

# IX. FARMACOLOGIA INFLAMAȚIEI, BOLILOR REUMATICE ȘI BOLILOR ALERGICE

## Secțiunea

### 1. MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS) ȘI ANTIREUMATICE SPECIFICE

#### 1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Inflamația este un proces biologic complex reprezentat de o serie de fenomene homeostatice de reacție a organismului față de agresiuni de origine neimunitară (fizice, chimice, infecțioase) sau imunitară (autoimunitate, alergii etc.).

Considerat cel mai vechi aspect al răspunsului imun (din punct de vedere filogenetic), este o reacție de apărare care a evoluat, fiind esențială pentru supraviețuirea organismului în prezența agenților patogeni și a leziunilor tisulare. În unele cazuri însă, scăpată de sub un control riguros, devine un fenomen patologic, o adevărată boală.

Inflamația poate fi împărțită în trei faze: inflamația acută, răspunsul imun și inflamația cronică:

- inflamația acută: este răspunsul inițial la agresiunea tisulară. Este mediată prin eliberarea de autacoizi (ex. histamină, serotonină, bradikinină, prostaglandine, leucotriene) și de obicei precede declanșarea răspunsului imun;
- răspunsul imun: se produce atunci când celulele imunocompetente sunt activate ca răspuns la microorganisme sau substanțe antigenice eliberate în timpul răspunsului inflamator acut sau cronic. Rezultatul răspunsului imun poate fi folositor organismului (de exemplu ducând la fagocitoză și neutralizarea microorganismelor invadatoare), dar poate fi nefavorabil dacă duce la o inflamație cronică fără rezolvarea procesului lezional;
- inflamația cronică: implică eliberarea unui număr de mediatori care nu se remarcă în răspunsul acut: interleukine – 1,2 și 3, interferoni, factorul tumor necrotic  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), factorul de stimulare al coloniilor de granulocite – macrofage (GM-CSF) etc. Una dintre cele mai importante boli implicând acești mediatori este poliartrita reumatoidă în care inflamația cronică are drept rezultat durerea și distrucția osului și cartilajului articular ducând la invaliditate severă, producându-se, de asemenea, modificări sistemice care pot duce la scurtarea vieții.

Lezarea celulară asociată inflamației acționează asupra membranelor celulare producând eliberarea enzimelor lizozomale de către leucocite; acidul arahidonic este eliberat din precursori și sunt sintetizați astfel variați eicosanoizi (a se vedea capitolul autacoizi).

Calea ciclooxygenazei (COX) din metabolismul acidului arahidonic produce prostaglandine (PG) care au variate efecte asupra vaselor sanguine, terminațiilor nervoase și a celulelor implicate în inflamație.

Descoperirea izoformelor ciclooxygenazei (COX-1 și COX-2) a dus la conceptul că COX-1, enzimă constitutivă, tinde să aibă o funcție homeostatică, în timp ce COX-2 este o enzimă inductibilă în timpul inflamației și tinde să faciliteze răspunsul inflamator (Fig. IX.1). Pe această bază au fost obținuți și introduși în terapie inhibitori selectivi de COX-2, în ideea că aceștia vor fi mai siguri decât inhibitorii neselectivi de COX-1, fără a-și pierde eficacitatea.

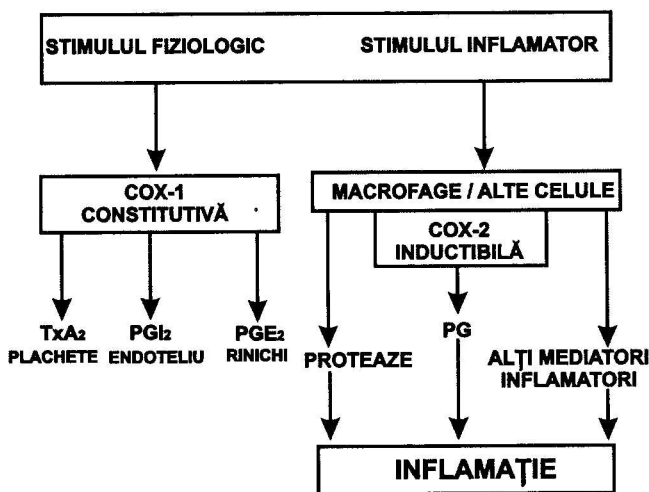


Fig. IX.1. Schema căilor ce duc la generarea de prostaglandine prin COX-1 sau COX-2 (după Vane și Botting, 1995)

Calea lipoxigenazei a metabolismului acidului arahidonic duce la leucotriene (LT) care au un puternic efect chemotactic asupra polimorfonuclearelor, neutrofilelor, eozinofilelor și a macrofagelor producând, de asemenea, bronhoconstricție și creșterea permeabilității vasculare.

La locul leziunii tisulare sunt eliberate kinine, neuropeptide, histamina, precum și componente ale complementului, citokine și alte produse ale leucocitelor și plachetelor. Stimularea de la nivelul membranelor neutrofilului produce radicali liberi derivați ai oxigenului activat. Anionul superoxid este format astfel prin reducerea oxigenului molecular, ceea ce poate stimula producerea altor molecule reactive cum ar fi peroxidul de hidrogen și radicali hidroxil. Interacțiunea acestor compuși cu acidul arahidonic are ca rezultat generarea de substanțe chemotactice, ceea ce duce la perpetuarea procesului inflamator.

## 1.2. BAZE FARMACOLOGICE

**Clasificarea** acestor medicamente se face în funcție de criteriile terapeutice și chimice.

- A. **Antinfamatoare nesteroidiene (AINS):** sunt substanțe care fac parte din grupa analgezice-antipiretice-antiinflamatoare, la care predomină efectul antiinflamator, fiind utilizate în scop antiinflamator și analgezic. Ca antireumatice au efect imediat, dar de durată scurtă după întreruperea administrării. Au acțiune simptomatic – patogenică, diminuând sau înlăturând unele simptome și semne ale inflamației în bolile reumatice cronice, dar nemodificând evoluția procesului patologic.
- B. **Antireumatice specifice:** au acțiune lentă fără efect antiinflamator. Se utilizează ca terapie „de bază” sau „modificatoare a bolii” în poliartrita reumatoidă. Efectul acestora apare după 2-3 luni și persistă luni-ani după întreruperea administrării, influențând unele componente patologice și modificând evoluția procesului reumatic. Din păcate acestea pot fi mai toxice decât agenții antiinflamatori nesteroidieni.

### A. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

#### I. Antiinflamatoare nesteroidiene clasice (generația I)

##### a. Acizi carboxilici:

- Derivați de acid salicilic: acid acetilsalicilic, diflunisal, benorilat.

- Derivați de acid acetic:

- derivați de acid fenilacetic: diclofenac, alclofenac

- derivați de acizi carbociclici și heterocicli acetici: indometacina, sulindac, tolmetina, lonazolac, ketorolac;

- Derivați de acid propionic: ibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen;

- Derivați de acid fenamic (fenamați): ac. flufenamic, ac. mefenamic, ac. meclofenamic, ac. niflumic, ac. tolfenamic, etofenamat;

b. Acizi enolici

- Pirazolone: fenilbutazona;

- Oxicami: piroxicam, tenoxicam, lornoxicam;

II. Antiinflamatoare nesteroidiene inhibitoare selective sau specifice de COX-2 (generația a II-a):

a. Blocante selective: meloxicam, nabumetona, etodolac, nimesulid;

b. Blocante specifice (coxibe): celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib.

B. Antireumatice specifice:

a. Compuși de aur: aurotiomalat de sodiu, auranofin;

b. Antimalarice de sinteză: clorochina și hidroxiclorochina;

c. Derivați tiolici: penicilamina;

d. Imunodepresive: metotrexatul (și alte citotoxice), ciclosporina ș.a.;

e. Sulfasalazina.

### 1.2.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

**Farmacocinetică:** Diversitatea chimică a AINS are drept consecință o gamă largă de caracteristici farmacocinetice. Deși există multe deosebiri în cinetica AINS acestea posedă unele proprietăți generale comune. Aproape toți compușii sunt acizi organici slabi (excepție face nabumetona care este un prodrug care este metabolizat la principiul activ acid). Cele mai multe dintre aceste medicamente sunt bine absorbite digestiv iar alimentele nu le modifică substanțial biodisponibilitatea. Cele mai multe AINS sunt metabolizate în proporție ridicată unele prin mecanisme de fază I și II, iar altele numai prin glucuronoconjugare directă (faza II-a). Deși excreția renală este cea mai importantă cale de eliminare, aproape toate suferă variate grade de excreție biliară și reabsorbție (ciclul enterohepatic). Gradul de iritare manifestat la nivelul tractului intestinal inferior se corelează cu cantitatea implicată în acest ciclu. Cea mai mare parte a AINS sunt legate în proporție mare de proteinele plasmatică (peste 98%), de obicei de albumine. Unele (de ex. ibuprofen) sunt amestecuri racemice, în timp ce altele (naproxenul) se prezintă ca un singur enantiomer și puține nu prezintă un centru chiral (ex. diclofenac).

Toate AINS pot fi găsite în lichidul sinovial după administrări repetate. Medicamentele cu perioada de înjumătățire scurtă persistă în articulații un timp mai îndelungat decât poate fi prevăzut în funcție de semivida lor biologică, în timp ce medicamentele cu perioadă de înjumătățire lungă dispar din lichidul sinovial cu o viteză proporțională cu acest parametru farmacocinetic.

**Farmacodinamie:** Antiinflamatoarele nesteroidiene prezintă următoarele acțiuni:

- acțiunea antiinflamatoare (relativ mai redusă față de antiinflamatoarele steroidiene) variază ca intensitate între diferitele substanțe;
- acțiunea analgezică: comparabilă cu cea a acidului acetilsalicilic sau a paracetamolului;
- acțiunea antipiretică (nu este utilă terapeutic);
- acțiunea antiagregantă plachetară (prezentă la acidul acetilsalicilic, indometacină, fenilbutazonă ș.a.);
- inhibarea contracțiilor uterine (acidul acetilsalicilic, indometacină, fenilbutazonă);
- favorizarea închiderii canalului arterial la nou-născut (indometacină).

**Mecanism de acțiune:** mecanismul acțiunii antiinflamatoare a AINS, incomplet cunoscut, cuprinde:

- a) Diminuarea biosintezei prostaglandinelor prin inhibarea ciclooxigenazei (COX-1, COX-2) reprezintă un mecanism extrem de important. AINS clasice inhibă ambele tipuri de ciclooxigenază. Inhibarea COX-2 explică efectul antiinflamator, analgezic (și antipiretic), în timp ce inhibarea COX-1 explică o serie de reacții adverse de felul lezării mucoasei gastrointestinale sau afectării toxice a rinichiului. Inhibitorii selectivi și specifici de COX-2 au proprietăți antiinflamatorii și analgezice cu risc mai mic de reacții adverse obișnuite la AINS clasice (Fig. IX. 1., IX.2.).

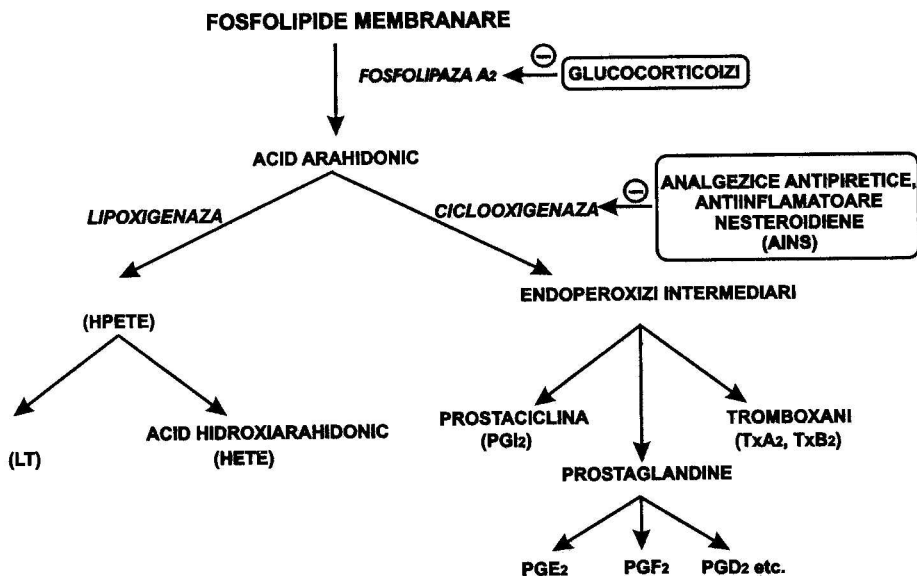


Fig IX.2. Biosinteza derivaților acidului arahidonic și intervenția antiinflamatoarelor nesteroidiene și a glucocorticoizilor

- b) Variate AINS au, posibil, mecanisme adiționale de acțiune incluzând:

- inhibarea activării celulelor inflamatorii (cum ar fi polimorfonuclearele neutrofile) cu diminuarea formării de endoperoxizi și radicali liberi);
- diminuarea formării și acțiunii moleculelor de adeziune de către celulele endoteliale, leucocite, plachete;
- inhibarea chemotaxiei celulelor inflamatorii;
- reglarea „down” a producerii de interleukină-1 (IL-1);
- interferarea unor fenomene celulare mediate de calciu;
- inhibarea și a lipoxigenazei (indometacina, diclofenac, ketoprofen), ș.a.

### Farmacotoxicologie:

AINS pot provoca reacții adverse:

- digestive: disconfort gastric, grețuri, vomă, diaree, ulcer gastro-intestinal, hemoragie digestivă, perforație;
- In funcție de reacțiile adverse gastrointestinale serioase pe care le pot produce, AINS se pot clasifica:
- a) cu cel mai mare risc: azapropazona, fenilbutazona;
  - b) cu risc intermediar: piroxicam, ketoprofen, naproxen, diclofenac;
  - c) cu cel mai mic risc: ibuprofen.



- alergice: rinite, urticarie, erupții, edem angioneurotic, astm bronșic;
- respiratorii: tuse, febră, eozinofilie cu infiltrate pulmonare bilaterale la alergici;
- nervoase; cefalee, amețeli, tinitus, stări confuzionale, halucinații, tulburări auditive;
- hematologice: anemie, trombocitopenie, anemie hemolitică (în caz de deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază), excepțional aplazie medulară, agranulocitoză, risc trombotic pentru coxibe;
- hepatotoxice (rare);
- retenție hidrosalină, insuficiență renală acută reversibilă (rar);
- accidente severe (rareori) (sindroame: Lyell, Steven-Johnson, Reye).

### **Farmacoterapie:**

Antiinflamatoarele nesteroidiene reprezintă medicația utilă în grade variate în tratamentul tuturor afecțiunilor reumatismale (inflamatorii, degenerative, articulare, extraarticulare). S-au dovedit utile, de asemenea, în dureri postoperatorii, dureri neoplazice (metastaze osoase).

#### **a) În afecțiuni reumatismale:**

- tratamente de scurtă durată (în perioade de acutizare) în artroze, tendinite, tenosinovite, lumbago, dureri și inflamații posttraumatice;
- tratamente de lungă durată în reumatisme inflamatorii cronice (în special poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă), artroze dureroase;

#### **b) În afara afecțiunilor reumatismale:** angine, otite, colici nefretice, tromboflebite, hemoroizi, dismenoree, unele afecțiuni stomatologice, esofagita de reflux și postiradiere, eritem nodos, persistența canalului arterial la nou-născut.

**Recomandări, precauții:** Sunt de preferat AINS cu riscul cel mai mic pentru tratamentul inițial, la dozele cele mai mici. Nu se folosesc asocieri de AINS. Inhibitorii selectivi ai COX-2 nu se folosesc de rutină în poliartrita reumatoidă sau artroze, ci se preferă față de alte AINS numai când sunt clar indicate:

- a) la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal, perforație, hemoragie gastrointestinală, la care utilizarea lor trebuie atent evaluată;
- b) la bolnavi cu risc crescut de efecte adverse gastrointestinale (vârsta peste 65 ani, asociere cu medicamente care cresc riscul reacțiilor adverse digestive, debili, bolnavi sub tratament prelungit cu doze mari de AINS).

Efectele terapeutice ale inhibitorilor selectivi și specifici de COX-2 sunt diminuate de asocierea cu acid acetilsalicilic în doze mici, iar asocierea cu antiacide gastrice nu este justificată.

#### **Principii de utilizare:**

- alegerea AINS în funcție de indicații;
- principalul criteriu de alegere este tolerabilitatea clinică;
- ritmul de administrare: de obicei o doză mai mare la început (3-7 zile) apoi una mai redusă;
- de evitat calea injectabilă;
- protecția gastrică preventivă (alimentară, medicamentoasă) este utilă pentru AINS clasice.

