare și a celulelor țesutului conjunctiv. Direct sau indirect, glucozamina joacă un rol în formarea suprafețelor articulare, tendoanelor, ligamentelor, lichidului sinovial, pielii, țesutului osos, unghiilor, valvelor cardiace, vaselor de sânge și mucoaselor tractului respirator, digestiv și urinar.

Glucozamina se obține mai des prin hidroliza exoscheletelor crustaceelor sau prin sinteză chimică. Mai rar, glucozamina este obținută din produse derivate din plante, cum ar fi cojile de porumb. În acest caz, materia primă este măcinată și fermentată. Această metodă de producție exclude apariția reacțiilor alergice manifestate la produse de origine animală.



Există diferite forme de glucozamină, inclusiv sulfat de glucozamină, clorhidrat de glucozamină și N-acetilglucozamină. Aceste substanțe chimice nu prezintă mari diferențe atunci când sunt luate în calitate de medicamente.

**Farmacodinamia preparatelor cu conținut de glucozamină.** Glucozamina este un agent care ameliorează metabolismul la nivelul cartilajului articular și are efecte anabolice, anticatabolice și antiinflamatoare.

Efecte anabolice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- este substratul principal pentru sinteza glicozaminoglicanilor și a proteoglicanilor;</li> <li>- este un stimulator al sintezei proteoglicanilor de către condrocite;</li> <li>- crește expresia genelor de proteoglicani.</li> </ul>
Efecte anticatabolice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibă activitatea enzimelor catabolice (stromelizina, colagenaza, fosfolipaza A2, agrekinaza);</li> <li>- crește aderența condrocitelor la fibronectină.</li> </ul>
Efecte antiinflamatoare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibă generațiile de radicali superoxizi;</li> <li>- inhibă activitatea enzimelor lizozomale;</li> <li>- inhibă sinteza oxidului nitric;</li> <li>- reduce nivelul de interleukine-1<math>\beta</math> în lichidul sinovial;</li> <li>- nu inhibă sinteza prostaglandinelor;</li> <li>- crește producția proteinkinazei C.</li> </ul>

Glucozamina reface deficiența de glucozamină naturală, stimulează sinteza proteoglicanilor și a acidului hialuronic, mărește permeabilitatea capsulei articulare, restabilește procesele enzimatice din celulele membranei sinoviale și ale cartilajului articular, normalizează producerea de lichid intraarticular. Facilitează depunerea normală a calciului în țesutul osos, inhibă dezvoltarea proceselor degenerative în articulații și restabilește funcția acestora. Ca rezultat, sunt reduse durerile în articulații.

**Farmacocinetica preparatelor cu conținut de glucozamină.** Când este administrată pe cale orală, glucozamina este bine absorbită, iar după primul pasaj hepatic, în fluxul sanguin ajunge aproximativ 20-25% din doza de medicament. Cele mai mari concentrații de glucozamină se găsesc în ficat, rinichi și cartilajul articular. Glucozamina este excretată nemodificată în principal în urină și parțial pe cale intestinală. Timpul de înjumătățire este de 68-70 ore. După administrarea intramusculară sulfatul de glucozamină trece rapid prin barierele biologice și pătrunde în țesuturi, în principal în cartilajul articular. Aplicația locală a cremelor cu glucozamină prezintă o biodisponibilitate mai redusă și, din aceste considerente, în componența cremelor sunt incluse substanțe care măresc rata de absorbție (dimetilsulfoxid, trigliceride etc.).

**Indicațiile preparatelor cu conținut de sulfat de glucozamină.** Efec-tele terapeutice ale sulfatului de glucozamină sunt mai exprimate în limitele de 800-1500 mg/zi. Această doză diurnă poate fi obținută prin combinarea formelor perorale de sulfat de glucozamină cu cele intramusculare. Cremele cu sulfat de glucozamină, din cauza biodisponibilității mai reduse, sunt mai rar utilizate în monoterapie.

Indicațiile pentru sulfatul de glucozamină sunt divizate în funcție de forme farmaceutice existente. Indicația comună pentru toate formele farmaceutice este osteocondroza, pentru soluțiile intramusculare – osteoartrita primară și secundară, spondiloartrita, pentru preparatele perorale – osteoartrita articulațiilor periferice și a coloanei vertebrale. Toate formele farmaceutice cu conținut de sulfat de glucozamină sunt preparate cu acțiune preponderentă asupra sintezei proteoglicanilor; din aceste considerente, ele sunt utilizate mai des în asociere cu produsele cu conținut de sulfat de condroitină.

Tabelul 13.

**Forma farmaceutică și posologia (dozarea) medicamentelor cu conținut de sulfat de glucozamină**

Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Modul de administrare
Dona®	Comprimate filmate, 750 mg sulfat de glucozamină	Adulți peste 18 ani: câte 750 mg de 2 ori pe zi timp de 4-6 săptămâni. Comprimatele se beau cu o cantitate suficientă de apă în timpul meselor. La necesitate, curele pot fi repetate după un interval de 2 luni.
Sustaguard ARTRO®	Pulbere pentru administrarea perorală, plicuri a câte 1,5 g sulfat de glucozamină	Adulți peste 18 ani: conținutul unui plic se dizolvă în 200 ml de apă, se ia o dată pe zi timp de 6-12 săptămâni. La necesitate, curele pot fi repetate după un interval de 2 luni.
Glucosamine sulfate 750®	Comprimate filmate, 750 mg sulfat de glucozamină	Adulți peste 18 ani: câte 750 mg de 2 ori pe zi timp de 4-6 săptămâni. Comprimatele se beau cu o cantitate suficientă de apă în timpul meselor. La necesitate, curele pot fi repetate după un interval de 2 luni.
Sustilak®	Comprimate filmate cu eliberare modificată, 1500 mg sulfat de glucozamină	Adulți peste 18 ani: câte 1500 mg o dată pe zi timp de 4-6 luni. Comprimatele se beau cu o cantitate suficientă de apă în timpul meselor. La necesitate, curele pot fi repetate după un interval de 2 luni.

Artrakam®	Pulbere pentru administrare perorală, plicuri a câte 1,5 g sulfat de glucozamină	Adulți peste 18 ani: conținutul unui plic se dizolvă în 200 ml de apă, se ia o dată pe zi timp de 6-12 săptămâni. La necesitate, curele pot fi repetate după un interval de 2 luni.
Chondroxide maximum®	Cremă 8% – 100 g	Pentru uz extern. Se aplică o bandă de 2-3 cm lungime pe piele deasupra articulației afectate de 2-3 ori pe zi și se masează până la absorbția completă a cremei. Durata utilizării medicamentului este de cel puțin 3-4 săptămâni. La necesitate, cursul poate fi repetat după un interval de 2 luni.
Sustaguard ARTRO®	Concentrat pentru prepararea soluției pentru administrare intramusculară (200 mg/1 ml), fiole de 2 ml cu fiole de solvent de 1 ml	Imediat înainte de administrare, conținutul fiolei cu concentrat de glucozamină este amestecat cu solventul într-o seringă. Soluția preparată (3 ml) se injectează intramuscular de 3 ori pe săptămână timp de 4-6 săptămâni. Injecțiile pot fi combinate cu glucozamină orală. Medicamentul nu este destinat administrării intravenoase. În calitate de substanțe auxiliare, concentratul de glucozamină conține clorhidrat de lidocaină.
Elbona®	Soluție pentru administrare intramusculară (200 mg/1 ml), fiole de 2 ml cu fiole de solvent de 1 ml	Imediat înainte de administrare, conținutul fiolei cu concentrat de glucozamină este amestecat cu solventul într-o seringă. Soluția preparată (3 ml) se injectează intramuscular de 3 ori pe săptămână timp de 4-6 săptămâni. Injecțiile pot fi combinate cu glucozamină orală. Medicamentul nu este destinat administrării intravenoase. În calitate de substanțe auxiliare, concentratul de glucozamină conține clorhidrat de lidocaină.
Dona®	Soluție pentru administrare intramusculară (400 mg/1 ml), fiole de 1 ml cu fiole de solvent de 2 ml	Imediat înainte de administrare, conținutul fiolei cu concentrat de glucozamină este amestecat cu solventul într-o seringă. Soluția preparată (3 ml) se injectează intramuscular de 3 ori pe săptămână timp de 4-6 săptămâni. Injecțiile pot fi combinate cu glucozamină orală. Medicamentul nu este destinat administrării intravenoase. În calitate de substanțe auxiliare, concentratul de glucozamină conține clorhidrat de lidocaină.

**Efectele adverse.** Preparatele cu conținut de sulfat de glucozamină sunt bine tolerate. European League Against Rheumatism (EULAR) a atribuit sulfatului de glucozamină un nivel de toxicitate de 5 puncte pe o scară de la 0 până la 100.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu administrarea orală a sulfatului de glucozamină sunt greața, durerile abdominale, dispepsia, flatulența, constipația și diareea. Sunt posibile reacții de hipersensibilitate (eritemul, urticaria și pruritul) și manifestări neurologice (cefalee, somnolența și vertijul). Unele efecte specifice sunt legate de imposibilitatea controlului adecvat al diabetului zaharat, de acutizarea astmului bronșic și de dereglarea ritmului cardiac manifestată prin tahicardie.

Medicamentele destinate uzului local (creme, geluri etc.) pot provoca reacții alergice locale.

În cazul soluțiilor pentru administrare intramusculară pot fi prezente senzații de usturime locală (dispare în un minut, odată cu dezvoltarea unui efect anestezic), tromboflebita. Din cauza conținutului de clorhidrat de lidocaină, sunt posibile reacții adverse caracteristice acestuia (amorțeala limbii și mucoasei cavității bucale, somnolență, diplopie, cefalee, amețeli, tremor, euforie, dezorientare, aritmie, edeme periferice, șoc anafilactic).

Disulfitul de sodiu care face parte din componența medicamentului este capabil, în cazuri rare, să provoace reacții de hipersensibilitate severe și bronhospasm.

În general, reacțiile adverse descrise sunt ușoare, tranzitorii și rare.

**Contraindicații.** Contraindicații comune la toate formele farmaceutice cu conținut de sulfat de glucozamină sunt: hipersensibilitate la glucozamină și la alte componente ale medicamentului, sarcina și perioada de lactație. Pot fi utilizate cu prudență la pacienții cu intoleranță la fructe de mare (creveți, crustacee).

Pentru soluțiile destinate administrării intramusculare, dat fiind conținutul de clorhidrat de lidocaină, contraindicațiile sunt: dereglarea conductibilității cardiace, insuficiență cardiacă acută, crize epileptiforme suportate, dereglări severe ale funcțiilor ficatului și rinichilor, copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani.

Pentru medicamentele destinate administrării perorale contraindicațiile sunt: insuficiență renală cronică severă, fenilcetonurie, copii sub 12 ani. Cu precauție sunt administrate în caz de astm bronșic și diabet zaharat.

**Interacțiuni posibile cu alte medicamente.** Preparatele cu conținut de sulfat de glucozamină sunt compatibile cu AINS, paracetamolul și glucocorticoizii.

Pentru soluțiile destinate administrării intramusculare, dat fiind conținutul de clorhidrat de lidocaină, sunt posibile următoarele interacțiuni:

- Cimetidina, peptidina, bupivacaina, propranololul, chinidina, disopiramidul, amitriptilina, nordriptilina, clorpromazina, imipramina cresc nivelul clorhidratului de lidocaină în plasmă, reducând metabolizarea hepatică. În cazul utilizării asociate cu medicamente antiaritmice din clasă IA (inclusiv chinidină, procainamidă, disopiramid), crește intervalul QT, sunt posibile cazuri foarte rare de dezvoltare a blocului AV sau a fibrilației ventriculare. De asemenea, este diminuat efectul cardiotonic al glicozidelor cardiace.
- În asociere cu medicamente sedative, efectul calmant este potențat. Fenitoina crește efectul cardiodepresiv al clorhidratului de lidocaină. În asociere cu procainamidă, sunt posibile deliruri și halucinații.
- Clorhidratul de lidocaină poate spori efectul medicamentelor care determină inhibarea transmiterii neuromusculare, deoarece acestea reduc conductibilitatea impulsurilor nervoase.
- În cazul asocierii cu polimixina B, este posibil să crească efectul inhibitor asupra transmiterii neuromusculare, deci este necesară monitorizarea funcției respiratorii a pacientului.
- Etanolul crește efectul inhibitor al clorhidratului de lidocaină asupra respirației.
- Poate fi o scădere a eficacității medicamentelor antidiabetice, a doxorubicinei, a tenipozidei, a etoposidei.
- Sulfatul de glucozamină poate crește activitățile anticoagulante ale warfarinei și acenocumarolului.
- Crește activitățile antiplachetare ale abciximabului, acidului acetilsalicilic, anagrelidei, andrografolidei, butilftalidei, beraprostului și buflo-medilului.

Preparatele pentru administrare orală pot crește absorbția tetraciclinelor și pot reduce absorbția penicilinelor semisintetice și a cloramfenicolului.

**Particularități de utilizare a preparatelor cu conținut de sulfat de glucozamină.** În calitate de medicament, sulfatul de glucozamină a fost promovat pentru a suplini deficitul de glucozamină și sulfați în organism, pentru a stimula sinteza lichidului sinovial, a proteoglicanilor etc. și, indirect, pentru a inhiba degradarea și a îmbunătăți vindecarea cartilajului articular în fazele inițiale ale afecțiunilor articulare.

Carența de sulfați este caracteristică în osteoartrite și la persoanele în etate. Această insuficiență contribuie la dereglarea proceselor de sinteză a proteoglicanilor (vezi schema de sinteză a sulfatului de condroitină și altor principii active sulfatate).

Societatea Europeană pentru Aspecte Clinice și Economice ale Osteoporozei și Osteoartritei (ESCEO), în algoritmul de tratament pentru osteoartrita genunchilor, recomandă medicamente simptomatice cu acțiune lentă

pentru osteoartrită (SYSADOA) ca prima alegere pentru managementul pe termen mediu-lung al osteoartritei, datorită capacității lor pentru a controla durerea, a îmbunătăți funcția și a întârzia modificările structurale ale articulațiilor. Printre medicamentele simptomatice cu acțiune lentă pentru osteoartrită, glucozamina și condroitina sunt cele mai utilizate.

Există dovezi că administrarea cronică de sulfat de glucozamină are efecte de modificare a bolii, cu o reducere a necesității unei intervenții chirurgicale cel puțin timp de 5 ani după încetarea tratamentului.

Tratamentul complex al afecțiunilor articulare este prevalent monoterapiei cu sulfat de glucozamină. În cazul prescrierii sulfatului de glucozamină este important de menținut că formele farmaceutice pentru administrare orală nu constau numai din sulfat de glucozamină, dar mai conțin și clorură de sodiu, iar formele farmaceutice pentru administrare intramusculară mai conțin și clorhidrat de lidocaină. Aceste substanțe auxiliare sunt responsabile de anumite reacții adverse, și anume clorura de sodiu poate contribui la retenția de apă în organism și apariția edemelor, iar clorhidratul de lidocaină la dereglări de ritm cardiac, reacții alergice de tip imediat etc.

### 2.1.3. Medicamente cu conținut de acid hialuronic

Acidul hialuronic, cunoscut și sub numele de hialuronat sau hialuronan, este un glicozaminoglican anionic, distribuit pe scară largă în țesutul conjunctiv, epitelial, neuronal, fiind un component important al matricei extracelulare. Participă esențial la proliferarea și migrarea celulelor. El își desfășoară activitățile ca lubrifiant (substanță lunecoasă) pentru țesuturi și, prin urmare, se consideră a fi cheia în modularea interacțiunilor între țesuturile adiacente. Acidul hialuronic leagă apa și reține umiditatea în țesuturi, fără de care niciun sistem sau organ nu poate funcționa. De asemenea, el este o componentă importantă a lichidului sinovial, asigurându-i viscozitatea. Este unic în rândul glicozaminoglicanilor prin faptul că este nesulfat.

Acidul hialuronic poate fi de o masă moleculară mică sau mare – cu o greutate moleculară cuprinsă între 5 mii și 20 milioane Da. Acidul hialuronic cu greutate moleculară mare face parte din lichidul sinovial, pătrunde slab în țesutul cartilaginós și este destinat pentru a menține lubrifierea. Acidul hialuronic cu greutate moleculară mai mică de 2-3 milioane Da prezintă o valoare optimă pentru a pătrunde între condrocite și participă la sinteză proteoglicanilor. Injecțiile pe bază de hialuronat sunt utilizate pentru a restabili vâscozitatea și volumul lichidului sinovial și, respectiv, trebuie să posede o masă moleculară cât mai mare.

Sursa pentru acidul hialuronic este biomasa de origine animală sau vegetală, uneori poate fi obținut pe cale sintetică. Acidul hialuronic în sine

se caracterizează prin instabilitate chimică, motiv pentru care el este utilizat pentru injectare sub formă de hialuronat de sodiu + clorură de sodiu. Nimerind în organism, el se descompune rapid sub acțiunea hialuronidazei, acest fapt a stat la baza ineficienței produselor cu conținut de acid hialuronic preconizate pentru administrare orală și intramusculară în afecțiunile articulare. Din aceste considerente, moleculele de acid hialuronic sunt fixate cu vitamine, aminoacizi și alte oligoelemente, ceea ce îl face să fie dificil de recunoscut de către hialuronidaza tisulară și, respectiv, crește perioada sa de metabolizare, prin urmare se mărește și durata de acțiune.

**Domeniile de utilizare.** Primul produs biomedical de acid hialuronic a fost utilizat în intervențiile chirurgicale pe ochi (cum ar fi transplantul de cornee, extracția cataractei, glaucom, degenerescența de retină etc.). Acidul hialuronic mai este folosit și pentru a trata sindromul de ochi uscat. Este utilizat în produse cosmetice ca parte integrantă a produselor de îngrijire a pielii: creme, rujuri, loțiuni etc. Hidratează și menține elasticitatea pielii. O altă direcție de utilizare a lui este chirurgia cosmetică, pentru înlăturarea ridurilor sau defectelor superficiale ale pielii sau mucoaselor. În cele din urmă, acidul hialuronic este utilizat pentru protejarea mucoasei vezicii urinare în tratarea cistitei interstițiale.

Un domeniu larg de utilizare a acidului hialuronic sunt afecțiunile osteoarticulare. Lichidul sinovial din articulațiile osteoartrite are o elasticitate și o vâscozitate mai redusă decât lichidul sinovial din articulațiile normale. Această diminuare a viscozității este rezultatul scăderii proprietăților reologice ale lichidului sinovial. Stabilirea acestor probleme a dus la dezvoltarea terapiei de substituție. Această terapie constă în injectarea de acid hialuronic modificat în articulația genunchiului în încercarea de a îmbunătăți elasticitatea și vâscozitatea lichidului sinovial și, prin aceasta, a reduce durerea. Această formă a acidului hialuronic, fiind administrată intraarticular, rămâne acolo timp de câteva luni, îndeplinind funcțiile lichidului sinovial.

**Farmacodinamia.** Acidul hialuronic din medicamente este similar cu cel care se găsește în mod natural în articulații. Acționează ca lubrifiant și ca amortizor în articulație, ajutând la mișcare prin prevenirea erodării cartilajului și, astfel, diminuează durerea.

În organism acidul hialuronic își manifestă acțiunea prin intermediul a două grupe principale de receptori: CD44 [receptor pentru motilitatea mediată de hialuronan (RHAMM)] și molecula de aderare intracelulară-1 (ICAM-1).

Interacțiunea cu receptorii CD44 mediază interacțiunea celulelor cu acidul hialuronic, necesară pentru asigurarea diverselor procese fiziologice, cum ar fi agregarea celulară, migrarea, proliferarea și activarea; permite aderența între celule și celule-substrat; asigură endocitoza acidului hialu-

ronic în macrofage și, cel mai important, contribuie la asamblarea acidului hialuronic în matricea celulară a proteoglicanilor.

ICAM-1 este cunoscut în principal ca un receptor metabolic de suprafață a celulelor pentru acidul hialuronic, această proteină poate fi responsabilă în principal pentru eliminarea acidului hialuronic din plasma sanguină. De asemenea, ICAM-1 poate servi ca moleculă de adeziune celulară, iar legarea acidului hialuronic la ICAM-1 poate contribui la controlul activării inflamatorii mediate de ICAM-1.

Alte mecanisme ale acidului hialuronic constau în stimularea sintezei de hialuronat endogen de către celulele sinoviale și a sintezei proteoglicanilor de către condrocite, inhibarea eliberării enzimelor condrodegradative, suprimarea receptorilor nociceptivi din țesuturile articulare și blocarea radicalilor de oxigen.

**Farmacocinetica.** Clorura de sodiu a acidului hialuronic, fiind administrată intraarticular, începe a fi eliminată din lichidul sinovial după 2-3 zile. Studiile farmacocinetice au arătat o distribuție rapidă a substanței în membrana sinovială. Cele mai mari concentrații de acid hialuronic s-au găsit în lichidul sinovial și capsula articulară, concentrații mai mici au fost găsite în membrana sinovială, ligamente și mușchii adiacenți. Acidul hialuronic din lichidul sinovial nu suferă modificări metabolice semnificative. Metabolismul acidului hialuronic are loc la nivelul țesuturilor periarticulare și în ficat, excreția este realizată în principal pe cale renală. Studiile sugerează că injecțiile pot avea efecte benefice care durează de la 12 până la 26 de săptămâni, uneori chiar până la 12 luni.

**Indicațiile preparatelor cu conținut de sulfat de glucozamină.** Terapia intraarticulară cu acid hialuronic este o opțiune bine tolerată și eficientă pentru pacienții cu osteoartrită ușoară până la moderată care nu răspund la terapia farmacologică de primă linie, atunci când tratamentul cu AINS, paracetamol sau terapiile fizice (kinetoterapie, fizioterapie) nu oferă o ușurare adecvată. Mai des se indică atunci când la pacienții în cauză sunt deja modificări destructive la nivel de cartilaj articular.

**Important:** la unii pacienți cu artrită inflamatorie în faza acută a fost raportată o creștere tranzitorie a inflamației genunchiului în urma injecției de hialuronan.

Deci, indicația de bază a soluțiilor cu acid hialuronic este osteoartrita de gradul II-III în lipsa semnelor obiective ale inflamației. În cele mai multe cazuri, un curs de injecții intraarticulare este suficient. Terapia repetată este permisă numai după 6 luni.

De asemenea, este utilizat în cazul unor artroze posttraumatice ale articulațiilor; pentru îmbunătățirea mobilității articulare și ca supliment în chirurgia ortopedică; în caz de contraindicații pentru utilizarea protezelor (la tineri) și diverse contraindicații legate de starea generală a pacientului.

Tabelul 14.

