

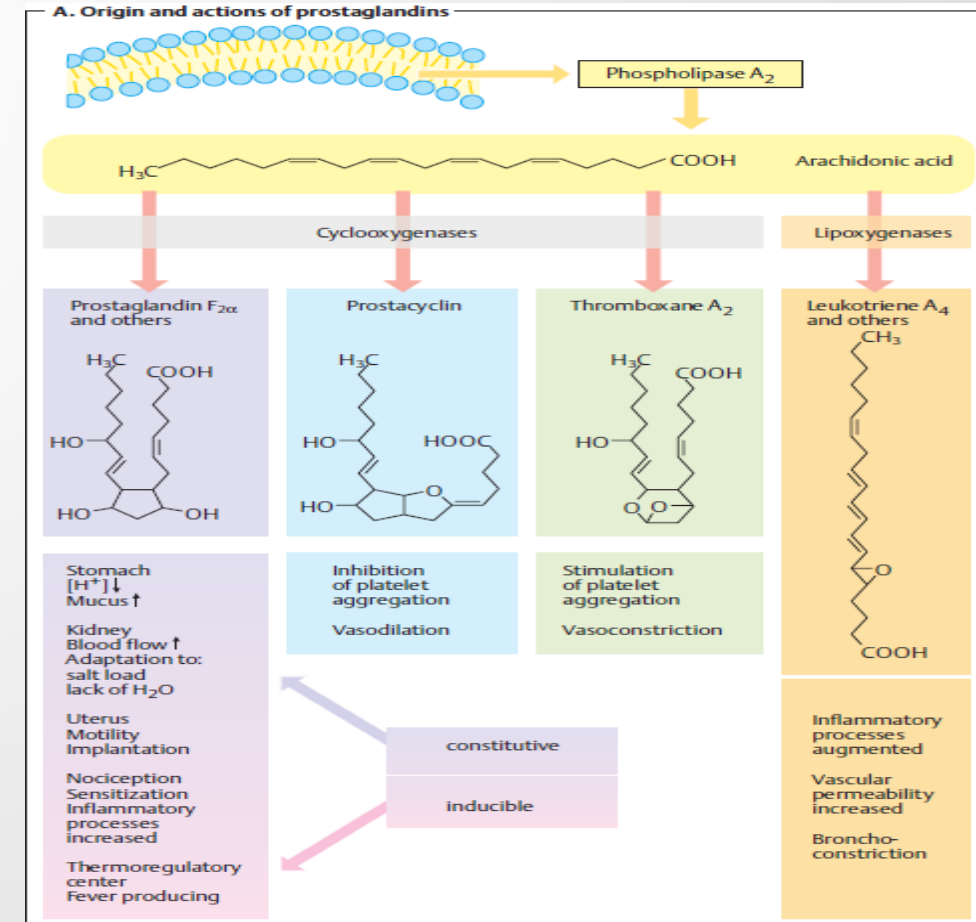
**ANTIINFLAMATOARE
NONSTEROIDIENE-ANALGEZICE,
ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATOARE**

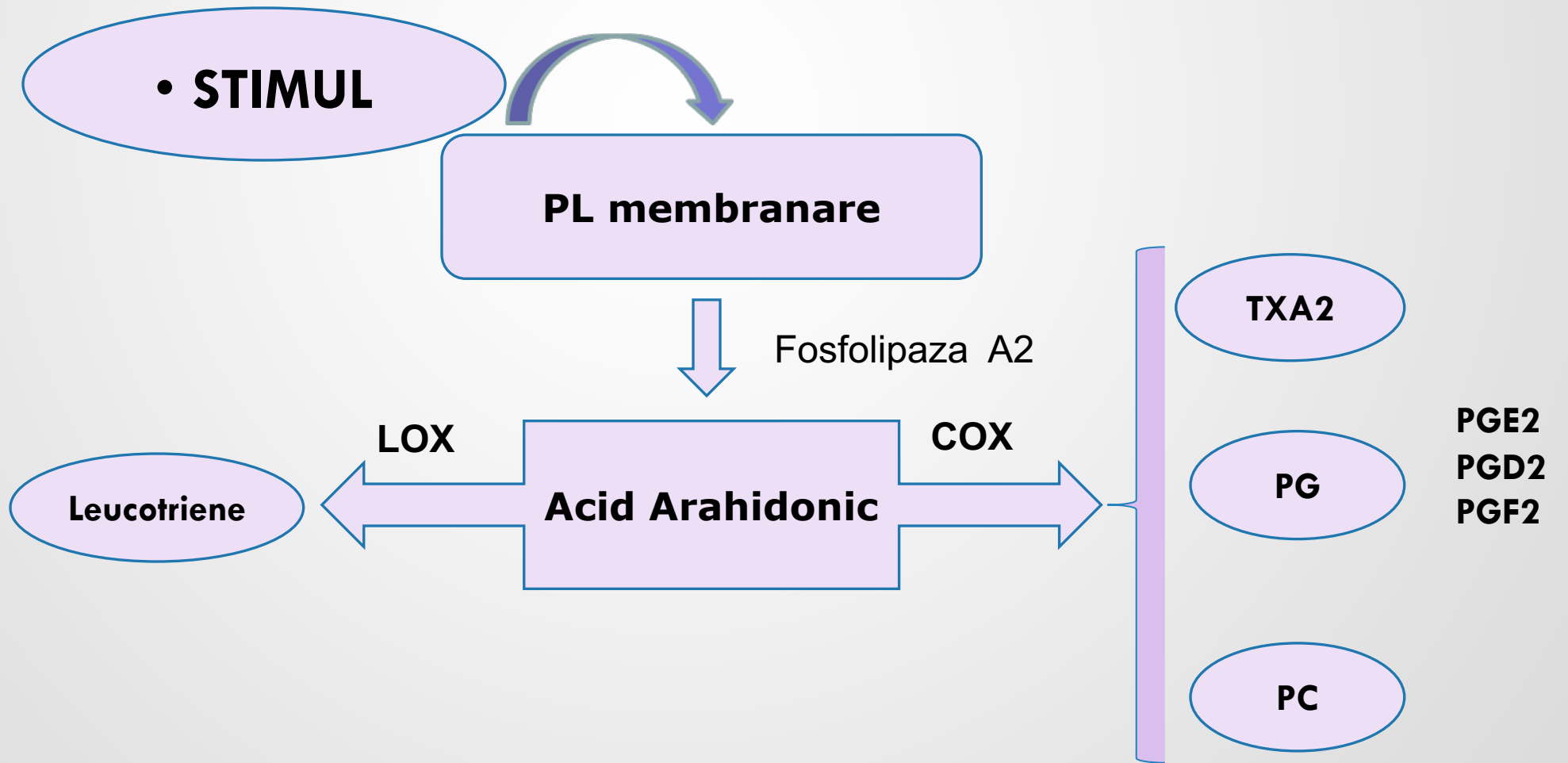


ANALGEZICE, ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATOARE

- Efect antiinflamator, analgezic si antipiretic
- Principalele efecte terapeutice ale AINS sunt consecutive inhibiției producției de prostaglandine cox1+cox2
 arahidonic acid → PGG₂ → PGH₂ → TXA₂ → TXB₂

- ↓
- PGI₂
PGE₂
PGD₂
PGF₂
- Prima enzima a caii de sinteza a PG este prostaglandin endoperoxid sintaza/ ciclooxygenaza sau COX



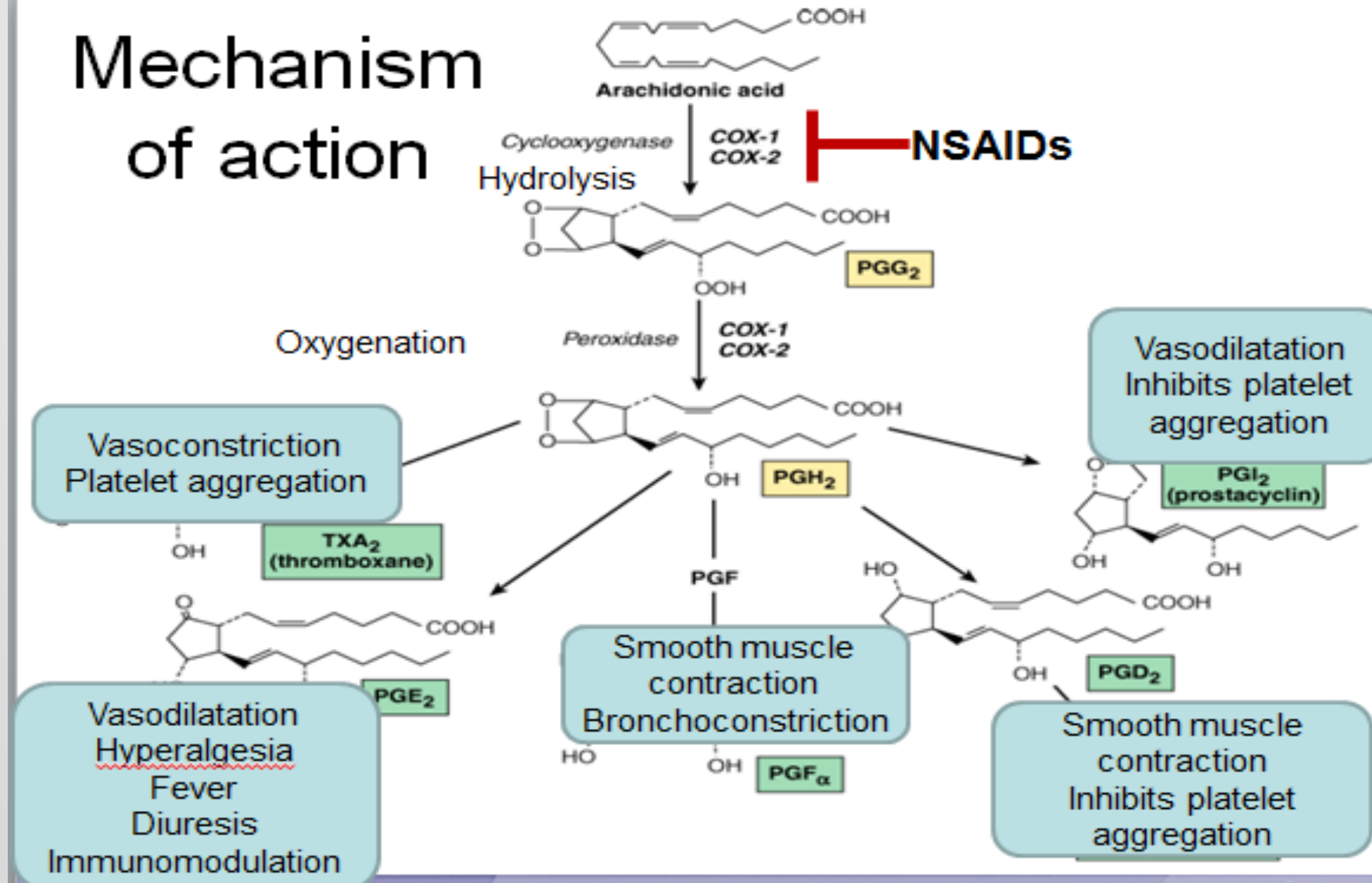


COX = ciclooxygenaza
LOX=lipooxygenaza
TX2 =tromboxan
PG =prostaglandine
PC=prostaciline

COX-1 VS COX-2

	COX-1	COX-2
Expresie	Constitutiva (activata de stimuli fiziologici)	Inductibila- stimuli proinflamatori (LPS, $\text{TNF}\alpha$, IL-2, $\text{IFN}\gamma$ etc)
Localizare	Ubicuitara	Situsuri inflamatorii si neoplazice; <i>dar si</i> <i>constitutiva: rinichi, uter,</i> <i>ovar, SNC [neocortex,</i> <i>hipocamp])</i>
Rol	Homeostazie	Proinflamator, mitogen (? Trocitatea neuronală)