**Interacțiuni:** AINS cresc timpul de sângerare (în asociere cu alcoolul în cantități mari) și cresc riscul de sângerare (în asociere cu heparina și anticoagulatele orale). Cresc toxicitatea fenitoiniei și litiului. Asocierea cu antihipertensive (tiazide, furosemid, captopril) scade efectul diuretic și antihipertensiv. La bolnavii deshidratați pot produce insuficiență renală acută. AINS nu se asociază între ele (deoarece crește riscul ulcerogen și de hemoragii digestive).

## **1.2.2. Antireumatice specifice**

Sunt medicamente cu acțiune specifică în poliartrita reumatoidă.

### **Farmacodinamie:**

Aceste medicamente modificatoare ale bolii (în contrast cu AINS care sunt modificatoare ale simptomelor) prezintă următoarele caracteristici:

- administrate cronic în poliartrita reumatoidă micșorează durerea, reduc inflamația articulară;

- atenuează manifestările extraarticulare (noduli reumatoizi);
- scad viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și titrul factorului reumatoid;
- ameliorează prognosticul bolii;
- eficacitatea se evidențiază lent (după câteva luni de tratament);
- în general sunt ineficace pe modele experimentale de inflamație (la animale de experiență).

*Mecanism de acțiune:* (nu este încă bine cunoscut). Acesta ar fi legat de:

- influențarea inflamației cronice în anumite componente patogenice;
- modificarea reacției organismului (responsabilă de cronicizarea procesului inflamator);
- intervenția posibilă la nivelul fenomenelor autoimune din cursul bolii;
- fenomene de imunostimulare și respectiv imunodepresie (care pot realiza beneficii prin micșorarea capacității organismului de a reacționa în mod patologic).

#### **Farmacotoxicologie:**

Tratamentul cronic cu aceste medicamente este limitat de dezvoltarea unui grad de toleranță și cu deosebire de reacții adverse (care necesită control regulat și uneori obligă la oprirea tratamentului). Majoritatea bolnavilor întrerup această medicație după 1-2 ani.

Riscul toxic este comparativ mare pentru aurul injectat și mai mic pentru antimalarice și aurul administrat p.o. Unele date indică faptul că antimalaricele și metotrexatul prezintă cel mai convenabil raport toxicitate/eficacitate.

#### **Farmacoterapie:**

Studii clinice controlate au arătat o eficacitate comparabilă pentru compuși de aur i.m., s-lfasalazină, penicilamină și metotrexat. Aurul administrat p.o. și antimalaricele s-au dovedit mai puțin eficiente.

Deoarece riscul reacțiilor adverse este relativ mare, aceste medicamente sunt obișnuit rezervate cazurilor severe de boală (refractare la măsurile terapeutice uzuale – repaus, fizioterapie, AINS, eventual glucocorticoizi intraarticular). În ultimul timp, considerând potențialul sporit de a opri evoluția și a evita leziunile distructive când sunt utilizate precoce, au început să fie indicate și în cazurile incipiente de poliartrită reumatoidă.

## **1.3. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS)**

### **1.3.1. Antiinflamatoare nesteroidiene clasice**

#### **1.3.1.1. Acizi carboxilici**

##### **1.3.1.1.1. Derivați de acid salicilic**

#### **ACID ACETILSALICILIC**

(a se vedea și la Secțiunea I capitolul Analgezice-antipiretice)

Cunoscut în special sub denumirea de aspirină, este esterul acidului salicilic cu acidul acetic.

**Fcin.:** Acidul acetilsalicilic se absoarbe relativ bine din tubul digestiv, biodisponibilitatea medie fiind 68%.

**Fdin.:** Analgezic, antipiretic, antiinflamator, antiagregant plachetar. Dozele mari, depășind 3g/zi la adult, au efect antiinflamator.

*Mecanism de acțiune:* Efectele analgezic, antipiretic și antiinflamator se datoresc, în principal, inhibării biosintezei de prostaglandine (PG).

**Ftox.:** Pirozis, gastralgii, grețuri, vome, microhemoragii gastrice, retenție hidrosalină, agravarea astmului bronșic, alergii cutanate, euforie, tulburări de echilibru, favorizarea hemoragiilor. La copii cu varicelă, gripă și viroze respiratorii poate produce sindromul Reye.

**Fter.:** Reumatism poliarticular acut, poliartrită reumatoidă.

**CI:** gastrite, ulcer gastrointestinal, insuficiență hepatică, alergii la salicilați, diateză hemoragică.

**Fgraf.:** ca antiinflamator 3-4 g pe zi în 3-4 prize.

## DIFLUNISAL

Este un derivat fluorat al acidului salicilic.

**Fcin.:** Se absoarbe bine pe cale orală, legare plasmatică 99%, perioada de înjumătățire biologică 8-12 ore.

**Fdin.:** antiinflamator, analgezic, slab antipiretic.

**Ftox., CI:** Asemănătoare acidului acetilsalicilic.

**Fter.:** Poliartrită reumatoidă, artroze.

**Fgraf.:** Ca antiinflamator 500-1000 mg/zi în 1-2 prize.

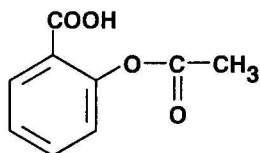
## BENORILAT

Esterul acetilsalicilic al paracetamolului.

Are proprietăți asemănătoare acidului acetilsalicilic și aceleași indicații. Reacțiile adverse sunt asemănătoare celor produse de aspirină, dar riscul sângerărilor digestive este mai mic.

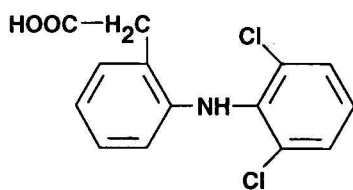
## 1.3.1.1.2. Derivați de acid acetic

Derivați de acid salicilic

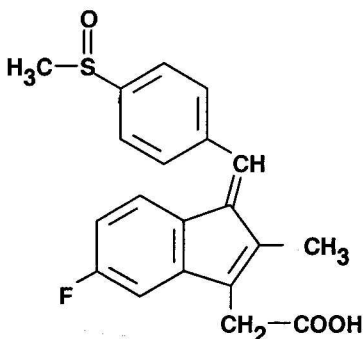


*Acid acetilsalicilic*

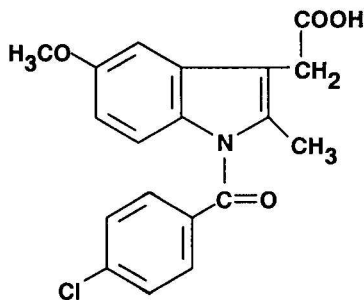
Derivați de acid acetic



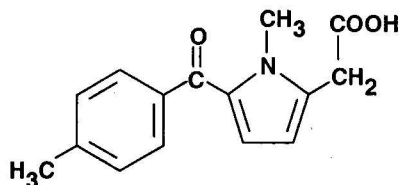
*Diclofenac*



*Sulindac*



*Indometacin*



*Tolmetin*

Fig. IX.3. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, derivați de acid salicilic și acid acetic

## DERIVAȚI DE ACID FENILACETIC

## DICLOFENAC

Este unul dintre cele mai active AINS, cu tolerabilitate clinică deosebită. Este un derivat arilaminoacetic.

**Fcin.:** Se absoarbe repede și complet din tubul digestiv, dar biodisponibilitatea este de numai 52% (deoarece este metabolizat la primul pasaj hepatic).

**Fdin.:** Antiinflamator deosebit de eficace, de asemenea analgezic și antipiretic cu potență mare (apropiată de cea a indometacinei). Inhibă ciclooxigenaza la concentrații mai mici decât indometacina.

**Ftox.:** uneori tulburări gastrointestinale (greață, diaree, dureri epigastrice), sângerări digestive minore, riscul ulcerului sau al sângerărilor masive este mic. Ocazional erupții cutanate, posibile reacții anafilactice (cunoscute pentru toate AINS).

**Fter.:** Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, artroze, reumatism extraarticular, criza de gută, stări inflamatorii dureroase postoperatorii, posttraumatice, dureri după extracții dentare, inflamații dureroase în sfera genitală.

**CI.:** Ulcer gastrointestinal, alergii specifice sau reacții de hipersensibilitate la AINS, sarcină.

**Fgraf.:** Oral, inițial 150 mg/zi în 3 prize; întreținere 50-100 mg/zi în 2-3 prize.

## ALCLOFENAC

Derivat alchiloxifenilacetic, este un AINS activ, cu eficacitate clinică comparabilă cu cea a indometacinei, ceva mai bine suportat decât aceasta. Este considerat a avea și o acțiune specifică în poliartrita reumatoidă (apropiată de cea a sărurilor de aur și a penicilaminei).

## DERIVAȚI DE ACIZI CARBOCICLICI ȘI HETEROCICLI ACETICI:

## INDOMETACINA

Este un derivat de acid indol acetic.

**Fcin.:** Se absoarbe bine p.o. sau rectal (biodisponibilitatea fiind de 98 % p.o. și de 80% intrarectal).

**Fdin.:** Este foarte activ ca antiinflamator. Inhibă la concentrații mici activitatea ciclooxigenazei (COX) împiedicând formarea de prostaglandine (în țesuturile periferice și în creier).

**Ftox.:** (Reacții adverse mai frecvente la doze mari) Tulburări digestive (jenă epigastrică, greață, vomă, dureri abdominale, diaree sau constipație, rar ulcer), cefalee, erupții urticariene, reacții anafilactice.

**Fter.:** Poliartrita reumatoidă (și alte boli reumatice inflamatorii), artrita acută gutoasă.

**CI:** Ulcerul evolutiv (și antecedente de leziuni gastrointestinale), alergiile și hipersensibilitatea la indometacină și salicilați. Prudență (sau de evitat) la bolnavii cu tulburări psihice, epilepsie sau parkinsonism, bătrâni, copii, sarcină.

**Fgraf.:** Oral, 50-200 mg/zi în 3 prize, după mese. Intrarectal 100 mg de 1-2 ori/zi. Doza orală + intrarectală maximă 150-200 mg/zi.

## SULINDAC

Derivat fluorurat de inden al indometacinei

**Fcin.:** prodrug al indometacinei, absorbit rapid, dar incomplet digestiv, este transformat de flora intestinală și la nivelul ficatului într-un metabolit sulfidic activ (responsabil de activitatea farmacodinamică). După adm. p.o. are o biodisponibilitate de 96 %.

**Fdin.:** La pacienții cu poliartrită reumatoidă a dovedit o eficacitate egală sau ceva mai mare decât cea a acidului acetilsalicilic.

**Ftox.:** Este ceva mai bine suportat decât indometacina. Provoacă relativ frecvent: fenomene dispeptice, dureri abdominale, greață, vomă, diaree sau constipație.

**Fter.:** Poliartrită reumatoidă, artroze, reumatism extraarticular, spondilită anchilopoietică.

**Fgraf.:** Oral 200-400 mg/zi, la adulți. Nu se utilizează la copii.

### TOLMETINA

Compus la care inelul indolic al indometacinei este înlocuit cu un inel indolic pirolic.

**Fcin.:** Se absoarbe complet din intestin, legare 99 % de proteinele plasmatice, epurat prin metabolizare (în majoritate), timp de înjumătățire biologică 1-2 ore.

**Fdin.:** Are proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice (cu o potență mai mare decât a acidului acetilsalicilic, dar ceva mai mică decât a indometacinei și a fenilbutazonei). Efectul este rapid dar de scurtă durată.

**Ftox.:** Deși este mai bine suportată decât indometacina, reacțiile adverse sunt relativ frecvente: iritație gastrică (îndeosebi), ulceratii și sângerări.

**Fter.:** se folosește ca antireumatic, cu o eficacitate egală sau ceva mai mare decât a acidului acetilsalicilic.

**Fgraf.:** Oral 1000-2000 mg/zi (în 3 prize, la mese). Doza de întreținere obișnuită 600 mg/zi.

### LONAZOLAC

Este un acid heteroarilacetic

**Fdin.:** antiinflamator și analgezic

**Ftox.:** Reacții adverse obișnuite pentru AINS

**Fter.:** Diferite afecțiuni reumatice articulare și extraarticulare.

**Fgraf.:** Oral 200 mg de 3 ori/zi (după mese), sau intrarectal, supozitoare, 200 mg (dimineața și seara).

#### 1.3.1.1.3. Derivați de acid propionic

### IBUPROFEN

Este un derivat de acid propionic

**Fcin.:** Absorbție rapidă p.o., biodisponibilitate peste 80%.

**Fdin.:** Are proprietăți antiinflamatoare, analgezice, antipiretice

La bolnavii cu poliartrită reumatoidă eficacitatea este asemănătoare acidului acetilsalicilic (dar inferioară indometacinei și fenilbutazonei).

**Ftox.:** Tulburări digestive (greață, vomă, diaree, constipație, fenomene dispeptice, epigastralgii, sângerări) apar cu o frecvență mai mică decât după acidul acetilsalicilic.

**Fter.:** Afecțiuni reumatice articulare și extraarticulare, afecțiuni ortopedice (entorse, întinderi musculare), stări inflamatorii severe sau prelungite (ORL, stomatologie, patologie respiratorie, ginecologie etc.). Inactiv în spondilita anchilopoietică.

**CI:** Ulcer în evoluție, alergii specifice sau hipersensibilitate la AINS, copii, sarcină.

**Fgraf.:** Inițial 1,2-1,8 g/zi în 3 prize (după mese). Maximum 2,4 g/zi. Întreținere 0,6-1,2 g/zi.

### FLURBIPROFEN

Derivat arilpropionic fluorat.

**Fcin.:** Absorbție digestivă bună.

**Fdin.:** Antiinflamator, analgezic și antipiretic activ.

**Ftox.:** Provoacă frecvent reacții adverse: tulburări gastrointestinale, mai rar cefalee și erupții cutanate.

**Fter.:** Este indicat în afecțiuni reumatice.

**CI:** Ulcer în evoluție, insuficiență hepatică sau renală (avansate)

**Fgraf.:** oral, la început 300 mg/zi, apoi 150-200 mg/zi (în 3 prize, la mese)

## NAPROXEN

Este un derivat policicloaromatic de acid propionic.

**Fcin.:** Absorbție completă din tractul gastrointestinal, legarea de proteinele plasmatice 9%, epurare predominant prin eliminare renală. Timpul de înjumătățire de circa 14 ore (face posibilă administrarea de 2 doze/zi)

**Fdin.:** Este un antiinflamator activ. În poliartrita reumatoidă eficacitatea terapeutică este apropiată de cea a indometacinei.

**Ftox.:** Provoacă frecvent reacții adverse (mai ales când se administrează timp îndelungat: gastralgii, greață, dispepsii, diaree sau constipație, sângerări digestive, cefalee, amețeli, erupții cutanate alergice).

**Fter.:** indicat în diferite afecțiuni reumatice articulare și extraarticulare, artrita acută gutoasă, stări inflamatorii (stomatologie, ORL, pneumologie), dismenoree, naștere prematură.

**Fgraf.:** Oral, inițial 500 mg, apoi 250 mg la 6-8 ore. În criza de gută 750 mg la început, apoi câte 250 mg la 8 ore. Intrarectal 500 mg, seara. Doza totală maximă zilnică 1000 mg.

## KETOPROFEN

Este un acid arilpropionic

**Fcin.:** Se absoarbe rapid și complet după administrarea orală, se fixează în proporție de 99% de proteinele plasmatice. Are un timp de înjumătățire de 1,5 ore (dar persistă mai mult în lichidul sinovial).

**Fdin.:** Are efecte antiinflamatoare și antipiretice marcate, cu o potență comparabilă cu a indometacinei.

*Mecanism de acțiune:* Inhibă atât ciclooxigenaza (COX) cât și lipoxigenaza (LOX), inhibând atât biosinteza de prostaglandine (PG) cât și de leucotriene (LT).

**Ftox.:** reacțiile adverse apar cu o frecvență de circa 15 % (în special gastralgii, greață, vomă, diaree).

**Fter.:** Poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, episoadele inflamatoare acute ale artrozilor, discopatii, reumatism extraarticular, artrite acute (inclusiv accesul de gută).

**CI:** Ulcerul, alergiile specifice, hipersensibilitatea la salicilați (sau alte AINS), sarcina; prudență în insuficiența renală avansată.

**Fgraf.:** oral 150-200 mg/zi în 2-4 prize. Intrarectal 100 mg (seara). Doza maximă zilnică, oral intrarectal 200 mg.

## FENOPROFEN

Un acid ariloxiarilpropionic

**Fcin.:** se absoarbe din intestin în proporție de 85 %, se fixează 99 % pe proteinele plasmatice, este epurat prin metabolizare (în majoritate), timpul de înjumătățire biologică circa 2 ore.