**Forma farmaceutică și posologia (dozarea)  
medicamentelor cu conținut de acid hialuronic**

Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Modul de administrare
Hyalgan® Fidia Pharma USA Inc	Soluție viscoelastică pentru administrare intraarticulară de hialuronat de sodiu (10 mg/ml) în fiole de 2 ml	Intraarticular în articulația genunchiului și/sau a șoldului, conținutul unei seringi (20 mg/2 ml) trebuie administrat 1 dată pe săptămână. Cura de tratament constă din 3-5 injecții intraarticulare. La necesitate, se îndepărtează lichidul suplimentar din articulație înainte de a injecta medicamentul. După injecția de hialuronat, evitați orice activitate, timp de 48 de ore, care vă solicita articulația (cum ar fi statul în picioare mai mult de o oră, exerciții fizice etc.).
Arthrum H® Franța Arthrum H 2%® UK Artroject® Germania Artzal® Austria	Soluție viscoelastică pentru administrare intraarticulară de hialuronat de sodiu (10 mg/ml) în fiole de 2 ml	Intraarticular în articulația genunchiului și/sau a șoldului, conținutul unei seringi (20 mg/2 ml) trebuie administrat 1 dată pe săptămână. Cura de tratament constă din 3-5 injecții intraarticulare. La necesitate, se îndepărtează lichidul suplimentar din articulație înainte de a injecta medicamentul. După injecția de hialuronat, evitați orice activitate, timp de 48 de ore, care vă solicita articulația (cum ar fi statul în picioare mai mult de o oră, exerciții fizice etc.).
Ostenil®Plus Elveția	Soluție viscoelastică pentru administrare intraarticulară de hialuronat de sodiu (20 mg/ml) în seringă de 2 ml	Intraarticular în articulația genunchiului și/sau a șoldului, conținutul unei seringi (40 mg/2 ml) în doză unică. Cura de tratament poate fi ajustată suplimentar cu 1-2 injecții intraarticulare cu un interval de 14 zile. La necesitate, se îndepărtează lichidul suplimentar din articulație înainte de a injecta medicamentul. După injecția de hialuronat, evitați orice activitate, timp de 48 de ore, care vă solicita articulația (cum ar fi statul în picioare mai mult de o oră, exerciții fizice etc.).

Synocrom® Austria	Soluție pentru administrare intraarticulară de hialuronat de sodiu (10 mg/ml) în fiole de 2 ml; 1 ml	Intraarticular în articulația genunchiului și/sau a șoldului, conținutul unei seringi (20 mg/2 ml) trebuie administrat 1 dată pe săptămână. Cura de tratament constă din 3-5 injecții intraarticulare. La necesitate, se îndepărtează lichidul suplimentar din articulație înainte de a injecta medicamentul. După injecția de hialuronat, evitați orice activitate, timp de 48 de ore, care vă solicita articulația (cum ar fi statul în picioare mai mult de o oră, exerciții fizice etc.).
Synoart® Rusia	Soluție pentru administrare intraarticulară de hialuronat de sodiu (10 mg/ml) în fiole de 2 ml	Intraarticular în articulația genunchiului și/sau a șoldului, conținutul unei seringi (20 mg/2 ml) trebuie administrat 1 dată pe săptămână. Cura de tratament constă din 3-5 injecții intraarticulare. La necesitate, se îndepărtează lichidul suplimentar din articulație înainte de a injecta medicamentul. După injecția de hialuronat, evitați orice activitate, timp de 48 de ore, care vă solicita articulația (cum ar fi statul în picioare mai mult de o oră, exerciții fizice etc.).

**Efectele adverse.** Rareori, în regiunea articulației este posibil să apară o durere tranzitorie moderată, edem, creșterea conținutului de exudat în cavitatea articulară, febră și echimoze în zona de injecție. Simptomele de mai sus sunt trecătoare și dispar de obicei după 24 de ore. Dacă aceste simptome se manifestă, se recomandă repaos maxim al articulației afectate și aplicarea pungii cu gheață.

Au fost observate cazuri izolate de cefalee, reacții alergice (prurit, erupții cutanate, urticarie) și reacții anafilactice la medicament.

**Contraindicații.** Acidul hialuronic este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la preparate de hialuronat. Injecțiile intraarticulare sunt contraindicate în cazurile de infecții prezente sau boli de piele în zona locului de injecție, pentru a reduce potențialul de dezvoltare a artritei septice. Aveți precauție când injectați acidul hialuronic la pacienții alergici la proteinele aviare, pene de păsări și produse din ouă. Nu a fost stabilită siguranța pentru copii sau femei însărcinate sau care alăptează sau pentru utilizarea concomitentă cu alte substanțe injectabile. Nu folosiți intraarticular acidul hialuronic la pacienții cu afecțiuni septice ale articulațiilor.

**Interacțiuni posibile cu alte medicamente.** Acidul hialuronic nu trebuie prescris simultan cu alte injecții intraarticulare, din cauza lipsei datelor

privind siguranța și interacțiunile. Nu folosiți concomitent dezinfectanți care conțin săruri cuaternare de amoniu pentru prepararea pielii, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezența lor.

**Particularități de utilizare a preparatelor cu conținut de acid hialuronic.** În linii generale, soluțiile intraarticulare cu acid hialuronic sunt considerate substituenți ai lichidului articular, indicați pentru pacienții deja rezistenți la terapia de primă linie a osteoartritei și/sau la tratamentul nonfarmacologic, de exemplu fizioterapeutic și/sau kinetoterapeutic. Cel mai frecvent aceste soluții sunt recomandate în caz de osteoartrită a genunchiului, mai rar în caz de osteoartrită a articulației coxofemorale. Eficacitatea acidului hialuronic în osteoartrita altor articulații nu este adevărată de medicina bazată pe dovezi.

**Important:** pentru a preveni apariția efectelor adverse locale (edem și durere după injecție), se recomandă să nu forțați articulația dureroasă timp de 2 zile după injecție. De asemenea, acidul hialuronic poate diminua coagulabilitatea sangvină, astfel încât există riscul de sângerare și apariție a echimozelor. Dacă inflamația în articulație este cauzată de o infecție acută bacteriană sau de altă origine, atunci injecțiile intraarticulare sunt contraindicate.

În literatura de specialitate au fost raportate cazuri foarte rare de infecție intraarticulară apărută după injectare. Deci, injecțiile trebuie efectuate doar de medici, cu respectarea strictă a tehnicii aseptice de administrare.

Pacienții trebuie examinați cu atenție înainte de injectare pentru a determina semne de inflamație acută, iar medicul ar trebui să evalueze dacă tratamentul cu acid hialuronic trebuie inițiat atunci când sunt prezente semne obiective de inflamație.

În timpul tratamentului este necesar să se respecte o serie de cerințe și recomandări ale specialiștilor:

- în caz de dureri în articulație apărute după injectare, sunt interzise activitățile fizice și sportive;
- pacienții supraponderali trebuie să urmeze o dietă pentru diminuarea masei corporale (în special cei cu afectarea articulațiilor extremităților inferioare);
- trebuie de evitat posibilele infecții (răceli), eforturi fizice exagerate și traumatisme, pentru a nu slăbi cartilajul articulațiilor.

#### **2.1.4. Medicamente condroprotectoare combinate (sulfat de condroitină + sulfat de glucozamină)**

În prezent, cele mai studiate preparate condroprotectoare sunt sulfatul de condroitină și sulfatul de glucozamină. Glucozamina și condroitina sunt considerate agenți simptomatici cu acțiune lentă (SYSADOA – *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis*), deoarece efectele lor de reducere a du-

rierii și de ameliorare a mobilității și a funcționalității nu apar imediat, ci după cel puțin 6 luni de tratament. Efectele terapeutice ale ambelor substanțe sunt clasate la nivelul IA, conform medicinei bazate pe dovezi.

Din aceste considerente, preparatele combinate sunt constituite din asocierea în calitate de substanțe de bază a sulfatului de condroitină cu sulfatul de glucozamină și suplimentarea la această compoziție a altor substanțe active. Aceste combinații sunt livrate în forme farmaceutice pentru administrare perorală (comprimate sau capsule) și pentru administrare locală (creme).

**Farmacodinamia.** Sulfatul de condroitină și glucozamina sunt substanțe sinergice care, fiind utilizate împreună, provoacă efecte terapeutice mai exprimate decât efectele obținute în cazul utilizării lor separate. În monoterapia cu sulfat de condroitină sau cu sulfat de glucozamină, producția de glicozaminoglicani de către condrocite a crescut cu 32%, iar în cazul terapiei combinate – cu 96,6%. Efectele terapeutice ridicate se datorează mecanismelor de acțiune specifice acestor două substanțe, care se potențează reciproc la diferite niveluri de acțiune.

<b>Sulfatul de condroitină</b>	<b>Sulfatul de glucozamină</b>
Restabilește deficitul de condroitină la nivel de lichid sinovial și de matrice extracelulară a cartilajului articular.	Restabilește deficitul de glucozamină la nivel de lichid sinovial și de matrice extracelulară.
Se ameliorează pătrunderea sulfatului de condroitină la nivel de lichid sinovial.	Mărește permeabilitatea capsulei articulare.
Stimulează activitatea condrocitelor.	Este substratul principal pentru sinteza glicozaminoglicanilor și a proteoglicanilor.
Favorizează regenerarea suprafețelor cartilajinoase.	Mărește cantitatea de glicozaminoglicani și de proteoglicani necesari pentru regenerarea cartilajului.
Încetinește resorbția osoasă și reduce pierderile de calciu, accelerează procesele de reparație a regiunii subcondrale a țesutului osos.	Facilitează depunerea normală a calciului în țesutul osos, inhibă dezvoltarea proceselor degenerative.
Inhibă activitatea metaloproteazelor, reduce angiogeneza la nivelul cartilajului.	Inhibă activitatea enzimelor catabolice (stromelizina, collagenaza, fosfolipaza A2, agrekinaza).
Are efect antiinflamator prin scăderea expresiei mediatorilor proinflamatori și inhibă chemotaxia leucocitelor umane și fagocitoza.	Inhibă activitatea enzimelor lizozomale. Reduce nivelul de interleukină-1β în lichidul sinovial. Inhibă generațiile de radicali superoxizi.

Ameliorează calitatea lichidului sinovial, diminuează durerea articulară.	Suplinește cantitatea insuficientă a lichidului sinovial, reduce rigiditatea și mărește mobilitatea articulară.
Întârzie sau oprește progresia procesului degenerativ-distrofic.	Restabilește procesele enzimatice din celulele membranei sinoviale și ale cartilajului articular.
Efectul terapeutic se dezvoltă mai lent, cu o durată lungă de menținere.	Efectul terapeutic apare mai rapid, cu o durată medie de menținere.

În linii generale, sulfatul de condroitină este implicat în construcția și restaurarea cartilajului cu protejarea lui de distrugere, iar sulfatul de glucozamină servește ca substrat pentru sinteza proteoglicanilor și a altor substanțe care alcătuiesc membranele articulare, lichidul intraarticular și cartilajul.

**Farmacocinetica.** Diferența între aceste două preparate constă în faptul că, datorită proprietăților farmacocinetice, sulfatul de glucozamină este încorporat mai rapid decât sulfatul de condroitină în țesuturile periarticulare, are un efect de stabilizare mai accentuat asupra proteoglicanilor, în timp ce sulfatul de condroitină are un efect antiinflamator mai pronunțat și un efect de postacțiune mai durabil. De asemenea, sulfatul de glucozamină contribuie la majorarea concentrației de sulfat de condroitină în lichidul sinovial și cartilajul articular, datorită creșterii permeabilității capsulei articulare și ameliorării microcirculației la nivelul regiunii subcondrale.

Biodisponibilitatea sulfatului de condroitină este de 15-24% din doza administrată oral. Sulfatul de condroitină parțial este metabolizat prin desulfurare și este excretat în urină sub formă de polimeri intacti și ca produse de degradare parțială. O concentrație stabilă de sulfat de condroitină în circulația sistemică este obținută după 3-4 zile de tratament.

Sulfatul de glucozamină este bine absorbit din tubul gigestiv, iar după primul pasaj hepatic, în fluxul sanguin ajung aproximativ 20-25% din doza administrată de medicament. Glucozamina este excretată nemodificată în principal în urină și parțial pe cale intestinală.

Datorită tropismului specific lor, ambele substanțe sunt mai concentrate la nivelul țesuturilor articulare.

**Indicațiile.** Indicațiile de bază ale combinației date sunt bolile degenerativ-distrofice ale articulațiilor și coloanei vertebrale: osteoartrită în stadiul I-III, osteocondroză. De asemenea, această combinație poate fi recomandată cu scop profilactic sportivilor și persoanelor care suportă o suprasolicitare articulară permanentă, persoanelor cu un grad mare de obezitate și persoanelor cu vârsta peste 65 ani.

**Important:** eficacitatea substanțelor date, în mare măsură, este dependentă de modul de activitate al persoanei care le utilizează. Accentuăm încă o dată că numai în cazul mișcărilor în articulații are loc pătrunderea substanțelor date în straturile cartilajului articular, acolo unde este necesară prezența lor.

**Tabelul 15.**

**Forma farmaceutică și posologia (dozarea) medicamentelor cu conținut de sulfat de condroitină + sulfat de glucozamină**

Denumirea comercială	Forma farmaceutică	Modul de administrare
Teraflex® SUA, Federația Rusă, Georgia	Capsule cu conținut de clorhidrat de glucozamină 500 mg + sulfat de condroitină 400 mg	Peroral. Adulți și copiii peste 15 ani: în primele 3 săptămâni se prescriu câte 1 capsulă de 3 ori pe zi; în următoarele zile câte 1 capsulă de 2 ori pe zi, indiferent de aportul alimentar, cu o cantitate mică de apă. Durata recomandată a tratamentului este de la 3 la 6 luni.
Teraflex® Advance SUA, Federația Rusă	Capsule cu conținut de sulfat de glucozamină 250 mg + sulfat de condroitină 200 mg + ibuprofen 100 mg	Peroral. Adulți: câte 2 capsule de 3 ori pe zi după mese cu puțină apă. Durata tratamentului trebuie să fie nu mai mult de 3 săptămâni (din cauza conținutului de ibuprofen).
Chondroflex® Federația Rusă	Capsule cu conținut de clorhidrat de glucozamină 250 mg + sulfat de condroitină 200 mg	Peroral, cu 20 min înainte de mese, cu o cantitate mică de lichid. Administrați 2 capsule de 3 ori pe zi în primele trei săptămâni; în următoarele zile – 2 capsule de 2 ori pe zi. Cursul minim de administrare este de 3 luni.
Artra® SUA, Federația Rusă,	Comprimate cu conținut de clorhidrat de glucozamină 500 mg + sulfat de condroitină 500 mg	Peroral. Adulți: câte 1 comprimat de 2 ori pe zi pentru primele 3 săptămâni; apoi câte 1 comprimat 1 dată pe zi pentru următoarele 3 luni.
Teraflex M® Federația Rusă	Cremă cu conținut de clorhidrat de glucozamină + sulfat de condroitină + camfor + ulei de mentă	Cremă se aplică pe piele în regiunea articulației afectate 2-3 ori pe zi cu o bandă de 2-3 cm lungime și se masează până la absorbția completă.

**Efecte adverse.** Combinația dată este bine tolerată de pacienți. Efectele adverse pot fi prezentate de dureri epigastrice, flatulență, diaree, constipație, amețeli, cefalee, dureri de picioare și edem periferic, somnolență, insomnie, tahicardie, reacții alergice.

**Contraindicații:** hipersensibilitate la componentele formelor farmaceutice, insuficiență renală cronică severă, sarcină, alăptare, vârstă până la 15 ani. Cu prudență poate fi administrată pacienților cu diabet zaharat (se recomandă monitorizarea periodică a nivelului de glucoză din sânge, în special la începutul tratamentului), astm bronșic, insuficiență cardiacă și/sau renală (când se administrează condroitină, au fost descrise cazuri izolate de edem), hipersensibilitate la fructele de mare.

**Interacțiuni.** Ameliorează absorbția tetraciclinelor, reduce efectul penicilinelor semisintetice și al cloramfenicolului. Combinația este compatibilă cu AINS și glucocorticosteroizii. Există dovezi limitate despre o posibilă interacțiune a glucozaminei cu warfarina, ceea ce poate duce la o creștere a timpului de coagulare și a riscului de sângerare. Prin urmare, în cazul administrării asociate, este necesar de monitorizat parametrii de coagulare.

**Medicamente congroprotectoare combinate (acid hialuronic + substanțe auxiliare stabilizatoare) – „proteze articulare”**

O altă combinație des utilizată constă în asocierea acidului hialuronic cu diverse stabilizatoare pentru administrarea lor intraarticulară în calitate de substituenți ai lichidului sinovial. Forma farmaceutică – seringi preumplute. Deosebirea acestor medicamente de preparatele anterioare cu conținut de acid hialuronic intraarticular este că efectul clinic este asigurat prin administrarea unei singure injecții intraarticulare de 3 ml soluție viscoelastică ce conține acid hialuronic nativ cu greutate moleculară mare, asociat cel mai des cu fosfați. Condrotectoarele combinate administrate intraarticular mai sunt numite proteze ale lichidului sinovial, ele prezintă o soluție vâscoasă sterilă cu un pH echivalent cu cel al lichidului sinovial. Sunt destinate pentru ameliorarea durerii și diminuarea rigidității articulației coxofemorale, a genunchiului și a gleznei.

**Indicații:** pentru a diminua durerile și a îmbunătăți mobilitatea articulației genunchiului și a altor articulații sinoviale la pacienții care suferă de osteoartroză ușoară sau moderată cauzată de modificări degenerative sau leziuni traumatiche ale articulației sinoviale.

**Reacții adverse.** În cazul administrării intraarticulare, este posibilă o durere și o tumefiere temporară. În cazuri rare, poate apărea o reacție inflamatorie, artrită septică sau artralgie.

**Contraindicații.** Nu se administrează în caz de inflamație sau semne de boli de piele în locul injectării. Nu se utilizează la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la acidul hialuronic.

Tabelul 16.

**Forma farmaceutică și posologia (dozarea) medicamentelor  
cu conținut de acid hialuronic + substanțe auxiliare stabilizatoare**

Fermathron plus® Federația Rusă	Substituent de lichid sinovial de 1,5% / 3 ml cu conținut de hialuronat de sodiu + clorură de sodiu + fosfați	Conținutul unei seringi (3 ml) se administrează în doză unică în cavitatea articulară. Îndată după injectarea soluției se recomandă aplicarea pungii cu gheață pe 5-10 minute pentru evitarea apariției durerilor locale.
Ostenyl Plus®	Substituent viscoelastic steril de 2 ml cu conținut de hialuronat de sodiu 40 mg + manitol 10 mg	La necesitate, de evacuat lichidul din articulație, cu respectarea unui repaos de 2-3 zile cu aplicarea pungii cu gheață sau administrarea intraarticulară a unui corticosteroid. Apoi, conținutul unei seringi (2 ml) se administrează în doză unică în cavitatea articulară.
Hialux®	Substituent de lichid sinovial de 2 ml cu conținut de hialuronat de sodiu + clorură de sodiu + fosfați	Se administrează intraarticular 2 ml în doză unică 1 dată pe săptămână timp de 3 săptămâni consecutiv. Îndată după injectarea soluției se recomandă aplicarea pungii cu gheață pe 5-10 minute pentru evitarea apariției durerilor locale.

Hialuronatul de sodiu este obținut prin fermentarea bacteriilor *Streptococcus equi* și purificat. Cu toate acestea, medicul trebuie să ia în considerare efectele imunologice și riscurile potențiale asociate cu injectarea oricărei substanțe biologice. Contraindicat la copii.

**Direcții noi în elaborarea formelor farmaceutice cu conținut de condroprotectoare**

Progresele recente în particularitățile de eliberare a medicamentelor din formele farmaceutice contemporane fac injecțiile intraarticulare să devină mai atractive. Hidrogelii, nanoparticulele și lipozomii sunt purtători potențiali ai medicamentelor, dintre care nanoparticulele sunt cele mai susceptibile să ofere un timp de retenție adecvat pentru eliberarea mai lentă de medicamente într-o perioadă terapeutică utilă.

O abordare nouă este folosirea interacțiunilor electrostatice pentru a introduce medicamentele în cartilaj și mai aproape de condrocite.

În ultimul timp au fost efectuate studii pentru elaborarea unor terapii antiinflamatoare direcționate folosind nanotransportori de medicamente.

Transportul țintit de medicamente în regiunea cartilajului afectat, acolo unde este necesar, ar fi o descoperire majoră în domeniu.

O altă direcție de cercetare a fost prezentată experimental prin injectarea în articulația genunchiului osteoartritic la șoareci a nanomicelelor preconizate pentru a transporta ARNm, folosind factorul de transcripție cartilaj-anabolic RUNX1, care a suprimat în mod semnificativ evoluția bolii.

Particule asemănătoare virusului au fost cuplate la factorul recombinant de creștere a nervilor pentru a crea un vaccin. Studiile preclinice au arătat că atât vaccinarea profilactică, cât și cea terapeutică au dus la atenuarea comportamentului durerii cronice în osteoartrita indusă chirurgical.

## 2.2. ANTIINFLAMATOARE ȘI CONDROPROTECTOARE INCLUDE ÎN GRUPA SYSADOA

**Diacereină.** Este un promedicament simptomatic cu acțiune lentă inclus în unele țări europene în protocoalele de tratament al osteoartritei în calitate de medicament antiinflamator și antireumatic. Pe baza unei analize a studiilor clinice și a metaanalizelor, ESCEO confirmă că eficacitatea diacereinei este similară cu cea a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) după prima lună de tratament și superioară celei a paracetamolului. În plus, diacereina a arătat un efect terapeutic prelungit de câteva luni după ce tratamentul a fost încheiat. Utilizarea diacereinei este asociată cu afecțiuni gastrointestinale comune, cum ar fi scaune moi și diaree, reacții obișnuite ușoare ale pielii și, în mod neobișnuit, afecțiuni hepatobiliare. Cu toate acestea, AINS și paracetamolul sunt cunoscute că provoacă reacții hepatice, gastrointestinale, renale, cutanate și cardiovasculare potențial severe. Prin urmare, ESCEO concluzionează că echilibrul beneficiu-risc al diacereinei rămâne pozitiv în tratamentul simptomatic al osteoartritei articulației coxofemorale și a genunchiului. Mai mult ca atât, similar celorlalte SYSADOA, ESCEO poziționează diacereina ca tratament farmacologic de primă linie a artrozei, în special pentru pacienții la care AINS sau paracetamolul sunt contraindicate.

**Farmacodinamia.** Diacereina este un promedicament complet biotransformat în metabolitul activ reina. Acțiunea antiinflamatoare a reinei constă în inhibarea sintezei și activității interleukinei-1 $\beta$ , care joacă un rol important în dezvoltarea inflamației. În plus, reina inhibă acțiunea altor citokine proinflamatorii, inclusiv IL-6 și TNF $\alpha$ .

Reina reduce distrugerea cartilajului prin diminuarea expresiei metaloproteinazelor matriceale MMP-1 și MMP-3, precum și prin activarea inhi-

bitorului tisular al metaloproteinazelor matrice, care servesc la reducerea activității mai multor MMP.

De asemenea, reina stimulează sinteza proteoglicanilor și nu afectează sinteza de PG. Reina reduce activitatea de sinteză anormală a osteoblastilor printr-un mecanism necunoscut. Recent s-a dovedit că are efecte de protecție împotriva remodelării regiunilor subcondrale ale oaselor.