Mechanism of action



AINS

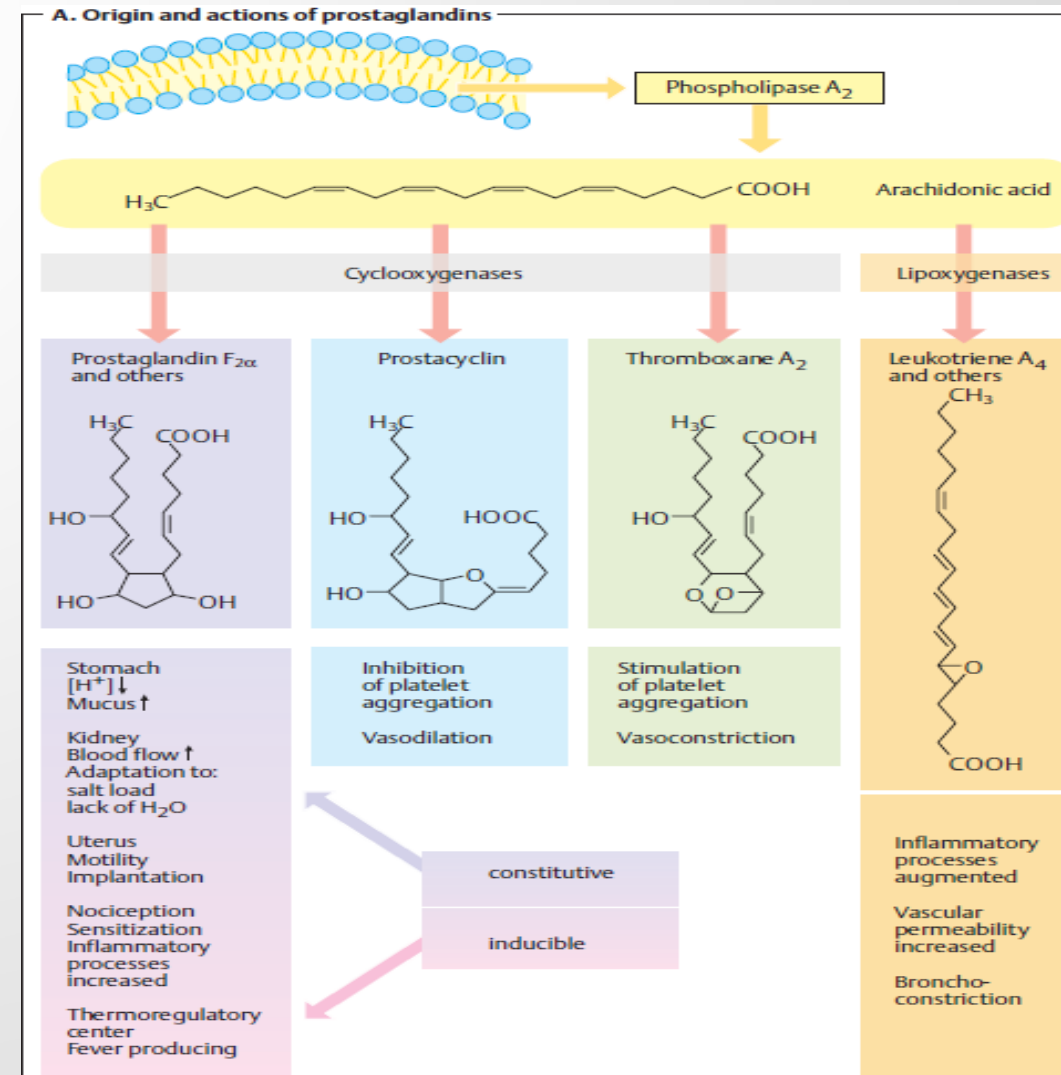
✓ PG-efecte

➤ Inflamatie si durere:

vasodilatatie, ↑ permeabilitatii capilare → recatie

inflamatorie

-PGE2, I2: stimuleaza direct filetele nervoase → durere



AINS

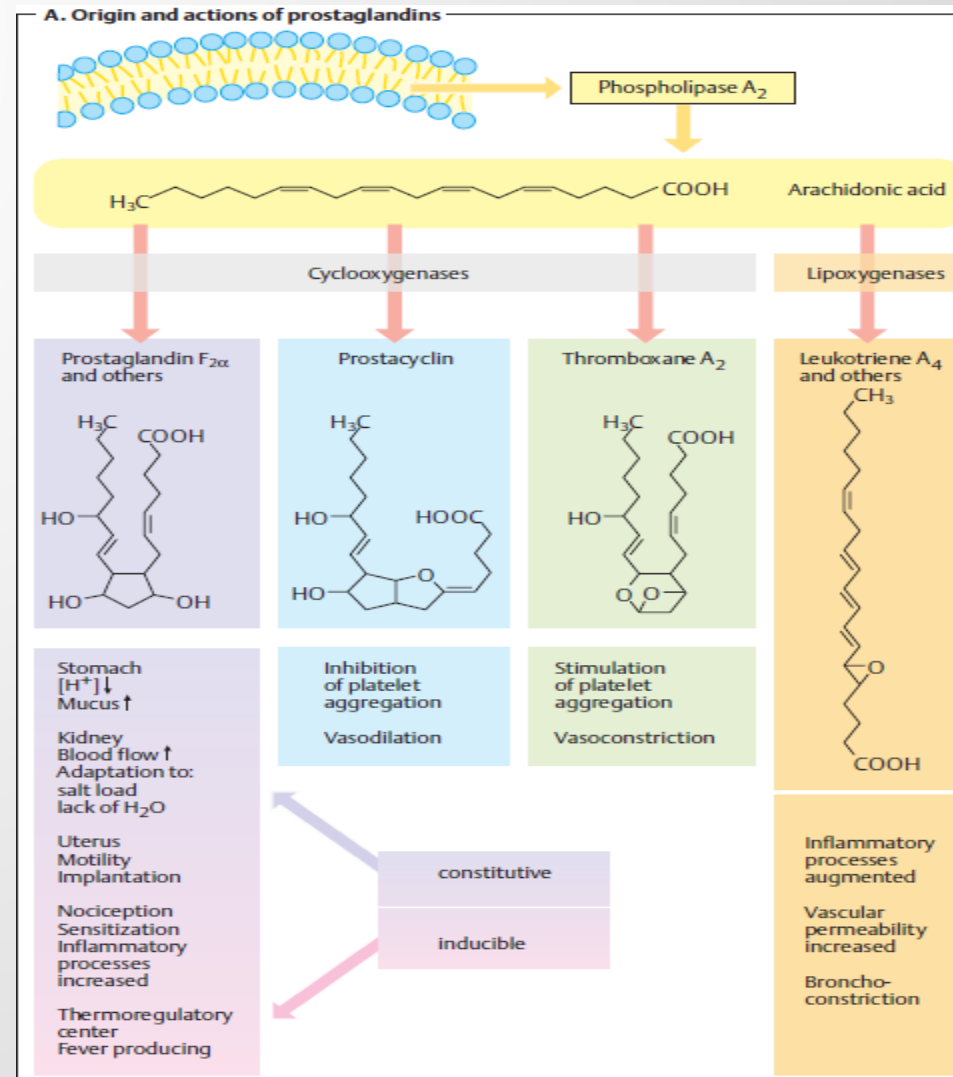
✓ PG-EFECTE

➤ **CARDIOVASCULARE: PGE₂, PGH₂, PGI₂ (prostaciclina-PC):**

-vasodilatatie, majoritar in vasele mici

-**PGD₂**-vasodilatatie; doze mari-vasoconstrictie

-**PGF₂**-vasoconstrictie
efect inotrop pozitiv



AINS

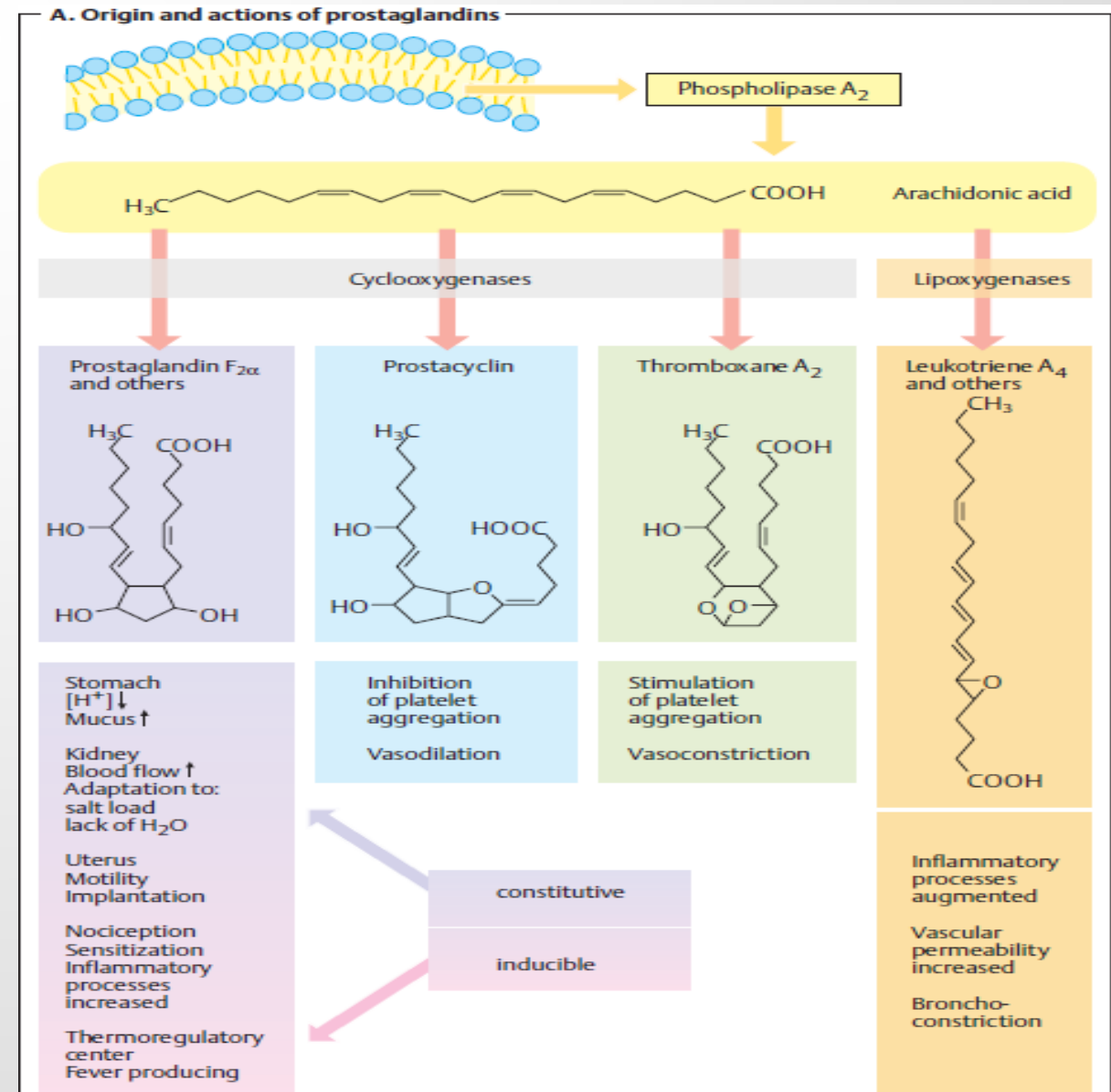
✓ PG-EFECTE

➤ HEMATOLOGICE

- PGI₂+/-G₂ inhiba agregarea plachetara
- TXA₂ stimuleaza agregarea plachetara
- PGE₂, I₂ inhiba proliferarea Ly

➤ RESPIRATOR

- E₂, I₂: bronhodilatatie,
- D₂, F₂: bronhoconstrictie



AINS

✓ PG-EFECTE

➤ DIGESTIV:

PGE₂, PGF₂: contractia musculaturii netede

PGE₂, PGI₂ ↓ productia de acid clorhidric si pepsina si cresc productia de mucus

AINS

✓ PG-EFECTE

➤ RENALE:

- PGE₂, PGI₂ ↑ fluxul sanguin, rata de filtrare glomerulara, excretion de Na si K

➤ UTER: sarcina-primul semestru PGF₂ efect contractil, PGE₂ relaxant

➤ SNC: inhiba centrul termoreglarii → febra

AINS

EFECTE FARMACODINAMICE:

1. ANTIINFLAMATOR:

-blocheaza productia PG implicate in cresterea permeabilitatii capilare, vasodilatatie.. (prin blocarea COX2).