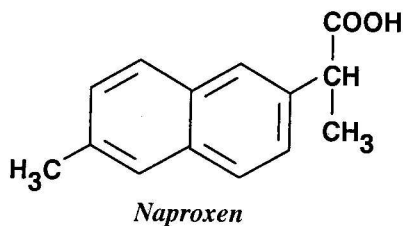
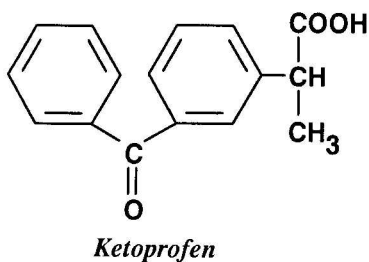
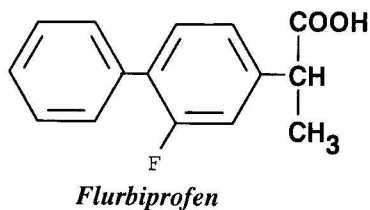
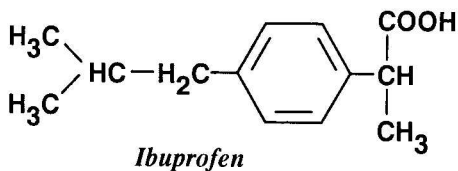
**Fdin.:** Are proprietăți asemănătoare ketoprofenului fiind un antireumatic eficace.

**Ftox.:** Tulburările digestive afectează circa 20 % din bolnavi. Asocierea cu fenitoina și sulfamidele îi poate crește activitatea dar și riscul reacțiilor adverse.

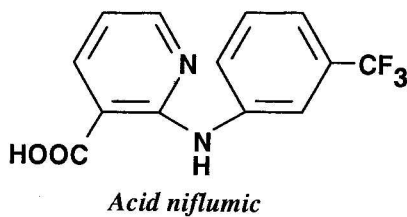
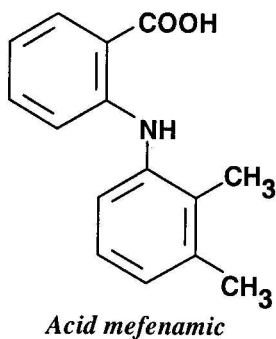
**Fter.:** afecțiuni reumatice.

**Fgraf.:** oral, câte 600 mg de 3-4 ori/zi. În accesul de gută doza se poate crește la 3-3,6 g/zi.

## Derivați de acid propionic



## Derivați de acizi aril-antranilici (fenamați) și analogi înrudiți



## Alte structuri de acizi carboxilici

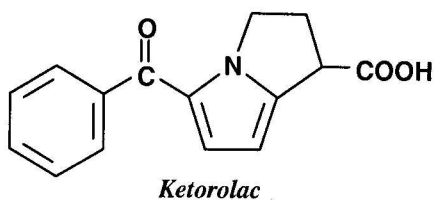


Fig. IX.4. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, derivați de acid propionic și acizi aril-antranilici (fenamați)

#### 1.3.1.1.4. Derivați de acid fenamic (fenamați)

##### ACID FLUFENAMIC

**Fcin.:** Suferă o absorbție lentă în tractul gastrointestinal, se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе, este în majoritate metabolizat, timpul de înjumătățire biologică este de aproximativ 9 ore.

**Fdin.:** Este antiinflamator și antipiretic cu potență mare (asemănătoare naproxenului și fenilbutazonei). Efectul analgezic, comparativ, este slab.

**Mecanism de acțiune:** Inhibă ciclooxigenaza.

**Ftox.:** Reacțiile adverse interesează sub 10 % din bolnavi și sunt, în general benigne (relativ frecvent survin tulburări dispeptice și diaree, rareori severe).

**Fter.:** Poliartrita reumatoidă și alte afecțiuni reumatice inflamatorii sau degenerative; tromboflebite superficiale.

**CI:** Ulcer, insuficiență renală, insuficiență hepatică, alergie specifică și hipersensibilitate la salicilați sau alte AINS; sarcină, copii sub 14 ani.

**Fgraf.:** Oral, obișnuit 600 mg/zi (în 3 prize, la mese).

##### ACID MEFENAMIC

**Fdin.:** Are efect antiinflamator, analgezic și antipiretic (de intensitate moderată)

**Ftox.:** Ca reacții adverse, ocazional, provoacă diaree, erupții cutanate, glomerulonefrită alergică; rareori reacții sanguine (trombocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie)

**Fter.:** Indicată în afecțiuni reumatice, ca și pentru combaterea durerilor musculare, traumatice, dentare, a cefaleei, a durerilor postoperatorii, dismenoreei sau febrei.

**CI:** Bolnavi ulceroși, cu boală inflamatoare intestinală, astmatici (favorizează bronhospasmul). Crește riscul de hemoragie al medicamentelor anticoagulante,

**Fgraf.:** Dozele uzuale p.o. sunt de 500 mg de 3 ori/zi. Copii peste 6 ani 25 mg/kg/zi (în mai multe prize).

##### ACID MECLOFENAMIC

**Fter.:** Ca meclofenamat sodic se utilizează în poliartrita reumatoidă și în artroză (osteoartrită).

**Ftox.:** Uneori poate provoca diaree severă; în rest efecte adverse cunoscute pentru AINS din această clasă. Potențează efectul anticoagulantelor orale.

**CI:** Sarcină

**Fgraf.:** Oral, 100 mg de 2-4 ori/zi.

##### ACID NIFLUMIC

**Fdin.:** Un fenamat antiinflamator și analgezic

**Ftox.:** Provoacă (relativ frecvent) reacții adverse manifestate ca fenomene de iritație digestivă (greață, vomă, diaree, dureri epigastrice). Tratamentul îndelungat poate afecta funcția renală, hepatică și sângele. Potențează efectul anticoagulantelor.



**Fter.:** Afecțiuni reumatice (articulare și extraarticulare), gută, dureri traumatice, afecțiuni inflamatorii în sfera ORL și ginecologie, tromboflebite.

**Fgraf.:** Doza uzuală p.o. este 250 mg de 3 ori/zi. În criza acută de gută se administrează inițial 500 mg, apoi 250 mg la 2 ore (eventual încă 250 mg după alte 2 ore).

### 1.3.1.2. Acizi enolici

#### 1.3.1.2.1. Pirazolone

#### FENILBUTAZONA

Este un acid enolic derivat de pirazolidin-3,5-dionă.

**Fcin.:** Administrată oral fenilbutazona se absoarbe în proporție de 80-100 %. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic (90-98 %); se metabolizează în ficat formându-se doi metaboliți activi (oxifenbutazona – antiinflamator și gama-hidroxifenilbutazona – uricazuric), majoritatea metaboliților sunt eliminați urinar glucuronoconjugați. Timpul de înjumătățire biologică este de circa 56 ore.

**Fdin.:** Fenilbutazona are predominant efect antiinflamator. Clinic este eficace în special în inflamațiile acute de tipul accesului de gută. Referitor la formele cronice de reumatism inflamator efectul este superior în spondilita anchilopoietică.

**Ftox.:** Este un medicament greu suportat de bolnavi. Reacțiile adverse sunt frecvente (și determină oprirea tratamentului în 10-15 % din cazuri). Reacții adverse care apar deseori: neplăcere epigastrică, pirozis și gastralgii, greață și vomă, diaree, diverse tulburări dispeptice. Ulcerul gastric se dezvoltă relativ rar dar riscul activării unei boli ulceroase latente este mare. Alte reacții adverse sunt: retenție hidrosalină (la începutul tratamentului), uneori cu edeme (necesitând dietă hiposodată), decompensarea insuficienței cardiace, ocazional cefalee, amețeli, nervozitate, insomnie, stare depresivă (rareori) reacții adverse sanguine (leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, agranulocitoză, pancitopenie) (cazuri rare).

**Fter.:** Spondilita anchilopoietică, spondiloartropatii seronegative (sindrom Reiter, artrita psoriazică), accesul acut de gută, tromboflebite, poliartrita reumatoidă.

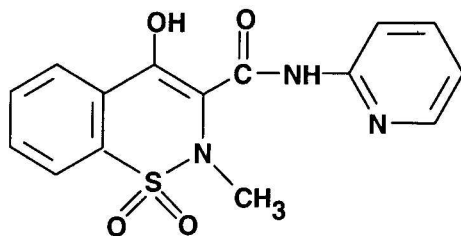
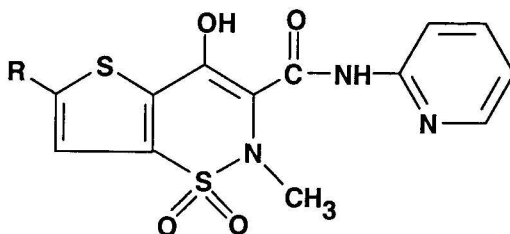
**CI:** Persoane în vârstă (risc crescut de reacții adverse), sarcină (primul trimestru), ulcerul gastrointestinal și antecedente ulceroase, nefritele cronice, cardiopatiile decompensate sau cu risc de decompensare, hipertensiunea arterială severă, bolile hepatice grave, hemopatiile și diatezele hemoragice. Este strict interzisă în caz de antecedente alergice sau de agranulocitoză la oricare din compuși din grupa pirazolonelor și pirazolidinelor. Asocieri contraindicate: cu glucocorticoizii (risc mare de lezare a mucoasei gastrice), cu anticoagulantelor cumarinice (cauză de accidente hemoragice), cu sulfamidele antidiabetice (risc de reacții hipoglicemice), cu digoxina (micșorează concentrația plasmatică a cardiotonicului), cu fenitoina (fenomene toxice prin inhibarea eliminării antiepilepticului).

**Fgraf.:** Obișnuit se administrează p.o. În cazurile acute, în primele 1-2 zile 600-800 mg/zi, dozele uzuale fiind 200-400 mg/zi (200 mg la mese sau cu un pahar cu lapte). Durata tratamentului nu trebuie să depășească 10 zile. În mod excepțional se pot administra cronic (cu prudență) 200 mg/zi. Pe cale intrarectală se pot administra 1-2 supozitoare a 250 mg/zi.

La copii (peste 6 ani) se administrează p.o. 5 mg/kg/zi (se poate crește până la 10 mg).

Sunt și preparate de uz local (topic), unguent 4 %.

## Oxicami

*Piroxicam**Tenoxicam* [R=H]*Lornoxicam* [R=Cl]

## Butilpirazolidine

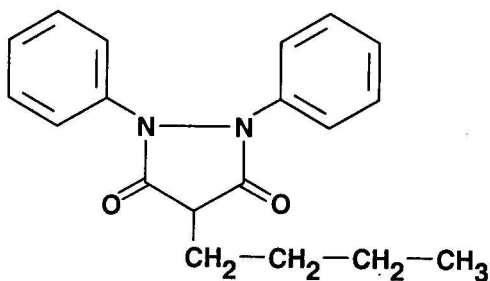
*Fenilbutazona*

Fig. IX.5. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene, oxicami și butilpirazolidine

## 1.3.1.2.2. Oxicami

## PIROXICAM

Este un acid enolic benzotiazincarboxamidic

**Fcin.:** După administrarea p.o. se absoarbe digestiv rapid și aproape complet (fără a fi influențat de alimente sau antiacide). Se leagă 99 % de proteinele plasmatiche, timpul mediu de înjumătățire biologică este de 48 ore (cea ce permite administrarea unei singure doze pe zi (deși există variații individuale mari)).

**Fdin.:** Piroxicamul are proprietăți antiinflamatoare marcate, fiind, de asemenea un analgezic și antipiretic activ. În poliartrita reumatoidă manifestă o eficacitate asemănătoare indometacinei.

*Mecanism de acțiune:* inhibă biosinteza prostaglandinelor.

**Ftox.:** este relativ bine suportat. Tulburările gastrointestinale sunt frecvente numai în tratamentul de lungă durată. Sângerările sunt mai rare decât în cazul acidului acetilsalicilic (uneori pot fi cauză de anemie). Ulcerul se dezvoltă rar în curele scurte, dar frecvența apariției sale crește în administrarea cronică. Ocazional pot apare: amețeli, tinitus, cefalee, erupții cutanate, edeme maleolare, creșterea transaminazelor și a azotului ureic.

**Fter.:** poliartrita reumatoidă, artroze (osteoartrită), spondilita anchilopoietică, reumatisme extraarticulare, artrită gutoasă acută.

**CI:** Ulcerul activ, alergია specifică și hipersensibilitatea la salicilați și alte AINS. De evitat în cursul sarcinii și la copii. Asocieri contraindicate: cu anticoagulantele cumarinice (acenocumarol) (creșterea efectului acestora), cu litiul (îi crește toxicitatea diminuându-i eliminarea).

**Fgraf.:** Oral, doza obișnuită 20 mg/zi, după masă. Întreținere 10-30 mg/zi (într-o priză). În unele situații acute 40 mg/zi timp de 2 zile, apoi 20 mg/zi timp de 7-14 zile. În criza de gută 40 mg/zi timp de 2 zile, apoi 20 mg de 2 ori /zi timp de 4-6 zile.

## PIROXICAM-β-CICLODEXTRIN

*Avantaje:*

**Prop. fiz.-chim.:** dispersie la nivel molecular (tehnologie "Host-Guest Chemistry"), cu solubilitate maximă.

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă, cu biodisponibilitate completă;
- contact minim cu mucoasa gastrointestinală.

**Fdin.:**

- efect antiinflamator și analgezic intens;
- debut rapid (cca. 30 minute) și durată lungă (cca. 24 h).

**Ftox.:** tolerabilitate gastrică maximă.

## TENOXICAM

**Fcin.:** Oral se absoarbe complet, intrarectal se absoarbe 80 %. Se leagă 99% cu proteinele plasmatic, pătrunde bine (dar relativ lent) în lichidul sinovial. Este metabolizat aproape în totalitate, timpul mediu de înjumătățire biologică este de 72 ore.

**Fdin.:** Este un antiinflamator activ, analgezic, antipiretic și antiagregant plachetar.

*Mecanism de acțiune:* Inhibă marcat ciclooxygenaza; de asemenea inhibă formarea de oxigen activ în focarul inflamator.

**Ftox.:** Tenoxicamul este relativ bine suportat. Reacțiile adverse care apar cu o frecvență de 12-13% sunt obișnuit diaree sau constipație, amețeli, cefalee, erupții cutanate. Rareori pot apare: reacții cutanate severe (sindrom Stevens-Johnson), fotodermatoze, granulocitopenie, scăderea hemoglobinemiei, edeme (ușoare).

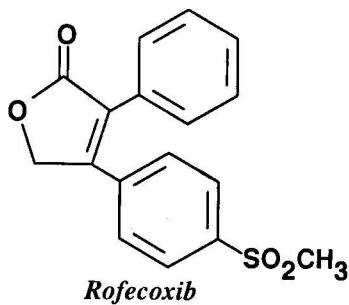
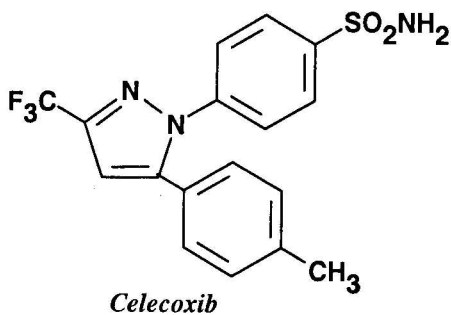
**Fter.:** Afecțiuni reumatice articulare (poliartrită reumatoidă, artrită, artroză, spondilită anchilopoietică), afecțiuni reumatice extraarticulare (periarterite, tendinite, bursite), gută.

**CI:** Persoane cu hipersensibilitate (inclusiv la salicilați și alte AINS), bolnavi ulceroși sau renali. Precauții: asocierea cu anticoagulate sau antidiabetice orale impune o supraveghere (de către medic, farmacist).

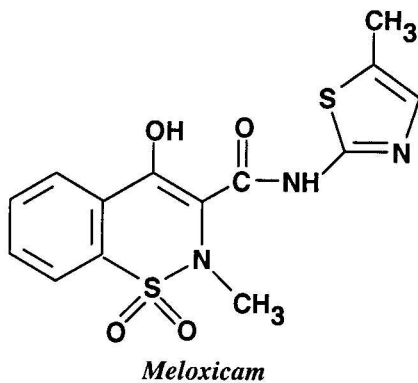
**Fgraf.:** Doza uzuală este de 20 mg o dată/zi (oral sau intrarectal). La nevoie se poate începe cu 20 mg injectate i.v. sau i.m. o dată/zi, timp de 2 zile, continuând cu calea orală de 10 mg o dată/zi. În criza de gută se administrează 40 mg o dată/zi oral sau intrarectal timp de 2 zile, apoi 20 mg/zi (incă 5 zile).