**Farmacocinetica.** După administrarea perorală, diacereina este bine absorbită, realizând o biodisponibilitate de 50-60%. Biodisponibilitatea crește cu 25% atunci când este luată odată cu alimente. Diacereina, la primul pasaj hepatic, este transformată complet prin dublu deacetilare în reină – metabolit activ. Reina la 99% se leagă de proteinele plasmatiche. Ulterior reina este metabolizată suplimentar până la gluconidă și sulfat de reină. Timpul de înjumătățire este 4-10 ore. Metabolitul este excretat la 37% prin urină și la 53% pe cale intestinală.

**Indicații și posologie.** Indicația de bază a diacereinei este tratamentul simptomatic al osteoartritei articulației șoldului și a genunchiului. Tratatamentul cu diacereină poate fi de durată lungă. Înainte de debutul efectului terapeutic, diacereina poate fi administrată simultan cu medicamente analgezice (inclusiv AINS).

Doza inițială recomandată este de 50 mg o dată pe zi cu masa de seară pentru primele 2 până la 4 săptămâni de tratament. După care, doza zilnică recomandată este de 50 mg de două ori pe zi; medicamentul trebuie luat în timpul meselor: o capsulă cu micul dejun și celălaltă cu masă de seară. Capsulele trebuie înghițite intacte cu un pahar de apă.

**Efecte adverse.** Cele mai frecvente reacții adverse ale tratamentului cu diacereină sunt simptomele dispeptice gastrointestinale, inclusiv scaunele moi și diareea. Acestea sunt în general ușoare până la moderate și apar mai frecvent în primele 2 săptămâni și se diminuează odată cu continuarea tratamentului. Au fost descrise cazuri ușoare/moderate de creștere în sânge a transaminazelor hepatice. De asemenea, au fost raportate reacții ușoare ale pielii (erupții cutanate, prurit și eczeme). Decolorarea urinei (galben sau roz) este un alt efect secundar al diacereinei. Acest efect se datorează eliminării metaboliților prin urină și nu a fost găsită nicio semnificație clinică.

**Contraindicații.** Contraindicațiile diacereinei sunt:

- hipersensibilitatea proprie și la alte componente ale medicamentului sau derivați de antrachinonă;
- afecțiuni inflamatorii intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn);
- obstrucție intestinală;
- dureri abdominale de origine necunoscută;
- afecțiuni hepatice (inclusiv antecedente);

- insuficiență renală severă (Cl creatininei mai mic de 30 ml/min);
- deficiență a lactazei, intoleranță la lactoză, malabsorbție glucozo-galactozică;
- sarcina și alăptarea;
- copii sub 18 ani.

Precauții: insuficiență renală moderată (Cl creatinină – 30-60 ml/min); sindrom de colon iritabil; pacienți în vârstă de peste 65 de ani.

**Interacțiuni.** Antiacidele reduc absorbția diacereinei. Atunci când se ia simultan cu medicamente care afectează microflora intestinală (inclusiv antibiotice), precum și cu substanțe care schimbă calitatea conținutului intestinului și viteza de golire a acestuia (de exemplu fibre vegetale), frecvența reacțiilor adverse digestive poate crește.

Medicamentele care conțin hidroxid de aluminiu și/sau hidroxid de magneziu reduc biodisponibilitatea diacereinei. Nu este recomandată utilizarea diacereinei concomitent cu preparate laxative.

**Particularități de utilizare.** Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA (Agenția Europeană a Medicamentelor) a efectuat o revizuire a medicamentelor care conțin diacereină în legătură cu efectele sale gastrointestinale și hepatice. Drept urmare, PRAC a introdus propuneri suplimentare pentru gestionarea riscurilor diacereinei și a fost convins că, prin noile restricții, beneficiile diacereinei privind durerea depășesc efectele sale secundare în tratamentul osteoartritei. Referitor la utilizarea diacereinei, au fost făcute următoarele recomandări:

- Considerând potențialele complicații care pot apărea la adulții mai în vârstă, diacereina nu mai este recomandată la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.
- Este recomandat ca pacienții să înceapă tratamentul cu jumătate din doza normală (adică 50 mg pe zi în loc de 100 mg pe zi) și să înceteze să ia diacereină dacă apare diaree.
- Nu trebuie utilizată la niciun pacient cu afecțiuni hepatice sau antecedente de boală hepatică, iar medicii ar trebui să-și monitorizeze pacienții pentru semne precoce ale unor probleme hepatice.
- Utilizarea diacereinei este limitată la tratarea simptomelor artrozei care afectează articulația coxofemurală sau a genunchiului.
- Diacereina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării.
- PRAC a concluzionat că echilibrul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin diacereină a rămas favorabil în tratamentul simptomatic al osteoartritei, sub rezerva modificărilor convenite.

**Piascledină** – un corector al metabolismului cartilajului articular de origine vegetală. Substanțele active ale medicamentului sunt extractul uscat insaponificabil din ulei de soia (200 mg) și extractul uscat insaponificabil din

ulei de avocado (100 mg), forma farmaceutică – capsule. Este un produs aprobat de EMA și este comercializat de compania franceză Laboratoires Expanscience în 42 de țări.

Pentru informație: avocado este inclus în Cartea Recordurilor Guinness ca cel mai nutritiv fruct din lume; izoflavonele din extractul de soia sunt substanțe vegetale puternice similare chimic cu hormonii estrogeni feminini.

**Farmacodinamia.** Compuși nesaponificabili de ulei de soia și ulei de avocado:

- reduc deteriorarea cartilajelor prin creșterea producției inhibitorului plasminogenului (PAI-1) și contribuie indirect la blocarea metaloproteinazelor; cresc producția de colagen și inhibă efectul stimulant al interleukinei-1 (IL-1) asupra sintezei de colagenaze și, respectiv, se inhibă colagenază articulară de tip II;
- stimulează expresia factorului de creștere transformator TGFβ1 și TGFβ2 în condrocite, care posedă proprietăți anabolice puternice;
- reglează sinteza macromoleculilor matricei cartilajului articular, sunt un puternic stimulator al sintezei macromoleculilor cartilajului hialin, precum și al țesutului parodontal, previn detașarea dinților;
- stimulează sinteza proteoglicanilor (PG), în special a celor cu greutate moleculară mare;
- stimulează sinteza de colagen de către sinoviocitele și condrocitele articulare.

Mecanismele date contribuie la încetinirea progresării procesului degenerativ în țesutul cartilajului articular, respectiv este redusă durerea articulară asociată cu acest proces și restabilită funcția motorie a pacientului. Piascledina stimulează procesele de regenerare a cartilajului articular.

**Farmacocinetica.** Date despre farmacocinetica acestui medicament nu sunt furnizate, deoarece este un produs vegetal cu conținut de multiple principii active.

**Indicații.** Indicațiile de bază ale piascledinei sunt: terapia complexă a osteoartrozei articulației coxofemorale și a genunchiului în stadiul I-III; terapie adjuvantă a parodontitei. În stadiul inițial al tratamentului, acesta poate fi utilizat împreună cu AINS și/sau analgezice. Piascledina în capsule se administrează intern, câte 1 capsulă pe zi, de preferință dimineața în timpul meselor, cu o cantitate de 250 ml de apă. O creștere a dozei zilnice la 2 capsule nu a dovedit nicio creștere a eficacității. Durata uzuală a tratamentului este cuprinsă între 3 și 6 luni.

**Efecte adverse.** Pot fi reacții alergice. Extrem de rar se poate determina o activitate ridicată a transaminazelor hepatice, a fosfatazei alcaline, a gama-glutamil transpeptidazei și o creștere a nivelurilor de bilirubină.

**Contraindicații.** Vârsta până la 18 ani, sarcina, alăptarea, hipersensibilitate la produsele din avocado, soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

**Interacțiuni.** Conform profilului farmacodinamic al medicamentului și experienței extinse după punerea pe piață, nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă din punct de vedere clinic cu alte medicamente.

**Particularități de utilizare.** Piascledina aparține grupei SYSADOA (medicamente cu acțiune lentă simptomatică în osteoartrită), care sunt caracterizate în special prin acțiunea lor cu efect prelungit. Din acest motiv, poate fi necesar să se prescrie în asociere, la începutul tratamentului cu piascledină, un AINS și/sau un analgezic, a căror doză ulterior poate fi redusă, deoarece eficacitatea piascledinei este în creștere. Studiile clinice au arătat că există un efect de postacțiune semnificativ până la 2 luni după întreruperea tratamentului de 6 luni cu piascledină.

## Capitolul III

# MEDICAȚIA ASOCIATĂ LA TRATAMENTUL CU ANTIINFLAMATOARE

Inflamația (lat. *inflammatio*) este răspunsul biologic complex al țesuturilor organismului la acțiunea factorii dăunători, orientat spre izolarea și eliminarea lor cu țesuturile neviabile din organism și restabilirea morfologică și funcțională a țesutului lezat. Majoritatea proceselor inflamatoare sunt caracterizate printr-o consecutivitate a modificărilor patofiziologice: alterare—exsudare—proliferare (reparare).

AINS și medicamentele cu proprietăți antiinflamatoare specifice acționează numai asupra primelor două faze ale inflamației, și anume asupra alterării și exsudării. În cazul unei inflamații acute banale aceste medicamente sunt suficiente, însă în cazul unor procese inflamatorii cronice stabilite pentru deteriorarea țesutului afectat, monoterapia cu antiinflamatoare deja nu este suficientă. În cazul dat sunt necesare substanțe care vor asigura procesele de reparare a țesuturilor, vor intensifica procesele energetice și vor ameliora nutriția și funcționarea normală a țesuturilor. Anume aceste efecte pot fi obținute prin asocierea catalizatorilor proceselor energetice (vitamine, macro și microminerale).

### **Vitaminele și tragediea veacului XXI**

Vitaminele sunt substanțe nutritive esențiale, adică astfel de componente ale alimentelor care sunt absolut necesare pentru ca organismul să-și mențină funcțiile vitale, dar pe care organismul însuși nu le sintetizează sau le sintetizează în cantități insuficiente și, prin urmare, ar trebui să le primească cu alimentele sau (dacă nu sunt suficiente în alimentele obișnuite) sub formă de suplimente alimentare sau medicamente.

Începutul veacului XXI este caracterizat printr-o creștere tragică permanentă a insuficienței de vitamine în organismul omului contemporan. Creșterea insuficienței polivitaminice este determinată de o mulțime de factori, în special de faptul că majoritatea oamenilor care locuiesc în orașele mari consumă produse alimentare pregătite cu ajutorul noilor tehnologii: produse rafinate; produse alimentare conservate pe termen lung. Un exemplu simplu ar fi prezența produselor lactate în exces în centrele comerciale în condiții de reducere a numărului de animale producătoare de lapte.

Tot mai des, în nutriția omului modern apar alimente care conțin sau sunt produse din organisme modificate genetic (OMG); aceste alimente nu conțin necesarul corespunzător de vitamine. Primele alimente modificate genetic au apărut în anii 90 și au fost obținute din porumb, soia, semințe de rapiță modificate genetic. Prin tehnicile de inginerie genetică au fost obținute un șir de alimente, plante, bacterii etc. În special putem menționa: cereale fără gluten; cereale cu un conținut crescut de proteine; orez cu un conținut sporit de vitamina A; plante rezistente la secetă și la diferiți dăunători; plante fără proteine alergene; tomate cu coacere în timpul transportării; semințe de rapiță cu acizi grași; bacterii acidolactice rezistente la bacteriofagi și multe altele. Procesul tehnologic de astăzi este în stare să obțină orice produs alimentar pe cale sintetică. Toate aceste tehnologii au modificat componența bioorganică a fructelor și legumelor și, implicit, conținutul de vitamine din ele, cel mai des în detrimentul calității lor.

Crescătorii de animale au implementat noi tehnologii prin adăugarea în nutrețuri de preparate anabolizante hormonale, antibiotice etc., care au contribuit la modificarea esențială a calității produselor de carne.

Alimentele de astăzi și-au pierdut calitățile naturale cândva existente (gustul delicios, mirosul specific aromat, componența de substanțe nutritive, vitamine și minerale).

Starea sănătății populației este agravată de răspândirea largă a obiceiurilor nocive (fumători de diverși substituenți de tutun, fumători de vaporizatoare cu adaus de substanțe aromatice sintetice, abuz de alcool etc.), de preferința acordată de tineret tehnologiilor alimentare imperfecte (fast-food-uri), de poluarea mediului (orașe în nori de gaze de eșapamente, fumuri industriale grele, centre gigantice de salubritate pline cu deșeuri de plastic și produse toxice etc.), de caracteristicile geochimice specifice ale țării (conținut scăzut de iod în apă și alimente).

Un aport deosebit în apariția hipovitaminozelor are utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente (contraceptive, antibiotice, sulfonamide, antituberculoase, citostatice etc.) și tradiția de automedicație exagerată a populației.

La momentul actual deficitul de vitamine (A, C, E, B1, B2, B6, B12, acid folic) și minerale (iod, calciu, fier, seleniu) are cel mai mare impact asupra reducerii indicatorilor de sănătate ai populației țării noastre.

**Vitaminele și patologiiile organelor interne.** În prezent, legătura dintre anumite tipuri de hipovitaminoze cu una sau alta formă nosologică a bolii este absolut stabilită. De exemplu:

- pacienții cu psoriazis suferă de o scădere accentuată (de 4 ori) a cantității de piridoxină și vit. D;

- manifestarea simptomelor de sevraj și neuropatia periferică sunt asociate cu deficiența de tiamină;
- dezvoltarea paraliziei severe cu deficiență de tiamină indică rolul special al tiaminei în neuroni;
- conținutul de beta-caroten și alfa-tocoferol este invers proporțional cu incidența cancerului gastric. Un raport similar a fost observat pentru acidul ascorbic;
- nivelurile scăzute de vitamina C sunt asociate cu cataracta și creșterea presiunii intraoculare, diabetul, fumatul și abuzul de alcool. De asemenea, se știe că lipsa acidului ascorbic poate contribui la formarea calculilor în vezica biliară;
- în bolile infecțioase, se observă adesea o scădere a concentrației de vitamina A;
- în pancreatita acută, scăderea concentrației de vitamine antioxidante (tocoferol, retinol, beta-caroten) corelează cu severitatea manifestărilor clinice ale pancreatitei;
- la pacienții cu boala Crohn, s-a stabilit o scădere semnificativă a conținutului de acid ascorbic în plasma sanguină și de ascorbat în leucocite;
- studiile privind starea vitaminelor la pacienții cu afecțiuni respiratorii au arătat că pneumoniile bacteriene mai des sunt asociate cu o deficiență de niacină și piridoxină, parțial inosină.
- în caz de pneumonie virală, deficiența de piridoxină și niacină este remarcată, în plus, la copiii care suferă de pneumonie virală a fost identificată și deficiența de tiamină și piridoxină. În perioada de convalescență, se intensifică hipovitaminoza, lucru confirmat prin metode de cercetare clinică și de laborator.
- s-a constatat că nivelul de acid ascorbic, alfa-tocoferol, beta-caroten din plasma sanguină a copiilor cu astm bronșic este mai mic decât la copiii sănătoși. Mai mult decât atât, concentrația de vitamine la copiii cu astm nu a depins semnificativ de momentul studiului (înainte de atac / în timpul atacului).
- o serie de observații definesc relația dintre cazurile de boli coronariene și nivelurile plasmatiche scăzute de acid ascorbic. Potrivit unor experți, factorul de risc pentru boala coronariană este prezența diferitelor forme agresive de oxigen, de exemplu un radical superoxid, a cărui existență este controlată de superoxid dismutaza dependentă de vitamina C;
- majoritatea autorilor indică faptul că homocisteina este un factor cauzativ în dezvoltarea bolilor sistemului cardiovascular. Nivelurile ridicate de homocisteină sunt asociate întotdeauna cu concentrații plasmatiche reduse de vitaminele B6, B12 și foliați. În acest sens, complexul acestor vitamine este utilizat pentru a corecta concentrația de homocisteină la persoanele

sănătoase, la pacienții cu boli ale sistemului cardiovascular, precum și la pacienții aflați în dializă, la pacienții cu transplant de rinichi și de inimă. Cu toate acestea, o serie de autori acordă folatului rolul etiopatogenetic principal în dezvoltarea bolii coronariene. O serie de studii au arătat că o concentrație scăzută de folat este asociată cu un risc înalt de a dezvolta boală coronariană, indiferent de nivelurile de homocisteină.

Această listă poate fi prelungită, însă scopul nostru a fost de a demonstra că este absolut necesar de a include un supliment vitaminic în tratamentele complexe ale patologiilor și că vitaminele nu pot fi utilizate haotic în aceste tratamente. Există o corelație specifică dintre patologia în cauză și hipovitaminoza stabilită sau o necesitate a anumitor vitamine în tratamentul complex al patologiei diagnosticate.

Un alt factor important este selectarea sinergică a complexului de vitamine pe care îl recomandați să fie utilizat. Această selectare este absolut necesară, deoarece există o mulțime de interacțiuni dintre vitamine și minerale care influențează la maximum efectele lor, de exemplu un surplus de piridoxină poate scădea concentrația de tiamină și invers. Este important de menționat că vitaminele prescrise în cazul patologiilor nu au scopul de a suplini deficitul lor, dar de a servi ca medicamente suplimentare sinergice implicate în tratamentul patogenetic al bolilor. Deci, nu se vorbește despre suplinirea deficitului de vitamine, dar despre unele proprietăți curative ale lor.

Reieșind din aceste considerente, în continuare sunt selectate și prezentate grupele de vitamine care pot fi asociate cu AINS în tratamentul complex al proceselor inflamatorii de diverse localizări.

### 3.1. VITAMINE EFICIENTE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL NEUROPATIILOR (NEURITE ȘI RADICULITE)

În tratamentul complex al pacienților cu neurite și/sau radiculite sunt folosite în mod tradițional vitaminele grupei B, și anume acelea care posedă o gamă largă de proprietăți neurotrope (**tiamina, piridoxina, cianocobalamină**). Vitaminele grupei B au o importanță excepțională pentru funcționarea țesutului nervos atât în condiții normale, cât și în patologii. Din aceste considerente, ele au fost numite vitaminele neurotrope.

#### Particularitățile vitaminelor neurotrope

**Tiamina (B1)** este o vitamină termolabilă și solubilă în apă, aparținând familiei de vitamine B, cu activități antioxidante, eritropoietice, cognitive și modulatoare a dispoziției, antiaterosclerotice, detoxifiante și de reglare a

metabolismului glucidic. Tiamina reacționează cu adenozina trifosfat (ATP) pentru a forma o coenzimă activă – pirofosfatul de tiamină. Pirofosfatul de tiamină este necesar pentru acțiunile piruvat dehidrogenazei și alfa-cetoglutaratului în metabolismul carbohidraților și pentru acțiunile transketolazei, o enzimă care joacă un rol important în calea pentozo-fosfat. Tiamina joacă un rol important în organism în procesele de transformare a carbohidraților și a grăsimilor în produși de energie. Tiamina joacă un rol esențial în metabolismul glucozei intracelulare și se crede că tiamina inhibă efectul glucozei și al insulinei asupra proliferării celulelor musculare netede arteriale.

Ea este esențială pentru creșterea și dezvoltarea normală și ajută la menținerea funcționării corecte a inimii, a sistemului nervos și digestiv. Tiamina normalizează activitatea sistemului nervos central și periferic.

#### **Efectele neurotrope ale tiaminei:**

- ea este o coenzimă implicată în reacțiile de decarboxilare oxidativă ale acizilor  $\alpha$ -cetoglutarici și piruvici și este implicată activ în sinteza proteinelor și în mecanismele de regenerare a țesutului nervos deteriorat;

- tiamina asigură prelucrarea carbohidraților de către celulele nervoase și activează procesele metabolismului energetic în sistemul nervos periferic;

- respectiv ea ameliorează transmiterea impulsurilor prin fibrele nervoase periferice;

- joacă un rol important în menținerea stabilității membranei celulare, exercitând acțiuni fiziologice de protecție asupra celulelor nervoase, în special a membranelor axonale și a altor țesuturi. Tiamina exercită un efect protector asupra membranelor celulare nervoase împotriva citotoxicității induse de etanol;

- joacă un rol în reglarea permeabilității membranei la sodiu în timpul potențialului de acțiune și în menținerea electronegativității suprafeței interioare a membranelor neuronale. Tiamina fosforilată funcționează ca un blocant al canalului ionic de potasiu ( $K^+$ ) endogen în celulele neuronale.

**Piridoxina (B6).** Clorhidratul de piridoxină este o formă de sare hidrosolubilă a piridoxinei. Vitamina B6 are două funcții biologice distincte, care acționează drept cofactor în numeroase procese metabolice, fiziologice și de dezvoltare, precum și ca antioxidant.

Dintre cele șapte forme cunoscute de vitamina B6, piridoxina este cel mai frecvent utilizată în preparatele medicamentoase. Forma activă metabolică a vitaminei B6 este piridoxal 5-fosfatul care este transformat din piridoxină, piridoxamină, piridoxal și trei derivați înrudiți ai pirimidinei. Piridoxal 5'-fosfatul este un cofactor pentru mai multe enzime, care catalizează mai mult de 140 de reacții enzimatice esențiale, incluzând sinteza aminoacizilor și acizilor grași, neurotransmițătorilor, sfingolipidelor și metabolismul

lipidelor. Formele active ale vitaminei sunt implicate în transaminarea aminoacizilor și în conversia triptofanului necesar pentru sinteza ulterioară a DOPA, dopaminei și noradrenalinei. Piridoxal 5-fosfatul catalizează reacție de decarboxilare a L-glutamatului necesar pentru sinteza acidului GABA din SNC. Această vitamină este esențială pentru funcționarea eritrocitelor, asigurând procesele de sinteză a hemului, funcționarea sistemului nervos și a sistemului imunitar și ajută la menținerea nivelului normal al glicemiei prin reglarea metabolismului glucidic.

Acțiunea antioxidantă a piridoxinei este datorată prevenirii formării radicalilor de oxigen, indusă de peroxidul de hidrogen și peroxidarea lipidelor în monocite.

#### **Efectele neurotrophe ale piridoxinei:**

- piridoxal 5'-fosfatul este un cofactor care participă la sinteza și recaptarea neurotransmițătorilor (dopamină, noradrenalină, acid gamma-aminobutiric, serotonină, histamină etc.);
- asigură transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul sinaptic;
- piridoxina este implicată în decarboxilarea, transaminarea și racemizarea aminoacizilor în diferite țesuturi, inclusiv în sistemul nervos periferic, și este implicată în sinteza proteinelor și regenerarea țesutului nervos;
- este o parte esențială a enzimelor implicate în fosforilarea glicogenului, activează procesele metabolismului energetic în sistemul nervos periferic.

**Cianocobalamina (B12).** Cianocobalamina este o vitamină naturală hidrosolubilă care conține cobalt, este sintetizată de microbii intestinali și a cărei absorbție este dependentă de prezența factorului intrinsec. Ca cel mai larg și cel mai mare complex din punct de vedere chimic dintre toate vitaminele, cianocobalamina funcționează ca un cofactor enzimatic într-o mare varietate de reacții biologice. Formele active ale cianocobalaminei sunt metaboliții adenosilcobalamina, metilcobalamina și hidroxicobalamina.