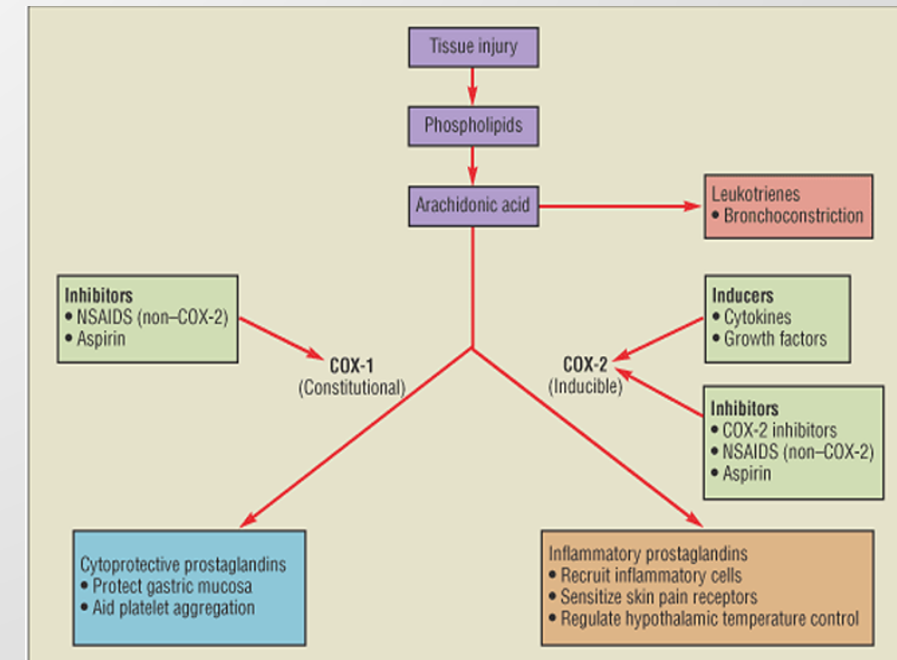
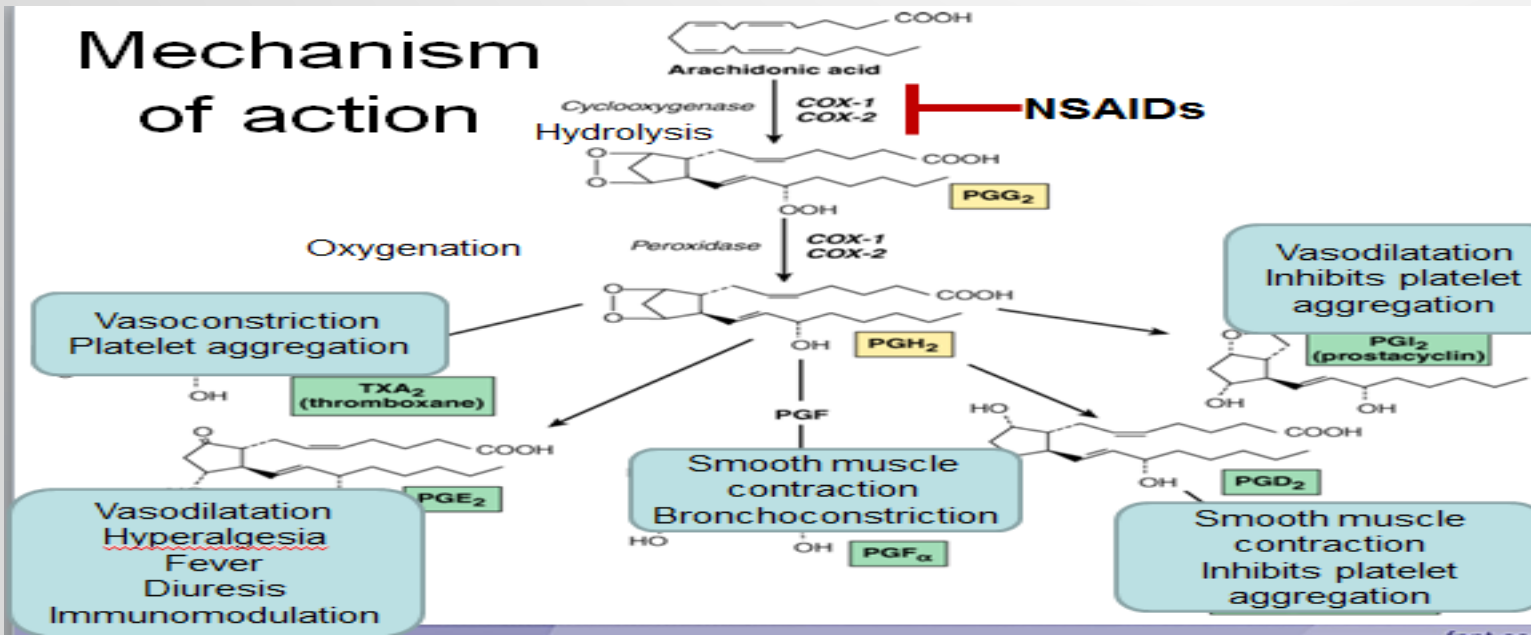


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

AINS

2.DURERE:

-eficiente in special procesul inflamator determina sensibilizarea receptorilor pentru durere (fara raspuns la stimuli mecanici sau chimici)-efect datorat PGE2, F2

-mecanism central: ↑ pragului de perceptie a durerii

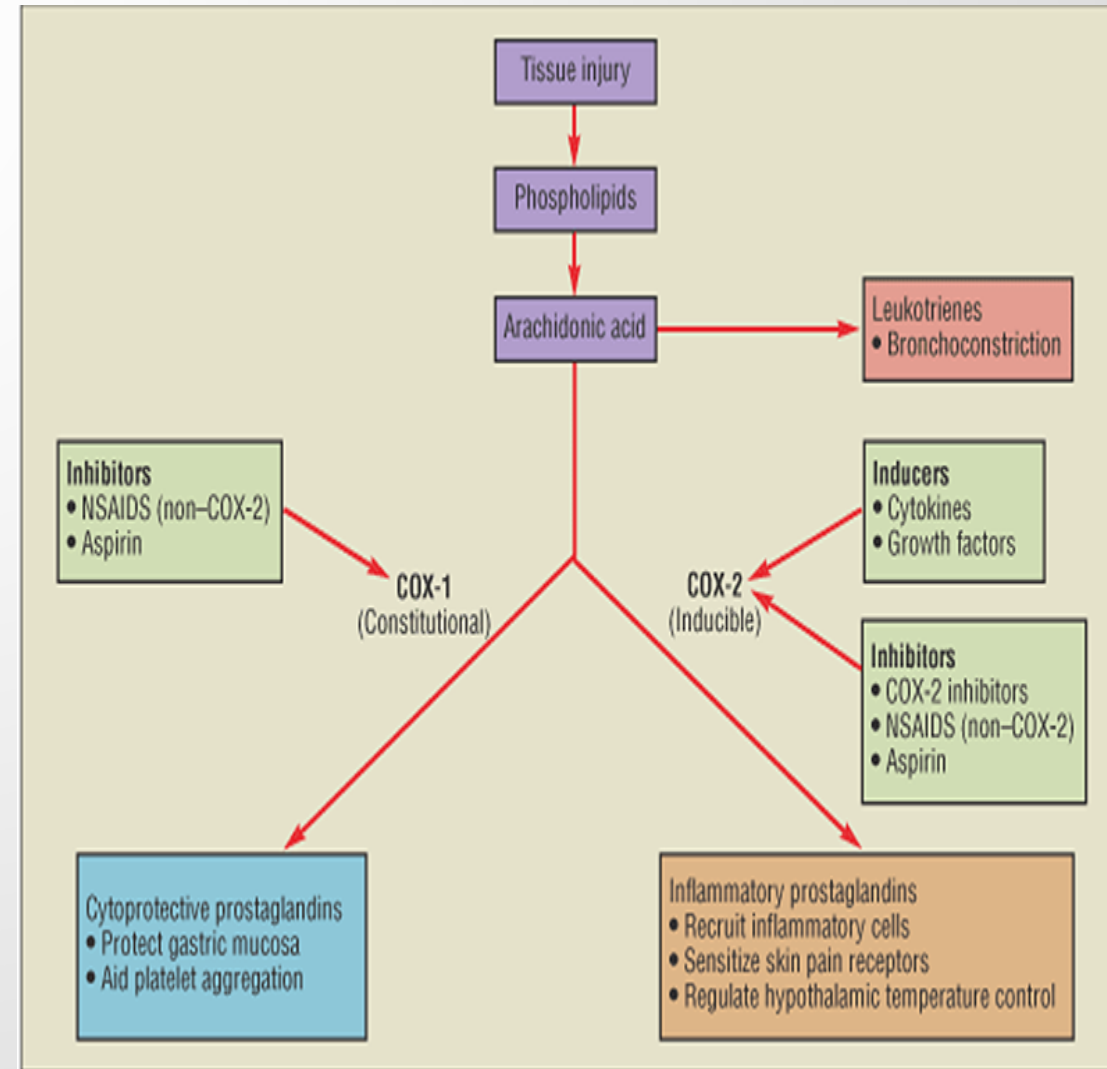


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

AINS

3. FEBRA

- Reduc **doar** febra, nu si temperatura normala, prin actiune la nivel hipotalamic
- !!! Nu influenteaza temperatura corporeala atunci cand cresterea acesteia este consecutiva efortului fizic sau expunerii la temperatura inalta