### 1.3.2. Antiinflamatoare nesteroidiene blocante selective sau specifice de COX-2

Coxibe



Oxicami



Alte structuri

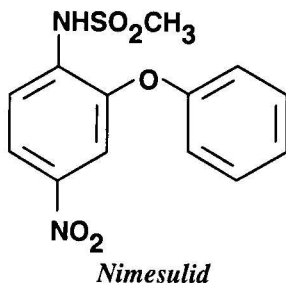


Fig. IX.6. Structurile chimice ale unor antiinflamatoare nesteroidiene din generația a II-a (inhibitoare selective sau specifice asupra COX-2)

### 1.3.2.1. Blocante COX-2 selective

#### MELOXICAM

Este o enolcarboxamidă (asemănător cu piroxicamul)

**Fcin.:** după doze repetate concentrația maximă în sânge se realizează la 4-5 ore. Absorbția după administrare p.o. este puțin influențată de alimente. Este biotransformat în ficat în doi metaboliți inactivi farmacodinamic. Perioada de înjumătățire biologică este de 15-20 ore, eliminarea de face prin urină și fecale.

**Fdin.:** Inhibă puțin selectiv COX-2; nu interferează (sau interferează puțin, în funcție de doză) agregarea plachetară.

**Ftox.:** Ca reacții adverse prezintă: diaree, dispepsie, greață, creșterea transaminazelor, eritem polimorf, efect protrombotic. Rar poate produce ulceratii, perforatii gastrointestinale, hemoragii.

**Fter.:** Artroză (osteoartrită), poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică.

**CI:** sarcină. Interacțiuni: meloxicamul crește concentrația litiului și scade efectul inhibitor al antihipertensivelor inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei. Colestiramina crește eliminarea meloxicamului.

**Fgraf.:** Oral, inițial 7,5 mg o dată/zi, putându-se crește doza la 15 mg.

#### NABUMETONA

Este un compus neacidic

**Fcin.:** Absorbție digestivă bună, metabolizare hepatică rapidă (formându-se un derivat naftilacetic, principalul metabolit activ).

**Fdin.:** Inhibitor selectiv de COX-2, metabolitul fiind mai activ decât compusul parental.

**Ftox.:** Poate produce ca reacții adverse: diaree, fenomene dispeptice, greață, constipație, flatulență, dureri abdominale, cefalee, amețeli, erupții cutanate, creșterea reversibilă a enzimelor hepatice, fosfataza alcalină în special (după administrare cronică). Utilizarea la bolnavii ulceroși necesită prudență. În prezența insuficienței renale doza trebuie micșorată.

**Fter.:** Artroze (osteoartrite), poliartrită reumatoidă.

**CI:** reacții de hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic. Interacțiuni: Poate crește riscul toxic al anticoagulantelor orale, sulfamidelor antidiabetice și fenitoiniei (doza acestora trebuie redusă în aceste condiții).

**Fgraf.:** 1g/zi, priză unică, seara, la culcare.

#### ETODOLAC

Este un derivat pirano-indolacetic

**Fcin.:** Este bine absorbit după administrarea p.o. (biodisponibilitate 80 %) și se leagă puternic de proteinele plasmatice (peste 99 %). Perioada de înjumătățire biologică este de 6,6 ore.

**Fdin.:** Este puțin mai selectiv decât alte AINS, cu un indice de inhibare COX-2:COX-1 de circa 10.

**Ftox.:** Este mai bine suportat decât alte AINS, putând provoca iritație și ulceratii gastrointestinale. Alte posibile reacții adverse: cefalee, oboseală, somnolență (sau insomnie), confuzie, paretezii, tremor erupții cutanate.

**Fter.:** Poliartrită reumatoidă, artroză (osteoartrită).

**Fgraf.:** Oral, 400-1600 mg/zi (doza mare se fracționează)

#### NIMESULID

**Fcin.:** Absorbție digestivă rapidă, metabolizare hepatică (principalul metabolit fiind activ farmacodinamic). Eliminare prin urină. (puțin prin fecale).

**Fdin.:** Inhibitor selectiv de ciclooxigenază-2 (COX-2), având acțiune antiinflamatoare, analgezică, antipiretică. Există și alte acțiuni în plus față de inhibarea COX (care pot contribui la efectele antiinflamatoare): inhibă activarea neutrofilelor și manifestă proprietăți antioxidante (inactivează radicalii liberi).

**Ftox.:** rareori arsuri epigastrice, erupții cutanate, cefalee, greață, vomă.

**Fter.:** Inflamații articulare și extraarticulare (ale țesuturilor moi). Dureri și febră în inflamații acute ale căilor respiratorii superioare, cavității bucale, aparatului excretor. Dismenoree.

**CI:** Ulcer gastrointestinal, insuficiență hepatică sau renală; sarcină, alăptare.

**Fgraf.:** Oral, adulți și copii (peste 12 ani), 100-200 mg de 2 ori/zi. Doza maximă 400 mg.

### 1.3.2.2. Blocante COX-2 specifice

#### CELECOXIB

Precauții (speciale) pentru prescrierea și utilizarea de AINS blocante COX-2 specifice vor fi luate în cazul pacienților cu afecțiuni cardio-vasculare în antecedente.

Rofecoxib (Vioxx) a fost retras din farmacoterapie de către compania producătoare (septembrie 2004) datorită riscului ridicat de reacții adverse cardiovasculare.

Este un derivat diarilsubstituit

**Fcin.:** Bine absorbit digestiv (viteza de absorbție moderată), cu concentrația plasmatică maximă după 2-4 ore. Alimentele bogate în lipide întârzie absorbția cu 1 oră. Starea de echilibru a concentrației plasmatice se realizează după 5 zile. Biotransformare în proporție de 99 %; 1 % din populație sunt inactivatori lenti și realizează concentrații înalte; femeile peste 65 ani realizează concentrații plasmatice duble; în insuficiența hepatică concentrațiile plasmatice sunt crescute cu 50 %.

**Fdin.:** Inhibitor specific al ciclooxigenazei 2 (COX-2).

**Ftox.:** Edeme ale membrelor inferioare, hipertensiune arterială, pirozis, dispepsie, disconfort epigastric, greață diaree, ulceratii bucale, ulcere sau sângerări gastrointestinale superioare (mai reduse decât la AINS clasice).

**Fter.:** Boală artrozică (tratament acut sau cronic) poliartrită reumatoidă, analgezic în dureri de intensitate moderat-severă. Dismenoreea primară (tratament simptomatic).

**Fgraf.:** Oral artroză (ostoartrită): 200 mg/zi, în 1-2 prize. La nevoie 200 mg de 2 ori/zi, poliartrită reumatoidă: 200-400 mg/zi, în 1-2 prize. Doza maximă 400 mg/zi. Vârstnici: 200 mg/zi. În insuficiența hepatică: doze pe jumătate. Nu se recomandă administrarea la copii.

#### PARECOXIB

**Fcin.:** După administrare pe cale injectabilă este rapid hidrolizat enzimatic la nivelul ficatului formându-se valdecoxib (metabolit activ farmacodinamic). După administrarea dozei de 20 mg parecoxib (i.v. sau i.m.) concentrația serică maximă de valdecoxib se atinge la 30-60 min. După două administrări zilnice concentrații de echilibru (platou) se ating după 4 zile. Se excretă urinar (70% ca metaboliți inactivi ai valdecoxib).

**Fdin.:** Prodrug al valdecoxib (inhibitor specific de COX-2).

**Ftox.:** Edeme periferice, hiper sau hipotensiune arterială, dureri lombare, dispepsie, flatulență, agitație, insomnie, anemie, faringită, insuficiență respiratorie, prurit, oligurie.

**Fter.:** Durerea post operatorie (tratament pe termen scurt).

**CI.:** Bronhospasm (în antecedente), rinită, polipoză nazală, edem angioneurotic (edem Quincke), urticarie (după acid acetilsalicilic sau alte AINS). Insuficiență hepatică (severă), insuficiență cardiacă congestivă, ulcer gastro-duodenal, sarcină.

**Fgraf.:** 40 mg i.v. în bolus sau i.m. profund, apoi 20 - 40 mg la 6 - 12 ore (cl mult 80 mg/zi). Aceleași doze la pacienții vârstnici (până la 65 ani), în insuficiența hepatică (ușoară) și în insuficiența renală (ușoară-moderată). La vârstnici (cu greutatea sub 50 kg) și în insuficiența hepatică (moderată) se administrează jumătate din doză.

## 1.4. ANTIREUMATICE SPECIFICE

### 1.4.1. Compuși de aur

#### AUROTOMALATUL DE SODIU

Conține aur 50%

**Fcin.:** Injectat i.m. aurotomalatul de sodiu realizează concentrația plasmatică maximă după 4-6 ore; se leagă de proteinele plasmatice (albumine) în proporție de peste 90%. În organism aurul se acumulează în sistemul mononuclear fagocitar (sistemul reticuloendotelial), ficat, rinichi, splină, măduvă hematopoietică și în articulațiile afectate. Se elimină foarte lent în special renal (după un tratament de durată eliminarea se poate face în aproximativ 1 an).

**Fdin.:** Eficacitatea terapeutică în poliartrită reumatoidă (la circa 70% din bolnavi) apare după 10-20 săptămâni de tratament.

**Mecanism de acțiune:** Aurul inhibă capacitatea funcțională a fagocitelor mononucleare implicate în inițierea inflamației cronice a sinovialei (sinovita cronică) mediată imunologic.

**Ftox.:** Reacțiile adverse sunt frecvente (circa 30%): erupții cutanate și prurit, tulburări gastrointestinale, stomatită. Injecțiile pot fi dureroase și uneori sunt urmate (după câteva minute) de reacții vasomotorii. Efecte adverse importante care necesită întreruperea tratamentului: prurit, erupții cutanate, stomatită, eritrodermie, proteinurie, eozinofilie, neutropenie, trombocitopenie, aplazie medulară, modificări hepatice, pulmonare, digestive, oculare.

**Fter:** poliartrită reumatoidă rezistentă la tratamentul cu AINS (mai ales formele active, progresive); poliartrită reumatoidă juvenilă, pemfigus, dermatite buloase.

**CI:** Reacții adverse sau accidente la administrări anterioare, nefropatii, insuficiență hepatică, renală, cardiacă, alterări hematologice, stomatită, lupus eritematos sistemic, dermatoze evolutive, sarcină, alăptare. Precauții: control periodic (hematologic, hepatic, renal).

**Fgraf.:** Se administrează 10 sau 20 mg o dată/săptămână i.m. profund (urmărind tolerabilitatea). Se crește la 50 mg/săptămână (până apar remisiunile sau până la doza totală de 1 g). De obicei ameliorările apar după doza totală de 500 mg. Intervalul dintre injecții va fi crescut progresiv la 2 sau 4 săptămâni, tratamentul durând aproximativ 3 luni.

La copii (25-50 kg) se începe cu 5 mg/ săptămână, mărindu-se apoi la 10 mg/săptămână, eventual 20 mg doză maximă.

La copii cu greutate peste 50 kg se începe cu 5 mg/săptămână, se crește la 10 mg/săptămână, apoi 20 mg/săptămână, eventual până la 50 mg/săptămână (doză maximă).

#### AURANOFIN

Conține aur 29%.

**Fcin.:** Biodisponibilitatea aurului după administrarea orală este de 15-35%, concentrația plasmatică maximă se realizează în 1,5-2,5 ore, se fixează în proporție mare de proteinele plasmatice și de eritrocite, timpul de înjumătățire biologică (plasmatic) este de 17 zile, eliminarea se face lent (dar ceva mai rapid decât după preparatele injectabile).

**Fdin.:** Eficacitatea în poliartrită reumatoidă este similară (sau ceva mai slabă) decât aceea după preparatele injectabile, proporția bolnavilor care beneficiază de tratament fiind 60-70%. Răspunsul terapeutic este lent, iar evoluția modificărilor radiologice este influențată mai puțin.

**Ftox.:** Aurannofinul este, comparativ, bine suportat. Frecvența efectelor adverse este de circa 15% obligând la oprirea medicației la mai puțin de 10% din bolnavi. Reacțiile adverse sunt cele asemănătoare preparatelor de aur, producând frecvent diaree și dureri abdominale.

**Fgraf.:** Oral, doza obișnuită 6 mg/zi (în 1-2 prize, la mese).

## 2. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ. ANTIHISTAMINICELE H<sub>1</sub>

### 2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

#### 2.1.1. Alergia

*Alergia* reprezintă o reactivitate modificată a unui organism, pornind de la cuvântul (grecesc „allos” care înseamnă deviere de la starea originală, normală). Alergia constă în diverse simptome provocate printr-un mecanism imunologic ca urmare a expunerii la un alergen bine determinat, având la bază reacția antigen-anticorp. Reacția alergică cuprinde deci un ansamblu de fenomene datorate introducerii (sensibilizării) și apoi reintroducerii antigenului.

Alergeni au fost denumiți antigenii care provoacă simptome alergice și care în contact cu un organism stimulează producția de anticorpi dar și de celule sensibilizate, conferindu-le calitatea de a fi **imunogeni**.

Anticorpii sunt substanțe care apar în organism ca urmare a sensibilizării cu un antigen și cu care reacționează selectiv.

Antigenele propriu-zise, complete au structură proteică, lipido-proteică, polizaharidică. Haptenele sau antigene incomplete nu sunt imunogene prin ele însele, dar pot deveni prin combinarea cu unele proteine. Haptenele pot reacționa cu anticorpi sau limfocite sensibilizate. O serie de substanțe chimice cu greutate moleculară mică pot deveni alergenii după expunere la concentrații mari, pătrunzând prin membranele mucoase și după legarea de serum-albumină, care constituie purtătorul de haptenă.

Putem aminti ca haptene alergenii unele medicamente ca: acidul acetilsalicilic, procaina, penicilina, sulfamide sau substanțe chimice ca: formaldehida, rășini, tiramină, nichel, cobalt, etilendiamină. Haptenele-alergenii sunt incriminați în etiopatogenia dermitei de contact, astmă-lui bronșic de natură profesională.

Alergenii (antigenii) sunt formați dintr-o parte (sau mai multe) denumită **„determinant antigenic”** = epitop, situat la exteriorul moleculei de antigen pentru a fi recunoscut de receptorii celulari, cu rol de a se lega de anticorpi. Are structură complementară cu paratopul – locul de fixare pe molecula de imunoglobulină.

Structural, determinanții antigenici pot fi identici, asemănători sau deosebiți. Sunt posibile interacțiuni între determinanții antigenici identici ai unor antigene diferite și paratopul unic, ceea ce ar explica reacțiile de alergie încrucișată. De exemplu nucleul beta-lactam reprezintă determinantul antigenic comun pentru penicilinele naturale, semisintetice și cefalosporine. Haptenele sunt determinanți antigenici luate izolat, știut fiind astăzi că pentru a induce un răspuns imun este nevoie de cel puțin două haptene legate la un purtător.

A doua parte a alergenilor (antigeni), care este mai mare se numește **„purtător”**.

În general se consideră că orice macromoleculă organică poate fi antigenică, deci poate produce sensibilizare.

#### 2.1.2. Procesul de sensibilizare

Termenul de alergie se aplică la reacțiile obținute odată cu reintroducerea unui alergen la un individ sensibilizat dinainte la acesta.

Dacă un subiect normal se expune la contacte repetate cu un antigen, într-o anumită doză sensibilizantă, poate forma anticorpi, devenind astfel alergic, sensibilizat, având o stare de hipersensibilitate care duce la un răspuns imunitar exagerat.

O serie de factori influențează procesul de sensibilizare și anume:

- reactivitatea individuală – apare la persoane predispuse;
- calea de contact alergen-organism, mai susceptibilă fiind pielea, apoi mucoasele aparatului respirator, digestiv, calea injectabilă;
- frecvența și intensitatea contactului alergen-organism

Sensibilizarea poate fi **activă**, atunci când apare ca răspuns la o stimulare antigenică, așa cum se întâmplă în alergie sau injectarea de vaccinuri, și **pasivă** care se obține prin injectarea de ser conținând anticorpi.



### 2.1.2.1. Elaborarea anticorpilor

Anticorpilor sau imunoglobulinele sunt glicoproteine prezente în fracția gama-globulinică a serului.

Răspunsul imun specific, declanșat de pătrunderea în organism a unei macromolecule sau a unei celule străine se caracterizează prin apariția de proteine specifice – **anticorpi** ce reprezintă produsul de secreție a limfocitelor B și a limfocitelor T-helper (ajutătoare).

Ceea ce este străin (non-self) față de planul propriu de organizare biologică a individului (self) poate declanșa în urma contactului cu sistemul imun, un răspuns imun.

Majoritatea antigenelor vor determina proliferarea, diferențierea și maturarea limfocitelor B și deci sinteza și secreția de anticorpi numai ca urmare a unei stimulări concomitente a limfocitelor T.

Elementele figurate sanguine care intervin în fenomenele imunoalergice sunt leucocitele și trombocitele, ele fiind denumite și celule imunocompetente sau celule imune. Leucocite ca granulocitul (neutrofil, eozinofil și bazofil), limfocitul monocitul și trombocitul sunt celule circulante în sânge, în timp ce mastocitul și macrofagul sunt celule tisulare fixe. Intervin ca celule fagocitare (granulocitul neutrofil, eozinofil, monocitul, macrofagul) și ca celule secretorii (limfocitul, granulocitul bazofil, mastocitul și trombocitul) sintetizând și eliberând substanțe cu rol activator și modulator al procesului imunoalergic celular și umoral.