Cianocobalamina este necesară pentru menținerea eritropoiezei normale, pentru metabolismul neuronal, producția de ADN și ARN în sinteza proteică, metabolismul de carbohidrați și lipide și sinteza de mielină.

Deși mecanismele precise de mielinizare mediată de B12 nu au fost încă elucidate în întregime, s-a dovedit că metilcobalamina promovează sinteza lecitinei, unul dintre principalii ingredientii ai lipidelor din teaca mielinică. Metilcobalamina este importantă în metabolismul acidului propionic și conversia  $\alpha$ -leucinei în  $\beta$ -leucină și acționează ca un cofactor pentru enzimele metionin-sintază și L-metil-malonil-CoA mutază necesare pentru sinteza metioninei și a tetrahidrofolatului. Vitamina B12 este implicată în producerea S-adenosil metioninei din homocisteină, ulterior S-adenosil me-

tionina acționând ca donator de metil în menținerea tiparelor de metilare în ADN, care determină expresia genelor și conformarea ADN-ului.

Implicarea vitaminei B12 în remetilarea homocisteinei cu metionina pentru sinteza *de novo* a S-adenosil metioninei o face importantă în procesele metabolice la nivelul nervilor. Și, nu în ultimul rând, B12 îmbunătățește funcțiile fierului în ciclul metabolic și ajută acidul folic în sinteza colinei. Metabolismul vitaminei B12 este interconectat cu cel al acidului folic.

#### **Efectele neurotrope ale cianocobalaminei:**

- contribuie la sinteza tecii mielinice a fibrelor nervoase;
- induce sinteza acetilcolinei;
- contribuie la activarea proceselor de regenerare a fibrelor nervoase deteriorate ca rezultat al compresiei și ischemiei îndelungate;
- ameliorează procesele metabolice la nivel de fibre nervoase;
- potențează acțiunea analgezicelor.

Desigur, efectele prezentate sunt departe de a reflecta toate funcțiile vitaminelor grupei B. Mai sus, sunt indicate doar o mică parte din funcțiile lor, doar cele care se referă în mod specific la sistemul nervos. Dar rolul lor pentru întregul organism este mult mai larg.

Aș dori să mai accentuez importanța utilizării lor prin faptul că unele patologii ale sistemului nervos pot fi uneori asociate cu un conținut insuficient al tripletei de vitamine B descrise mai sus.

Deficiența cronică de tiamină (îndeosebi caracteristică la alcoolici) este asociată cu o polineuropatie senzorială distală, mai ales a membrilor inferioare. Polineuropatia datorată deficitului de tiamină a fost descrisă ca parestezie lentă, bilaterală, distală, dureroasă, denumită arsuri de picioare. Netratat, acest lucru progresează spre modificări ale mersului (mers asemănător urcării treptelor) și slăbiciune musculară a membrilor inferioare. Encefalopatia Wernicke este o consecință obișnuită a deficienței de B1. Fără tratare, encefalopatia Wernicke poate progresa până la sindromul Korsakof, care rezultă din leziuni cerebrale structurale. Imaginea clinică include modificări emoționale, deficiența de învățare și o pierdere remarcată a memoriei de lucru, în timp ce memoria de referință este relativ neafectată.

Semnele deficitului de B6 în rândul adulților sunt evidențiate la nivel de sistem nervos periferic, piele, mucoase și sistem hematopoietic, în timp ce copiii sunt mai predispuși să afișeze simptome din partea sistemului nervos central. Simptomele deficienței de B6, care includ dermatita seborică, anemia microcitică, depresia și confuzia, sunt inversate complet de suplimentarea cu piridoxină. Deficitul de vitamina B6 a fost, de asemenea, legat de convulsii de mai multe tipuri (parțiale, mioclonice și tonico-clo-

nice generalizate). Uneori se consideră că aceste crize sunt legate de dezechilibrele producției de neurotransmițători cerebrali, deoarece ele nu răspund la medicamentele anticonvulsivante și pot fi atenuate doar prin suplimentarea piridoxinei. Deficitul cronic de vitamina B6 la adulți produce o neuropatie dependentă caracterizată prin dureri de arsură sau amorțea-lă și parestezii, însoțite de ataxie și slăbiciune distală ușoară. Deficitul de vitamina B6 poate fi, de asemenea, un factor cauzal în sindromul tunelului carpian idiopatic, iar suplimentarea cu vitamina B6 a contribuit la ameliorarea simptomelor.

Eliberarea vitaminei B12 din proteinele alimentare necesită prezența unui mediu acid în stomac, deci pacienții vârstnici și cei supuși terapiei de reducere a acidității gastrice pot prezenta risc de deficiență de cobalamină. La ingestie, absorbția gastrointestinală a vitaminei B12 se bazează pe prezența factorului intrinsec (o glicoproteină secretată de mucoasă gastrică), care se leagă de B12 înainte de procesul de absorbție și asigură penetra-rearea vitaminei prin mucoasa tubului digestiv. Deci, pacienții lipsiți de factor intrinsec, cei care prezintă un sindrom de malabsorbție, vegetarienii/vegani sau cei cu alterarea tractului gastrointestinal din cauza bolilor specifice, a anomaliilor anatomice sau după gastrectomie sunt incluși în crupul de risc de deficiență de cobalamină.

Principalele manifestări clinice ale deficitului de B12 includ anemie megaloblastică, leziuni gastrointestinale și neurologice datorate perturbării formării mielinei, treptat urmată de degenerarea axonului și a corpului nervos, ale cărei semne clinice sunt mielopatia și neuropatia.

Deci, deficitul de vitamina B12 poate duce la deteriorarea ireversibilă a sistemului nervos, demielinizarea și moartea celulelor nervoase. Aceasta provoacă o gamă largă de semne și simptome neurologice, incluzând parestezii ale mâinilor și picioarelor, ataxie, scăderea reflexelor tendinoase și, în etapele ulterioare, pierderea memoriei, confuzie, chiar și o pierdere a vederii centrale. Pacientul poate prezenta delir, halucinații sau chiar o psihoză excesivă.

Este important de menționat că vitaminele grupei B funcționează în sinergie una cu alta în procesele biochimice și fiziologice. De exemplu defici-tul de folat (B9) afectează absorbția tiaminei, ca urmare a diareei cauzate de deficiența folatului. Tiamina, la rândul său, poate afecta metabolismul piridoxinei.

S-a demonstrat că tratamentul cu aceste vitamine al pacienților cu radiculopatii contribuie la o ameliorare precoce a sindromului durerii și oferă un efect pozitiv mai durabil și mai stabil. Utilizarea lor simultană cu AINS reduce timpul de tratament și scade necesitatea utilizării suplimentare a medicamentelor analgezice. S-a constatat că terapia combinată este capa-

bilă să prelungească semnificativ perioada de remisie la pacienții cu dorso-patie izolată și radiculopatie compresivă. Combinația de AINS și vitaminele B a fost eficientă și în stoparea sindroamelor de durere de altă etiologie, în special în cazul traumatismului musculo-scheletic.

S-a demonstrat că, în cazul durerii cauzate de afecțiuni patologice, cum ar fi lumbago, neurită facială, fractură osoasă, entorsă și o serie de alte afecțiuni, utilizarea acestor vitamine are un efect antinociceptiv. Experiențele pe animale au arătat că acest efect al vitaminelor B nu poate apărea în cazul unei disfuncții pronunțate a sistemului nervos central sau periferic. Se crede că complexul de vitamine dat activează guanilat ciclaza cu creșterea de GMPc, care joacă una dintre principalele funcții în activarea sistemului antinociceptiv din corpul uman. Într-un experiment pe iepuri folosind un model de durere termică, s-a constatat că efectul analgezic, după injectarea compozițiilor date, poate dura până la 36 de ore.

În apariția efectului analgezic sunt implicate toate trei vitamine, și anume: tiamina calmează durerile prin mecanismul de modulare a excitabilității neuronale, precum și antagonismul cu stresul oxidativ cerebral; piridoxina diminuează sinteza presinaptică și eliberarea neurotransmițătorilor în fibrele nociceptive aferente (fibrele conductoare ale impulsului dureros), precum și contribuie la suprimarea hiperexcitabilității neuronale. Cianocobalamina stimulează regenerarea nervilor și remielinarea lor (repararea fibrelor deteriorate).

Avantajele terapiei combinate, constituite din utilizarea complexului de vitamine B și AINS, față de monoterapia cu AINS, au fost înregistrate în ghidurile europene pentru managementul pacienților cu lombalgii nespecifice cronice.

**Important!** Efectele terapeutice ale complexului vitaminic dat (B1; B6; B12) sunt bazate în primul rând pe acțiunile lor specifice la nivelul țesutului nervos, care sunt orientate asupra stimulării mecanismelor de reparație a modificărilor provocate de procesul inflamator și, în al doilea rând, pe suplینirea deficienței acestor vitamine.

**NB!** Deci nu ignorați prescrierea și utilizarea acestor vitamine în tratamentele complexe ale neuropatiilor, efectele lor le plasează la un nivel concurent cu cele mai specifice medicamente utilizate în cazurile date.

Vitaminele neurotrope denumite mai sus posedă proprietăți unice: în cazul utilizării asociate, efectul lor comun este mult mai mare decât suma efectelor lor utilizate separat. Aceasta înseamnă că administrarea simultană a celor trei vitamine este mult mai eficientă decât utilizarea lor separată, deci este prezent efectul de potențare, și nu de sumare a acțiunilor.

Tabelul 17.

**Exemple de forme medicamentoase cu conținut  
de vitamine B1; B6; B12**

Denumirea produsului farmaceutic	Forma farmaceutică	Modul de utilizare
<b>Pentru administrare perorală</b>		
<b>Neurobion®</b> Merck KGaA, Germania	Comprimate filmate cu: Tiamină bisulfat (B1) – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 200 mg Cianocobalamină (B12) – 200 µg	Comprimatele sunt administrate pe cale orală, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi, fără a fi mestecate, cu puțină apă, în timpul sau după masă. Durata medie a tratamentului este de 1-1,5 luni. Nu luați medicamentul fără recomandarea medicului (dozele sunt ridicate).
<b>Benavit forte</b>	Comprimate filmate cu: Tiamină clorhidrat – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 200 mg Cianocobalamină (B12) – 2 µg	Comprimatele sunt administrate peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi, fără a fi mestecate, cu puțină apă, în timpul sau după masă. Durata medie a tratamentului este de 1-1,5 luni. Nu luați medicamentul fără recomandarea medicului (dozele sunt ridicate).
<b>Benfolipen®</b> Rusia	Comprimate filmate cu: Benfotiamină – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 100 mg Cianocobalamină (B12) – 2 µg	Comprimatele sunt administrate peroral, câte 1 comprimat de 3 ori pe zi, fără a fi mestecate, cu puțină apă, în timpul sau după masă. Durata medie a tratamentului este de 1-1,5 luni. Nu luați medicamentul fără recomandarea medicului (dozele sunt ridicate).
<b>Milgamma® compositum</b> Merck KGaA, Germania	Comprimate filmate cu: Benfotiamină – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 100 mg	Comprimatele sunt administrate pe cale orală, câte 1 comprimat de 1-3 ori pe zi, fără a fi mestecate, cu mult lichid, în timpul sau după masă. Durata tratamentului de 3 comprimate pe zi maximum 4 săptămâni, apoi se trece la 1 comprimat pe zi (profilaxia complicațiilor neurologice ale vit. B6).
<b>Pentru administrare parenterală</b>		
<b>Neurobion®</b> Merck KGaA, Germania	Soluție pentru administrare intramusculară în fiole de 3 ml: Tiamină clorhidrat (B1) – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 100 mg Cianocobalamină (B12) – 1 mg	A se administra intramuscular profund, câte 3 ml 1 dată pe zi până la ameliorarea simptomelor acute (5-8 zile). După ameliorarea simptomelor sau în cazuri de severitate moderată a bolii, se poate de prelungit tratamentul câte 3 ml 1-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni sau se trece la administrarea peroral a comprimatelor cu aceleași substanțe active.

<b>Combilipen® NEO</b>	Soluție pentru administrare intramusculară în fiole de 1 ml: Tiamină clorhidrat (B1) – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 100 mg Cianocobalamină (B12) – 1 mg	A se administra intramuscular profund, câte 1-2 ml 1 dată pe zi până la ameliorarea simptomelor acute (5-8 zile). După ameliorarea simptomelor sau în cazuri de severitate moderată a bolii, se poate de prelungit tratamentul câte 2 ml 1-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni sau se trece la administrarea peroral a comprimatelor cu aceleași substanțe active.
<b>Milgamma® Merck KGaA, Germania</b>	Soluție pentru administrare intramusculară în fiole de 2 ml: Tiamină clorhidrat (B1) – 100 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 100 mg Cianocobalamină (B12) – 1 mg Lidocaină clorhidrat – 20 mg	A se administra intramuscular profund câte 2 ml 1 dată pe zi până la ameliorarea simptomelor acute (5-8 zile). După ameliorarea simptomelor sau în cazuri de severitate moderată a bolii se poate de prelungit tratamentul câte 2 ml 1-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni sau se trece la administrarea comprimatelor Milgamma compozitum. Nu luați medicamentul fără recomandarea medicului (conține lidocaină).
<b>Benavit</b>	Soluție pentru administrare intramusculară în fiole de 2 ml: Tiamină clorhidrat (B1) – 50 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 50 mg Cianocobalamină (B12) – 5 mg Lidocaină clorhidrat – 20 mg	A se administra intramuscular profund câte 2 ml 1 dată pe zi până la ameliorarea simptomelor acute (5-8 zile). După ameliorarea simptomelor sau în cazuri de severitate moderată a bolii, se poate de prelungit tratamentul câte 2 ml 1-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni sau se trece la administrarea comprimatelor cu aceleași substanțe active. Nu luați medicamentul fără recomandarea medicului (conține lidocaină).
<b>Benevron B</b>	Soluție pentru administrare intramusculară în fiole de 4 ml: Tiamină clorhidrat (B1) – 250 mg Riboflavină (B2) – 4 mg Piridoxină clorhidrat (B6) – 250 mg Cianocobalamină (B12) – 1,5 mg	A se administra intramuscular profund câte 4 ml o dată în zi. După ameliorarea simptomelor sau în cazuri de severitate moderată a bolii, se poate de prelungit tratamentul câte 4 ml la 2-3 zile.

Prezentarea complexului vitaminelor B în forme farmaceutice pentru administrare enterală și parenterală este argumentată prin faptul că în sindroamele acute, pentru accelerarea efectelor terapeutice, compozițiile date se recomandă să fie administrate parenteral, iar după ameliorarea situației tratamentul să fie prelungit până la 1-1,5 luni cu forme farmaceutice perorale.

**Important!** Nu luați complexul vitaminelor B fără recomandarea medicului și mai mult de durata recomandată, deoarece dozele acestor compoziții sunt ridicate, fiind destinate ca medicamente cu scop terapeutic, și nu ca vitamine pentru suplینirea deficiențelor. Utilizarea prelungită (mai mult de 6-12 luni) de vitamina B6 în doză de 50 mg/zi se poate complica cu apariția neuropatiei senzoriale periferice. De aceea, în cazul terapiei prelungite, se recomandă monitorizarea regulată a stării pacientului.

**Indicații.** Compozițiile date sunt utilizate ca agenți patogenetici și simptomatoci în terapia complexă a următoarelor boli și sindroame ale sistemului nervos:

- nevralgie;
- nevralgie trigeminală;
- neurită;
- pareza nervului facial;
- neurită retrobulbară;
- nevralgie intercostală (inclusiv herpes zoster);
- plexopatie;
- neuropatie (posttraumatică, postinfecțioasă etc.);
- polineuropatie (inclusiv diabetică, alcoolică);
- crampe musculare nocturne, în special la persoanele cu vârste mai mari;
- manifestări neurologice ale osteochondrozei coloanei vertebrale: radiculopatie, ischialgie lombară;
- diverse tipuri de polineuropatii (în primul rând alcoolice și diabetice);
- sindroame de tunel (sindromul de tunel carpian, canalul tarsal și altele);
- mielopatie;
- scleroză multiplă;
- neurită periferică asociată cu pelagra sau neurită în perioada sarcinii (dacă este asociată cu vărsături severe).

**Efecte adverse.** Efectele adverse a compozițiilor date sunt dependente de formele farmaceutice (comprimate sau soluții injectabile) și de componența substanțelor active. Cel mai bine tolerate sunt formele farmaceutice tabletate. Reacțiile adverse sunt foarte rare și se manifestă prin reacții de hipersensibilitate, transpirație, tahicardie, prurit și urticarie. Ca și pentru orice medicament administrat pe cale orală, pot fi tulburări din partea sistemului digestiv sub formă de grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale.

Toate acestea sunt niște reacții tranzitorii, care dispar odată cu încetarea administrării compozițiilor în cauză.

În cazul administrării parenterale a preparatelor fără conținut de lidocaină, foarte rar pot fi reacții de hipersensibilitate, transpirații, tahicardii, reacții alergice cutanate (prurit, urticarie), angioedem, șoc anafilactic. Sunt posibile dereglări dispeptice (greturi, vărsături, diaree, dureri abdominale), dureri în regiunea administrării. Compozițiile cu conținut de lidocaină pot prezenta efecte adverse specifice lidocainei, și anume efectul aritmogen, dereglări neurologice (vertij, confuzii, convulsii), reacții alergice imediate (angioedem, șoc anafilactic etc.).

**Contraindicații:** perioada sarcinii și a alăptării; vârsta sub 18 ani; insuficiență cardiacă decompensată; sensibilitate individuală crescută la componentele medicamentului.

**Interacțiuni.** Tiamina este inactivată de fluorouracil. Diureticele de ansă (inclusiv furosemidul) pot bloca reabsorbția tubulară și pot spori excreția de tiamină în cazul utilizărilor îndelungate, ceea ce duce la o scădere a conținutului de tiamină în sânge.

Utilizarea simultană a antagoniștilor piridoxinei (inclusiv izoniazida, hidralazina, penicilamina sau cicloserina) poate crește necesitatea de piridoxină. În cazul utilizării asociate cu levodopa, piridoxina poate reduce efectul antiparkinsonian al levodopei.

Cianocobalamina este incompatibilă cu acidul ascorbic, sărurile metalelor grele etc.

Odată cu utilizarea parenterală a lidocainei în cazul asocierii de norepinefrină și/sau epinefrină, este posibilă o creștere a efectelor secundare asupra inimii. Se observă, de asemenea, interacțiunea cu sulfonamidele.

**Particularități de utilizare.** În cazul administrării perorale a compozițiilor date, în loc de tiamină (B1), se mai utilizează și forma ei liposolubilă – benfotiamina. Benfotiamina este rezistentă la enzimele gastrointestinale și, având o liposolubilitate înaltă, permite realizarea unor concentrații plasmatice mai mari de tiamină. Din aceste considerente, administrarea compozițiilor cu benfotiamină este preferabilă. De asemenea, este important de accentuat că acestea nu pot fi luate în mod independent și necontrolat, crezând că ele sunt doar vitamine. Da, acestea sunt vitamine, dar în doze terapeutice mari, așa că doar un medic ar trebui să le prescrie.

Unele compoziții destinate administrării parenterale mai conțin și lidocaină, care este un anestezic local și un antiaritmie. Această asociere este destinată creșterii efectului analgezic al vitaminelor, precum și înlăturării durerilor în locul injectării. O particularitate a compozițiilor cu conținut de lidocaină constă în faptul că la prescrierea lor trebuie să se ia în considerare efectele adverse și contraindicațiile lidocainei (efect aritmogen, dereglări

neurologice, reacții alergice imediate, șoc anafilactic etc.). În genere, este recomandat ca tratamentul parenteral cu compoziția dată să fie utilizat numai atunci când este esențial și atunci când este administrată, ar trebui să fie disponibile medicamente pentru tratarea anafilaxiei.

Riboflavina (B2) din componența unor medicamente, pe lângă proprietățile sale specifice, contribuie la intensificarea transformării piridoxinei (B6) în forma ei activă.

Un avantaj al formelor farmaceutice pentru uz parenteral rezidă în faptul că este soluționată problema interacțiunii vitaminelor, elaborarea acestor forme a permis compatibilitatea lor într-o singură fiolă și administrarea cu o seringă.

### 3.2. VITAMINELE EFICIENTE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL OSTEOARTRITELOR

Osteoartrita este o boală cronică degenerativă a articulațiilor, care este caracteristică pentru majoritatea persoanelor în vârstă. Apariția ei la această etapă a vieții este clară, deoarece este în progresie dezechilibrul metabolic, iar unul din factorii provocatori al acestui dezechilibru este factorul nutrițional, în special carența anumitor vitamine.

În ultimii ani, în sursele științifice de tipul PubMed, Scopus și Google Scholar sunt publicate tot mai multe articole referitoare la rolul vitaminelor în aspectele patologice și terapeutice ale osteoartritei.

Au fost identificate diverse deficiențe de vitamine la subiecții cu osteoartrite, dar accentul a fost pus numai pe unele din ele, și anume pe cele care, din punct de vedere patofiziologic, sunt cele mai implicate în procesele metabolice la nivel de cartilaj articular.

Un studiu a descoperit că șansele de a avea osteoartrită la șold au fost de 1,9 ori mai mici la subiecții cu un aport mai mare de vitamina C, iar un alt studiu a raportat că 24% dintre pacienții cu osteoartrită avansată aveau deficiență de vitamina D. Un alt studiu a prezentat că aportul regulat de vitamina D în doze de 400 UI cel puțin în fiecare săptămână, pe o perioadă de 4 ani, a fost asociat cu o progresie mai mică a degenerării cartilajului articular, a meniscului articular și a măduvei osoase. Astfel, înțelegerea impactului deficienței de vitamine asupra sănătății articulațiilor, în special a genunchiului, precum și a valorii suplimentelor vitaminice pentru prevenirea sau tratarea osteoartritelor este de interes științific și clinic semnificativ.

Comparativ cu radiculitele și lombalgiile, în tratamentul complex al căroră sunt recomandate vitaminele grupei B, în tratamentul osteoartritelor

sunt recomandate unele vitamine din grupa celor liposolubile, și anume D, E, K, și un aport suplimentar de vitamina C.

### **Particularitățile vitaminelor chondroprotectoare**

**Vitamina D** poate fi considerată atât o vitamină, cât și un hormon. În ceea ce privește asigurarea cu vitamina D a omului, există două surse principale:

1) forma endogenă, obținută în urma proceselor fotochimice la nivelul pielii – vitamina D3 (**colecalfiferol**); **NB: Este unica vitamină obținută de organismul nostru prin acest mecanism, ceea ce îi oferă unele proprietăți specifice deosebite și, probabil, o necesitate suplimentară.**

2) forma derivată din plante – vitamina D2 (**ergocalciferol**).

Ambele vitamine de asemenea pot fi obținute în organism din alimente.

D3 și D2 sunt inactive și necesită hidroxilare pentru a deveni biologic active. Vitamina D funcționează ca un hormon pe receptorii proprii pentru a regla metabolismul și homeostaza calciului în opoziție cu hormonul paratiroidian.