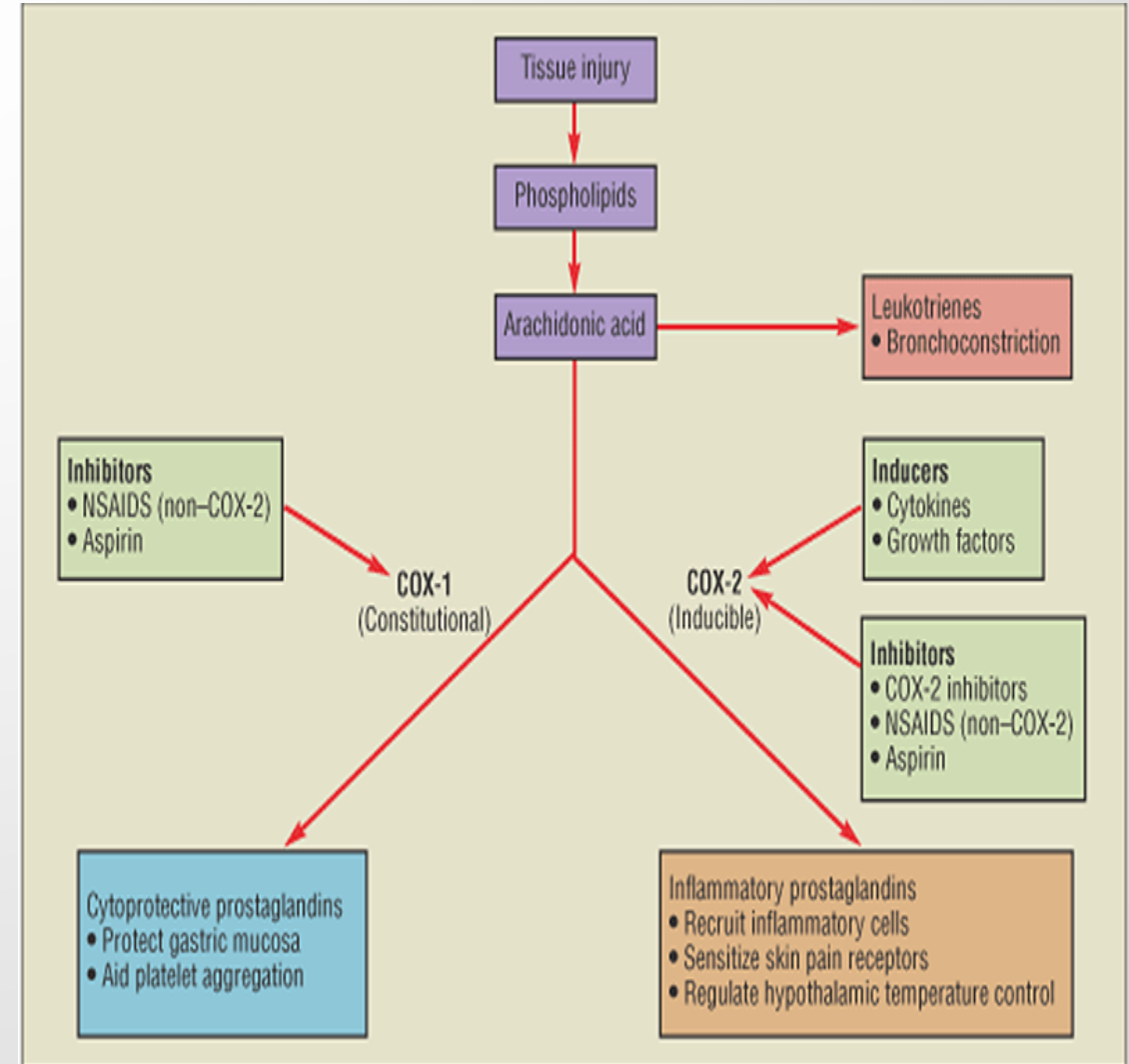


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

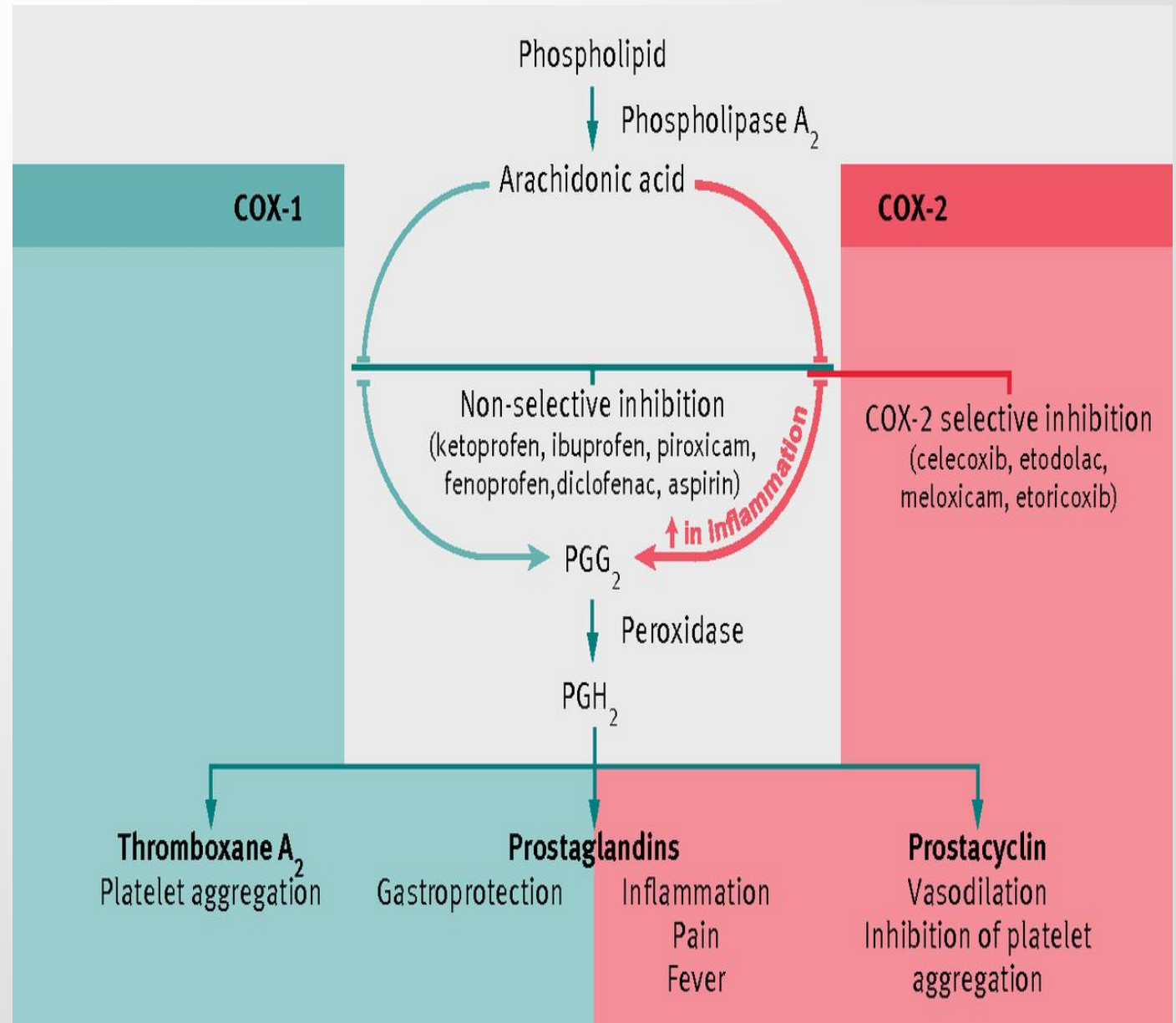
AINS

4. *Agregare plachetara:*

- blocarea COX1 → blocarea sintezei TXA₂ → inhibitia agregarii Tr

(trombocitele contin doar COX1)

! Doar acidul acetilsalicilic blocheaza ireversibil activitatea COX1



EFECTE ADVERSE

1. DIGESTIVE:

→ Cel mai frecvent anorexie, dispepsie, dureri abdominale, diaree, consecutiv efectului iritativ direct si inhibitei sintezei PG citoprotectoare, in special PGI_2 si PGE_2 , scaderii secretiei de mucus si a fluxului sanguin local

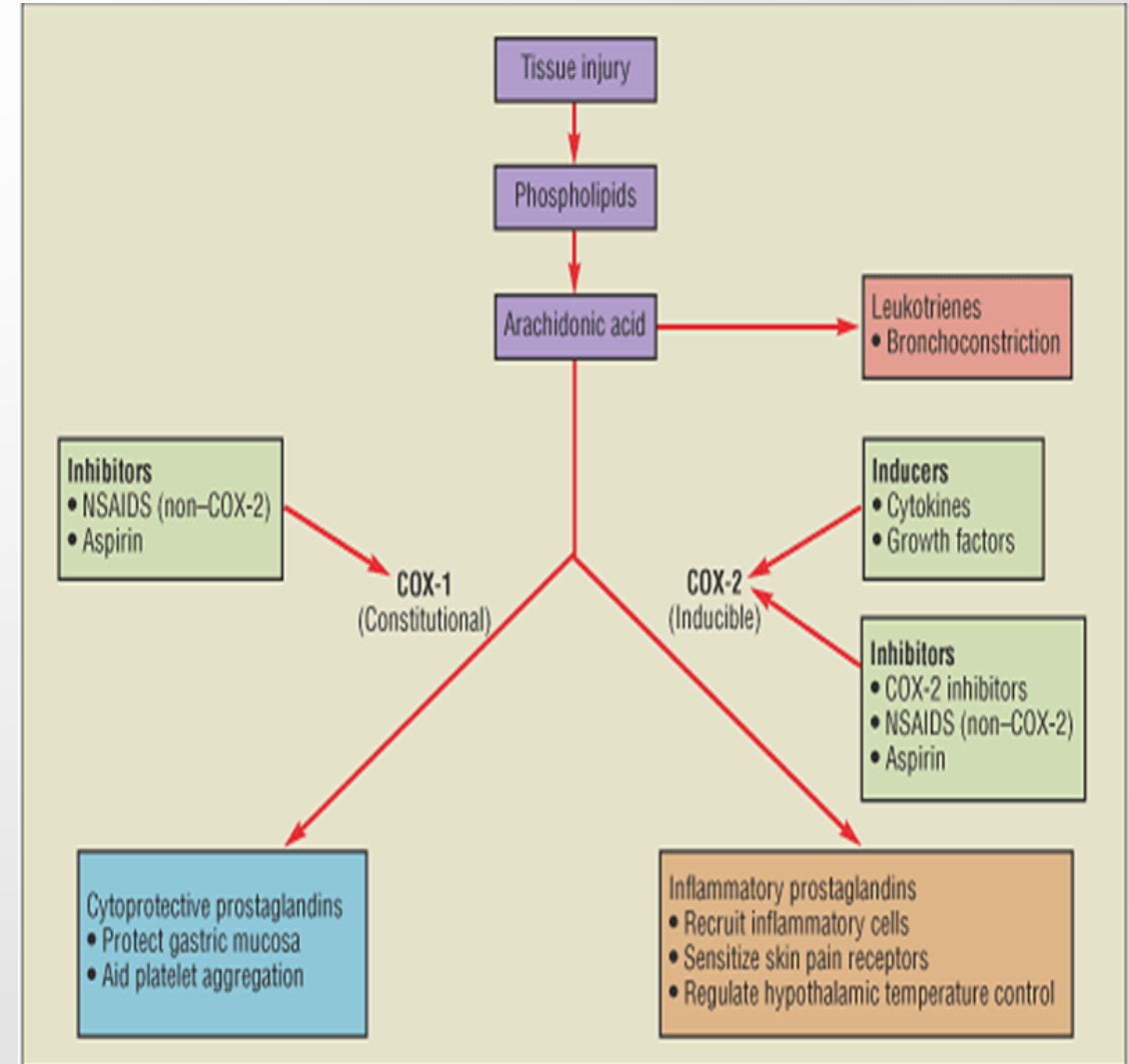


FIGURE 1. Algorithm of the biochemical pathway shows that the formation of prostaglandins occurs via both cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2).

EFECTE ADVERSE

1. DIGESTIVE:

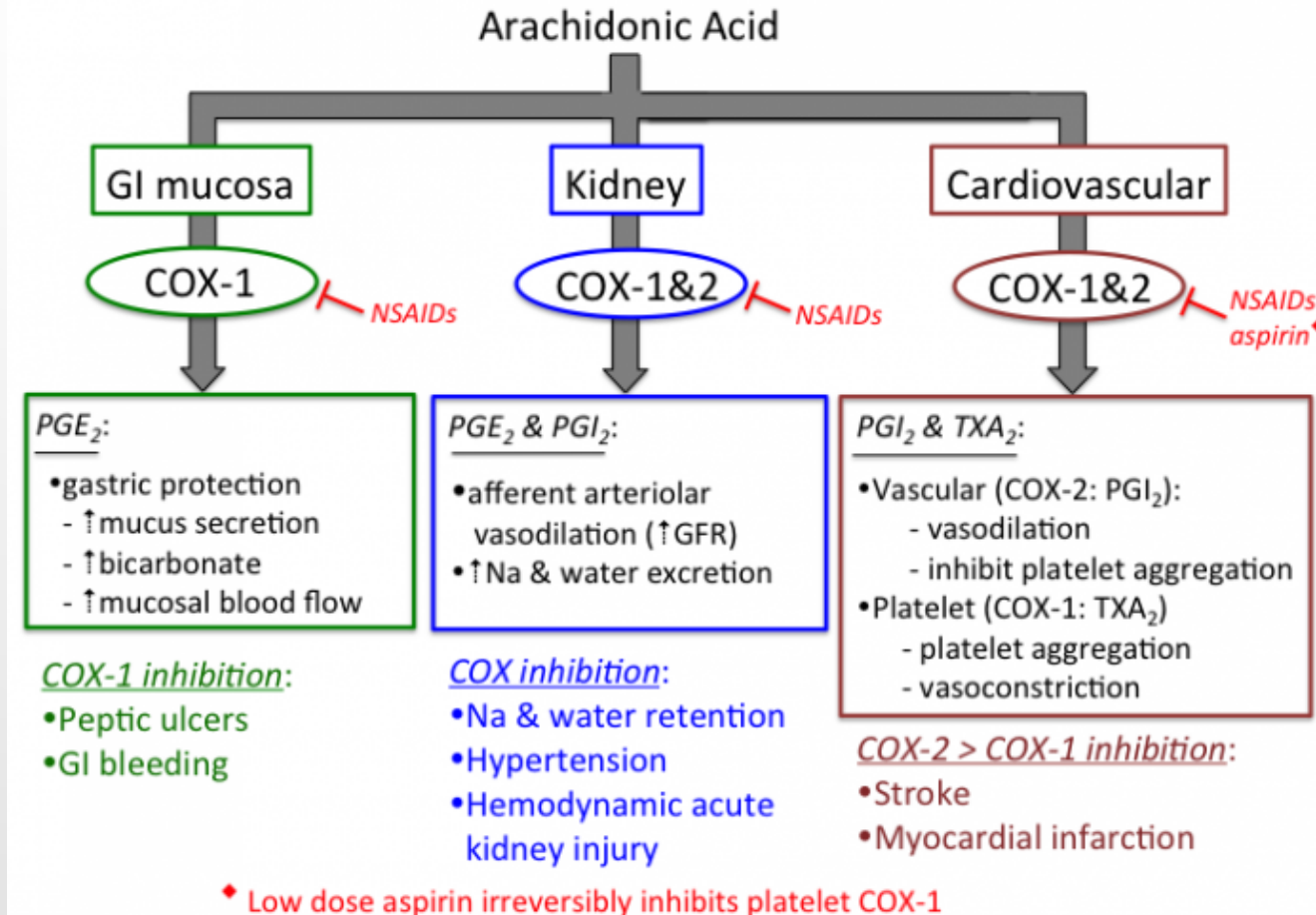
- Ulceratii gastrice sau intestinale, 15%-30% din pacientii cu tratament cronic.
- Ulceratiile-superficiale (eroziuni) sau profunde (perforarea muscularei mucoasei)
- Ulceratii unice sau multiple, asociate cu hemoragii mici si repetate → anemie, sau masive
- !toti inhibitorii selectivi COX-2-risc<<<<<<<