În lipsa unei stimulări antigenice, imunoglobulinele prezente în plasmă și țesuturi constituie așa-numitul „fond imunologic de anticorpi naturali”

Sistemul imun uman este capabil de a produce un număr imens de molecule de anticorpi diferite, fiecare cu propria sa specificitate antigenică.

Se disting după compoziția chimică cinci clase de imunoglobuline (Ig): IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. IgG reprezintă 80% din totalul Ig și creșterea nivelului lor semnalează o infecție cronică, veche (răspuns imun secundar).

IgM intervine ca prim anticorp la pătrunderea antigenului în organism (răspuns imunoalergic primar), creșterea nivelului său indică o infecție recentă.

IgE crește la bolnavii cu reacție alergică de tip I, fiind anticorpul responsabil de reacțiile de hipersensibilitate imediată, fiind secretată în țesutul limfatic de la nivelul suprafețelor care vin în contact cu mediul exterior (epiteliul respirator și digestiv).

Contactul IgE cu un antigen specific provoacă degranularea leucocitelor polimorfonucleare bazofile și mastocitelor care elimină un număr mare de mediatori ca histamina, serotonina, PAF, leucotriene, prostaglandine (PGD<sub>2</sub>). Mediatorii preformați și neoformați au bogată activitate biologică datorită proprietăților lor proinflamatorii: vasoactive, spasmogene pentru musculatura netedă, secretorii (mucus, secreție gastrică).

### 2.1.2.2. Reacția antigen-anticorp

Reacția antigen-anticorp are loc în situația când un organism sensibilizat (purător de anticorpi) vine din nou în contact cu antigenul, într-o cantitate suficientă pentru a o declanșa. Această reacție determină eliberarea de anticorpi, heparină, acetilcolină, proteaze, hidrolaze.

Se poate spune că rolul antigenilor nu este numai de a produce anticorpi specifici dar și cel de a activa sistemul inflamator al gazdei sau de a interveni în activarea complementului.

În marea lor majoritate alergenii sunt factori exteriori organismului, elemente din mediul extern și sunt grupați după calea de pătrundere astfel:

- Pneumoalergenii (polen, fungi atmosferici, praf de casă, de origine animală, păsări, etc.);
- Alergeni alimentari și digestivi (albușul de ou, lapte de vacă, căpșuni, fragi, etc.);
- Alergeni de insecte (veninuri de insecte);
- Alergeni medicamentoși (antibiotice beta-lactamice, insulină, protamină, substanțe radiologice de contrast, etc.);
- Alergeni chimici (profesionali sau nu).

### 2.1.2.3. Tipuri de reacții alergice

Se descriu 4 tipuri de reacții alergice, care au la bază o stare de hipersensibilizare: tip I, tip II, tip III, și tip IV. Cele 4 tipuri de sensibilizare pot fi foarte diferite unul de altul, alte ori mai multe tipuri pot fi intricate în același sindrom sau proces.

- **Tipul I**, denumit și hipersensibilizare imediată este inițiat de alergeni (sau antigen) fiind dependent de IgE. Cuplarea alergenilor cu IgE care acoperă suprafața unor celule ca: mastocite, bazofile, antrenează pornirea mecanismului celular și eliberarea mediatorilor anafilaxiei, preformați ca: histamina, factorul chemotactic al eozinofilului, alții sunt neoformați ca: leucotrienele LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, factorul de agregare plachetară, prostaglandina PGD<sub>2</sub>.

Eliberarea mediatorilor vasoactivi este responsabilă de apariția fazei imediate a reacției de tip I, în timp ce afluxul de celule, de eozinofile, neutrofile, limfocite sub influența factorilor chemotactici este responsabil pentru faza tardivă celulară a reacției de tip I.

Printre bolile recunoscute ca aparținând tipului I cităm: șocul anafilactic, urticaria, rinita și conjunctivita alergică, astmul bronșic alergic, edemul Quincke, dermita atopică, pruritul.

- **Tipul II** – reacția citotoxică sau citolitică. Haptena se combină cu o proteină constitutivă a celulei.

Anticorpilor liberi, circulanți de tip IgG și IgM sunt specifici pentru anumite structuri din celula agresionată și care se comportă ca antigene (A<sub>1</sub>) dând reacții de tip antigen-anticorp. Agresivitatea anticorpilor pentru antigen depinde de potența lui de a fixa complementul seric (reacție A-a-C) și de a-l activa cu formare de anafilatoxine cu rol distructiv pe celulele pe care s-a fixat (hematii, trombocite, leucocite, celule din diverse țesuturi).

Cauzele prin care agresorii induc în organism, în populațiile de celule formatoare de imunoglobuline sinteza de anticorpi citotoxici sunt încă necunoscute.

Tipul II de reacție citotoxică se întâlnește în clinică în anemiile hemolitice (formarea autoimună sau după medicamente, agenți infecțioși care pătrund în organism), în leucopenii, purpura trombocitopenică.

Diverși anticorpi - antistructuri celulare au o pondere neclară în patogenia miasteniei gravis cu anticorpi antiplacă terminală, în anemia pernicioasă cu prezența de anticorpi antice-lulă parietală gastrică, etc.

Tipul II se asociază cu tipul III în nefrite, boala serului, astmul bronșic, unele alergii medicamentoase.

- **Tipul II se asociază cu tipul IV în fenomenul rejecției de grefă, tiroidită, orhita acută.**

- **Tipul III.** Leziunile tisulare se dezvoltă datorită depunerii complexelor antigen-anticorp circulante capabile să acționeze complementul în peretele vaselor și țesuturile perivascularare. Participă IgG și IgM – anticorpi solubili și ușor exces de antigene, realizând complexe antigen-anticorp, așa cum se întâmplă în boala serului, unde complexe imune se depun în rinichi, inimă, vase sanguine, articulații, splină, unde poate apare distrugere vasculară și necroză.

Intervenția complementului, mastocitelor, bazofilelor și a plachetelor prin secreția de aminer vasoactive explică faptul că administrarea de antihistaminice și metisergid ca tratament preventiv și curativ reduce depunerea de complexe imune.

Sindromul de „tip boala serului” postmedicamentos se întâlnește după: penicilină, PAS, streptomycină.

Medicamentul se combină printr-o legătură stabilă covalentă cu o proteină, înainte de a deveni antigenic. Sindromul clinic este evidențiat după 1-3 săptămâni de la începutul tratamentului și poate dura chiar după întreruperea lui încă 2 săptămâni, manifestat prin urticarie, febră, astm, edem articular, etc.

Tipul III de reacții alergice se întâlnește deci în alergii medicamentoase, alveolite, astm.

- **Tipul IV** – Denumită și reacție de hipersensibilizare mediată celular sau întârziată deoarece apare tardiv după acțiunea agresorului (A) și pentru că induce un flux mare celular de limfocite sensibilizate ce eliberează limfokine. Limfokinele sunt substanțe solubile ce au proprietatea de a atrage alte celule inflamatorii în zona de agresiune: macrofage, neutrofile, eosinofile. Infiltrația celulară dă aspectul de inflamație a zonei. Acestui tip de reacție întârziată, ca forme clinice, îi aparțin tuberculoza, fenomenul de reacție de grefă, dermatitele de contact.

În tratamentul tipului IV imunologic se administrează citostatice pentru reducerea numărului de limfocite (Ciclosporina A, Ciclofosfamida) și corticoizi pentru rolul lor de reducere a activității macrofagelor și antiinflamator.

## 2.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR ALERGICE

Terapia antialergică are la bază câteva principii generale:

- eliminarea alergenului* pe cât posibil;
- măsuri de igienă* ca: păstrarea curățeniei pentru diminuarea acarienilor, a părului de animale de casă, etc.
- tratamentul antialergic specific* sau imunoterapia specifică cu alergen, cunoscută inițial ca desensibilizare specifică (hiposensibilizare);
- tratamentul nespecific în bolile alergice* vizează combaterea modificărilor fiziopatologice prin mijloace care acționează patogenetic sau simptomatic, reducând astfel sau prevenind manifestările clinice.

### 2.2.1. Tratamentul specific

*Imunoterapia specifică (ITS)* presupune identificarea alergenului și constă în administrarea la bolnavul alergic în doze crescute a unui extract alergenetic în scopul obișnuirii (tolerării) de către organism a alergenului cauzator de boală. Desensibilizarea specifică se face prin injectarea subcutanată a alergenului cu creșterea lent progresivă a dozelor până la obținerea unei doze de întreținere. Se mai pot administra oral și sublingual, având la bază stimularea antigenică a limfocitelor din sistemul imun local.

Ca mecanism de acțiune s-a postulat ideea inducerii de către extractele alergenice a apariției unor „anticorpi blocați”, evidențiați a fi anticorpii de izotip IgG<sub>4</sub>, capabili să blocheze alergenul înainte ca acesta să se unească cu anticorpii fixați în țesuturi.

Problema centrală a utilizării ITS o constituie încă raportul dintre eficacitatea și securitatea metodei, putând să apară accidente anafilactice severe chiar letale, datorită necesarului de doze de întreținere foarte crescute pentru a fi eficiente.

Se impune o standardizare a extractelor alergenice, preocupare intrată în ultimile două decenii sub controlul unor comitete internaționale de experți.

Datorită duratei lungi de tratament – minimum 2-3 ani – se pune problema conservării extractelor alergenice astfel:

- extractele apoase se conservă 2-3 ani de la producere și 12 luni după prepararea diferitelor diluții;
- extractele depot – 5 ani în stare liofilizată și 3-18 luni după obținerea unor diluții intermediare;
- se păstrează la frigider la 4-8°C, evitându-se înghețarea soluțiilor.

Inițierea ITS se face de către medicul specialist alergolog în colaborare cu un serviciu ATI, fiind dotat cu trusă antișoc anafilactic (adrenalină, corticoizi injectabili, antihistaminice injectabile, soluții perfuzabile, flacoane cu aerosoli de beta-2-adrenergice, aminofilină, garou, etc.)

Manifestările clinice care beneficiază de ITS sunt cele respiratorii (rinita, astmul), oculo-conjunctivite, urticaria, alergia la veninul de insecte. Se folosește foarte rar în alerggia medicamentoasă.

*Tratamentul homeopatic* poate reprezenta o alternativă la tratamentul obișnuit alergologic sau o completare la acesta. Homeopatia oferă avantajul reducerii folosirii medicamentelor cu risc (corticoterapie) cu o terapie mai „blândă”.

Homeopatia asigură o strictă individualizare a terapiei – obiectiv al homeopatiei prin administrarea unor diluții foarte mari, deci cantități infime de substanță.

Influențarea factorilor cauzali se face prin utilizarea unor diluții homeopatice a alergenilor responsabili sau bănuți de producerea sensibilizării pacientului.

## 2.2.2. Tratamentul nespecific

Terapia nespecifică a bolilor alergice sau cu componentă alergică cuprinde o serie de grupe de medicamente care influențează eliberarea și fixarea mediatorilor dintre care amintim:

- a) antihistaminice
- b) antiserotoninice
- c) adrenalina (antagonist fiziologic al histaminei )
- d) corticosteroizi
- e) inhibitorii degranulării mastocitare
- f) imunodepresive
- g) psihotrope.

Utilizarea acestor clase de medicamente reprezintă o alternativă extrem de viabilă, avantajoasă prin efectele favorabile și extrem de constante în terapia antialergică.

### 2.2.2.1. Antagoniștii fiziologici ai histaminei și altor autacoizi

Antagoniștii fiziologici ai histaminei și altor autacoizi se folosesc în tratamentul reacțiilor alergice de tip I. *Adrenalina* este indispensabilă, salvatoare în șocul anafilactic și pentru combaterea crizelor de astm bronșic. Se administrează s.c. 1 mg (o fiolă de adrenalină 1‰) pentru adult și ¼ mg pentru copil.

### 2.2.2.2. Glucocorticoizi

Introducerea corticosteroizilor în practica medicală a reprezentat o revoluție în tratamentul bolilor alergice.

Au dat rezultate favorabile în toate formele de astm în afară de astmul de efort. Se folosesc în tratamentul nespecific corticoizi de sinteză (prednison, metilprednisolon, triamcinolon, dexametazona, betametazona, parametazona) administrați pe cale generală (orală, injectabilă) și cei cu acțiune prelungită – retard (metilprednisolon acetat, triamcinolon acetamid).

Tratamentul cu corticosteroizi are următoarele efecte:

- antiinflamator, antiimfokinic;
- antialergic (scad fixarea anticorpilor IgE, inhibă eliberarea de mediatori chimici);
- cresc sensibilitatea receptorilor beta la bronhodilatatoarele beta adrenergice;
- stimulează adenilatciclaza și producerea de AMPc;
- inhibă acțiunea bronhconstrictoare a prostaglandinelor.

Din nefericire, o administrare prelungită, peste 20-30 zile, induce efecte secundare negative ca:

- reduce rezistența la infecții;
- efecte adverse digestive (hiperaciditate, ulcer)
- osteoporoză;

- hipo- sau hipercorticism;
- accentuează hipertensiunea arterială;
- provoacă tulburări psihice sau le decompensează pe cele existente;
- determină diabetul cortizonic sau decompensează diabetul preexistent;
- produce leziuni oftalmice.
- induce corticod dependența

Indicațiile indiscutabile ale corticoterapiei sunt:

- status astmaticus (starea de rău astmatic);
- șocul anafilactic;
- edemul angioneurotic Quincke;
- boala serului;
- dermatite alergice severe;
- reacții vasculare alergice acute;
- boli cu componentă imunologică (colagenoze, alveolite intrinseci)

În astm se administrează 14-20 zile și se începe cu 30-60 mg prednison/zi, scăderea dozei se face în 15-30 zile. Doza pe zi se administrează dimineața, iar dacă este prezentă dispneea nocturnă se împarte în două. În urgențele astmatice se administrează hidrocortizon hemisuccinat 250 mg până la o doză totală de 1-2 g/zi și se menține tratamentul 6-7 zile.

Introducerea preparatelor cortizonice cu administrare locală (inhalatorie, sub formă de aerosoli dozați sau pulberi de aspirat, colir, creme, gel, unguent) a redus la minim efectele secundare.

Preparatele cortizonice inhalate au un efect antiinflamator remarcabil (cresc AMPc la locul de contact, inhibă eliberarea de histamină), scad vâscozitatea secreției bronșice, nu determină efecte secundare sistemice ci doar locale.

(vezi Secțiunea XII: Corticosteroizi)

### 2.2.2.3. Inhibitoarele degranulării mastocitelor

Blocarea eliberării de histamină s-a realizat prin descoperirea efectului frenator asupra degranulării mastocitului (conținător de histamină și alți mediatori) a *cromoglicatului de sodiu*. Cromoglicatul de sodiu stabilizează membrana bazofilului și mastocitului prin împiedicarea pătrunderii intracelulare a calciului, necesar degranulării și astfel inhibă eliberarea mediatorilor bronhospastici.

Are un efect preventiv în apariția manifestărilor clinice din rinitele sezoniere, astmul bronșic, conjunctivitele alergice. Este eficace preventiv și în astmul de efort, frig, cazuri în care nu participă un mecanism imunologic, la fel ca și *nedocromilul sodic*. Se folosește pentru profilaxia de durată a crizelor, în astmul bronșic alergic.

Ambele produse administrate local (inhalator, conjunctival) inhibă eliberarea sau sinteza mediatorilor celulari care favorizează inflamația și bronhoconstricția (histamina, prostaglandina  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , SRS-A, etc)

Un alt produs antiastmatic și antianafilactic este *ketotifenul*; are acțiune antihistaminică, blocând receptorii  $\text{H}_1$ , eliberarea de mediatori celulari; inhibă acumularea de eozinofile determinată de PAF, eliberarea SRS-A, histaminei. Se indică în rinitele sezoniere și astm.

(vezi secțiunea IV: Antiastmatice)

### 2.2.2.4. Substanțe imunodepresive

Se folosesc pentru deprimarea procesului imun, inhibând proliferarea limfocitară determinată de stimulul antigenic îndeosebi în bolile autoimune, profilaxia rejektului de grefă. De ex. ciclosporina, ciclofosfamida (vezi secțiunea XV: Chimioterapia anticanceroasă).

## 2.3. HISTAMINA ȘI ANTIHISTAMINICELE $H_1$

### 2.3.1. Histamina

Histamina este considerată unul din cei mai importanți mediatori ai alergiei și inflamației, dar funcționează și ca un neurotransmițător.