Există mai multe suplimente diferite de vitamina D, care sunt administrate pentru a trata sau a preveni anumite deficiențe sau pentru a îndeplini cerințele zilnice de consum de vitamina D. Din punct de vedere structural, ergocalciferolul (D2) diferă de colecalfiferol (D3) prin faptul că deține o legătură dublă între C22 și C23 și are o grupare metil suplimentară la C24. Aceste modificări reduc afinitatea ergocalciferolului pentru proteina de legare, ceea ce duce la un clearance mai rapid, limitează activarea acestuia și alterează catabolismul. Ca rezultat, ergocalciferolul, farmacologic, este mai puțin puternic decât colecalfiferolul, ceea ce face ca vitamina D3 să fie agentul preferat pentru uz medical.

**Farmacodinamia.** Sinteza celor doi metaboliți biologic activi ai vitaminei D are loc în două etape. Prima hidroxilare a vitaminei D3 sau D2 are loc în ficat, pentru a produce 25-hidroxicolecalciferol [ $25(\text{OH})\text{D}_3$  – calcidiol] și, respectiv, 25-hidroxi-ergocalciferol, în timp ce a doua hidroxilare se produce la nivelul rinichilor, pentru a forma metabolitul 1,25-dihidroxicolecalciferol [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – calcitriol] și 1,25-dihidroxi-ergocalciferol. Acești metaboliți ai vitaminei D, în final, se leagă de receptorii endogeni ai vitaminei D (VDR), ceea ce duce la o varietate de roluri de reglare, inclusiv menținerea echilibrului de calciu, reglarea hormonului paratiroidian, promovarea reabsorbției renale a calciului, creșterea absorbției intestinale a calciului și fosforului și mobilizarea fosforului și calciului din oase în plasmă, pentru a menține niveluri echilibrate ale fiecăruia la nivel de oase și plasmă.

Alte efecte cunoscute ale vitaminei D sunt formarea de osteoblaști, dezvoltarea fătului, inducerea funcției pancreatice, inducerea funcției neu-

ronale, îmbunătățirea funcției imunitare, creșterea și diferențierea celulară. În țesutul muscular, deficiența de vitamina D scade absorbția de calciu în reticulul sarcoplasmic, ceea ce se manifestă prin slăbiciune musculară, fiind cel mai frapant simptom al deficitului de vitamina D.

În plus, se crede că atunci când metaboliții se leagă de receptorii nucleari (VDR) ai vitaminei D, acest complex legat însuși se leagă de receptorul X al acidului retinoic (RXR), pentru a genera un complex heterodimeric care, prin urmare, se leagă de secvențe nucleotidice specifice ale ADN, numite elemente de răspuns la vitamina D. Când sunt legați, diferiți factori de transcripție se atașează de acest complex, ceea ce duce la reglarea în sus sau în jos a activității genei asociate. Se crede că pot exista de la 200 până la 2000 de gene care posedă elemente de răspuns la vitamina D sau care sunt influențate indirect pentru a controla o multitudine de gene de-a lungul genomului.

Vitamina D + (VDR) reglementează expresia următoarelor gene:

- genele pentru canalul ionic TRPV6 (asigură absorbția calciului în intestine);
- CALB1 (calbindină; asigură transportul de calciu în fluxul sanguin);
- BGLAP (osteocalcin; asigură mineralizarea osoasă și homeostazia calciului);
- SPP1 (osteopontin; reglează migrația osteoclastelor);
- REN (renină; asigură reglarea tensiunii arteriale, fiind un element-cheie în reglarea SRAA);
- FGF23 și FGFR23 (factorul de creștere a fibroblastului 23; reglează nivelul de calciu, în special al fosfatului de calciu, și procese de divizare a celulelor fibroblaste);
- TGFB1 (transformarea factorului de creștere beta-1, reglează procesele de diviziune celulară și diferențiere a osteocitelor, condrocitelor, fibroblastelor și keratinocitelor);
- LRP2 (proteina 2 legată de receptorul LDL; mediază endocitoza LDL);
- INSR (receptor de insulină; oferă efecte de insulină asupra oricărui tip de celulă).

Ca rezultat, vitamina D, pe lângă efectele sale specifice, mai are acțiuni cardioprotectoare (suplimentarea cu vitamina D scade riscul infarctului miocardic și al ictusului cerebral, ameliorează tensiunea arterială, ameliorează nivelul glucozei și modulează secreția insulinei etc.).

#### **Efectele condroprotectoare ale vitaminei D:**

- 25-hidroxicolecalciferolul activează sinteza glicozaminoglicanilor, inhibă activitatea metaloproteinazelor și diminuează apoptoza datorită transferului ionilor de calciu, activării fosfolipazei D și producției crescute de acid lisofosfatidic;

- metabolitul activ al vitaminei D scade intensitatea proceselor inflamatorii în articulații la pacienții cu osteoartrite și nivel scăzut de vitamina D;

- 25-hidroxicolecalciferolul are acțiuni osteoprotectoare asupra regiunii subcondrale (activ implicată în dezvoltarea osteoartritelor), activează diferențierea osteocitelor și activitatea funcțională a osteoblastelor, inhibă angiogeneza, crește expresia osteocalcinei și previne resorbția osoasă;

- previne dezvoltarea osteofitelor și a gonartrozei;
- ameliorează imunitatea tisulară și humorală.
- ameliorează durerile articulare la adulți cu statut de vitamina D mic (< 50 nmol/L);

- ameliorează funcțiile mușchilor regionali prin inhibarea, de către metabolitul activ al vitaminei D, a citokinelor proinflamatorii (IL-1, IL-6, factorul de necroză tumorală  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ]) în macrofagele tisulare, ca rezultat este ameliorată funcția articulară.

**Farmacocinetica.** Vitamina D3 și D2 sunt ușor absorbite din intestinul subțire. Soluțiile apoase de vitamina D3 sunt mai bine absorbite decât soluțiile uleioase. Unele studii sugerează că vitamina D3 prezintă o legare de proteinele plasmatiche la 50-80%, în timp ce altele afirmă că legarea vitaminei D2 este mare de 99,8%. Anumite studii sugerează că timpul de înjumătățire al 1,25-dihidroxicolecalciferolului poate fi de aproximativ 15 ore, iar timpul de înjumătățire al 25-dihidroxicolecalciferolului pare să fie de aproximativ 15 zile. Cu toate acestea, orice administrare particulară de vitamina D poate avea rezultate diferite referitoare la timpul de înjumătățire. În general, s-a demonstrat că timpul de înjumătățire al metabolitului vitaminei D2 ar fi mai scurt decât timpul de înjumătățire al celui din vitamina D3, acesta fiind afectat de concentrațiile de legare de proteine și de genotipul unor indivizi. Principala cale de excreție a vitaminei D este prin bilă cu conținutul intestinal.

**Indicații.** Vitamina D3 este recomandată în tratamentul osteoartritelor în stadiile precoce, indiferent de etiologia lor. Dar se recomandă de efectuat o analiză a conținutului de vitamina D în organism, deoarece eficacitatea preparatelor va fi mai exprimată la pacienții cu osteoartrită și conținut de vitamină D mic (< 50 nmol/L).

Există o perioadă de 10 până la 24 de ore între administrarea vitaminei D și inițierea acțiunii sale în organism, acest interval de timp este datorat necesității sintezei metaboliților activi ai vitaminei D în ficat și apoi în rinichi. Hormonul paratiroidian, de asemenea, este responsabil pentru reglarea unui astfel de metabolism la nivelul rinichilor.

Tabelul 18.

## Exemple de forme medicamentoase cu conținut de vitamina D3

Denumirea produsului farmaceutic	Forma farmaceutică	Modul de utilizare
<b>Pentru administrare perorală</b>		
Aquadetrim® Medana Pharma Polonia	Picături apoase pentru uz intern, 1 ml/15000 UI, flacoane de 10 ml	Se administrează peroral câte 1-4 picături într-o linguriță cu lichid. O picătură conține 500 UI de colecalciferol nativ. Doza optimă propusă în tratamentul complex al osteoartritelor este de 2000 UI (4 picături) pe zi. Durata tratamentului recomandat este de 6-12 luni, nu mai mult.
Aquadetrim® Medana Pharma Polonia	Comprimate solubile, 0,005 (500 UI)	Pentru a menține activitatea adecvată a vitaminei D3, se administrează peroral, fiind dizolvate în prealabil în 100 ml apă, câte 4 comprimate a câte 500 UI. Durata tratamentului recomandat este de 6-12 luni, nu mai mult.
Vitamin D3® Rusia	Soluție uleioasă pentru administrare perorală, 200 000 UI/ml, flacoane de 10-50 ml	Se administrează peroral câte 2-8 picături într-o lingură cu lapte sau alt lichid. O picătură conține 625 UI de colecalciferol nativ. Durata tratamentului recomandat este de 6-12 luni, nu mai mult.
Detrimax® Vitamin D3 SUA	Comprimate filmate 0,23 (1000 UI)	Peroral. Se recomandă câte 1-2 drajeuri pe zi. Durata tratamentului recomandat este de 6-12 luni, nu mai mult.
Dibase® Abiogen Farma Italia	Soluție uleioasă injectabilă în fiole 1 ml a câte 100000 UI de vit. D3	Se recomandă în osteomalacie și osteoporoză moderată: câte 200000 UI injectabil intramuscular, la fiecare 15 zile, timp de 3 luni.

**Efecte adverse.** De obicei, dozele terapeutice de vitamină D3 sunt bine tolerate, în literatura de specialitate sunt descrise cazuri rare de hipersensibilitate a indivizilor la componentele preparatelor. Dar fiind că D3 este o vitamină liposolubilă, mai des sunt descrise posibilele manifestări de supradozare cu această vitamină.

### **Simptomele hipervitaminozei vitaminei D3**

**Manifestări precoce** (cauzate de hipercalcemie) – constipație sau diaree, uscăciune în cavitatea bucală (xerostomie), cefalee, sete, polakiurie, nicturie, poliurie, anorexie, gust metalic în gură, greață, vărsături, oboseală neobișnuită, slăbiciune generală, adinamie, hipercalcemie, hiper calciurie, deshidratare.

**Manifestări tardive** – dureri osoase, tulburări în analizele de urină (aparitia în urină a cilindrilor hialinici, proteinuriei, leucocituriei). Creșterea tensiunii arteriale, mâncărimi ale pielii (prurit), fotosensibilitatea ochilor, hiperemie conjunctivală, aritmie, somnolență, mialgie, greață, vărsături, pancreatită, gastralgie. Scădere în greutate, mai rar – psihoză (modificări mentale) și modificări de dispoziție.

**Simptomele intoxicației cronice cu vitamina D3** (administrată timp de câteva săptămâni sau luni: adulți – în doze de 20000-60000 UI/zi, copii – 2000-4000 UI/zi). Simptomele de bază sunt calcinoza țesuturilor moi, rinichilor, plămânilor, vaselor sangvine, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și renală cronică (aceste efecte apar cel mai des când hiperfosfemia este atașată de hipercalcemie), tulburări de creștere la copii (utilizarea pe termen lung a dozei de 1800 UI/zi).

**Tratamentul hipervitaminozei D3:** încetarea administrării preparatului, respectarea unei diete sărace în calciu, aport de cantități mari de lichid, administrarea de glucocorticoizi, în cazuri grave, administrarea intravenoasă a soluției de clorură de sodiu 0,9%, furosemid, electroliți, calcitonină, hemodializă. Antidot specific nu este cunoscut.

**Interacțiunii medicamentoase.** Riscul de hipercalcemie este crescut în cazul asocierii vitaminei D cu diuretice tiazidice. În hipervitaminoza D3, este posibilă o creștere a acțiunii glicozidelor cardiace și o creștere a riscului de aritmie din cauza dezvoltării hipercalcemiei (se recomandă monitorizarea concentrației calciului în sânge, a electrocardiogramelor, precum și ajustarea dozei de glicozid cardiac).

Sub influența barbituricelor (inclusiv a fenobarbitalului), a fenitoinii și altor inductori hepatici, necesitatea de colecalciferol poate crește semnificativ (crește rata metabolică).

Terapia de lungă durată cu utilizare simultană de antiacide care conțin aluminiu și magneziu crește concentrația lor în sânge și riscul de intoxicație (în special în prezența unei insuficiențe renale cronice). Calcitonina, bisfosfonații și glucocorticoizii reduc efectul medicamentului. Colestiramina, colestipolul și uleiurile minerale reduc absorbția vitaminelor solubile în grăsimi în tractul digestiv și necesită o creștere a dozei lor.

Vitamina D3 crește absorbția medicamentelor care conțin fosfor și riscul de hiperfosfatemie.

În asociere cu fluorură de sodiu, intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 2 ore; iar cu formele orale de heterociclină, de cel puțin 3 ore. Utilizarea simultană a vitaminei D3 cu alți analogi ai ei crește riscul dezvoltării hipervitaminozei. Utilizarea concomitentă de benzodiazepine crește riscul de hipercalcemie.

Izoniazida și rifamicina pot reduce efectul medicamentului din cauza creșterii vitezei de biotransformare. Vitamina D nu interacționează cu alimentele.

**Particularități.** În timpul tratamentului, este obligatorie monitorizarea conținutului de calciu din sânge și urină atunci când vitamina D este combinată cu diuretice tiazidice.

Utilizarea prelungită în doze mari duce la hipervitaminoză cronică de D3. Trebuie avut în vedere și faptul că sensibilitatea la vitamina D la diferiți pacienți este individuală, iar la unii pacienți, chiar și dozele terapeutice pot provoca hipervitaminoză.

Pentru a preveni supradozajul, în unele cazuri se recomandă monitorizarea concentrației de calciu în sânge. Concentrația de calciu în sânge trebuie verificată după 4-6 săptămâni de tratament, apoi la fiecare 3 luni; la necesitate, doza de vitamină D3 trebuie ajustată în conformitate cu conținutul normal de calciu din sânge.

La bătrâni, necesitatea de vitamina D3 poate crește din cauza scăderii absorbției, a scăderii capacității pielii de a sintetiza provitamina D3, a reducerii timpului de insolare, a creșterii incidenței insuficienței renale.

Există două forme solubile de vitamina D pe piața farmaceutică – în apă și în ulei. O discuție activă despre beneficiile unei sau altei forme a vitaminei D s-a desfășurat până în curând din punctul de vedere al siguranței și al biodisponibilității. S-au exprimat opinii cu privire la frecvența potențial ridicată a reacțiilor alergice din cauza prezenței stabilizatorilor și a biodisponibilității scăzute a soluțiilor apoase. Studiile experimentale *in vivo* au arătat că soluțiile apoase de colecalciferol, sub influența acizilor biliari și a grăsimilor alimentare, suferă de o micelare naturală în intestin cu formarea unui strat de suprafață de fosfolipide, ceea ce asigură absorbția cu succes a medicamentului. Respectiv, din punctul de vedere al asimilării, cea mai eficientă este soluția apoasă de vitamina D, datorită formării eficiente a micelilor mixte, care conțin lipide și secvențe ai acizilor biliari. Unele studii au arătat că efectul lipazelor digestive din intestinul subțire poate inactiva parțial soluția uleioasă de colecalciferol. În plus, o soluție uleioasă poate interfera cu legarea vitaminei D de proteinele din peretele intestinal, limitând absorbția. Acest lucru ne permite să concluzionăm că beneficiile soluției apoase de vitamina D sunt datorate biodisponibilității mai mari. Numeroase studii au arătat siguranța colecalciferolului, indiferent de forma medicamentului.

În Federația Rusă, pentru a obține doza optimă de vitamina D în tratamentul pacienților cu OA, este recomandată administrarea zilnică a 2000 UI de medicament, în timp ce durata tratamentului trebuie să fie mai mare de 12 luni, ceea ce permite efecte osteometabolice suplimentare și condroprotectoare.

**Vitamina E** este un termen folosit pentru a descrie opt tocoferoli și tocotrienoli solubili în grăsimi, **alfa-tocoferolul** fiind cel mai activ biologic. Ea acționează ca un antioxidant, protejând membranele celulare de deteriorarea oxidativă. Efectele sale antioxidante sunt cercetate în prezent, pentru a fi utilizate în tratamentul bolilor cardiovasculare (previne permeabilitatea crescută și fragilitatea capilarelor), al diabetului zaharat și comorbidităților asociate, al bolilor de ochi, al bolilor inflamatorii (inclusiv afecțiuni ale pielii), al bolilor neurologice și al leziunilor undelor iradiante.

**Farmacodinamia.** Unul dintre mecanismele efectului antioxidant al vitaminei E este datorat diminuării peroxidării lipidelor. De asemenea, vitamina E reacționează cu radicalii lipidici instabili, producând lipide stabile și un radical de vitamina E. Radicalul de vitamina E este redus apoi la vitamina E stabilă prin reacțiile cu ascorbatul sau glutationul.

Studii de specialitate relatează despre eficiența vitaminei E în tratamentul leziunilor de cartilaj articular osteoartritic, bazându-se pe efectele ei antioxidante și antiinflamatoare. Acțiunea chondroprotectoare a vitaminei E, este bazată pe proprietățile ei atât antioxidante, cât și antiapoptotice prin diminuarea acțiunii distructive a factorilor nocivi ai peroxidării, și anume a radicalilor liberi, care sunt dăunători pentru cartilajul articular, oase, mușchi și celulele înrudite. Administrarea concomitentă a medicamentelor convenționale ale alfa-tocoferolului (vitamina E) s-ar putea dovedi că oferă o acțiune extrem de eficientă în abordarea practică și strategică pentru compensarea numeroaselor procese patologice legate de osteoartrită. Vitamina E poate îmbunătăți, de asemenea, starea articulațiilor în mod indirect, ca urmare a efectului său asupra oaselor și a mușchilor (favorizarea recuperării musculare după exerciții fizice), precum și direct, prin îmbunătățirea creșterii condrocitelor și prevenirea degenerării cartilajelor. O altă acțiune indirectă este protejarea de radicalii oxidării lipidice a tuturor medicamentelor utilizate în asociere.

#### **Efectele condroprotectoare ale vitaminei E:**

- limitarea radicalilor liberi și a factorilor catabolici proinflamatori;
- reglarea expresiei enzimelor antioxidante;
- reducerea deteriorării oxidative a cartilajului articular;
- ameliorarea funcțiilor regiunii osoase subcondrale;

- ameliorarea funcțiilor condrocitelor;
- prezența acțiunii antiapoptotice (diminuarea proceselor de îmbătrânire celulară);
- stabilizarea articulară prin ameliorarea funcționării mușchilor regionali;
- reducerea inflamației articulare;
- diminuarea durerii articulare.

**Farmacocinetica.** Vitamina E este absorbită în intestinul subțire în proporție de 10-50%. Absorbția vitaminei E depinde de absorbția grăsimilor în care este dizolvată, din aceste considerente este necesară prezența acizilor biliari. În procesul de absorbție, formează un complex cu lipoproteinele (purători intracelulari de tocoferol). La nivel plasmatic, se leagă de lipoproteinele alfa1 și beta și, parțial, de albumine. Concentrația maximă plasmatică este atinsă după 4 ore. Se depune în glandele suprarenale, glanda pituitară, testicule, țesutul adipos și muscular, globulele roșii și ficat. Alfa-tocopherolul este supus oxidării beta și unui proces mediat de citocromul P450s. Aceste procese convertesc alfa-tocopherolul în alfa-CEHC [2,5,7,8-tetrametil-2-(2'-carboxietil)-6-hidroxicroman], cu toate acestea, procesul complet nu este cunoscut. Alfa-tocopherolul este excretat în bilă (90%), precum și în urină (6%) în principal ca metabolit de carboximetil-hidrochrom (CEHC).

**Indicații.** În calitate de condroprotector, vitamina E este indicată la modificările degenerative și proliferative ale articulațiilor și ligamentelor coloanei vertebrale și articulațiilor mari.

Indicații altele decât pentru afecțiunile articulare: activitate fizică intensă; vârstă înaintată; diverse afecțiuni ale aparatului muscular și ligamentar; neurastenii cu suprasolicitare, sindrom astenic; distrofie musculară primară, miopatie secundară posttraumatică, postinfecțioasă; profilaxia influenței factorilor de mediu nocivi asupra organismului.

Indicații specifice persoanelor în vârstă: administrarea de vitamina E împreună cu medicamentele anti-Alzheimer ar putea încetini agravarea pierderii de memorie. Persoanele care obțin o cantitate mai mare de vitamina E prin dieta lor ar putea avea un risc mai mic de dezvoltare a bolii Parkinson. De asemenea, vitamina E este recomandată la persoanele vârstnice care practică activitatea fizică moderată. Vitamina E, luată împreună cu tratamentul standard al artritei reumatoide, contribuie la reducerea durerilor. Această listă de indicații specifice persoanelor în vârstă poate fi continuată la infinit (dereglări oftalmologice, cardiovasculare, cerebrale, hepato-biliare, cutanate etc.). Deci, suplimentarea cu vitamina E la persoanele în vârstă este o necesitate stringentă.

Tabelul 19.

## Exemple de forme medicamentoase cu conținut de vitamina E

Denumirea produsului farmaceutic	Forma farmaceutică	Modul de utilizare
Vitamina E® Belarus	Capsule a câte 100 mg (200 mg) (400 mg) de tocoferol acetat	Se administrează peroral câte 100-300 mg/zi, doza poate fi ajustată până la 1000 mg/zi. Capsulele se înghit întregi, cu un pahar cu apă. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În cazul administrării de doze mari timp îndelungat, crește riscul apariției reacțiilor adverse.
Acetat de alfa-tocoferol (vitamina E), soluție injectabilă uleioasă® Rusia	Soluție uleioasă injectabilă 5% (10%) de tocoferol acetat	În afecțiunile neuromusculare asociate osteoartritelor se administrează intramuscular profund câte 50 (100) mg o dată în zi timp de 1-2 luni. La necesitate, cura de tratament poate fi repetată peste 2-3 luni.

**Efecte adverse.** În cazul administrării vitaminei E pot fi reacții alergice. Dozele zilnice mari de vitamina E (400-800 mg) pot să determine tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, greață, diaree), dureri de cap, tulburări de vedere, amețeli, hipertensiune arterială. De asemenea, au fost raportate oboseală și slăbiciune musculară. Tratamentul prelungit cu doze mari (> 800 mg/zi) poate crește riscul de apariție a hemoragiei, în special la pacienții cu hipotrombinemie datorată deficitului de vitamina K.

De asemenea, în cazul tratamentului prelungit cu doze mari au mai fost semnalate tulburări ale metabolismului hormonilor tiroidieni, creșterea concentrației plasmatice a creatinkinazei, colesterolului, trigliceridelor, estrogenilor și androgenilor, tulburări sexuale (la bărbați – azoospermie sau oligospermie; la femei – involuția ovarelor, perturbări ale ciclului menstrual), precum și creșterea riscului de apariție a tromboflebitelor sau tromboembolismului la pacienții cu risc. În cazul administrării intramusculare – durere, infiltrate în locul injectării.

**Contraindicații.** Hipersensibilitate, cardiocleroză, infarct miocardic. Trebuie să se utilizeze cu precauție la pacienții cu un risc crescut de tromboembolism.