EFECTE ADVERSE

2. TA, RENALE SAU RENOVASCULARE

-efecte minime la pacientii cu fara patologie renala sau cv preexistenta

NSAID Side Effects:

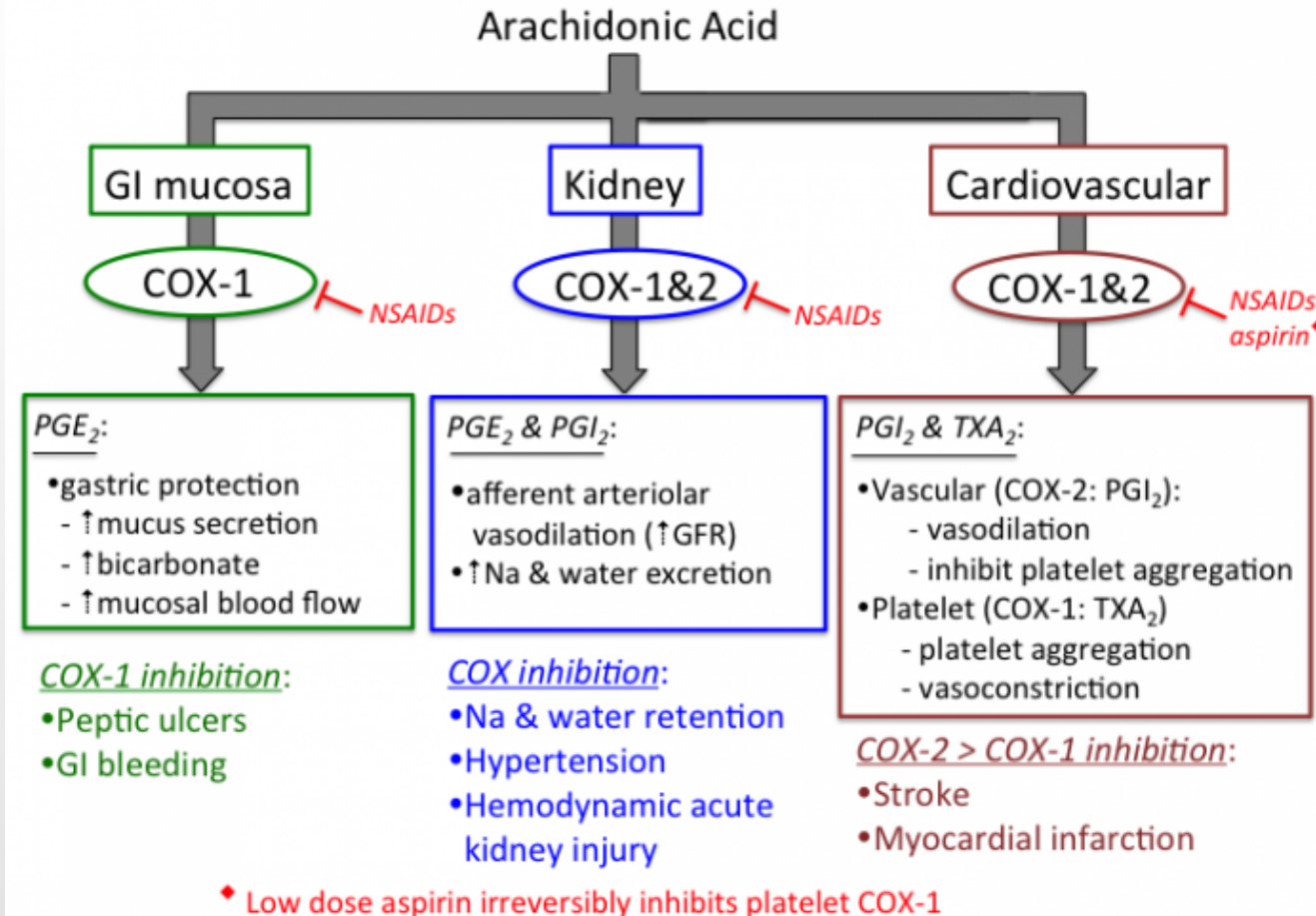


EFECTE ADVERSE

2. TA, RENALE SAU RENOVASCULARE

-la pacientii cu ICC, ciroza hepatica, boala cronica renala, hipovolemie sau orice patologie ce implica activarea sistemului adrenergic si SRAA, productia de PG este esentiala si poate surveni cresterea TA, prin retentie hidrosalina

NSAID Side Effects:

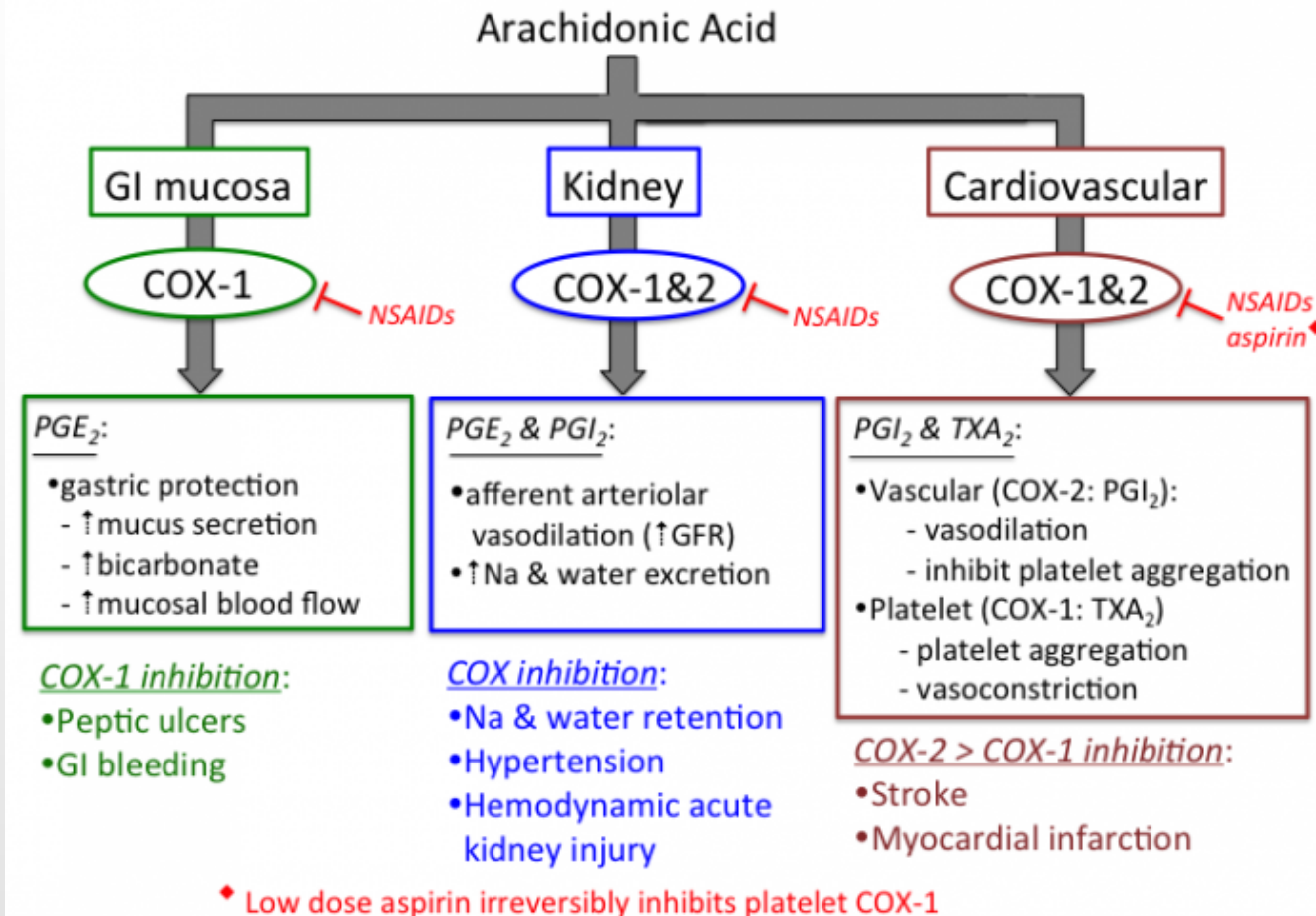


EFECTE ADVERSE

2. TA, RENALE SAU RENOVASCULARE

-cazuri rare-nefrita interstitiala sau
necroza papilara

NSAID Side Effects:



EFECTE ADVERSE

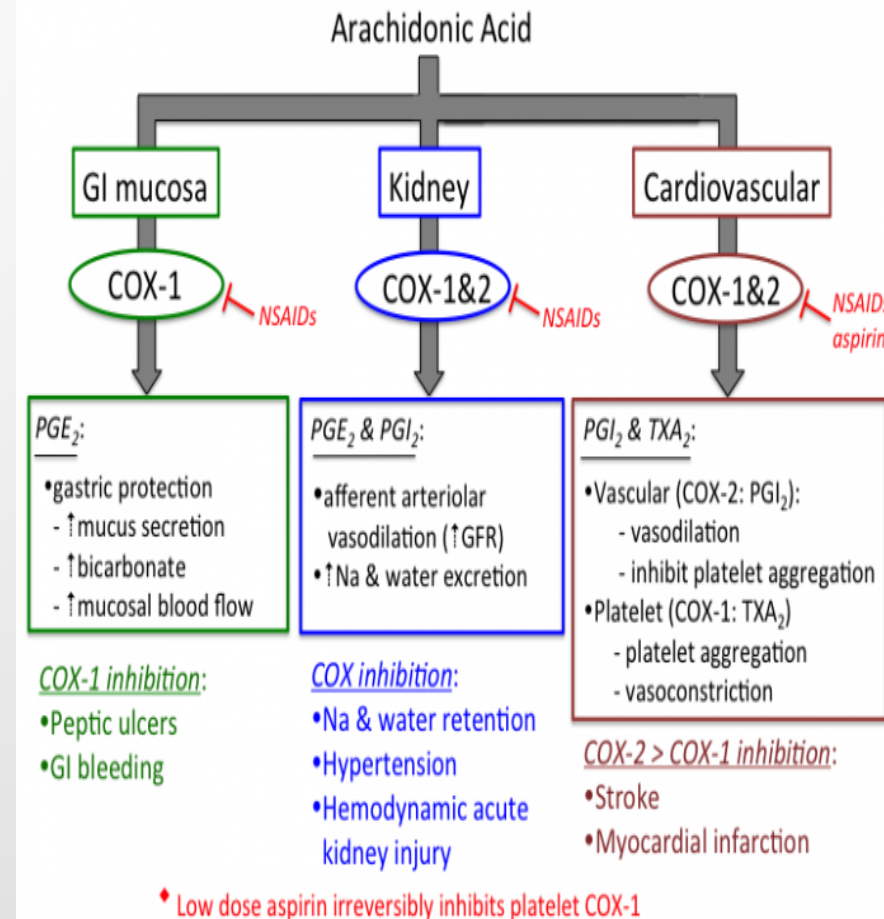
2. TA, RENALE SAU RENOVASCULARE

-evenimente trombotice: specifice inhibitorilor COX2 selectivi, consecutiv alterarii echilibrului intre TXA2 si PGI2

(TXA2, produs de Tr, via COX1 este responsabil de agregare plachetara si vasoconstrictie, in timp ce PGI2, dependenta in special de COX2 endoteliala, inhibita agregarea Tr si induce vasodilatatie → risc aterotrombotic crescut

-in plus, placa de aterom contine cantitati crescute de COX2, cu risc crescut de destabilizare si ruptura.