Este o amină biogenă 2-(4-imidazolil)-etilamina, prezentă într-o varietate de țesuturi, de aici provenind și denumirea de histamină, de la cuvântul grecesc histos pentru țesuturi. E o moleculă hidrofilă, larg distribuită în regnul animal, veninuri, bacterii, plante (urzică).

#### 2.3.1.1. Sintează, depozitare, metabolizare

Histamina se sintetizează prin decarboxilarea aminoacidului histidină sub influența histidindecaboxilazei, enzimă dependentă de piridoxal fosfat. Deoarece histidindecaboxilaza este o enzimă inductibilă, capacitatea de formare a histaminei în locurile nemastocitare este reglată de diferiți factori. Cea mai mare cantitate de histamină este sub formă legată, biologic inactivă preformată și depozitată în granulele citoplasmice ale mastocitelor în țesuturi și ale bazofililor în sânge. La pH~5,5 din granule, histamina este încărcată pozitiv și legată ionic la grupele acide negative ale altor constituenți granulari ca: heparina sau condroitin sulfat, proteoglicani, polizaharide sulfatate.

Mastocitele sunt abundente îndeosebi în organele de șoc, implicate în bolile alergice ca: piele, mucoasa tractului respirator superior și inferior, mucoasa gastro-intestinală. Mastocitele la punctele de presiune și bifurcații ale vaselor de sânge conțin cantități mari de histamină. Eliberarea conținutului granulelor din mastocit poate fi indusă de o varietate de stimuli (Tab. IX.1) prin creșterea  $Ca^{2+}$  intracelular. De ex. antigenii cresc permeabilitatea membranei pentru  $Ca^{2+}$ .

Acești stimuli permit histaminei libere să-și exercite acțiunile de hormon local sau autacoid asupra țesuturilor înconjurătoare.

Anumite sușe de bacterii produc ușor histamină prin decarboxilarea histidinei, ceea ce sugerează posibilitatea apariției reacțiilor inflamatorii în jurul zonelor infectate. Astfel colonizarea tractului respirator și gastro-intestinal cu anumite sușe de bacterii pot fi producătoare de amine cu rol inflamator.

**TABELUL IX.1.**

**Secretagogi ai mastocitelor**

<i>Factori eliberatori ai histaminei</i>	
Factori imunologici	- Reacția antigen – anticorp IgE, de tip I
	- Anafilatoxine: $C_{3a}$ , $C_{4a}$ , $C_{5a}$ – peptide cu greutate moleculară mică clivate din sistemul complementului
	- Cytokine: IL-1, IL-3, IL-8
	- Substanța P în inflamație
Factori chimici cu eliberare directă de histamină pe care o deplasează din complexul cu heparina	- Morfina, endorfine, d-tubocurarina, substanța 48/80, dextran, substanțe de contrast, polimixina B
Factori fizici	- Vibrații, căldura, frigul, lumina solară, traumatisme, grataj, arsuri

Schimbările morfologice ce însoțesc degranularea mastocitelor variază cu tipul de mastocit implicat.

De exemplu mastocitele din pielea umană eliberează granulele intacte în mediul extracelular și astfel unele granule pot fi fagocitate de fibroblaștii din țesutul conjunctiv. Degranularea mastocitelor mucozale nazale și pulmonare implică solubilizarea intracelulară a conținutului granulelor și fuziunea membranei granulare cu membrana celulară pentru a forma canale prin care conținutul granular solubilizat este eliminat. Histamina liberă difuzează rapid

# XII. SISTEMUL ENDOCRIN

## Secțiunea

---

### 1. CORTICOSTEROIZI

#### 1.1. BAZE FIZIOLOGICE ȘI BIOCHIMICE

Termenul general de corticosteroizi înglobează pe de-o parte steroizii endogeni sintetizați și secretați de către corticosuprarenală și pe de altă parte steroizii de sinteză.

Corticosteroizii sunt implicați în metabolismul glucidic, proteic, lipidic, a electroliților și a apei, în menținerea funcționalității normale a unor sisteme și aparate.

Corticosuprarenala adaptează capacitatea de rezistență a organismului la modificări ale mediului extern, la apariția unor stimuli nocivi, agresivi (emoționale sau traumatice), fiind indispensabilă pentru supraviețuire în asemenea condiții.

Corticosteroizii, prin acțiunile lor metabolice, sunt esențiali pentru menținerea homeostaziei în condiții de criză a organismului, condiții care necesită resurse suplimentare pentru menținerea constantelor biologice.

Se consideră că acești hormoni au două proprietăți principale:

- în condiții normale, au acțiune “permisivă”, permițând sau facilitând acțiunile altor hormoni;
- în condiții de agresiune, acționează prin mobilizarea resurselor organismului.

În cazul unei deficiențe a secreției de corticosteroizi (boala Addison) sau a unui exces (sindrom Cushing), induse de diferite cauze, (**vezi reacții adverse**) apar manifestări specifice de hipocorticism, respectiv de hipercorticism.

**Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.** Rata de secreție a corticosteroizilor este determinată de fluctuațiile secreției de ACTH de către hipofiză. Secreția de ACTH este sub controlul hormonului de eliberare a corticotrofinei, CRH (*corticotropin-releasing hormone*), un hormon peptidic eliberat de neuronii CRH din hipotalamusul endocrin.

CRH-ul ajuns în hipofiză prin sistemul portal hipotalamo-hipofizar, se leagă de receptori specifici și stimulează sistemul adenilatciclază-AMPC, care apoi comandă atât biosinteza cât și secreția de ACTH.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal reprezintă un sistem de trei organe integrate pentru menținerea unui nivel adecvat necesităților de corticosteroizi și are trei caracteristici:

- ritm diurn al steroidogenezei bazale (corelat cu ciclul somn-veghe);
- reglare a secreției prin feedback negativ de către nivelul glucocorticoizilor circulanți;
- creștere marcată a steroidogenezei, prin acțiune directă asupra hipotalamusului, ca răspuns la:
  - stress (emoțional, prin intermediul creierului limbic; traumatic, prin intermediul formației reticulate);
  - stimulare prin sistemul imun;
  - hipoglicemie, etc. (vezi fig. XII.1)





Bazele biochimice ale diferenței dintre zone, în ceea ce privește steroidogeneza, se explică astfel:

- zona externă posedă celule cu receptori în special pentru angiotensina II (mai puțin pentru ACTH) și enzime necesare biosintezei terminale a mineralocorticoizilor (P 450 aldo);
- zona internă nu posedă receptori membranari pentru angiotensina II, ci numai pentru ACTH; conține enzime care catalizează biosinteza glucocorticoizilor (P450 17 $\alpha$ , P450 11 $\beta$ ).

Multe dintre enzimele implicate în biosinteza corticosteroizilor fac parte din superfamilia citocromului P450 (oxidaze cu funcțiune mixtă).

În absența ACTH-ului, zona internă se atrofiază și biosinteza de glucocorticoizi (și de androgeni) scade semnificativ; ACTH-ul poate stimula în mod discret producția de mineralocorticoizi, dar zona glomerulară este sub controlul predominant al angiotensinei II (sistemul renină-angiotensină) și a K<sup>+</sup> extracelular și nu se atrofiază în lipsa stimulării prin ACTH.

Corticosuprarenala nu depozitează decât cantități foarte mici de hormoni biosintetizați (suficienți doar pentru aprox. 5 minute); stimularea prin ACTH este urmată de o sinteză "de novo".

Corticosuprarenala utilizează mai multe surse pentru necesarul de colesterol:

- colesterol circulant și esteri ai colesterolului obținuți pe calea LDL și HDL;
- colesterol din esteri endogeni (activarea colesterol esterazelor);
- stimularea biosintezei *de novo*.

Etapă care limitează biosinteza corticosteroizilor este conversia colesterolului în pregnenolon, reacție catalizată de P450 scc (vezi fig XII.2)

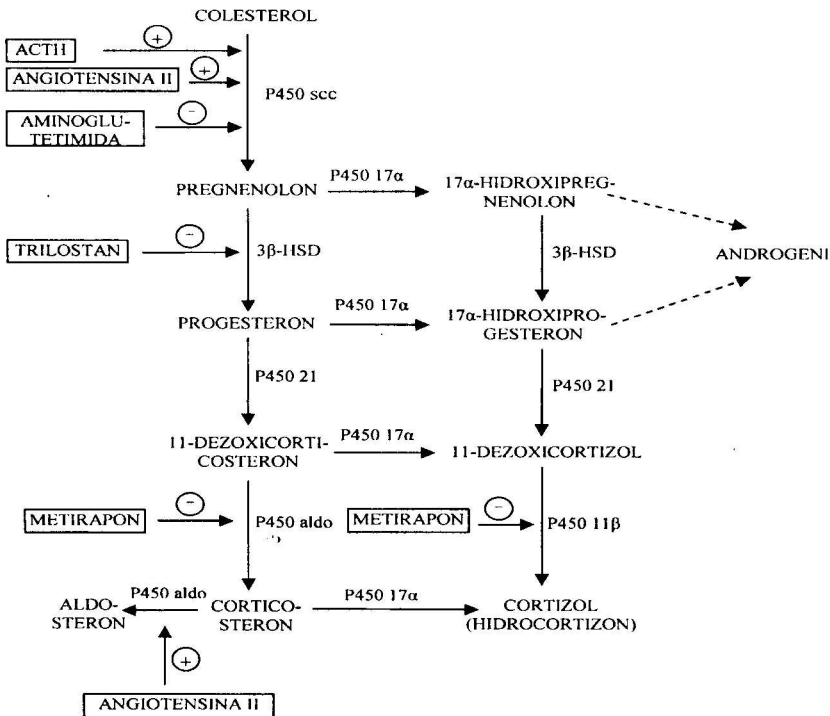


Fig. XII.2. Biosinteza corticosteroizilor

P 450 scc = enzima de scindare a catenei laterale a colesterolului; 3 $\beta$ -HSD = 3 $\beta$ -hidroxisteriod dehidrogenaza;

P450 17 $\alpha$  = steroid 17 $\alpha$ -hidroxilaza; P450 21 = steroid 21-hidroxilaza; P450 aldo = aldosteron sintetaza;

P450 11 $\beta$  = steroid 11 $\beta$ -hidroxilaza; Aminoglutetimida, trilostanul și metiraponul = anticorticoizi.

(+) = stimulare; (-) = inhibiție.

## 1.2 GLUCOCORTICOIZI

### 1.2.1. Baze fiziologice și farmacodinamice

Având în vedere caracterul endogen al glucocorticoizilor naturali, aspectele fiziologice (normale și patologice) și cele farmacodinamice, obișnuit, sunt tratate unitar.

Principalul glucocorticoid endogen este hidro cortizonul (cortizol), mai puțin important este corticosteronul; în organism se găsește în cantități mai mici și cortizon, care este un metabolit activ al primilor doi (el nu este secretat de corticosuprarenală). La acești glucocorticoizi se adaugă numeroși analogi de sinteză.

În condiții fiziologice normale, corticosuprarenala secretă zilnic 20-25 mg hidro cortizon; studii recente indică însă o cantitate mai apropiată de 10 mg. Cantitatea cea mai mare (aprox. 70%) este secretată între orele 0-10, cu un maxim între orele 5-9 și un minim în timpul nopții (cu puseuri secretorii în timpul meselor). În situații de agresiune asupra organismului (criză, stress), biosinteza și secreția de glucocorticoizi pot crește chiar de câteva ori.

Necesitățile fiziologice sunt asigurate de o biosinteză permanentă cu o viteză adaptată secreției, întregul proces fiind integrat în sistemul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (vezi fig. XII.1).

Administrarea de ACTH exogen stimulează rapid (în câteva minute) steroidogeneza, în timp ce administrarea de glucocorticoizi inhibă procesul pe o perioadă (ore), în funcție de T<sub>1/2</sub> al compusului.

**Acțiunile glucocorticoizilor.** Ele pot fi de natură metabolică sau acțiuni farmacologice specifice. Această delimitare este considerată astăzi a fi artificială, deoarece acțiunile metabolice (fiziologice) ale analogilor de sinteză se realizează prin același mecanism cu ale glucocorticoizilor endogeni. De asemenea, doze mari de analogi de sinteză realizează același tip de efecte adverse ca și cele ale hiperfuncției corticosuprarenale sau cele din condițiile unei agresiuni asupra organismului (situație în care se secretă cantități crescute de glucocorticoizi).

În scop didactic, pentru ușurarea înțelegerii, menținem totuși această clasificare.

Acțiunile metabolice sunt importante mai ales în situații de criză, fiind esențiale pentru menținerea homeostaziei.

#### ➤ **Acțiuni metabolice de tip glucocorticoid**

- **Metabolismul glucidic.** Glucocorticoizii au o acțiune complexă asupra metabolismului glucidic:

- stimulează procesul de gluconeogeneză hepatică (facilitează influxul aminoacizilor în celulele hepatice și a sintezei enzimelor implicate în acest proces);
- stimulează formarea și depozitarea hepatică a glicogenului (crește activitatea glicogensintetazei);
- scad utilizarea glucozei în periferie;
- asigură menținerea glicemiei fiziologice și aprovizionarea cu glucoză a tesuturilor glucozo-dependente (creier, inimă, etc.).

Rezultatul acestor acțiuni este creșterea glicemiei (se pare că au și o oarecare acțiune antiinsulinică), ceea ce pune probleme serioase diabeticii și celor cu predispoziție la diabet (**vezi reacții adverse**).

- **Metabolismul proteic.** Glucocorticoizii stimulează catabolismul proteic (determinând în timp un bilanț azotat negativ), acțiunea fiind evidentă la nivelul mușchilor scheletici, oaselor, pielii, țesutului conjunctiv și țesutului limfoid (**vezi reacții adverse**). În schimb, la nivel hepatic sinteza proteică este stimulată prin intensificarea captării aminoacizilor în hepatocite.
- **Metabolismul lipidic.** La acest nivel, este evidentă acțiunea "permisivă" a glucocorticoizilor astfel:
  - favorizează procesele de lipoliză în adipocite, procese induse de catecolamine (efect  $\beta_1$ -adrenergic), de hormonul de creștere, de glucagon, de hormonii tiroidieni;

- administrați în doze mari pe o perioadă lungă de timp, glucocorticoizii determină o redistribuire caracteristică a țesutului adipos la nivelul trunchiului (**vezi reacții adverse**), probabil datorită unei reactivități diferite a adipocitelor în funcție de localizarea lor corporală la acțiunea lipoformatoare a insulinei, stimulată la rândul ei de hiperglicemia indusă de glucocorticoizi;

#### ➤ **Acțiuni metabolice de tip mineralocorticoid**

Sunt specifice glucocorticoizilor endogeni și sunt mai reduse comparativ cu cele ale aldosteronului (**vezi XII.1.3 Mineralocorticoizi**). Astfel, hidro cortizonul determină:

- reținerea de sare și apă în organism;
- eliminarea urinară de ioni de potasiu și de hidrogen.

Glucocorticoizii sunt implicați și în metabolismul calciului, scăzând rezervele în organism ale acestui cation prin:

- scăderea absorbției intestinale;
- stimularea eliminării renale.

Concentrațiile fiziologice de hidro cortizon au acțiune permisivă asupra funcției renale normale, mai ales asupra filtrării glomerulare și eliminării excesului de apă.

Glucocorticoizii sunt responsabili și pentru creșterea tensiunii arteriale din hiper corticism (**vezi reacții adverse**).

#### ➤ **Acțiuni farmacologice specifice**

Glucocorticoizii au numeroase acțiuni în afara celor metabolice, unele utile terapeutic, altele reacții adverse.

- **Acțiunea antiinflamatoare și imunodepresivă.** Glucocorticoizii au acțiune antiinflamatoare mai intensă comparativ cu cea a antiinflamatoarelor nesteroidice. Principalele caracteristici la acțiunii antiinflamatoare a glucocorticoizilor:

- intensitatea acțiunii este dependentă de doză;
- reduc inflamația indiferent de natura agentului cauzal – fizic, chimic, biologic (infecții, reacții alergice);
- sunt activi în toate fazele inflamației (exudativă, necrotică, proliferativă);
- se acumulează în țesutul inflamă, unde:
  - inhibă migrarea leucocitelor și procesul de fagocitoză;
  - stabilizează capilarele și le împiedică permeabilizarea;
  - diminuează formarea edemului local;
  - mențin răspunsul presor al vaselor la catecolamine.
- inhibă fenomenele de regenerare din faza proliferativă a inflamației prin:
  - reducerea numărului fibroblastilor și a proliferării lor;
  - reducerea formării collagenului;
  - limitarea proliferării capilarelor.

Glucocorticoizii au acțiune imunodepresivă prin inhibarea producerii de citokine (interleukine, interferon  $\alpha$  și  $\gamma$ , factor de necroză tumoral – TNF- $\alpha$ ), acestea fiind proteine care intervin în reglarea sistemului imun, a limfocitelor T, B, și a monocitelor.