**Interacțiuni.** Vitamina E potențează efectul glucocorticoizilor și al AINS, al glicozidelor cardiace, reduce toxicitatea acestora, precum și a vitaminelor A și D. În cazul utilizării asociate este posibilă o creștere a efectului warfarinei și al dicumarolului. În asociere cu ciclosporină, absorbția ciclo-

porinei crește. Preparatele orale de fier care conțin fier în doză mare pot să crească necesarul de vitamina E. Sulfatul feros scade efectul vitaminei E și, de aceea, este necesar un interval de câteva ore între administrarea celor două medicamente. Tratamentul asociat cu colestiramină, colestipol sau orlistat poate să reducă absorbția vitaminei E.

**Particularități.** Unele soluții injectabile de vitamina E conțin ulei de ricin hidroxietilenat (Cremophor) ca solubilizator. Acesta poate provoca scăderi bruște ale tensiunii arteriale și reacții anafilactoide. Pentru a minimiza aceste riscuri, administrați produsul exclusiv prin injecție intramusculară profundă. Utilizarea soluțiilor injectabile de vitamina E în același moment cu vitamina K scade eficacitatea ei și este asociată cu un risc crescut de hemoragii. Soluțiile injectabile de vitamina E nu se recomandă a fi utilizate în aceeași seringă cu alte medicamente. Nu se recomandă asocierea preparatelor polivitaminice cu conținut de vitamina E cu monopreparate cu conținut de aceeași vitamină (risc crescut de supradozaj).

**Vitamina C** (acid ascorbic) este un compus din șase molecule de carbon legate de glucoză. Acidul ascorbic este un nutrient esențial în rația alimentară și este necesar pentru menținerea structurilor țesutului conjunctiv și oaselor. Forma sa biologic activă funcționează ca agent reducător și coenzimă în mai multe căi metabolice.

Este un antioxidant și un cofactor important pentru numeroase reacții biochimice, în special pentru cele din sinteza normală și asamblarea collagenului, agrecanului și proteoglicanilor cartilajinoși, care sunt constituenții principali ai cartilajului articular.

Contribuie la formarea collagenului în țesutul fibros, dinți, oase, țesutul conjunctiv, piele și capilare.

**Farmacodinamia.** Acțiunea principală a acidului ascorbic constă în formarea posttranslațională a 4-hidroxi-prolinei în secvențele -Xaa-Pro-Gly- în structura collagenului și alte proteine. De asemenea, acidul ascorbic este oxidat reversibil în acid deshidroascorbic. Se consideră că aceste forme ale vitaminei sunt importante în reacțiile de oxido-reducere. Vitamina C este implicată în metabolismul tirozinei, conversia acidului folic în acid folinic, metabolismul carbohidraților, sinteza lipidelor și a proteinelor, metabolismul fierului, rezistența la infecții și respirația celulară.

În ceea ce privește modul în care vitamina C poate reduce durerea osteoartritică, s-a constatat că ea contribuie la scăderea proceselor apoptotice, precum și a exprimării citokinelor proinflamatorii și a metaloproteinazelor în matricea cartilajului, chiar și în doze mici. Un alt mecanism este prevenirea leziunilor oxidative și a reacțiilor musculo-scheletice asociate durerii, având totodată o influență esențială în reglarea matricii extracelulare și a

homeostazei. Alte studii au indicat că micronutrienții antioxidanți, inclusiv vitamina C, pot ajuta la reducerea inflamației, un determinant important al durerii, reducând în același timp durerea atribuită modificărilor determinate la nivelul oaselor. Alte direcții de cercetare au confirmat faptul că prezența unor niveluri suficiente de vitamina C stimulează sinteza de colagen la nivel de tendoane și mușchi, îmbunătățind în același timp capacitatea antioxidantă a lichidului sinovial; toate acestea ar putea scădea gradul de durere în cazul osteoartritei existente.

Nu în ultimul rând au fost apreciate efectele benefice ale vitaminei C asupra persoanelor cu osteoartrite și obezitate, osteoartrite și depresie. Unele studii arată că administrarea a 500 g de vitamina C de două ori pe zi în cazul traumatismului piciorului și gleznei nu numai că a contribuit la reducerea dozelor de analgezice, dar a ajutat subiecții să obțină rezultate funcționale mai bune și mai precoce.

Nivelurile necesare de vitamina C pentru favorizarea sau menținerea integrității articulare pot fi afectate de medicamentele antiinflamatoare și analgezice, ceea ce argumentează necesitatea asocierii acestei vitamine cu AINS în tratamentul osteoartritelor.

**Important!** Cercetările date sugerează că efectele predominante ale vitaminei C nu ar trebui ignorate, ci ar trebui apreciate ca un factor potențial important pentru diminuarea durerilor în osteoartrite. Mai mult ca atât, a fost demonstrată acțiunea benefică a vitaminei C asupra corelațiilor simptomatice specifice osteoartritei (oboseală, dureri musculare, instabilitate emoțională, diminuarea rezistenței la stres, obezitate, boli cardiovasculare și diabet).

### **Efectele carenței de vitamina C la nivel de articulații:**

Aport limitat de vitamina C (biodisponibilitate scăzută)



Risc ridicat de lezare a cartilajului articular (stres oxidativ exagerat)



Progresia leziunii țesutului articular și osos



Creșterea conținutului de citokine proinflamatorii + specii reactive de oxigen



Creșterea toxicității cartilajului, a reacțiilor imune + risc de apariție a durerilor



Reducerea cantității de colagen, a masei musculare și a ligamentelor, a mobilității articulare + reducerea rezistenței tendoanelor



Expunerea ciclică a articulației la efectele nocive + îngustarea spațiului articular + malignizarea articulară



Cronicizarea durerilor articulare

**Farmacocinetica.** Acidul ascorbic este absorbit cu ușurință din tractul gastrointestinal (70-90%) și este distribuit pe scară largă în țesuturile corpului. Concentrațiile plasmatice de acid ascorbic cresc pe măsură ce doza ingerată este mărită până la atingerea unui platou de aprox. 90-150 mg zilnic. Depozitele corporale ale acidului ascorbic sunt de aproximativ 1,5 g, deși pot fi mai mari la aporturi de peste 200 mg zilnic.

Acidul ascorbic este oxidat reversibil la nivel hepatic (prin eliminarea hidrogenului din grupul enediol al acidului ascorbic) în acid deshidoascorbic. Cele două forme (acidul ascorbic și acidul deshidoascorbic) care se găsesc în lichidele corporale sunt active fiziologic. Cantități mici de acid ascorbic sunt metabolizate și transformate în compuși inactivi, incluzând acid ascorbic-2-sulfat și acid oxalic, eliminați pe cale renală. Acidul ascorbic care depășește necesitățile organismului este, de asemenea, eliminat rapid sub formă neschimbată în urină; acest lucru apare în general la aporturi de vitamină care depășesc 100 mg pe zi.

Timpul de înjumătățire plasmatică a acidului ascorbic este de 16 zile. Acest lucru este diferit la persoanele care au niveluri în exces de vitamina C, unde timpul de înjumătățire este accelerat până la 3,4 ore.

**Indicații.** Utilizat pentru a trata carența de vitamina C (scorbutul), pentru vindecarea întârziată a plăgilor și a oaselor, pentru acidifierea urinei și, în general, ca antioxidant în majoritatea afecțiunilor pulmonare virotice (inclusiv COVID-19). De asemenea, se administrează în suprasolicitarea fizică, intoxicațiile cronice alcoolice, afecțiunile hepatice, perioadele de reconvalescență în caz de boli cronice. Referitor la afecțiunile articulare, vitamina C este recomandată în tratamentul complex al osteoartritelor și al artritei reumatoide.

Tabelul 20.

## Exemple de preparate cu conținut de vitamina C

Denumirea produsului farmaceutic	Forma farmaceutică	Modul de utilizare
Vitamina C® Rusia	Comprimate a câte 100 mg	Se administrează peroral câte 1 comprimat de 3-5 ori pe zi timp de 10-15 zile.
Vitamina C® Serbia	Comprimate efervescente a câte 250 mg	Un comprimat se dizolvă într-un pahar cu apă (200 ml). Se administrează peroral câte o doză de 3-4 ori pe zi (în doze mici cu o frecvență majorată crește concentrația plasmatică). Durata administrării: 10-15 zile. Cura de tratament poate fi repetată cu intervale de 15-20 zile.

Acid ascorbic® Rusia	Soluție pentru administrare intravenoasă sau intramusculară, fiole de 1-2 ml (50 mg/ml)	Se administrează intravenos sau intramuscular 250 mg/zi, divizate în 2-3 prize.
-------------------------	---	---

**Efecte adverse.** Vitamina C este practic netoxică: doză orală letală probabilă (umană) este de peste 15 g/kg. Însă dozele mari unice de vitamina C pot provoca greață, dureri abdominale și diaree, au fost raportate creșteri ale ALT seric, dar nu leziuni hepatice clinic aparente. În cazul administrării intravenoase rapide pot surveni amețeli, slăbiciune. Efecte adverse foarte rare: hiperprotrombinemie cu risc de trombozare, retenția apei și sodiului, hipopotasemie, intensificarea diurezei cu formarea calculilor de oxalați.

În cazul utilizării îndelungate a unor doze mari (peste 1 g) pot surveni simptome de supradozare – cefalee, excitabilitate ridicată a SNC, insomnie, greață, vărsături, diaree, gastrită hiperacidă, ulceratii ale mucoasei gastrointestinale, inhibarea funcției aparatului insular pancreatic (hiperglicemie, glucozurie), hiperoxalurie, deteriorarea aparatului glomerular al rinichilor, polakiurie moderată (când se administrează o doză mai mare de 600 mg/zi); de asemenea scade permeabilitatea capilară, crește tensiunea arterială, se atesrță hipercoagulare și dezvoltarea microangiopatiilor.

**Contraindicații.** Hipersensibilitate, tromboflebite, tendință de trombozare intravasculară. Cu precauție se administrează în diabetul zaharat, deficiența de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, hemocromatoză, anemie sideroblastică, talasemie, hiperoxalurie, oxaloză, urolitiază.

**Interacțiuni.** Crește concentrația plasmatică a salicilaților, a benzilpenicilinei, a tetraciclinelor și reduce concentrația plasmatică a contraceptivelor orale. Acidul acetilsalicilic, contraceptivele orale, sucurile proaspete și băuturile alcaline reduc absorbția vitaminei C. Reduce efectul anticoagulant al derivaților de cumarină și al heparinei. Îmbunătățește absorbția intestinală a preparatelor de fier. Crește clearance-ul total al alcoolului etilic. Poate afecta eficacitatea disulfiramului în tratamentul alcoolismului cronic. Preparatele de chinolină, clorura de calciu, salicilații, corticosteroizii, în cazul administrării îndelungate, epuizează rezervele de vitamina C.

**Particularități.** În deficiența vitaminei C, în principal sunt afectate structurile colagene, apoi se dezvoltă leziuni în oase și vasele sangvine. Carența de vitamina C este caracterizată prin dureri musculo-scheletice. Dovezi epidemiologice recente au indicat o asociere între statutul de vitamina C sub-optimal și dureri ale coloanei vertebrale, ale regiunii cervicale și lombare. Mai mult, acumularea de dovezi indică faptul că administrarea de vitamina

C poate prezenta proprietăți analgezice în unele afecțiuni clinice. Acțiunea analgezică a vitaminei C a fost prezentată la diferite grupe de pacienți, cum ar pacienți postchirurgicali cu traume ortopedice, pacienți cu dureri de origine virală (herpes Zoster) și bolnavi de cancer (cu precauție, deoarece poate activa procesele de multiplicare a celulelor). Câteva studii clinice recente au arătat că administrarea de vitamina C la pacienții cu sindrom de durere regională cronică reduce simptomele date. Nevralgia herpetică și postherpetică acută este de asemenea diminuată. Mai mult ca atât, durerile legate de cancer sunt reduse, aceasta contribuind la îmbunătățirea calității vieții pacientului. Efectele analgezice ale vitaminei C sunt mai exprimate în cazul administrării intravenoase și la doze mai mari de 500 mg.

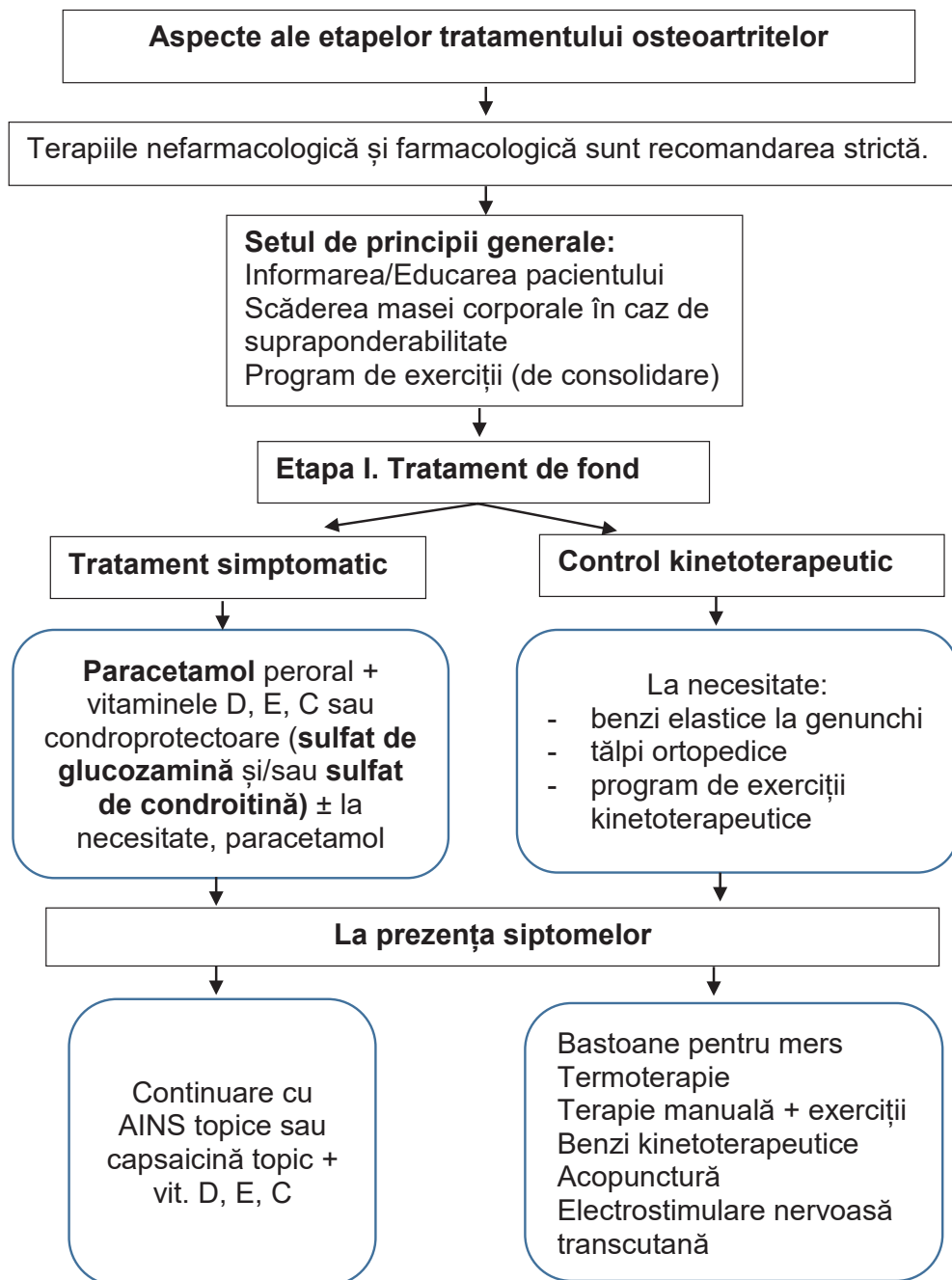
Au fost propuse o serie de mecanisme ce descriu proprietățile analgezice ale vitaminei C. Un nou mecanism analgezic pentru vitamina C este participarea ei drept cofactor pentru biosinteza peptidelor opioide amidate. Este bine stabilit că vitamina C participă la amidarea peptidelor, acționând drept cofactor pentru peptidil-glicină  $\alpha$ -monooxigenază, singura enzimă cunoscută pentru a amida reziduurile carboxi-terminale ale neuropeptidelor și hormonilor peptidici. Sprijinul pentru mecanismul propus vine din studiile care arată o necesitate scăzută de analgezice opioide la pacienții chirurgicali cu cancer, care au folosit doze mari de vitamina C.

În general, vitamina C pare a fi o terapie adjuvantă sigură și eficientă pentru ameliorarea durerii acute și cronice la anumite grupe de pacienți.

**Important!** O greșeală majoră a multor studii asupra vitaminei C privind efectele sale analgezice, care limitează eficacitatea, este proiectarea necorespunzătoare a studiului, din cauza lipsei generale de înțelegere a farmacocineticii vitaminei C.

Vitamina C administrată pe cale orală este transportată prin epiteliul intestinal prin intermediul transportorilor de vitamina C dependenți de sodiu (SVCT-1). Unii cercetători au arătat că absorbția orală de vitamina C devine mai puțin eficientă pe măsură ce doza crește datorită saturației transportorilor. Deși o doză orală de 200 mg de vitamina C este complet absorbită, la doze de 500 mg și 1250 mg absorbția este mai mică de 75% și, respectiv, 50% din doza de vitamină. În schimb, vitamina C administrată intravenos, care ocolește absorbția intestinală, poate oferi concentrații plasmatiche de 250 de ori mai mari. Cu toate acestea, trebuie menționat că vitamina C are o perioadă de înjumătățire scurtă în plasmă de aproximativ 2 ore, concentrațiile plasmatiche mari furnizate de administrarea intravenoasă sunt relativ tranzitorii. Prin urmare, pentru a maximiza nivelul de absorbție și concentrațiile plasmatiche de vitamina C, doza intravenoasă (sau orală) aleasă ar trebui, în mod ideal, să fie administrată în mai multe doze mai mici divizate pe parcursul zilei.

### 3.3. ASPECTE ALE ETAPELOR TRATAMENTULUI OSTEOARTRITELOR



## Etapa II. Management farmacologic avansat la pacienții simptomatici persistenți

La prezența simptomelor ori în caz de simptomatică severă

Administrare intermitentă sau continuă (cicluri de lungă durată) de AINS

Risc gastrointestinal scăzut	Risc gastrointestinal înalt	Risc cardiovascular înalt	Risc renal înalt
<ul style="list-style-type: none"> <li>- AINS neselective + IPP</li> <li>- AINS selective de COX-2 (IPP în considerare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AINS selective de COX-2 + IPP</li> <li>- de evitat AINS neselective</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de evitat AINS selective de COX-2</li> <li>- de preferință, naproxen</li> <li>- de evitat doze mari de diclofenac sau ibuprofen*</li> <li>- precauție pentru alte AINS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de evitat AINS orale sau parenterale**</li> <li>- precauție pentru AINS topice</li> </ul>

\* Dacă pacientul ia suplimentar aspirină.  
\*\* Dacă rata filtrării glomerulare este < 30 cc/min.

La prezența simptomelor

- Acid hialuronic intraarticular
- Glucocorticoizi intraarticular

## Etapa III. Ultimele încercări farmacologice

- Opioide slabe pe termen scurt
- Duloxetină

## Etapa IV. Managementul bolii în stadiu final și intervenția chirurgicală

La prezența simptomatice severe sau a calității proaste a vieții

- Înlocuirea totală a articulațiilor
- Înlocuirea unicompartimentală a genunchiului

În caz de contraindicații

Administrare de opioide

## Capitolul IV

# PRINCIPII DE INFORMARE ȘI EDUCARE A PACIENȚILOR

Pentru a obține o complianță maximă la tratament a pacienților, este foarte important de a crea un climat de încredere între medic și pacient, care permite aderarea pacientului la tratament și întărirea încrederii acestuia în recomandările medicului, precum și educarea capacității de management propriu. Anume acest scop stă la baza informării și educării pacienților. În compartimentul dat vor fi prezentate succint exemple de principii de informare și educare a pacienților, îndeosebi cu afecțiuni articulare.

Este absolut important de a explica pacientului despre anatomia regiunii afectate, aspectele funcționării fiziologice, dinamica modificărilor patofiziologice ale bolii și complicațiile care pot surveni.

Informarea și educarea pacienților trebuie să se bazeze pe anumite elemente, și anume:

- recunoașterea de către pacient a greșelilor comise care au contribuit la apariția patologiei în cauză;
- aprecierea de către pacient a nivelului afecțiunii pe care o are;
- cunoașterea complicațiilor care pot surveni;
- educarea comportării pacientului în condițiile morbidității în cauză;
- cunoașterea metodelor de combatere a cauzelor și factorilor de risc care agravează și contribuie la progresarea patologiilor în cauză;
- informarea despre metodele de tratament existente;
- informarea despre principiile utilizării corecte a tratamentului medicamentos;
- studiul efectelor terapeutice ale medicamentelor prescrise și al măsurilor de evitare a complicațiilor medicamentoase posibile;
- informarea despre monitorizarea eficacității și inofensivității tratamentului prescris;
- evaluarea pronosticului individual al patologiei pacientului;
- semnarea unui acord de respectare a principiilor tratamentului complex (farmacologic și nonfarmacologic).

**Principiul I.** Informarea pacienților trebuie să înceapă cu aprecierea rezultatului tratamentului prescris, și dacă ne referim la osteoartrite, atunci este important de accentuat că osteoartritele de gradul I, II și chiar unele

de gradul III pot fi tratate definitiv prin tratament complex (farmacologic + nonfarmacologic); deci, prin utilizarea unui tratament asociat care va contribui la diminuarea sau înlăturarea factorilor ce mențin sau contribuie la progresarea bolii, încetinirea sau oprirea progresiei proceselor patofiziologice, ameliorarea activităților fiziologice ale țesuturilor afectate și menținerea rezultatelor obținute (stării de sănătate) pe o perioadă cât mai îndelungată.

Unii profesioniști propun pacienților, chiar și dacă nu sunt siguri de rezultatul preconizat al tratamentului complex cu condroprotectoare, să urmeze acest tratament pe un termen limitat de timp. Această abordare, în unele cazuri, devine o reușită sigură a tratamentului prescris.

**Principiul II.** Explicarea succintă a tabloului clinic al bolii și a măsurilor de diminuare a simptomelor.

Referindu-ne la osteoartrite, este important să accentuăm că osteoartrita este o leziune cronică, degenerativă, mai puțin inflamatoare a unei sau a mai multor articulații. Această degenerescență afectează aceleași regiuni ca și în artritele infecțioase. Dar în osteoartrite, durerile sunt de intensitate variabilă, provocate de sprijinul în membrul afectat sau de mișcare, care se calmează după o pauză și nu prezintă dureri migratoare în exterior și pusee inflamatorii acute.

Managementul unui pacient cu afecțiuni articulare necesită utilizarea unei game largi de metode de tratament cu și fără medicamente. Extrem de importantă este ameliorarea la timp a durerii, care asigură o creștere timpurie a cantității de activitate fizică, refacerea unei cantități adecvate de activitate zilnică pentru a preveni durerea cronică. Obiectivele terapiei sunt nu numai eliminarea sindromului durerii, ci și extinderea capacităților de autoîngrijire ale pacientului și asigurarea independenței sale totale de ajutorul extern în viața de zi cu zi, îmbunătățirea calității vieții pacientului. Pentru a îmbunătăți calitatea managementului pacienților cu afecțiuni articulare, este necesară eliminarea cât mai rapidă a sindromului durerii, extinderea la timp a regimului motor și implicarea activă a pacientului în procesul de tratament și reabilitare.