NSAID Side Effects:



EFECTE ADVERSE

3. REACTII DE HIPERSENSIBILITATE

- rinita
- angioedem
- Urticarie generalizata
- Edem laringeal
- bronhoconstrictie
- flush
- hipotensiune
- Soc

Table 1

Classifications of NSAID-Induced Hypersensitivity Reactions

Reaction	Putative Mechanism		Reaction Onset	Underlying Disease	Cross-Reactive	% of cases
NSAID-exacerbated cutaneous disease	Nonallergic	COX-1 inhibition	Acute	Urticaria	Yes	8%
NSAID-exacerbated respiratory disease	Nonallergic	COX-1 inhibition	Acute	Asthma Rhinosinusitis	Yes	8%
NSAID-induced urticaria/angioedema	Nonallergic	COX-1 inhibition	Acute	No underlying chronic diseases	Yes	40%
Single NSAID-induced urticaria angioedema, anaphylaxis, or both	Allergic	IgE mediated	Acute	No underlying chronic diseases	No	20%
Single NSAID-induced delayed reactions	Allergic	T-cell mediated	Delayed	No underlying chronic diseases	No	5%
Blended/other						19%

COX-1: cyclooxygenase-1; IgE: immunoglobulin E; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug.
Source: Reference 3.

• CLASIFICARE

- **NON-SELECTIVE**
- -DERIVAȚI DE ACID SALICILIC:
- -DERIVAȚI DE PARA-AMINO-FENOL
- -DERIVAȚI DE INDOL
- -DERIVAȚI DE ACID PROPIONIC
- -DERIVAȚI DE PIRAZOLON
- -DERIVAȚI DE ACID ACETIC
- -DERIVAȚI DE ACID OXAMIC
- -DERIVAȚI DE ACID FENAMIC
- **-COX2 SELECTIVE:** NIMESULID, ETODOLAC, MELOXICAM
- **-COX2 SPECIFIC:** COXIBI (ETORICOXIB, CELECOXIB, PARECOXIB,

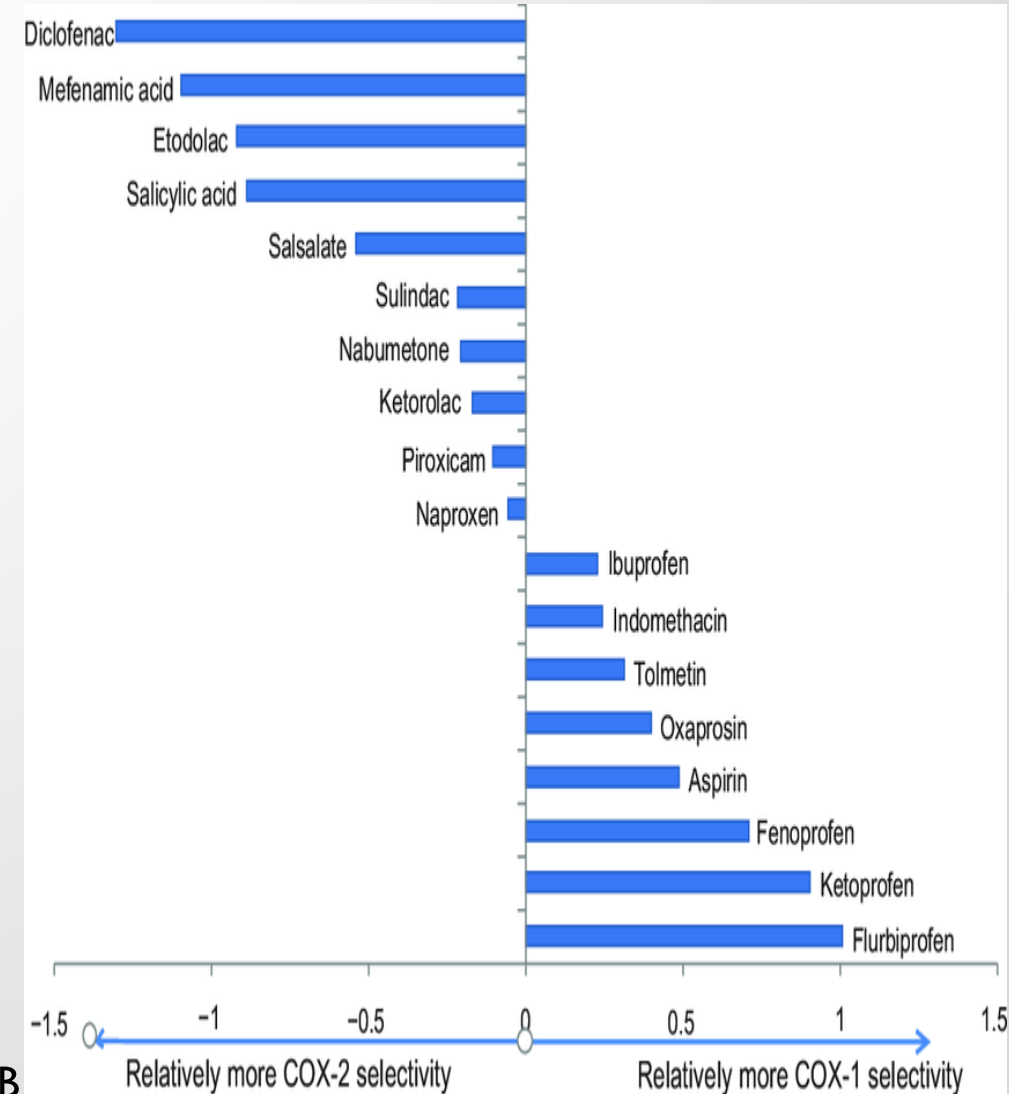
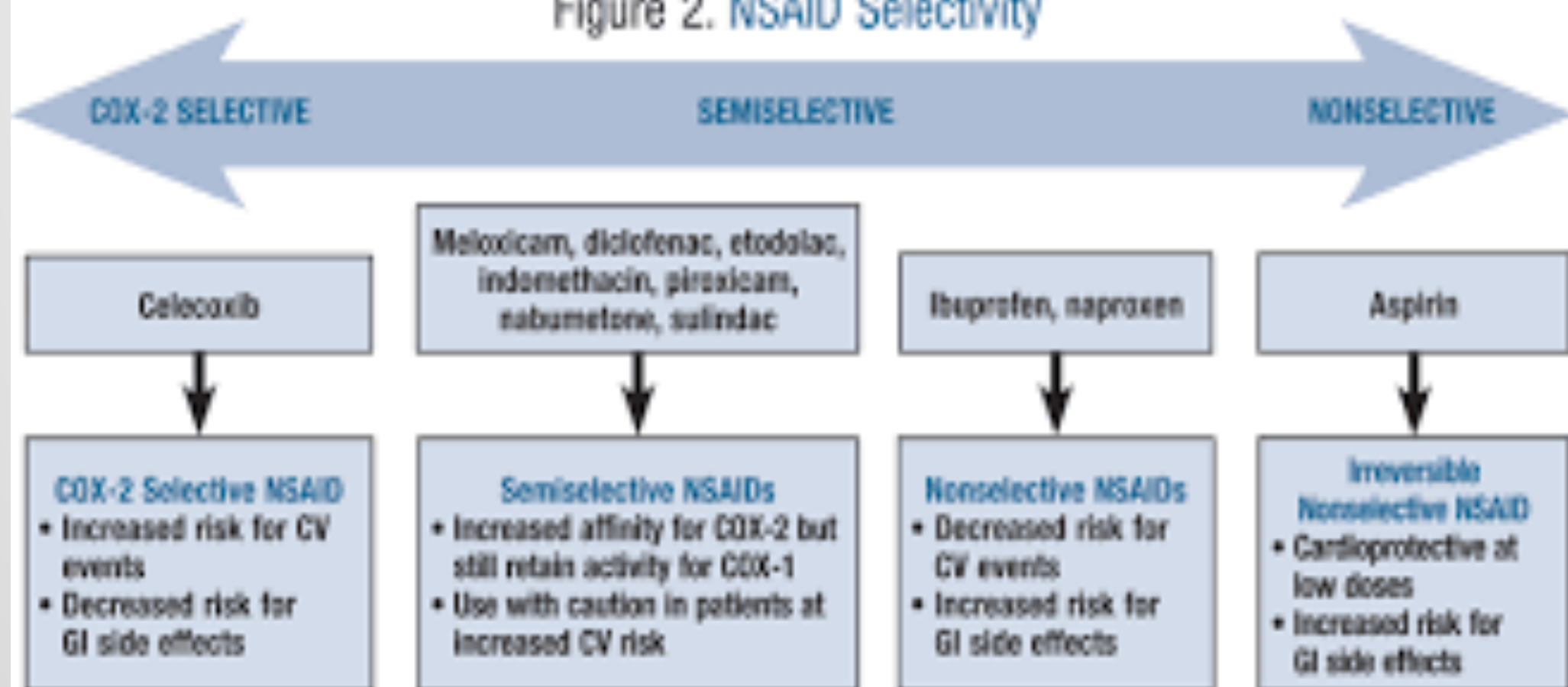
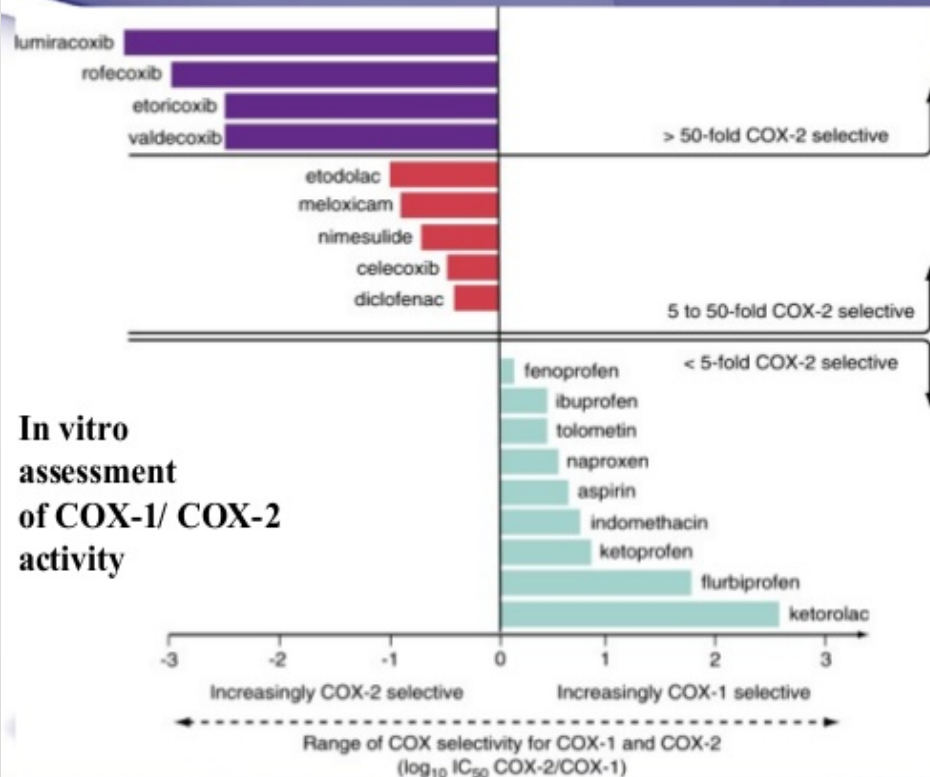


Figure 2. NSAID Selectivity



COX: cyclooxygenase; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug. Source: Reference 3, 17.