#### **Mecanismul acțiunii antiinflamatorii și imunodepresive.**

Au fost implicate numeroase mecanisme care să explice supresia procesului inflamator prin glucocorticoizi. Astăzi este clară acțiunea inhibitoare asupra producerii unor factori celulari care generează răspunsul inflamator.

Glucocorticoizii acționează **inhibitor** asupra unor celule care intervin în inflamație:

- **macrofage** (se formează din monocitele translocate în țesuturi); glucocorticoizii scad atât răspunsul primar (precoce), cât și cel secundar (tardiv) al macrofagului la stimulul inflamator, inhibând astfel:
  - activarea componentei C3 a complementului, eliberarea de enzime lizozomale (hidrolaze acide), producerea de radicali liberi, de prostaglandine și de leucotriene;

- producerea de collagenază, elastază, citokine (în special IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ ), care produc efecte sistemice la distanță proprii inflamației;
- favorizarea proceselor imune.
- **bazofile**; glucocorticoizii inhibă eliberarea (IgE-dependentă) de histamină și LTC<sub>4</sub>;
- **limfocite**; glucocorticoizii inhibă producerea și eliberarea de citokine: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF (*granulocyte/monocyte colony-stimulating factor*), interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ );
- **fibroblaști**; glucocorticoizii inhibă producerea:
  - metabolizilor acidului arahidonic;
  - factorului de creștere și proliferare a fibroblaștilor;

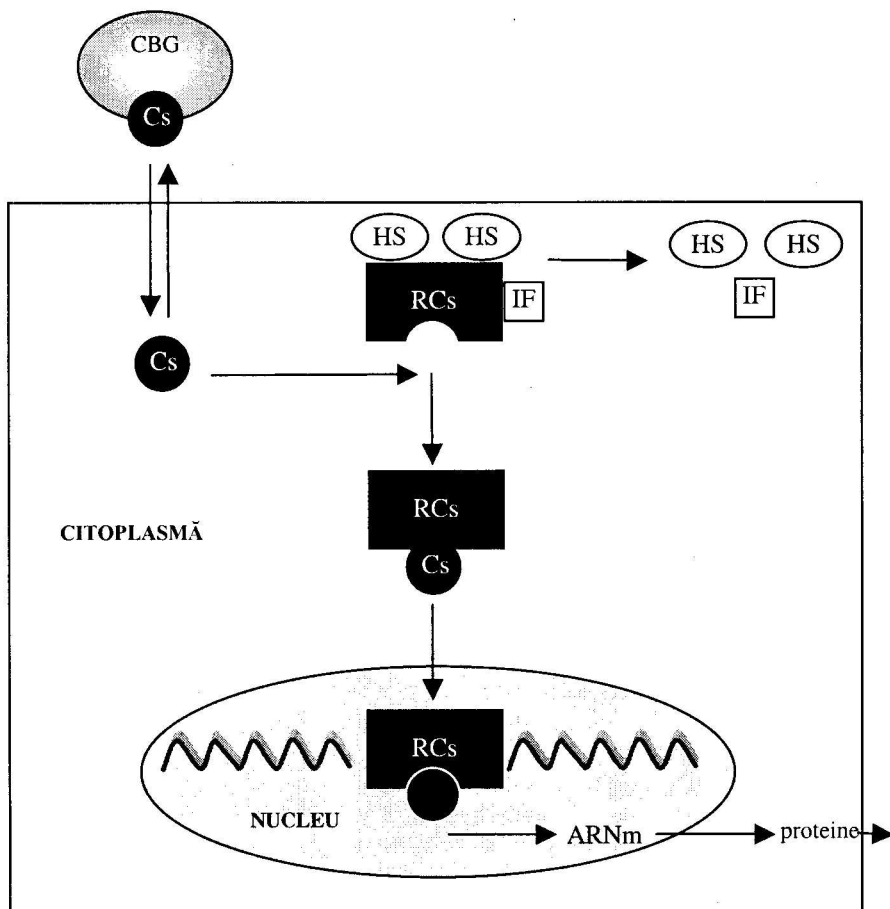


Fig. XII.3. Mecanismul simplificat al acțiunii glucocorticoizilor la nivel molecular  
(vezi explicații în text)

CBG = corticosteroid-binding globuline (globulină transportatoare)

Cs = corticosteroid

RCs = receptor pentru corticosteroizi

HSP = heat shock protein (proteină de șoc termic)

IF = imunofilină

ARNm = ARN mesager

- **celule endoteliale**; glucocorticoizii inhibă:

- eliberarea unor molecule intracelulare de adeziune esențiale pentru localizarea leucocitelor (ELAM-1, *endothelial leukocyte adhesion molecule-1*; ICAM-1, *intracellular adhesion molecule-1*);
- producerea și eliberarea de citokine;
- activarea componentei C3 a complementului.

La **nivel molecular**, glucocorticoizii acționează primar asupra unor receptori intracelulari specifici care fac parte din superfamilia receptorilor nucleari: receptorii hormonilor steroizi, receptorii hormonilor tiroidieni, receptorii vitaminelor D și receptorii retinoizilor.

Se cunosc două tipuri de receptori pentru corticosteroizi:

- tipul I, pentru mineralocorticoizi;
- tipul II, pentru glucocorticoizi.

Glucocorticoizii acționează asupra ambelor tipuri de receptori, în timp ce mineralocorticoizii numai asupra tipului I. În țesuturile țintă pentru mineralocorticoizi (rinichi, colon, glande salivare) se găsește 11- $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenaza, care catalizează transformarea glucocorticoizilor din forma 11-hidroxi (activă) în forma 11-ceto (inactivă); acest fapt explică generarea predominantă a efectelor mineralocorticoide la nivelul acestor țesuturi.

Structura receptorilor pentru corticosteroizi este în mare parte cunoscută, aceștia fiind proteine cu N-terminal și C-terminal. Receptorii sunt formați din:

- o componentă nespecifică, comună tuturor receptorilor nucleari, formată dintr-o secvență de aminoacizi;
- o componentă specifică prin trei domenii funcționale:
  - domeniul de legare a moleculei de corticosteroid;
  - domeniul prin care receptorul activat se leagă de ADN;
  - domeniul de reglare a transcripției genice.

Receptorul aflat în citoplasmă este nefuncțional, fiind cuplat cu trei proteine asociate: două proteine de șoc termic – HSP90 și HSP70 (HSP – *heat shock protein*; cifra exprimă masa moleculară în kDa) – și o proteină IF56 (IF – imunofilină, care leagă substanțele imunodepresive cum ar fi ciclosporina)

Molecula de corticosteroid, după desfacerea de pe globulina transportoare (CBG – *corticosteroid binding globuline*), pătrunde în celulă, se leagă de zona C (carboxi)-terminală a receptorului, ceea ce determină desfacerea și eliberarea proteinelor asociate (vezi fig. XII.3).

Complexul corticosteroid-receptor este translocat în nucleu și se fixează de ADN la nivelul unui situs specific, numit “element care răspunde la glucocorticoid”, GRE (*glucocorticoid responsive element*). Fixarea se face prin intermediul unei regiuni de mijloc care expune două regiuni numite “degete de zinc” (conțin 8 molecule de cisteină legate coordinativ cu 2 atomi de zinc).

Complexul funcționează ca **factor de transcripție**; prin regiunea N-terminală, complexul acționează specific asupra zonelor promoționale ale unor gene, reglând astfel activitatea ARN-polimerazei și formarea de ARN-mesager:

- **reglarea pozitivă** a unor gene prin glucocorticoizi **inițiază** sinteza unor proteine importante pentru metabolismul celular, precum și a unor proteine enzimactice. De exemplu, **lipocortina** este o proteină biosintetizată la comanda glucocorticoizilor, acționând inhibitor asupra fosfolipazei A2 și astfel fiind împiedicată formarea de prostanoizi și PAF din acidul arahidonic. Prostanoizii (mai ales prostaglandinele și leucotrienele) și PAF-ul au intensă acțiune proinflamatoare. Prin inhibarea formării acestor autacoizi se explică parțial acțiunea antiinflamatoare a glucocorticoizilor. Un alt exemplu de reglare pozitivă prin glucocorticoizi este reprezentat de creșterea expresiei unor nucleaze implicate în scindarea ADN-ului, aceasta contribuind probabil la apoptoza celulelor limfatice;

- **reglarea negativă** a unor gene contribuie de asemenea la acțiunea antiinflamatoare și imunodepresivă a glucocorticoizilor. De exemplu, glucocorticoizii **inhibă**:
  - expresia COX-II, enzimă inductibilă prin procesul inflamator și care apoi contribuie la întreținerea acestuia;
  - expresia genelor care codează collagenaza (intervine în liza fibrelor de collagen prin fagocitoză), stromalizina (degradează matricea intracelulară), enzime implicate în procese inflamatorii distructive;
  - expresia genelor implicate în codarea citokinelor participante la răspunsul imun;
  - gena "c-myc" (implicată, prin proteina a cărei sinteză o comandă, în creșterea și viabilitatea celulelor limfatice); astfel este explicată cel puțin parțial liza țesutului limfatic determinată de glucocorticoizi.

Reglarea negativă a genelor se face cel mai adesea prin acțiunea directă asupra ADN-ului; se poate însă realiza și indirect, prin intermediul unor proteine celulare specifice care intervin reglator în expresia genelor. De exemplu, complexul glucocorticoid-receptor poate bloca o proteină activatoare AP-1, împiedicând legarea ei de locul specific de pe ADN. Un astfel de mecanism poate interveni în deprimarea expresiei genelor responsabile de biosinteza collagenazei și a citokinelor.

Toate aceste procese de finalizare a transcripției genice prin sinteza diverselor proteine (în realitate, a acestor "mesageri secunzi") au loc în timp, ceea ce explică apariția lentă (după 2-8 ore) a efectelor vizibile.

Glucocorticoizii au și acțiuni ale căror efecte apar rapid, prin mecanisme în mod sigur diferite, probabil prin acționarea unor receptori specifici membranari. De exemplu:

- scăderea captării glucozei de către adipocite;
- etapa rapidă a acțiunii de inhibare hipotalamo-hipofizare, ș.a.
- **Acțiunea antialergică.** Este consecința deprimării procesului imun și a acțiunii antiinflamatoare. Glucocorticoizii deprimă mai ales imunitatea mediată celular:
  - inhibă eliberarea de către limfocitele T activate a interleukinei-2 (IL-2);
  - inhibă acțiunea IL-2 de stimulare a limfocitelor T activate și probabil a limfocitelor citotoxice;
  - inhibă eliberarea IL-1 și a TNF- $\alpha$  de către monocitele activate prin antigen;
  - împiedică procesele de amplificare a răspunsului imun;
  - la doze mari, scad producerea de anticorpi.

O participare importantă la acțiunea antialergică o are acțiunea antiinflamatoare nespecifică a glucocorticoizilor, prin combaterea componentei inflamatorii a reacțiilor alergice.

- **Acțiunea asupra țesutului limfoid (limfolitică).** Glucocorticoizii produc tulburări metabolice la nivelul celulelor limfatice. Astfel, la doze mari:
  - scad sinteza proteică limfocitară, în timus, în foliculii germinativi ai ganglionilor limfatici, în splină și în limfocitele circulante;
  - limfocitele sensibilizate sunt mai puțin afectate;
  - produc limfopenie trecătoare determinată în mare parte prin redistribuirea limfocitelor din sânge spre țesuturile limfoide;
  - scad numărul monocitelor euzinofilelor și bazofilelor în sânge, tot prin redistribuire;
  - cresc numărul neutrofilelor prin stimularea trecerii lor din măduvă spre sânge și prin inhibarea redistribuirii spre țesuturi;
  - cresc ușor numărul hematiilor și concentrația hemoglobinei în sânge; prelungesc durata vieții hematiilor.
- **Acțiunea asupra aparatului cardiovascular.** Unele dintre efectele glucocorticoizilor asupra sistemului cardiovascular sunt datorate acțiunii lor mineralocorticoide, de modificare a excreției ionilor de sodiu (fapt evident în aldosteronismul primar).

În insuficiența corticosuprarenală se manifestă o serie de tulburări cardiovasculare datorate modificărilor hidroelectrolitice, condiții în care glucocorticoizii nu-și mai pot

manifesta proprietatea “permisivă” asupra stimulilor fiziologici. În hipocorticism se observă scăderea volemiei cu creșterea vâscozității sângelui, creșterea permeabilității capilare, un răspuns motor presor inadecvat al vaselor mici la catecolamine, scăderea randamentului inimii, hTA, colaps cardiovascular.

- **Acțiunea asupra mușchilor striati.** Pentru funcționalitatea normală a musculaturii scheletice este nevoie de o concentrație adecvată de glucocorticoizi și de mineralocorticoizi.

În insuficiența corticosuprarenală scade forța de contracție a musculaturii striate, scade de asemenea și rezistența la oboseală; aceste modificări sunt consecința tulburărilor metabolismului glucidic, a balanței hidroelectrolitice și a aparatului cardiovascular.

- **Acțiunea asupra sistemului nervos central.** Numeroase efecte ale glucocorticoizilor asupra SNC sunt indirecte: prin menținerea unei concentrații normale de glucoză în plasmă, a unei circulații normale și a unei balanțe a electroliților corespunzătoare în organism.

În insuficiența corticosuprarenală cronică (boala Addison) apar tulburări psihice: apatie, stări depresive, iritabilitate, etc; aceste manifestări pot fi corectate prin tratament cortizonic.

- **Acțiunea asupra elementelor figurate.** Glucocorticoizii cresc conținutul de hemoglobină și eritrocite în sânge (în sindromul Cushing frecvent apare policitemia; în boala Addison apare o moderată anemie normocromică și normocitică).

Glucocorticoizii scad numărul bazofilelor, eozinofilelor, monocitelor și limfocitelor în sânge. În boala Addison crește masa țesutului limfoid, apare limfocitoza, în timp ce în sindromul Cushing se manifestă limfocitopenia și o descreștere a țesutului limfoid (vezi și acțiunea asupra țesutului limfoid).

- **Acțiunea asupra aparatului digestiv.** Glucocorticoizii stimulează secreția gastrică de acid clorhidric și pepsină. La doze mari și/sau tratamente prelungite produc modificări profunde (vezi reacții adverse).

## ➤ **Clasificarea glucocorticoizilor.**

Principalele criterii de clasificare a glucocorticoizilor (cu principalii reprezentanți) sunt:

- **după proveniență și structura chimică:**

- naturali: hidro cortizon, cortizon;
- de sinteză:
  - derivați C1 – C2 nesaturați ( $\Delta 1$  derivați): prednison, prednisolon;
  - derivați fluorurați (la C9): parametazon;
  - derivați clorurați (la C9): beclometazon;
  - derivați metilați (la C6): metilprednisolon

- **după calea de administrare:**

- **numai oral:** prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon, betametazon, parametazon acetat;
- **numai prin injectare:** hidro cortizon fosfat de sodiu, hidro cortizon succinat de sodiu, betametazon fosfat de sodiu, dexametazon acetat, dexametazon fosfat de sodiu, metilprednisolon succinat de sodiu;
- **numai local:** beclometazon dipropionat, betametazon dipropionat, flunisolid, clobetasol propionat, clocortolon pivalat, hidro cortizon butirat, hidro cortizon valerat, desonid, fluocinolon acetamid, flurandrenolid, medrison, mometason furoat și altele;
- **oral, prin injectare și local:** hidro cortizon;
- **oral și prin injectare:** triamcinolon diacetat, cortizon acetat;

- **prin injectare și local:** hidrocortizon acetat, prednisolon acetat, triamcinolon acetat;
- **oral și local:** dexametazon.
- **după durată efectului (respectiv  $T_{1/2}$  tisular):**
  - **cu durată scurtă** - sub 12 ore (8-12 ore): hidrocortizon, cortizon;
  - **cu durată medie** - 12-36 ore (12-36 ore): prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolon, parametazon, etc;
  - **cu durată lungă** – peste 48 ore (36-54 ore): dexametazon, betametazon

### 1.2.2. Baze farmacocinetice

În funcție de reprezentant și de necesitățile clinice, glucocorticoizii se administrează oral, prin injectare (i.m., i.v., etc.) sau local.

Glucocorticoizii sunt molecule lipofile, ele se absorb și se distribuie prin difuziune simplă.

#### Absorbție:

- administrați oral sau injectați, se absorb repede;
- injectați i.v. (sub formă de esteri hidrosolubili), realizează concentrații ridicate, atât plasmatice cât și în alte lichide biologice;
- administrați i.m. sub formă de suspensii (esteri insolubili în apă), prin dizolvare locală și absorbție lentă, realizează efecte de lungă durată (fără a duce la concentrații plasmatice și tisulare ridicate);
- administrați local (în concentrații ridicate, pe suprafețe întinse prelungit în timp și sub pansament ocluziv), se absorb, determinând reacții adverse sistemice, inclusiv deprimare corticosuprarenală.