Eliminarea durerii oferă posibilitate pacientului de a efectua o serie de măsuri de reabilitare. Este important de explicat despre nivelul efortului fizic pe care trebuie să-l efectueze pacientul, exercițiile kinetoterapeutice pe care urmează să le practice, importanța lor în procesul de ameliorare a activității fiziologice și de consolidare a articulațiilor. De asemenea, este important de selectat metodele de imobilizare (benzi elastice, genunchiere etc.) a articulațiilor afectate.

**Principiul III.** În informarea pacienților un rol foarte important are evidențierea factorilor cauzali ai patologiei de care aceștia suferă. Deseori maladiile sunt declanșate sub efectul unei perturbări celulare locale, generată

fie de o intoxicație alimentară, medicamentoasă sau bacteriană permanentă, de surmenaj fizic, fie de perturbări ale florei bacteriene sau, mai rar, de perturbări nutritive, carență sau surplus de minerale, care pot fi provocate de insuficiența organelor de eliminare, de afecțiuni vasculare generale sau locale, de slăbirea capacității de apărare a organismului (imunitatea).

În linii generale, una dintre cauzele principale ale apariției osteoartritelor este invadarea și suprasaturarea organismului cu substanțe toxice. Această intoxicație, înainte de a atinge stadiul critic, se va manifesta prin simptome primare benigne.

### **Simptomele primare benigne de intoxicare a organismului**

Când organele de eliminare a toxinelor – pielea, pulmonii, ficatul, rinichii și intestinul – sunt supraîncărcate, organismul intoxicat manifestă primele simptome: trezirea cu greu, cu dispoziție capricioasă, morocănoasă, senzație de oboseală (așa-numitul sindromul de mahmureală). În plan obiectiv, conjunctiva ochiilor este roșie, pleoapele lipite de eliminări dense, nasul este înfundat, cu dorința de a-l sufla, gura văskoasă cu un miros neplăcut, senzație de cap greu, slăbiciune, redoare musculară și articulară. Majoritatea iau un stimulent oarecare: cafea, ceai, tutun, alcool, cu impresia de a reveni în formă.

În realitate, deoarece mecanismele de eliminare sunt blocate, toxinele invadează organismul în profunzime. Acumulându-se din zi în zi, ele încep a leza organele și apar manifestările sus-enumerate și cele de afectare articulară. Deci, intoxicația generală a organismului este unul din factorii determinanți în afecțiunile articulare; din aceste considerente, este important de a cunoaște procesele fundamentale de apariție a intoxicației.

### **Factorii de intoxicare a organismului**

**1. Mediul sanguin.** Sângele unui individ sănătos este un mediu slab alcalin cu un pH de aproximativ 7,48. El trebuie să mențină această alcalinitate pentru a asigura integritatea celulară. Creșterea acidității și a densității sanguine duce la micșorarea pH-ului. Excesul de acizi (acidoza) sau excesul de baze (alcaloza) provoacă o slăbire a mecanismelor de apărare a organismului și creează condiții favorabile pentru proliferarea microbiană.

**2. Excesul de compuși azotați.** Alimentele bogate în proteine și nucleoproteine – la transformarea și descompunerea lor, în organism se formează multe substanțe toxice și reziduuri acide. Este vorba despre alimentele cu conținut ridicat de produși purinici, ca produsele din carne (ficat, rinichi, creier etc.). La nivel intestinal, aceste alimente sunt supuse putrefacției, favorizând dezvoltarea florei patogene, manifestată prin meteorism, disconfort intestinal și miros greșos al excrementelor. Un regim alimentar bogat în

produse de carne formează în organism de 4-5 ori mai mult acid uric decât un regim vegetarian.

**3. Alimente care produc intoxicația organismului.** Băuturile cu conținut mare de purine (ceaiul, cafeaua, cola, cacao) inhibă procesele de digestie intestinală. Vinul roșu și alcoolul, tutunul, grăsimile de origine animală și unele medicamente precipită acidul uric sub formă de cristale de urați și frânează eliminarea lor cu urina, deoarece ei sunt greu solubili în apă, în timp ce sunt bine dizolvați în băuturile alcaline și concentratele acide sus-numite.

**4. Sucurile concentrate și rafinate.** Lipsite de săruri minerale și vitamine, ele produc acid oxalic rezidual, pe care ficatul trebuie să-l elimine, de unde cristalele acestui acid extenuază rinichii, excită și epuizează organismul.

**5. Substanțele toxice rezultate în urma funcționării organelor digestive și a activității musculare.** Acestea sunt, pe de o parte, ureea, colesterolul, acetonii, amoniacul, acidul acetic, acidul uric și butiric, fosfații și, pe de altă parte, acidul oxalic și acidul lactic. Unii din acești produși formează compuși chimici instabili, pe care îi numim radicali liberi, care distrug celulele corpului uman și inițiază procesele de degenerescență a țesuturilor vii, și împreună cu cristalele și clorurile, lezează țesuturile articulațiilor, extremitățile osoase, cartilajele și mușchii tendinoși.

Acidul uric, mult mai toxic decât ureea, cauzează direct majoritatea dereglărilor articulare. El se purifică la nivelul ficatului, rinichilor, cartilajelor, articulațiilor și mușchilor, formând calculi (urați) hepatici, biliari, renali, articulari (guta), sciatici, nevrite etc. Rinichilor le revine de a elimina două treimi din cantitatea de acid uric format, iar intestinelor – o treime, cu condiția că ele dispun de o floră intestinală bună.

Pentru a se proteja de acțiunea radicalilor toxici liberi, organismul produce agenți detoxifianți, antioxidanți, enzime, care nu acționează decât în prezența unor oligoelemente și vitamine necesare pentru regenerarea cartilajelor; de unde reiese și necesitatea de a avea o alimentație echilibrată, care să asigure îndeosebi necesitățile în fier, magneziu, zinc, seleniu și vitaminele antioxidante A, C, E. Iar în cazul stabilirii patologiilor articulare, asigurarea cu aceste substanțe sub formă de medicamente este absolut necesară.

**6. Alimentația carentă (insuficientă).** Alimentația cotidiană trebuie să aprovizioneze organismul cu calciu, fosfor, magneziu, vitaminele grupei B și vitamina D, indispensabile pentru fixarea ionilor de calciu. Carența de vitamine din grupa B induce o asimilare proastă a glucidelor și dereglează eliminarea deșeurilor produse la arderea lor. Medicamentele pe bază de calciu și vitamină D sintetică, care sunt prescrise des pentru a combate

decalcificarea osoasă, nu dau practic rezultatele necesare, deoarece concentrația de calciu este cauzată de fixarea lui insuficientă și defectuoasă, care este agravată de epuizarea copleșitoare a organismului.

**7. Consumul excesiv de fructe și produse acidifiante.** Consumul de alimente acidifiante impune organismul să extragă bazele alcaline, sărurile calcare, elementele minerale din oase, dinți, celule și țesuturi pentru a neutraliza acești acizi naturali, ceea ce provoacă demineralizare, decalcifiere, infectare și formarea unui depozit anarhic de săruri și cristale la nivelul zonelor periarticulare, care ulterior vor contribui la formarea osteofitelor și calcinatelor la nivel de cartilaj articular.

**8. Dereglarea florei intestinale.** Degradarea mucoasei organelor tubului digestiv provocată de utilizarea medicamentelor (de exemplu antibiotice, corticosteroizi, aspirine etc.) este dăunătoare pentru echilibrul organic.

**9. Insuficiența respiratorie și surmenajul fizic (oboseala).** Când respirația este accelerată, ea favorizează eliminarea acizilor carbonici, produse ale oxidării în organism a acizilor naturali. Insuficiența ei diminuează procesele de oxidare (ardere) și provoacă reținerea acizilor carbonici în organism. Oboseala poate cauza dereglări articulare prin deficitul de oxigen și glicogen sau prin excesul de acid lactic și oxalic, produși reziduali ai activității musculare. Insuficiența de somn duce la insomnie și repetarea multiplă a acestor dereglări, agravează acidifierea umorilor și decalcificarea osoasă.

**10. Răcirea intensă și prelungită a organismului.** Ea încetinește circulația sângelui la nivel de capilare și diminuează procesele de alimentare și drenare a țesuturilor. Ea provoacă spasme vasculare, care sunt uneori originea crizelor articulare. Afecțiunile articulare acute pot să se declanșeze ca urmare a supunerii zilnice și prelungite a organismului la acțiunea aerului sau apei reci. Artritele, ca și maladiile de ficat, nu suportă clima rece și umiditatea, climatizarea cu aer condiționat și băuturile reci.

Reieșind din cele expuse, pentru pacienții cu afecțiuni articulare corecția regimului alimentar este prioritară.

### **Caracteristica produselor alimentare și aspecte de dietoterapie în cazul afecțiunilor articulare**

Prima regulă dietetică pentru urmarea tratamentului afecțiunilor articulare este evitarea supraalimentării, deoarece un organism obosit trebuie alimentat ușurel sau stabilit la dietă, fără care el nu se va putea restabili. O persoană cu un grad moderat de obezitate, suferindă de osteoartrită, trebuie deci să slăbească până la o greutate rezonabilă. Orice surplus de grăsime este o povară pentru aparatul articular, el trebuie să mențină permanent această greutate a organismului. Pentru a vă convin-

ge de aceasta, luați un sac cu o greutate de 10 kg și purtați-l o zi în spate și veți vedea ce înseamnă un surplus de greutate și cât de ușor vă va fi când îl veți da jos. Surplusul de lipide compresează articulațiile și dereglează circuitul sangvin, respectiv și alimentarea cu sânge a articulațiilor, agravând starea lor funcțională și structurală. Și inima, fiind acoperită de o plapumă grea și înădușitoare de grăsime, trebuie să pompeze din greu sângele pentru a alimenta surplusul de lipide. Astfel, toate organele sunt puse într-o situație critică.

Din aceste considerente, rezultă această lege de aur a corecției regimului alimentar în tratamentul afecțiunilor articulare. Trebuie să alegeți produsele alimentare în funcție de efectul lor benefic sau nociv asupra organismului și să vă alimentați pentru un succes sigur al tratamentului, pentru o viață mai frumoasă și mai lungă.

### **1. Alimentele care intoxică sau acidifică organismul**

Acestea sunt alimentele bogate în purine (așa-zisele baze azotate) și în nucleoproteine susceptibile de a fi transformate în acid uric. Aceste alimente trebuie evitate sistematic.

#### **1.a) Alimente de origine animală cu conținut mare de purine**

Cele mai periculoase sunt: carnea roșie, ficatul de vițel, creierul, sardinele în ulei, rinichii, scumbria de Dunăre, tonul, heringul, untura de pește, măruntaiele animalelor (mai ales cele de culoare roșu-întunecat); carnea și peștele gras, mai ales carnea de porc (jambonul), carnea de vită, porumbel, icrele (caviarul), crustaceele și moluștele, slămina, smântâna, maioneza, brânzeturile fermentate.

După prelucrarea celulelor animale, în organismul uman se formează indoli, substanțe toxice care nu se vor neutraliza decât în prezența sulfului, care este un mineral necesar pentru a fixa calciul. Atunci când organismul utilizează sulfurul propriu pentru a neutraliza toxinele rezultate din digestia cărnii, se produce un deficit moderat de sulf, pe care niciun medicament ce conține sulf nu va putea să-l corecteze.

Coacerea și prăjirea, coacerea la grătarul electric sau cu cărbune de lemn măresc cantitatea de purine în carnea gătită. Consumul de carne gătită la foc (bulion de carne, zeamă, carne coaptă în cuptor sau la grătar) poate grăbi atacul de gută. Este necesar de exclus bulionul concentrat în cuburi și condimentele cu glutamați. La începutul tratamentului clasic, timp de 2-3 săptămâni, se recomandă de exclus din regimul alimentar toate tipurile de carne.

#### **1.b) Produse vegetale cu conținut mare de purine**

Consumul în exces de leguminoase (fasole, linte, mazăre etc.) are o acțiune comparabilă cu cea a consumului de carne.

Următoarele produse vegetale sunt expuse în ordine descrescândă după

conținutul de purine: ceai, cacao sub formă de pulbere (ciocolata), cafea uscată prin prăjire. Aceste produse, la fel și tutunul, conțin alcaloizi care elimină calciul din organism, irită sistemul nervos. Cafeina produce acid lactic, ceaiul – teofilină, cacao – teobromină. Cafeaua cu lapte este un amestec toxic.

### **1.c) Produse alimentare care lasă în organism reziduuri acide**

Acestea sunt: oțetul, muștarul, drojdiile, zahărul alb rafinat, dulceturile, bomboanele, grăsimile vegetale hidrogenate (margarinele), alimentele prăjite, zeama de la mâncărurile gătite în cuptor, măslinile verzi, fasolea uscată, nucile, produsele de patiserie din făină albă, pâinea albă, pesmeții, biscuiții, prăjiturile, mai ales dacă aceste vor fi consumate în toată ziua. În aceeași măsură este nociv abuzul de amidon și de zahăr rafinat, asocierea făinoaselor și a produselor de carne sau a iaurturilor. Brânzeturile fermentate, carnea și peștele, fructele verzi sunt produse foarte acidifiante, la fel și următoarele băuturi: vinul roșu, alcoolul, limonadele, băuturile cu zahăr, băuturile tonice (coca-cola etc.), la fel și medicamentele sintetice.

Nu uitați că la acidifierea organismului contribuie și alți factori, ca surmenajul fizic, șocurile emoționale, viața sedentară.

## **2. Alimentele cu conținut mic de derivați purinici (consum moderat)**

### **2.a) Produse de origine animală**

Carnea și peștele fără grăsime (macre): fileul de vită, găină, berbec, iepure; peștele sărat, untura de pește proaspăt, carnea de potârniche, untul, cărnurile albe vor fi mai bine tolerate decât cele roșii. Dar tot excesul este nociv. Nu se recomandă de a consuma carne mai mult de două ori pe săptămână și pește mai mult de trei ori. Lactatele sub formă de lapte prins dulce sau iaurtul proaspăt scurs și brânzeturile albe au efect benefic pentru întreținerea și refacerea florei bacteriene intestinale normale, care neutralizează produșii purinici. Aceste produse lactate proaspete sunt prețioase în condițiile unei diete lacto-vegetariene, în caz contrar există riscul de creștere a acidifierii, deoarece iaurturile sunt bogate în acid lactic.

### **2.b) Produse vegetale cu conținut mic de derivați purinici**

Fasolea, lintea, mazărea verde, ciupercile, spanacul, pâinea neagră, ovăzul. Fructele și semințele oleaginoase neprăjite (migdale, arahide, alune etc.), măslinile negre, precum și cerealele: meiul, orezul brun, porumbul, grâul, consumate sub formă de galete, terci și aluat. Toate sunt foarte nutritive.

## **3. Alimentele benefice în afecțiunile articulare**

### **3.a) Alimente care nu conțin sau aproape nu conțin compuși purinici**

Conopida, ceapa, cartofii și alți rizomi. Sunt preferabili cartofii fierți cu coajă, preparați la aburi, în cuptor, sau cu puțină apă. Pâinea albă și orezul alb, deși nu conțin purine, sunt acidifianti și provoacă constipații.

### 3.b) Alimente care alcalinizează și remineralizează sistemul sanguin

Odată oxidate în organismul uman, următoarele alimente formează reziduuri alcaline și produc moderat elemente alcalinizante: calciu, sodiu, magneziu și potasiu:

- 1) Legumele verzi: spanacul, salatele verzi, pătrunjelul și roșiile (care conțin acid oxalic). Legumele cu rizomi: morcovul, sfecla roșie, ridichea neagră și roz. Legumele cu fruct: pătlăgelele vinete, fasolele verzi, ardeiul dulce și iute, castraveții, dovlecii (bostanii). Algele marine.
- 2) Fructele proaspete sau fructele coapte, bine uscate. Cu excepția prunelor uscate și a celor proaspete acide. Exemple: portocale, pepeni galbeni, dovleci, pepeni verzi (harbuji), banane, mere dulci, pere, curmale, smochine, caise, avocado, migdale, alune.

Țineți minte că fructele pot deveni acidifiante și demineralizante când sunt pregătite și consumate împreună cu produse făinoase sau sunt consumate în exces în caz de dereglări nervoase, slăbiciuni, de către persoanele uscățive (slabe), de către bolnavi în perioada acutizărilor.

**Important!** Problema fructelor acide. Fructele cu pH acid, ca citricele, ananasul, zmeura și căpsunile, unele soiuri de poamă, roșiile și prunele, pot totuși forma reziduuri alcaline în sânge dacă corpul uman este bine oxigenat de sistemul respirator și exercițiile fizice sau posedă rezerve suficiente pentru a neutraliza acizii din aceste fructe.

#### 3) Proteidele:

- Lactatele: brânza albă proaspătă, laptele prins și iaurtul. (Evitați folosirea laptelui lichid proaspăt, indiferent de proveniența lui.) Asocierea zahărului alb cu aceste produse provoacă decalcificarea organismului.
- Brânza topită în cutii închise și varietățile sale.
- Ouăle de calitate superioară, fierte mediu, vor fi bine tolerate de bolnavii cu afecțiuni articulare. Nu mai mult de 3-4 ouă pe săptămână.

#### 4) Lipidele și produsele îndulcite:

- Uleiurile de calitate excelentă, obținute prin metoda de presare primară la rece (de măsline, de arahide, de floarea-soarelui și din semințe de dovleac), sunt bogate în acizi grași nesaturați.
- Mierea de calitate superioară, sucurile naturale sunt bogate în elemente minerale și vitamine. Se propune de consumat în cantități moderate.

**Important!** Nu trebuie excluse totalmente din regimul alimentar toate produsele acidifiante. Echilibrul acido-bazic poate fi obținut prin utilizarea a 20-30% de alimente acidifiante și a 70-80% de alimente alcalinizante.

### 3.c) Alimentele recomandate în afecțiunile artriculare

#### ✓ **Cure de fructe cu proprietăți de dezintoxicare și remineralizare a organismului uman**

- Sucul de poamă, portocale și lămâie proaspete diluat cu apă filtrată.
- Sucul de mere dulci, de morcov, de poamă (pentru pacienții nervoși și pacienții uscățivi).
- Puteți asocia cure de sucuri cu o alimentație corectă. Luați în fiecare zi un suc din doi morcovi și un măr, diluat cu o cantitate echivalentă de apă (1:1), pe nemâncate, cu o jumătate de oră înainte de micul dejun.
- La sfârșitul meselor principale, puteți lua o băutură din suc de lămâie (una sau două lingurițe de cafea) într-o jumătate de pahar cu apă fiartă călduță și cu o cantitate mică de miere de albi.
- Contra gutei și artritelor în general: luați sau un suc din două portocale mari dimineața pe nemâncate sau la mijlocul zilei, sau un suc din trei portocale dimineață pe nemâncate sau cu o oră înainte de fiecare masă principală. Puteți folosi alte fructe, ca zămosul, perele sau bananele.

#### ✓ **Legume care joacă un rol prioritar**

Fasolele verzi sunt propuse pentru utilizarea permanentă în meniu timp de o lună. Fierțe cu puțină apă. Le puteți adăuga crude în salate și bucate pregătite din produse crude.

Morcovul răzuit condimentat cu ulei de măsline, suc de lămâie, pătrunjel, ceapă și usturoi, toateacompaniate de măsline negre.

Varza, usturoiul și ceapa sunt furnizori prețioși de sulf pentru intestine.

Castraveții (neconservați cu oțet). Sucul lor crud, bogat în vitamina C, purifică și drenează organismul, dizolvând urații de sodiu.

Supa lui Hipocrate (praz verde, ceapă, țelină, pătrunjel, asmățui) este celebră pentru dezintoxicare.

În caz de litiază urinară, puteți recurge la pătrunjel, praz și năut, precum și la nap, roșii, mere și poamă.

#### ✓ **Alimente utile pentru recalcierea și remineralizarea organismului**

Trebuie de accentuat asocierea curelor cu lămâi și portocale cu cereale integrale, cu produse vegetale verzi, cu ulei de măsline, bogat în vitamina D, ouă, miere, varză, nap, morcov și țelină, usturoi și semințe încolțite. Este necesar să consumați permanent brânzeturi bogate în calciu, precum și fructe oleaginoase (alune, nuci, migdale etc.).

**Important!** Pentru copiii cu afecțiuni reumatismale sunt necesare sucuri din legume crude, bine diluate, legume fierțe, fără sare în exces. Nu se recomandă ciorbă, supă sau bulion de carne.

## 4.1. REGULILE ALIMENTAȚIEI RAȚIONALE ȘI DIETETICE

Alimentația rațională (lat. *rationalis*) este o nutriție fiziologică (cantitativă și calitativă) completă destinată asigurării optime a necesităților energetice și nutritive ale organismului sănătos, ținând cont de caracterul muncii, activitatea fizică, sex, vârstă, mediul ambiant, care contribuie la menținerea sănătății, a performanțelor fizice și mentale, precum și la asigurarea longevității active.

1. Alimentația, din punct de vedere cantitativ, trebuie să asigure cantitatea de energie necesară pentru anumite perioade de vârstă (copii, adolescenți, adulți de vârstă tânără, medie și avansată) și anumite condiții de viață (activitate fizică, intelectuală, mediu de viață cu climat rece sau cald etc.). **Postulatul de bază: pe zi, organismul trebuie să consume atâta energie, cât cheltuiește.** Pentru calcularea calorajului utilizat este necesar ca fiecare pacient să țină un registru zilnic, în care să scrie toate tipurile de alimente consumate, cantitatea lor și conținutul aproximativ de calorii.

2. Rația alimentară trebuie să conțină produse alimentare de o calitate adecvată, adică să conțină toate substanțele nutritive (proteine, lipide, glucide, vitamine, săruri minerale). **Postulatul de bază: folosiți alimente proaspete, naturale și preparați-le în așa mod, încât să fie păstrate toate substanțele nutritive.**

3. Respectarea regimului alimentar. Luați mesele la anumite intervale de timp (3-4 ore), la ore strict respectate, în felul acesta organele digestive sunt obișnuite să lucreze ritmic și cu eficiență maximă. Pot fi și trei mese pe zi. Volumul de bază al alimentelor să fie consumat în prima jumătate a zilei, cina să fie ușoară și cu 2-3 ore înainte de somn. **Postulatul de bază: evitați o masă hipercalorică seara, preferați o masă de seară ușoară.**

4. Respectarea regulilor alimentației corecte (mâncăți încet, mestecați bine pentru o digestie deplină). Mâncând în așa mod, mai repede se instalează senzația de sațietate și veți mânca mai puțin. Deci, veți putea menține o greutate normală, și presiunea asupra articulațiilor va fi mai mică. **Postulatul de bază: mestecați bine mâncarea.**

5. Rația alimentară zilnică trebuie să conțină o varietate de alimente. Este foarte important să nu vă limitați doar la anumite alimente, ceea ce poate duce la lipsa unor substanțe și la excesul altora. Trebuie să mâncăți de toate, dar în anumite proporții. O dietă echilibrată înseamnă o alimentație variată și sănătoasă, trebuie doar să țineți minte de măsură. **Postulatul de bază: evitați alimentația monotonă; mâncăți cât mai variat.**

6. Mâncăți legume și fructe în fiecare zi; cantitatea de legume ar trebui să fie de două ori mai mare decât cea de fructe. Aproximativ 500 g de legume și

fructe pe zi vor oferi organismului elementele necesare care se găsesc doar în alimentele vegetale. Și din nou, nu uitați de diversitate. Mâncăți fructe, și nu deserturi, la sfârșitul meselor. Evitați sucurile și fructele în timpul meselor.