NSAIDs Classification by COX selectivity



Non-specific inhibition of COX-1 → gastrointestinal and platelet-adverse effects

Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed., Copyright © 2006 Saunders

fppt.com

NSAID Selectivity for COX Isoenzymes

Derivative	Examples
Propionic acid	Flurbiprofen
Propionic acid	Ketoprofen
Acetic acid	Ketorolac
Salicylate	Aspirin
Indole	Indometacin
Propionic acid	Ibuprofen/Naproxen
Propionic acid	Fenoprofen
Enolic acid	Meloxicam/Piroxicam
Indole	Sulindac
Acetic acid	Diclofenac
Coxib	Celecoxib
Coxib	Etoricoxib

Greater inhibitory selectivity for COX-1 rather than COX-2

Approximately equal inhibitory selectivity for COX-1 and COX-2

Greater inhibitory selectivity for COX-2 rather than COX-1

DERIVATI DE ACID SALICILIC

- ACID ACETILSALICYLIC ACID (ASPIRINA)
- SODIUM SALICYLATE
- DIFLUNISAL
- SULFASALZINA
- OSALAZINA

ACID ACETILSALICILIC -ASPIRINA

FC: orally absorbtie rapida pe cale orala, majoritar la nivelul intestinului subtire, cu o com=nc. plasmatica maxima atinsa in aproximativ 1 ora

-se distribuie la nivelul tuturor tesuturilor si fluidelor celulare, primodial prin intermediul procesului de difuziune pasiva, dependent de pH.

-traverseaza placenta

-timp de $\frac{1}{2}$ -20 minute

-excretie renala

ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

Efecte:

- analgezie: durere de intensitate usora/moderata-cefalee, mialgii, artralгии etc
- antipiretic: efect central si consecutiv vasodilatatiei, cu eliberarea de caldura la nivel cutanat
- anti-inflamator
- inhiba irversibil agregarea plachetara-efect asociat exclusiv dozelor mici

ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

➤ Efecte adverse:

- digestive: ↑ secreției acide: greata, varsaturi, durere abdominala, ulceratii-sangerari mici si repetate sau severe, exacerbaria simptomelor ulcerose preexistente
- hepatic: ↑ enzimelor hepatice-in administrare cronica
- hematologice: ↑ timpul de sangerare-hemoragii la pcientii cu coagulopatii
- respirator: bronhoconstrictie(consecutiv blocarii PGE2)-exacerbaria astmului
- renal: retentie hidrosalina si reducerea RFG
- cv:↑TA consecutiv retentiei hidrosaline

ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

➤ Efecte adverse

-alergice: frecvent la pacienti atopici;
eruptii cutanate, soc anafilactic, edem
Quincke /angioedem

Quincke's Oedema, Angioneurotic Oedema

- oedema of the subcutaneous tissue, particularly of the lips, eyelids and genitalia, though any part of the body may be involved
- The tongue and larynx may also be affected, it may be life threatening
- Quincke's oedema may occur in urticaria, anaphylaxis, and serum sickness
- Etiologic factors include medications (e.g. penicillin, aspirin, phenytoin)
- infections and food related products for Quincke's oedema associated with urticaria

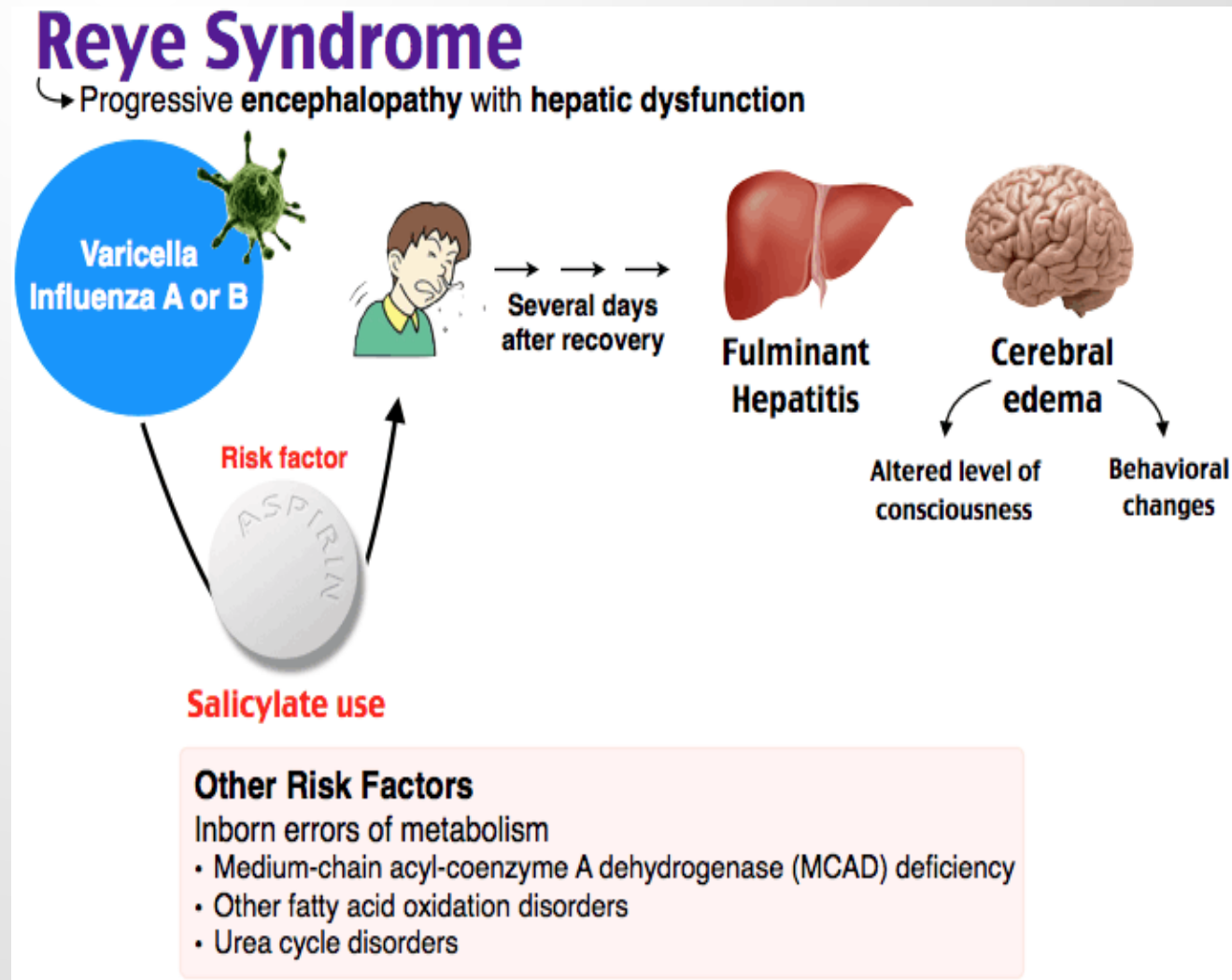


ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

➤ **Efecte adverse:**

➤ **Sindromul Reye :**

Insuficienta hepatica severa si edem cerebral, in special la copii sub 4 ani, cu infectii virale, la care se administreaza aspirina ca antipiretic



ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

➤Efecte adverse

-Neurologice:

- in doze mari, salicilatii pot avea efecte toxice la nivelul SNC:
- initial stimulare (inclusiv convulsii), urmata de depreis, confuzie, ameteala, tinitus
- doze mari surditate, delir, psihoza, coma
- intoxicatia acuta: initial alcaloza respiratorie, ulterior acidoza metabolica, convulsii, coma, colaps cardiovascular

ACID ACETILSALICILIC-ASPIRINA

INDICATII SI DOZE

- analgezic: 0.5gx4-6/zi
- antipiretic: 0.5gx4-6/zi
- efect antiinflamator: 4-10g/zi
- antiagregant plachetar 50-150mg/zi

CONTRAINDICATII

- sub** 4 ani-risc de sdr. Reye
- ulcer
- astm
- coagulopatii
- sarcina
- alergie la salicilati

DIFLUNISAL

- **Durata mai lunga de actiune**
- **Indicat ca** analgezic-durerea de intensitate moderata
- -afectiuni reumatologice 0.5-1g/zi, la nevoie (cpr500mg)

CI: similare aspirinei

SULFASALAZINA

- Derivat de acid 5-aminosalicilic, preparat antiinflamator cu efecte imunosupresoare
- Utilizata pt. tratamentul BII (Chron sau colita ulcerativa) sau Afectiuni inflamatorii autoimune reumatologice (SA, AR).
- aprox. 30% absorbita la nivelul intestinului subtire, 70% metabolizata in colon → sulfapiridina si acid 5-amino salicilic (5-ASA/Mesalazine).
- conc. Plasmatica max.. in 3-12 h, timp de $\frac{1}{2}$: 5-10h.
- Acidul 5 amino salicilic (compusul activ) este absorbit in proportie de aproximativ 30%, rest fiind eliminat digestiv.
- Efectele terapeutice apar dupa cateva zile de tratament-maxim → saptamani.
- doze: 2-8g/zi

MESALAZINA/MESALAZINA, SALOFALK

- Tratamentul BII;
- Administrare intrarectala, absorbtie intestinala → metabolizare, hepatica si intestinala, la acid N acetil 5-amino salicilic eliminare digestiva si renala.
- 1doza- 1g/zi

DERIVATI DE PARA-AMINO FENOL: ACETAMINOFEN/PARACETAMOL SI FENACETINA

Fenacetina-utilizata rareori consecutiv toxicitatii renale

Acetaminofen-efect analgezic si antipiretic, fara efect antiinflamator

Farmacocinetica:

- biodisponibilitate f.buna dupa administrarea orala
- conc. Plasmatica maxima in 30-60 minute si timp de $\frac{1}{2}$ de. Aprox. 2 ore
- distribuit la nivelul tuturor organelor si tesuturilor.
- eliminare urinara

DERIVATI DE PARA-AMINO FENOL: ACETAMINOFEN/PARACETAMOL SI FENACETINA

Indicatii

- analgezic sau antipiretic
- oral 325 -1000 mg/zi, pana la 4g/zi (2 g la pacienti cu afectiuni hepatice cronice)

Efecte adverse:

- cel mai important-toxicitate hepatica; dozele mari pot determina necroza hepatica, necroza tubulara renala sau necroza papilara cu potential fatal
- !! Antidotul intoxicatiei-acetilcisteina

DERIVATI DE ACID PROPIONIC

- **Analgezice, antipiretice si antiinflamatoare potente**
- Utilizate in tratamentul simptomatic al AR, osteoartritei, SA, artrita acuta gutoasa; analgezice in bursite, tendinite, dismenoree etc
- **Ibuprofen** drajee 200; 400; 600; 800mg
 - absorbtie rapida, legare in proportie crescuta de proteinele plasmatice, metabolizare hepatica
 - timp de 1/2 ore; excretie renala
 - traverseaza placenta
 - efecte adverse gastrointestinale, reactii alergice

DERIVATI DE ACID PROPIONIC

- **Ketoprofen** cpr 150; 50;100; 200mg; fiole 200mg

- tp $1/2 \approx 2$ ore, prelungit la varste inaintate

- Conjugare cu acidul glucuronic la nivel hepatic, excretie urinara

- $\approx 30\%$ dintre pacienti efecte usoare gastrointestinale, ↓ in cazul administrarii postprandiale sau la admin. de antiacide

- Poate determina retentie hidrosalina si cresterea concentratiei plasmatice a creatininei

DERIVATI DE ACID PROPIONIC

- **Naproxen** cpr 220/275/500/550 mg

- absorbție completă după administrarea orală

- efecte adverse GI, hepatice, alergice

- după administrare, circulă legat de proteinele plasmatică, cu un timp de $\frac{1}{2}$ de 10-14 ore.

- doza variază între 250-2000mg/zi.

- preparat cu potență antiinflamatorie similară cu a indometacinului și efect antiagregant plachetar similar cu acidul acetilsalicilic.