**Postulatul de bază: mâncați fructe și legume în fiecare zi.**

7. Produsele lactate trebuie să facă parte din dieta zilnică, deoarece sunt bogate în calciu și proteine. Dacă rația zilnică de grăsimi este consumată cu alte produse (carne, pește etc.), este mai bine să dați preferință iaurturilor și brânzeturilor cu conținut scăzut de grăsimi. **Postulatul de bază: mâncați de preferință lactate fermentate și degresate.**

8. Esențiale pentru o alimentație echilibrată sunt cerealele, pastele și pâinea. Cel puțin unul dintre aceste produse trebuie să fie prezent în dieta zilnică, deoarece ele conțin diferite tipuri de fibre necesare pentru digestie.

9. Înlocuiți carnea grasă cu carne slabă (de exemplu pui), cu pește, ouă, leguminoase. Toate sunt surse de proteine, trebuie doar să alegeți proporțiile corecte în dietă, calculate nu numai pentru o zi, dar și pentru o săptămână. Ar fi ideal de selectat zile anumite pentru fiecare produs, deoarece diferite proteine sunt absorbite diferit și pot interfera între ele în tubul digestiv. **Postulatul de bază: evitați carnea grasă, mâncați carne albă.**

10. Limitați aportul de zahăr în forma sa pură, precum și în compoziția diferitelor dulciuri. Zaharurile sunt o sursă bună de energie, dar nu aduc niciun element nutritiv și nu sunt componente necesare unei diete sănătoase. Cu toate acestea, în anumite doze, dulciurile stimulează starea de bine a unei persoane, provocând o secreție de endorfine – hormonii fericirii. **Postulatul de bază: evitați zahărul în forma pură.**

11. Beți numai apă și sucuri naturale. Apa este un element esențial în dietă. Rația zilnică este de 1,5-2 litri. Din cantitatea totală de apă pe care o consumăm, 70-80% este obținută din lichide (apă, sucuri etc.), iar restul de 20-30% provine din ceea ce mâncăm: supe, fructe etc. Apa ajută în lupta împotriva excesului de greutate, dar depășirea normei de lichide consumate poate duce la edem. Beți lichide cât mai puțin posibil în timpul meselor. Băuturile foarte reci (cu temperatura sub 10 grade) sau fierbinți sunt dăunătoare pentru mucoase și sistemul digestiv. **Postulatul de bază: beți zilnic 1,5 litri de apă.**

12. Aportul de sare nu trebuie să depășească 6 grame pe zi (o linguriță). Cantități mici de sare se găsesc în majoritatea produselor alimentare, în cantități mari – în produsele care au suferit o prelucrare termică specială. Folosirea murăturilor, marinatele, afumăturilor este mai bine să fie limitată la 1-2 ori pe săptămână. Când gătiți, folosiți mirodenii și ierburi, reducând cantitatea de sare. **Postulatul de bază: evitați surplusul de sare.**

13. Aportul alimentar depinde direct de activitatea fizică. Mâncarea trebuie meritată: doriți ceva gustos, atunci urcați scările în loc să luați as-

cancelorul, mergeți pe jos în loc să mergeți cu autobuzul. Alimentele bogate în calorii conțin mai puțini nutrienți, consumul lor fără o ardere în timpul activității fizice duce la surplus ponderal (obezitate). **Postulatul de bază: alimentați-vă în funcție de efortul fizic depus.**

14. Preferați mîncarea preparată prin fierbere, la aburi, în cuptor. Este mai bine să evitați mîncarea prăjită. Folosiți mai puțină sare, zahăr, uleiuri și grăsimi în timpul gătitului. Produsele trebuie să fie proaspete, micșorați consumul de alimente congelate sau conserve. **Postulatul de bază: evitați gătutul alimentelor prin prăjire.**

15. Țineți zile de post de 1-2 ori pe săptămână (consumând mai puține calorii, oferiți organismului capacitatea de a face față grăsimilor consumate anterior). Posturile permit detoxifierea organismului și oferă organelor interne repaos. Ele constau în a nu mîncă nimic timp de două sau trei zile pe săptămână, numai câteva produse de drenaj al ficatului sau al intestinelor (ulei de măsline și suc de lămâie, argilă sub formă de praf fin, apă cu lămâie fără zahăr, ceaiuri laxative) sau, încă mai bine, doar apă pură nefiartă sau slab lămâiată (o linguriță de cafea cu suc de lămâie la un pahar de apă), pe care trebuie s-o beți lent, cu înghițituri mici. Posturile nu sunt periculoase. Din contra, cei care țin posturi repetate sunt mai energici și mai rezistenți. Postul de două sau trei zile consecutive o dată pe lună este foarte util pentru persoanele obeze, persoanele uscățive (slabe) care asimilează slab, obosite (epuizate), persoanele anemice, vîrstnici. Posturile nu trebuie să fie practicate de către bolnavii de tuberculoză sau de diabeticii uscățivi ori de bolnavii care au fost tratați cu medicamente toxice sau sunt într-o stare de istovire gravă. Întrucît oprirea alimentării implică scăderea tranzitului intestinal, ceea ce poate intensifica procesul de putrefacție, este necesar de a urmări o bună golire a intestinelor prin folosirea laxativelor, pentru a combate constipația. Reluarea alimentației după post trebuie să fie treptată. Începeți cu sucuri de fructe proaspăt stoarse, băute lent, cu înghițituri mici și cu salivare bună. Apoi treceți la legume crude, apoi la cele coapte, în sfârșit la tuberculi (cartofi) și la cereale. Dacă veți posti una sau două zile pe săptămână sau o dată în două săptămâni, este bine de intercalat aceste posturi între două zile de dietă vegetariană. **Postulatul de bază: țineți zile de post.**

16. Evitați ronțăiala între mesele de bază și supraalimentarea. Rețineți: după fiecare masă trebuie să vă ridicați cu senzația că nu sunteți deplin sătul. **Postulatul de bază: vă ridicați de la masă cu senzația că ați mai putea mîncă puțin.**

17. Înainte de a mîncă ceva, gîndiți-vă dacă vă este foame. Acest lucru va ajuta la controlul aportului de alimente și, prin urmare, veți evita supraalimentarea inconștientă.

18. Pierdeți în greutate lent, rata optimă de pierdere în greutate este de 0,5-1 kg pe săptămână. După ce ați scăzut greutatea, încercați s-o mențineți.

19. Nu faceți un lucru intelectual sau fizic intens după mesele principale. Dormiți dacă doriți sau odihniți-vă.

## 4.2. INFORMAȚII REFERITOARE LA TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

**Principiul IV.** Nu există un medicament bun pentru toți, fiecare om este individual și **tratamentul trebuie să fie individualizat**. Din aceste considerente, trebuie de luat în considerare următoarele aspecte:

➤ Orice prescriere sau administrare de medicament trebuie să înceapă cu citirea instrucțiunilor, pe care le puteți găsi în cutia medicamentului sau pe paginile oficiale ale ghidurilor (de exemplu: [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)). Informarea permite de a selecta cel mai potrivit medicament pentru pacientul în cauză. Pacienții trebuie să se informeze obligator despre medicamentul pe care urmează să-l folosească, în special despre cele folosite o perioadă lungă de timp. Informarea pacienților despre particularitățile medicamentului permite de a cunoaște și a observa mai atent complicațiile posibile și de a respecta contraindicațiile medicamentului selectat.

Înainte de a folosi medicamentul, pacientul trebuie să cunoască răspunsul la următoarele întrebări:

- Cum se numește acest medicament?
- Ce acțiune are?
- De câte ori pe zi trebuie de luat medicamentul?
- Câte zile trebuie luat medicamentul?
- Care sunt efectele adverse ale medicamentului?
- Cum trebuie de luat medicamentul?
- Dacă acest medicament se poate lua împreună cu alte medicamente?
- Ar trebui să înceteze a lua medicamentul dacă se simte mai bine?
- Există restricții privind administrarea acestui medicament (cum ar fi consumul de alcool sau expunerea la soare)?

➤ Nu vă folosiți de informația din publicitatea neetică a unor companii farmaceutice și medici sau din surse on-line nedemne de încredere. Aceste informații sunt destinate mai mult pentru un venit comercial, și nu pentru beneficiul pacientului. În majoritatea cazurilor aceste publicități sunt exagerate și periculoase. Deci, folosiți informația din articole științifice și ghiduri de specialitate.

➤ Prescrieți sau luați medicamente doar atunci când este cu adevărat necesar. Nu luați medicamente fără prescripția medicului, la recomandarea rudelor sau a prietenilor.

➤ Rețineți că medicamentele au indicații stricte de utilizare și, tratând o boală, pot fi inutile pentru alta sau chiar periculoase. Nu recomandați rudelor sau prietenilor medicamentele pe care le luați, acestea pot fi contraindicate sau periculoase pentru sănătatea lor.

➤ Când cumpărați medicamentul de la farmacie, priviți cu atenție ambalajul și aspectul medicamentului, asigurați-vă că acesta arată la fel ca cel pe care l-ați luat înainte. Dacă ați avut rezultate terapeutice bune de la un medicament produs de o anumită companie, nu înseamnă că același medicament produs de o altă companie are efecte terapeutice de aceeași intensitate. Cu regret, există mari diferențe în eficacitatea medicamentelor cu același principiu activ, dar produse de companii farmaceutice diferite.

➤ Nu aruncați niciodată ambalajul medicamentului. Pe ambalaj se află numărul și seria medicamentului, termenul de valabilitate și producătorul. Aceste informații sunt utile în caz de careva complicații sau ineficiență.

➤ Informați-vă și respectați cu strictețe regimul și particularitățile de utilizare a medicamentului care v-a fost prescris. Orice deviere de la regimul de utilizare, de exemplu ați hotărât să măriți doza pentru un efect mai pronunțat, poate fi fatală pentru dumneavoastră.

➤ Nu încetați să luați medicamentul dacă vă simțiți mai bine. Consultați mai întâi medicul dvs.

➤ Informați medicul despre dezvoltarea unei reacții adverse sau ineficiența medicamentului utilizat.

➤ Nu țineți medicamentul la îndemâna copiilor sau animalelor de companie. Medicamentele trebuie păstrate într-o cutie specială, care poate fi încuiată cu cheia. Multe medicamente au o culoare vie și un miros plăcut; copiii le pot lua în loc de dulciuri. După ce ați luat medicamentul, aruncați imediat ambalajul, astfel încât copiii sau animalele să nu-l poată folosi.

➤ Aruncați toate medicamentele după expirarea termenului de valabilitate.

**Principiul V. Fii activ.** Nu toată lumea capătă articulații rigide atunci când îmbătrânește. Dar șansele de a face osteoartrită cresc odată cu înaintarea în vârstă. Bărbații tind să manifeste simptome după vârsta de 45 de ani, iar femeile după 55 de ani. O oră de exerciții pe zi vă poate ajuta. Faceți exerciții pentru flexibilitate, antrenament de forță și exerciții aerobice. Chiar dacă aveți o afecțiune articulară, în care inflamația este o problemă, exercițiile fizice sunt în continuare recomandate. Întrebați medicul ce tipuri de activități sportive sunt potrivite pentru dumneavoastră. Rețineți: numai în timpul mișcării sunt alimentate cartilajele articulare.

**În loc de încheiere.** Tratamentul rațional al unei patologii trebuie să fie alcătuit dintr-o combinație sinergică între tratamentul farmacologic și nefarmacologic. În cazul, de exemplu, al osteoartritelor este foarte important ca medicamentele să fie administrate pe un fundal de excludere a factorilor nocivi și cauzali, de corecție a regimului alimentar, de monitorizare a greutății corporale, de planificare și executare a unui program de exerciții și măsuri kinetoterapeutice. Totodată, acest tratament trebuie să fie concordat cu toate celelalte medicamente și măsuri luate de pacient în legătură cu alte comorbidități.

Doar respectând toate principiile unui tratament complex și rațional, se poate de tratat o patologie articulară și de amânat pe o perioadă mult mai îndelungată medicația hormonală distrugătoare de cartilaj articular și intervenția chirurgicală de substituție a articulației. Utilizarea glucocorticoidilor trebuie să fie etapa finală de tratament, atunci când alte metode sunt ineficace.

Depune efort  
și capătă sănătate!

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bertram G. Katzung, MD. Basic & Clinical Pharmacology, 14th edition, 2018.
2. Jorg Jerosch. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids, 2011.
3. Jolet Y. Mimpfen, Sarah J. B. Snelling. Chondroprotective Factors in Osteoarthritis: A Joint Affair, Current Rheumatology Reports, 2019.
4. Yoke Yue Chow, Kok-Yong Chin. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis, ID 8293921, 2020.
5. Mauro Geller, Lisa Oliveira, Rafael Nigri, Spyros GE Meztis. B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain, Vitamins & Minerals, 2017.
6. Ray Marks. Vitamin E and Osteoarthritic Cartilage: Does Vitamin E Influence Cartilage Integrity, EC ORTHOPAEDICS, 2019.
7. Ray Marks. Vitamin C and Osteoarthritis Pain-Modulation, EC ORTHOPAEDICS, 2019.
8. Аляутдин Р. Н. Фармакология, 2016.
9. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология. 5-е издание, 2017.
10. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Патофизиология воспалительного процесса, Учебное пособие, УДК 616-002-092(075.8), 2014.
11. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. et al. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», Современная ревматология, № 1, 2015.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства, Методическое пособие, 2009.
13. Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Клиническая фармакология хондропротекторов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, УДК 615.03+616.72-018.3, Том 10/2012.
14. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов, Современная ревматология, № 2, 2018.

15. Новиков В. Е. Хондропротекторы, Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, Том 8, 2010.
16. Максимова Ж.В., Максимов Д.М. Роль витаминов-антиоксидантов в лечении ревматоидного артрита, УДК 616.72-002.772-085.356, Архивъ внутренней медицины, № 3, 2017.
17. Кабалык М.А. Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы, РМЖ «Медицинское обозрение», № 11(II), 26.11.2019, стр. 54-58.
18. [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru)
19. [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)
20. [www.med-info.ru](http://www.med-info.ru)
21. [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca)
22. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>



Str. Industrială 7/a, or. Sângera,  
mun. Chișinău, Republica Moldova

# *Balkan Pharmaceuticals*

MEDICAL

MEDICAL

Medicamente

- Calitative
- Sigure
- Eficiente
- Inofensive

Certificat  
GMP

BIP

MEDICAL

Balkan Pharmaceuticals

Chemical structure icon

Eye icon

Heart icon

Wheelchair icon

Microscope icon



# Balkan Pharmaceuticals

## Aceclofenac-BP comprimate 100 mg



### Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor și inflamațiilor din boala artrozică, poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, ca și alte sindroame dureroase ale aparatului locomotor

### Grupa farmacoterapeutică

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați ai acidului acetic.

**Cod ATC:** M01AB16

## Diclofenac-BP soluție injectabilă 75 mg/3 ml



### Indicații terapeutice

Acutizarea bolilor reumatismale inflamatorii și degenerative: artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, osteoartrita, spondilartrita. Sindroame dureroase ale coloanei vertebrale, reumatism abarticlar. Atacuri acute de gută.

Colici renale și colici biliare.

Dureri, inflamații și edeme posttraumatice și postoperatorii. Crize severe de migrenă.

### Grupa farmacoterapeutică

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați ai acidului acetic.

**Cod ATC:** M01AB05

# Balkan Pharmaceuticals

## *Ketorolac-BP, soluție injectabilă 30 mg/ml 1 ml*



### **Indicații terapeutice**

Tratamentul pe termen scurt al durerilor acute, în special postoperatorii, de intensitate moderată până la severă.

### **Grupa farmacoterapeutică**

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați ai acidului acetic.

**Cod ATC:** M01AB15

## *Nimesulid-BP, granule pentru sol. orală 100 mg*



### **Indicații terapeutice**

Tratamentul durerii acute.  
Tratamentul dismenoreei primare.

### **Grupa farmacoterapeutică**

Alte antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene.

**Cod ATC:** M01AX17

# Balkan Pharmaceuticals

## Meloxicam-BP, comprimate 7,5 mg



### Indicații terapeutice

- Tratatamentul simptomatic pe termen scurt al bolii artrozice dureroase (artroze, boală degenerativă articulară);
- tratamentul simptomatic pe termen lung al poliartritei reumatoide;
- tratamentul simptomatic pe termen lung al spondilitei anchilozante.

### Grupa farmacoterapeutică

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene.  
Derivați de oxicami.

**Cod ATC:** M01AC06

## Lornoxicam-BP, pulbere soluție injectabilă 8 mg



### Indicații terapeutice

Ameliorarea pe termen scurt a durerii ușoare sau moderate.

### Grupa farmacoterapeutică

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene.  
Derivați de oxicami.

**Cod ATC:** M01AC05

# Balkan Pharmaceuticals

## *Ketoprofen-BP, 50 mg/2 ml soluție injectabilă*



### **Indicații terapeutice**

Exacerbări ale bolilor osteoarticulare de natură reumatică: poliartrită reumatoidă, spondilartrită seronegativă, spondilită anchilozantă, artrită psoriazică, artrită reactivă, gută, osteoartroză, forme extraarticulare de reumatism, tendinite, tenosinovite, fibrozite, bursite, capsulite ale umărului.

### **Exacerbări ale durerii:**

dureri de natură inflamatorie, dureri postoperatorii în chirurgia ortopedică, lombalgii și dureri de origine lombosciatică, dureri de natură neoplazică, dureri posttraumatice, dureri de origine musculoscheletală.

### **Grupa farmacoterapeutică**

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene. Derivați ai acidului propionic.

**Cod ATC:** M01AE03

## *ALGODEX, soluție injectabilă 25 mg/ml 2 ml*



### **Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al durerilor acute de intensitate moderată până la severă, în cazul în care administrarea orală nu este indicată, de exemplu durerile postoperatorii, în colica renală și în lombalgii.

### **Grupa farmacoterapeutică**

Medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați ai acidului propionic.

**Cod ATC:** M01AE17

# Balkan Pharmaceuticals

## *Metilprednisolon-BP, pulbere și solvent pentru sol. inj. 500 mg+7,8 ml*



### **Indicații terapeutice**

Glucocorticoizii trebuie considerați ca un tratament pur simptomatic, cu excepția anumitor afecțiuni endocrine, în care sunt administrați ca tratament de substituție.  
Tratament antiinflamator în diverse patologii reumatismale.  
Tratament imunosupresiv în transplant de organe.  
Tratament al unor afecțiuni hematologice și oncologice.  
Tratamentul unor patologii grave neurologice.  
Tratamentul dereglărilor endocrine.

**Grupa farmacoterapeutică**  
Corticosteroizi de uz sistemic.  
Glucocorticoizi

**Cod ATC:** H02AB04

## *Betametason-BP, suspensie injectabilă 2,63 mg+6,34 mg/ml*



### **Indicații terapeutice**

Betametason-BP suspensie este indicat în tratamentul diverselor afecțiuni acute și cronice care răspund la tratamentul cu corticosteroizi. Tratamentul cu hormoni corticosteroizi este un adjuvant, nu un înlocuitor al tratamentului convențional.

**Grupa farmacoterapeutică**  
Corticosteroizi de uz sistemic.  
Glucocorticoizi

**Cod ATC:** H02AB01

# Balkan Pharmaceuticals

Dispozitiv medical

## Hyaluron-BP

soluție injectabilă în seringă preumplută 30 mg/2 ml



### Descriere

Hyaluron-BP este o soluție sterilă, vâscoelastică de hialuronat de sodiu. Hyaluron-BP conține 30 mg/2 ml hialuronat de sodiu cu o masă moleculară de 1,5–2,4 milioane daltoni, dizolvat într-o soluție fiziologică salină cu osmolalitate medie de 335 miliosmoli, în seringă de unică folosință. Hyaluron-BP conține hialuronat de sodiu obținut prin fermentație bacteriană a unei tulpini de Streptococcus.

### Indicații terapeutice

Hyaluron-BP este indicat ca supliment vâscoelastic sau ca înlocuitor al lichidului sinovial în articulațiile umane. Hyaluron-BP este indicat pentru tratamentul simptomatic al afecțiunilor degenerative ale articulațiilor sinoviale, precum osteoartrita. Acțiunile produsului Hyaluron-BP sunt de lubrifiere și suport mecanic.

Dispozitiv medical

## Hondro Hyaluron-BP

soluție injectabilă în seringă preumplută 30 mg/3 ml, 90 mg/ml



### Descriere

Hondro Hyaluron-BP este o soluție sterilă, vâscoelastică, conținând doi polimeri biologici reticulați, hialuronat de sodiu și condroitină sulfat de sodiu. Hondro Hyaluron-BP conține hialuronat de sodiu, obținut prin fermentație bacteriană a unei tulpini de Streptococcus, și condroitină sulfat de sodiu, obținută din cartilaj de bovine.

### Indicații terapeutice

Hondro Hyaluron-BP este indicat ca supliment vâscoelastic sau ca înlocuitor al lichidului sinovial în articulațiile umane, cum ar fi articulația genunchiului și alte articulații sinoviale (șold, gleznă, umăr, cot, încheietura mâinii, degete, articulație temporomandibulară, articulații interapofizare).

Dacă secolul XX a fost secolul bolilor cardiovasculare, atunci secolul XXI, conform prognozelor OMS, va fi secolul alergiilor. Alergiile sunt printre cele mai frecvente boli la nivel mondial. Astăzi, fiecare al cincilea locuitor al planetei noastre suferă de o afecțiune alergică, fiecare al șaselea american, fiecare al patrulea german etc. Statisticile internaționale arată că în ultimele două decenii incidența alergiilor a crescut de 3-4 ori, iar evoluția lor se desfășoară adesea într-o formă severă sau atipică.

Din aceste considerente, **volumul II** al colecției **Farmacologia pentru toți** va fi consacrat medicamentelor utilizate pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor alergice. Vor fi prezentate grupele de medicamente antialergice, iar accentul va fi pus pe descrierea detaliată a particularităților farmacologice ale medicamentelor antihistaminice și ale glucocorticoizilor.

De asemenea, vor fi prezentate informații succinte despre patofiziologia reacțiilor alergice, principiile generale de tratament și particularitățile de comportament în cazul unei alergii.

Sincere mulțumiri tuturor celor care au contribuit la publicarea acestei lucrări. Mulțumesc anticipat celor care vor susține financiar editarea volumului II, adică vouă, cei care ați procurat și citiți volumul I.