- este considerat ains cu cel mai bun profil de siguranță cardiovasculară

- Alți reprezentanți: flurbiprofen, oxaprozin

DERIVATI DE ACID ENOLIC (OXICAMI): PIROXICAM, TENOXICAM MELOXICAM

- inhiba COX-1 si COX-2, cu efect antiinflamator, analgezic si antipiretic
- Efect non-selectiv; meloxicamul partial selectiv pentru COX-2
- eficacitate similara cu aspirina, indometacinul sau naproxenul, in tratamentul simptomatic, de lunga durata, al AR sau osteoartritei
- avantaj major:** timp de $\frac{1}{2}$ lung $\rightarrow$ administrare in priza unica zilnica

DERIVATI DE ACID ENOLIC (OXICAMI): PIROXICAM, TENOXICAM MELOXICAM

Piroxicam: eficient ca antiinflamator;

- absorbție completă după adm. orală

- conc. plasmatică maximă în 2-4 ore

- timp de $\frac{1}{2}$ aprox. 50 ore;

- după absorbție se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatică

- este metabolizat prin glucuronoconjugare și eliminat urinar sau digestiv

- doză uzuală 20mg/zi

DERIVATI DE ACID ENOLIC (OXICAMI): PIROXICAM, TENOXICAM MELOXICAM

- **MELOXICAM:**

- selectivitate relativa pentru COX2-efecte adverse <<

- cpr 7.5; 15mg; fiole 15mg

- alti reprezentanti: TENOXICAM, SUDOXICAM, LORNOXICAM

DERIVATI DE ACID INDOLIC: INDOMETACIN, SULINDAC, ETODOLAC

▪ Indometacin:

- predominant efect antiinflamator si analgezic
- efect antipiretic similar cu cel al salicilatilor
- indometacinul inhiba COX mai intens comparativ cu aspirin, dar cu tolerabilitate redusa
- utilizat frecvent in afectiuni reumatologice
- utilizat la nou nascut pentru inchiderea canalului arterial persistent

DERIVATI DE ACID INDOLIC: INDOMETACIN, SULINDAC, ETODOLAC

Indometacin:

Farmacocinetica si metabolism: biodisponibilitate crescuta dupa administrarea orala

- concentratie maxima :1-2 ore
- legare in proportie de 90% de proteinele plasmaticice
- concentratia la nivelul lichidului sinovial similara cu cea plasmatica in aprox. 5 ore de la administrare
- penetrabilitate scazuta la nivelul LCR
- 10%-20% eliminat nemodificat urinar, partial prin secretie tubulara

Efecte adverse

- gastrointestinale: diaree, greata, varsaturi, ulceratii
- SNC: cefalee, ameteala, vertij, confuzie
- hematologice: neutropenie, trombocitopenie, rar, anemie aplastica
- reactii alergice

DERIVATI DE ACID INDOLIC: INDOMETACIN, SULINDAC, ETODOLAC

- **Sulindac:** potenta mult mai redusa, comparativ cu indometacinul
 - prodrog→metabolizat la metabolitul activ sulfide, cu potenta de aproximativ 500 de ori superioara sulindacului
 - incidenta redusa a efectelor adverse
 - Absorbtie orala buna, conc. plasmatica maxima in aprox. 2 oredoze: oral, 400mg/zi
- **Etodolac:** analgezie post-operatorie 200-400mg/zi sau in afectiuni reumatologice
 - efecte adverse rare, frecvent gastrointestinale

DERIVATI DE ACID ACETIC

- **Diclofenac: efect** analgezic, anti-inflamator si antipiretic intense

- absorbtie buna dupa administrarea orala, conc. plasmatica maxima in 2-3 ore

- metabolizare hepatica prin glucuronidare

- eliminare urinara

Indicatii: tratamentul simptomatic al AR, SA, osteoartrita sau alte afectiuni reumatologice; analgezie post-operatorie, dismenoree etc.

Doze: 100-200mg/zi

Efecte adverse: gastrointestinale (greaata, varsaturi, dureri abdominale), cresterea moderata a aminotransferazelor

DERIVATI DE ACID ACETIC

- **Ketorolac**-efect analgezic intens; moderat antiinflamator

- latenta redusa, durata scurta de actiune

- indicat in durerea de intensitate moderata-severa

- admin. Im, iv sau oral 30-60mg/zi

- la doze uzuale**, cele mai frecvente efecte adverse sunt reprezentate de somnolenta, ameteala, dispepsie, dureri abdominale, greata, varsaturi, durere la locul de administrare

DERIVATI DE PIRAZOLON

➤ *fenilbutazona, oxifbutazona, aminofenazona, normaniofenazona*

-antiinflamator potent, antipiretic, analgezic

-risc crescut de efecte adverse, cel mai frecvent fiind reprezentat de agranulocitoza ireversibila

-fenilbutazona-aplicatii locale-crema, unguent

-Metamizol-cpr 500mg; fiole 1g-ca analgezic sau antipiretic

DERIVATI DE ACID FENAMIC

➤ **Acid** mefenamic, meclofenamic acid, flufenamic

-la doze terapeutice, cele mai frecvente reactii adverse sunt cele GI: cresterea transaminazelor hepatice, diaree, potential severa, asociata steatoreei sau inflamatiei intestinale

-anemia hemolitica autoimuna-rar, dar cu potential sever

INHIBITORI COX-2 SELECTIVI

➤ **Meloxicam**

➤ **Nimesulid:** efect antiinflamator, analgezic sau antipiretic intens

➤ Tp de $\frac{1}{2}$ 3-6h.

➤ oral, 100-200mg/zi

➤ **Nabumetona:**

➤ Efect antiinflamator, analgezic sau antipiretic intens

➤ Doza unica zilnica de 1g

➤ **Etodolac**

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- **etoricoxib, celecoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib.....**
- Inhibitorii COX-2 specifici sau coxibi → nu influenteaza enzima COX-1, prezenta constitutiv la nivel gastrointestinal, renal sau trombocitar

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- Efect analgezic, antipiretic sau antiinflamator similar cu cele nonselective, cu avantajul lipsei/incidentei reduse a efectelor gastrointestinal
- fara efect asupra procesului de agregare plachetara, mediat via COX-1 (cu potential pro-trombotic)

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- Astfel, nu confera eventuala cardioprotectie asociata unora dintre AINS non-selective
- Deoarece COX-2 este activa constitutiv la nivel renal, pot determina toxicitate renala similara celorlalte AINS

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- Contraindicati la pacientii cu boala renala cronica severa
- Potential risc pro-trombotic
- Insuficient demonstrat daca efectul asupra productiei de PC poate induce un status pro-trombotic, prin alterarea balantei TX/PC

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- Utilizati in tratamentul osteoartritei, durerilor de cauza mecanica, inflamatorie sau oricarei situatii asociate cu durere de intensitate moderata/ severa

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- **Etoricoxib:** biodisponibilitate 100% dupa admin. orala, legare in proportie de 90% de proteinele plasmaticice si atinge conc. plasmatica maxima in aproximativ 1 ora
- Timp de $\frac{1}{2}$ lung, de aprox. 20-26 h.
- Metabolizat hepatic, eliminat urinar
- Doza uzuala: 30-120mg.

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- **Celecoxib:** absorbtie redusa consecutiva solubilitatii reduse; se leaga de proteinele plasmatiche in proportie de 97%, metabolizat hepatic, eliminat renal si digestiv
- Concentratia plasmatica maxima este atinsa in aproximativ 3 h si are un timp de $\frac{1}{2}$ de aproximativ 11 h.
- Administrat in doza de 100-200mg/zi

INHIBITORI COX-2 SPECIFICI

- **Parecoxib:** metabolizare rapida dupa administrare iv→transformare in metabolitul activ-valdecoxib.
- concentratia plasmatica maxima 30-60 minute
- Maximum 80mg/zi, im sau iv.

The background of the slide is a light gray gradient. It is decorated with numerous realistic water droplets of various sizes. Some droplets are large and prominent, while others are small and scattered. They are primarily located in the top-left, bottom-right, and bottom-center areas, leaving the central text area clear.

GUTA-PRINCIPII FARMACOTERAPEUTICE



- ❖ Guta-precipitarea cristalelor de urat la nivel tisular→raspuns inflamator subsecvent
- ❖ artrita acuta gutoasa→monoartrita predominant distala
- ❖ Guta cronica: distructie articulara, depozite subcutanate-tofi, litiaza renala
- ❖ Hiperuricemie→consecutiva mai ales excretiei reduse, mai putin productiei crescute
- ❖ **Obiectivele terapeutice** constau in:
 - ❖ Remiterea simptomelor acute
 - ❖ Reducerea episoadelor de recurenta
 - ❖ Scaderea nivelului seric de urat

ARTRITA ACUTA

- **Colchicina** -alkaloid extras din colchicum autumnale
- **Mecanism de actiune**
- Efecte antimitotice, oprind procesul de diviziune celulara in faza G1; efectele sunt mai rapid vizibile la nivelul celulelor cu turnover rapid (*e.g.*, neutrofile, celulele epiteliale gastrointestinale)
- Mecanismul de acțiune implică legarea de tubulină și blocarea polimerizării acesteia în microtubuli, ce are drept efect inhibiția migrării și fagocitozei leucocitare
- scade secretia factorilor chemotactici de la nivelul celulelor activate

- **Farmacocinetica si metabolism:**
- absorbtie rapida dar variabila.
- concentratia plasmatica maxima 0.5-2 ore.

ARTRITA ACUTA

■ Colchicina

Efecte toxice

- in special gastrointestinale, consecutiv turnover-ului rapid al celulelor mucoase epiteliale
- greață, varsături, diaree, dureri abdominale
- rar, supresie medulară, miopatie, polinevrită

! Efect rapid cu reducerea marcată a simptomatologiei în aprox. 24 de ore, remitere în 2-3 zile .

- Atac acut: 0.5-1-2mg/zi

Profilaxie: 0.5-1mg/zi, cel puțin 3-6 luni, în absența tofilor

GUTA INTERCRITICA

❖ Inhibitori de xantin-oxidaza → blocheaza sinteza acidului uric

- Allopurinol: inhiba xanthine oxidaza si previne sinteza uratului din hipoxantina si xantina
- **Farmacinetica**
- Absorbtie rapida dupa amdinistrarea orala, concentratia plasmatica maxima in 60-90 minute
- Aprox. 20% excretata digestiv in 48-72 ore; 10%- 30% eliminata urinar
- Timp de $\frac{1}{2}$ 1 to 2 ore
- Tinta terapeutica: acid uric de 4-5mg/dl
- 100-300mg/zi

GUTA INTERCRITICA

❖ Allopurinol

- **Efecte adverse:**
- Reactii de hipersensibilitate
- greata
- varsaturi
- diaree
- Supresie medulara
- dermatita
- rash.
- In cazul administrarii de chimioterapice (ex. Azatioprina) sau ciclofosfamida → reducerea dozelor
- Inhiba probenecidul si anticoagulantele orale si poate stimula depozitarea fierului la nivel hepatic

GUTA INTERCRITICA

❖ Inhibitori de xantin-oxidaza → blocarea sintezei de acid uric-Febuxostat

- Inhibitor selectiv de xantin oxidaza, non purinic, care previne transformarea xantinei in acid uric acid, fara a interfera cu alte enzime implicate in sinteza purinica sau pirimidinica
- Absorbtie de aprox. 80% dupa admin. orala, cu o concentratie plasmatica maxima atinsa in aprox. 1 ora, timp de $\frac{1}{2}$ de 4-18h
- Se leaga de proteinele plasmatice in proportie de 99%, metabolizat hepatic
- 80 sau 120 mg/zi, ca terapie de a doua linie, in cazul ineficientei sau intolerantei la allopurinol
- Poate produce reactii alergice cutanate, greata, diaree, cresterea transaminazelor sau cefalee

GUTA INTERCRITICA

URICOZURICE: preparate ce determină creșterea eliminării urinare de acid uric, recomandate ca monoterapie sau asociate cu allopurinol, la pacienții cu răspuns incomplet la administrarea acestuia.

Înainte de inițierea terapiei se recomandă dozarea acidului uric urinar, pentru stabilirea cauzei hiperuricemiei și a beneficiului administrării acestora.

Datorită creșterii excreției de acid uric, uricozuricele determină apariția litiazei renale urice, ce poate fi prevenită prin alcalinizarea urinei și inițierea tratamentului cu doze mici.

1. **Probenecidul**, agentul uricozuric de primă intenție, este complet reabsorbit la nivelul sistemului tubular renal și are un timp de $\frac{1}{2}$ de 5-8 ore.
2. Se administrează oral în doze de 0.1-0.2g/zi, cu creștere treptată până la 1g/zi.

GUTA INTERCRITICA

❖ URICOZURICE

2. Sulfinpirazona inhiba reabsorbția tubulară a acidului uric- 200-800mg/zi
3. Benzbromarona: 50-200mg/zi
4. Alte terapii uricozurice: losartan, fenofibrat or lesinurad, inhib. selectivi inhibitors ai reabsorbției de acid uric, prin inhibiția transportorului de urat -URAT1.