**Transport și distribuție.** În sânge, în condiții normale, glucocorticoizii se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice:

- legarea se face, în primul rând, de o  $\alpha$ -globulină specifică, CBG (*corticosteroid-binding globuline*, numită și transcortină), secretată de către ficat și în proporție mult mai mică de o albumină;
- globulina are o afinitate mare față de hidrocortizon și de majoritatea analogilor sintetici, dar o capacitate totală redusă; față de aldosteron și de metaboliții glucurono-conjugați ai steroizilor are o afinitate mică;
- depășirea capacității de legare a globulinei face ca restul legării să fie realizată de albumină, care are o afinitate redusă, dar capacitate mare de legare totală (de exemplu, hidrocortizonul circulă în plasmă sub formă legată în proporție de aprox. 90%: 77% de CBG și restul de 13% de albumină);
- numai forma liberă se distribuie și este activă biologic;
- distribuția în organism este largă, realizându-se concentrații active în majoritatea țesuturilor;
- cantitatea de globulină, ca și cantitatea totală și cea liberă de hidrocortizon din plasmă crește în timpul sarcinii, sub tratament cu estrogeni, în hipertiroidism; semnificația fiziologică a acestor modificări rămâne a fi stabilită;
- cantitatea de globulină din plasmă scade în afecțiuni hepatice (scade sinteza) și în nefroză (crește eliminarea).

**Metabolizare.** Biotransformarea glucocorticoizilor se face în principal la nivel hepatic (mai puțin renal) și constă în:

- hidrogenarea dublei legături C4-C5;
- reducerea grupării ceto- din C3 și mai puțin cea din C20;
- derivații hidroxilați la C3 obținuți sunt apoi parțial glucurono- și sulfoconjugați;
- glucocorticoizii C3-ceto (cortizon, prednison) devin activi numai după reducere hepatică la forma C3-hidroxi (cu formare de hidrocortizon respectiv prednisolon); în consecință ei sunt inactivi administrați local.



**Eliminare.** Metaboliții hidroxiilați și cei conjugați, având o polaritate crescută (hidrosolubili), se elimină prin urină.

### 1.2.3. Baze farmacotoxicologice

Se apreciază, prin studii epidemiologice, că aproximativ 10% din indivizii tratați cu glucocorticoizi prezintă reacții adverse *acute*. În general femeile, hipotiroidienii și ciroticii evidențiază mai frecvent și sub formă mai gravă reacțiile adverse.

Reacțiile adverse se manifestă diferit ca intensitate, de la ușoare la foarte grave (dintre acestea unele pot fi letale). Gravitatea este dependentă de reprezentant, durata tratamentului, dozele utilizate și de predispoziție.

Mai frecvent apar: retenție hidrosalină (cu sau fără hipokaliemie), HTA, hiperglicemie, tulburări gastrointestinale, tulburări psihice.

În general, reacțiile adverse ale glucocorticoizilor se pot încadra în două categorii:

- unele datorate administrării unor doze mari pe termen lung, când apar manifestări exagerate ale acțiunilor fiziologice (hipercorticism de natură exogenă);
- altele datorate întreruperii bruște a unui tratament de lungă durată, când apar manifestări de insuficiență corticosuprarenală acută (hipocorticism endogen).

Reacțiile adverse cronice, în mod obișnuit, pot deveni periculoase prin complicațiile lor și uneori prin caracterul lor invalidant.

#### Reacții adverse:

➤ **Hipercorticism (exogen)**, de obicei apare în cazul dozelor mari administrate timp îndelungat (rar, se poate manifesta și la doze medii sau chiar mici). Manifestările se aseamănă cu cele din sindromul Cushing, ele fiind însă de natură exogenă:

- redistribuția țesutului adipos la trunchi, mai ales la gât și față ("față de lună plină");
- pilozitate, acnee, insomnie, creșterea poftei de mâncare;
- în timp apare obezitate, diabet, osteoporoză, stare de oboseală musculară, creșterea tensiunii arteriale cu edeme, oprirea creșterii la copii, infecții supraadăugate.

La apariția simptomelor de hipercorticism administrarea glucocorticoizilor trebuie suspendată, cu excepția cazurilor când tratamentul este strict obligatoriu.

➤ **Hipocorticism (endogen)**. O terapie prelungită cu glucocorticoizi pe cale sistemică (uneori administrați chiar local), prin Cp ridicată, inhibă sistemul integrat hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (pentru amănunte – **vezi 1.1 Baze fiziologice și biochimice**).

După câteva săptămâni de tratament cortizonic cu doze mari (de exemplu, peste 3 săptămâni cu prednison în doze mai mari de 20 mg/zi) se instalează o insuficiență funcțională a corticosuprarenalelor, în timp are loc hipotrofia, uneori chiar atrofia glandei. După oprirea unui tratament cortizonic prelungit, refacerea secreției normale de ACTH se face în câteva luni, iar cea a hidrocoizonului în 6 – 9 luni.

În condițiile administrării în continuare a medicației cortizonice, manifestările insuficienței corticosuprarenale iatrogene sunt obișnuit mascate prin aportul exogen, ele devenind evidente în două situații:

- diferite agresiuni asupra organismului (discutate mai sus), situație în care necesarul organismului de glucocorticoizi este crescut;
- întreruperea bruscă a tratamentului cortizonic, bolnavul fiind corticodependent (depinde de cortizonii exogeni administrați ca medicament).

Manifestările insuficienței corticosuprarenale devenite evidente constau în:

- anorexie, vomă, cefalee;
- apatie, astenie, iritabilitate, stări depresive, hipoglicemie, tendință la colaps (în condiții de agresiune), rezistență scăzută la infecții;

- în situații de insuficiență corticosuprarenală acută apare șoc și colaps, rar hipertensiune intracraniană;
- exacerbarea simptomelor bolii tratate: febră, artralgii, mialgii la reumatici; stare de rău astmatic la astmatici; icter la cei cu hepatită cronică, etc.

Pentru limitarea instalării corticodependenței, respectiv a reacțiilor adverse consecutive, se recomandă:

- instituirea tratamentului cortizonic numai în situații fără altă alternativă;
- evitarea tratamentelor de lungă durată, mai ales cu doze mari (cu excepția bolilor în care este obligatorie, **vezi 1.2.6. Farmacoterapie**);
- glucocorticoizii din grupul celor cu durată lungă de acțiune (dexametazon) nu sunt indicați pentru tratamente de lungă durată, ei deprimând îndelungat (în funcție de  $T_{1/2}$ ) corticosuprarenala;
- în cazul unui tratament de întreținere (de exemplu cu prednison) doza zilnică se administrează dimineața, într-o singură priză, astfel se respectă ritmul circadian fiziologic de secreție a hidroclortizonului; dacă situația clinică o permite se trece la administrarea alternativă – o zi da, o zi nu – prin creșterea treptată a dozei primei zile pe seama scăderii celei din a doua zi, până la suspendarea ei;
- oprirea tratamentului nu se face brusc, ci prin reducerea treptată (“în scară”) a dozelor.

Dacă în timpul unui tratament cortizonic de întreținere apar reacții de hipocorticism, datorită unei situații de criză a organismului, se impune creșterea dozelor sau înlocuirea cortizonilor sintetici cu cei naturali (hidrocortizon, cortizon).

Hipercorticismul exogen și hipocorticismul endogen reprezintă reacții adverse de natură endocrină, dar glucocorticoizii pot avea și numeroase reacții adverse corelate cu acțiunile lor metabolice sau farmacologice, în consecință greu de evitat.

➤ **Diabet.** Apariția diabetului este consecința tulburărilor metabolismului glucidic. Glucocorticoizii pot:

- genera un diabet steroidic “*de novo*”, obișnuit reversibil la oprirea tratamentului cortizonic; profilaxia se poate face prin dietă bogată în proteine și săracă în glucide și lipide; curativ, prin administrare de sulfamide antidiabetice;
- activa un diabet latent; se administrează cu prudență la cei cu ereditate diabetică;
- agrava un diabet manifest; glucocorticoizii reprezintă o contraindicație relativă sau absolută, după caz.

➤ **Osteoporoză și osteonecroză.** Osteoporoza este favorizată de tratamente de peste un an, postmenopauză, afecțiuni însoțite de osteoporoză (poliartrita reumatoidă și altele), imobilizare de lungă durată la pat, regim sărac în proteine și calciu.

Sunt afectate în special vertebrele și coastele, se pot produce tasări și fracturi.

Profilaxia osteoporozei se face prin administrare de vitamine D, bifosfonați, calcitonină, estrogeni la femeile în menopauză; se recomandă un regim bogat în proteine și un regim normal de activități fizice.

Osteonecroza (necroză aseptică osoasă) apare mai rar, cel mai frecvent este afectat capul femural.

➤ **Miopatie cortizonică.** Se manifestă mai ales la nivelul extremităților, prin atrofie musculară și oboseală musculară. Au fost semnalate și cazuri de afectare a musculaturii respiratorii, mai susceptibili fiind cei cu afecțiuni bronhopulmonare obstructive (astmatici, cei cu bronșite cronice, etc), accentuând insuficiența respiratorie.

Afectarea musculaturii striate poate fi combătută parțial prin administrarea de anabolizante androgenice.

➤ **Întârzierea creșterii.** Glucocorticoizii administrați la copii le pot întârzia sau chiar opri creșterea. Administrarea de hormoni de creștere poate stimula sinteza de colagen și astfel limita reacția adversă.

- **Atrofierea pielii.** Fenomene atroifice ale pielii apar în cazul administrării locale, de lungă durată, a unor preparate dermatologice concentrate în glucocorticoizi foarte activi. Se manifestă prin: striuri și vergeturi, echimoze, leziuni purpurice, etc. Sunt favorizate infecțiile bacteriene și micotice.
- **Retenție hidrosalină.** Retenția hidrosalină este consecința efectului mineralocorticoid, ea este evidentă la glucocorticoizii naturali și manifestă la unii de sinteză. Favorizează apariția HTA, respectiv agravarea ei, apar edeme, scade diureza, creștere ponderală. Se poate instala hipopotasemie (manifestată prin astenie, mialgii, modificări EKG, favorizarea aritmiilor ectopice), alcaloză hipocloremică (se recomandă administrarea de KCl și o dietă hiposodată).

Acțiunea mineralocorticoidă este utilă atunci când glucocorticoizii naturali se administrează ca medicație de substituție dar este dezavantajoasă în prezența unor afecțiuni (HTA, IC și alte afecțiuni cardiovasculare).

- **Scăderea rezistenței la infecții.** Glucocorticoizii prin acțiunea lor de inhibare a sistemului imunitar și prin acțiunea lor antiinflamatoare scad capacitatea de apărare a organismului față de agresiunea bacteriană, virotică, micotică și parazitară.

Înainte de începerea unui tratament cortizonic este strict necesară tratarea infecțiilor și infestațiilor, indiferent de natura agentului patogen. Dacă în perioada corticoterapiei apare o infecție, este obligatorie instituirea rapidă a tratamentului antiinfecțios ținând și mărirea dozei de glucocorticoid, pentru a susține organismul față de stress-ul infecțios.

- **Ulcer peptic.** Glucocorticoizii scad rezistența mucoasei gastrice la agresiunea clorhidropeptică; asocierea cu antiinflamatoarele nesteroidice potențează această acțiune (ambele clase inhibă formarea prostaglandinelor cu rol citoprotector gastric); în plus glucocorticoizii stimulează secreția gastrică de acid clorhidric.

Glucocorticoizii favorizează apariția unui ulcer gastric sau duodenal caracteristic, greu de evidențiat radiologic (fără fenomene inflamatorii evidente), nedureros, dar cu frecvente complicații (hemoragii, perforații). Se recomandă asocierea la tratamentul cortizonic de antiacide și antisecretozii gastrice.

Alte complicații posibile în sfera digestivă sunt perforația intestinală și pancreatita acută.

- **Sistem nervos central.** Glucocorticoizii stimulează SNC: stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice, psihotice, neurologice (la epileptici favorizează apariția crizelor). Tulburările nervos-centrale de obicei dispar după oprirea corticoterapiei.
- **Ochi.** În urma unui tratament sistemic de lungă durată (luni sau chiar ani) sau local (de câteva săptămâni), glucocorticoizii cresc presiunea intraoculară; glaucomul cortizonic pare a fi determinat genetic și este de obicei reversibil. După tratamente prelungite, preferențial la copii poate să apară cataractă (subcapsulară posterioară), de multe ori ireversibilă.

#### ➤ **Alte reacții adverse:**

- **hipercoagulabilitate**, fenomen rar, se caracterizează prin reducerea timpului de coagulare, favorizarea fenomenelor tromboembolice; în cazul bolnavilor cu risc crescut de tromboză se recomandă profilaxia cu anticoagulante;
- **riscuri fetale**, se consideră că administrarea glucocorticoizilor trebuie făcută cu prudență în sarcină, în special în primul trimestru. Fără a exista date certe privind riscurile fetale, se recomandă o atentă monitorizare a nou-născuților în ceea ce privește apariția unor semne de insuficiență suprarenală, în cazul în care mama a fost tratată cu doze mari de glucocorticoizi în timpul sarcinii; de asemenea nu trebuie să alăpteze sub tratament cortizonic în doze mari.

În timpul unui tratament cortizonic de mai lungă durată, pentru a sesiza din timp apariția reacțiilor adverse grave, pentru a lua măsurile corespunzătoare și mai ales atunci când se administrează glucocorticoizi la bolnavii cu risc, se iau următoarele măsuri:

- se urmărește glicemia și glicozuria (mai ales la bolnavii cu diabetici în familie);
- control radiologic al coloanei vertebrale și gastric, pentru evidențierea eventualei osteoporoze (atenție crescută la femeile după menopauză) sau a unui ulcer gastro-duodenal;
- aport crescut de proteine și administrare de anabolizante înainte de intervențiile chirurgicale și până la închiderea plăgii;
- la bolnavii cu predispoziție pentru fenomene trombotice se asociază anticoagulante;
- la femeile însărcinate se administrează în doze minime și numai în cazurile strict necesare (b. Addison, astm și dermatoze foarte grave, etc); se administrează ACTH timp de câteva zile înainte de naștere sau corticosteroizi la nou – născut;
- în general se urmăresc: temperatura (important pentru depistarea unei infecții), tensiunea arterială, greutatea corporală, EKG, diureza.

În multe situații se impune tratarea reacțiilor adverse grave:

- retenția hidrosalină prin diuretice (în cazul tiazidelor se ține cont de acțiunea hiperglicemiantă și de cea hipokaliemiantă comune cu ale glucocorticoizilor);
- în cazul unei stimulări centrale excesive se administrează sedative, tranchilizante, sau chiar neuroleptice;
- crizele convulsive se antagonizează prin anticonvulsivante;
- efectele prea intense asupra metabolismului proteic și lipidic impun uneori administrarea de anabolizante.

## 1.2.4. Farmacoepidemiologie

**Contraindicații:** ulcer gastro-duodenal, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, osteoporoză, atrofii musculare, insuficiență renală avansată, diabet, psihoze, boli infectocontagioase (de exemplu varicelă, herpes), stări infecțioase (fără acoperire cu antibiotice), tendință la convulsii, perioadă de creștere, sarcină.

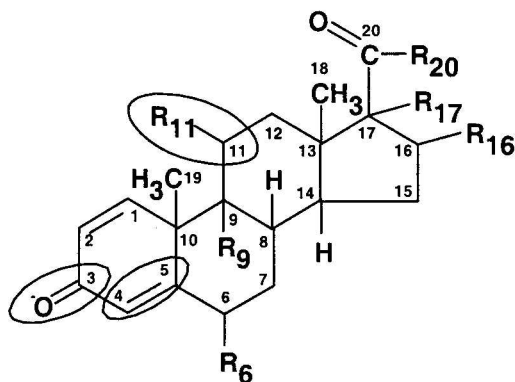
Aceste contraindicații, în funcție de cazul clinic și de necesitatea stringentă de administrare de glucocorticoizi, pot fi absolute sau relative.

## 1.2.5. Relația structură – acțiune

Modificările în structura chimică a hidroclonazolonului au dat posibilitatea separării acțiunii glucocorticoide de cea mineralocorticoidă, obținerii de compuși cu potență mare, cu T<sub>1/2</sub> crescut, de compuși cu posibilități multiple de administrare (oral, parenteral, local).

Deoarece acțiunile metabolice și cea antiinflamatoare a glucocorticoizilor sunt mediate de aceiași receptori, nu este posibilă separarea efectului antiinflamator de efectele asupra metabolismului glucidic, proteic și lipidic sau de efectul supresiv asupra axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

Unele proprietăți fizico-chimice, farmacocinetice și farmacodinamice (solubilitatea în apă și lipide, absorbția, legarea de proteine plasmatică, rata de metabolizare și de eliminare, afinitatea și acțiunea intrinsecă față de receptorii specifici, specificitatea acțiunilor și potența) pot fi profund diferite la derivații de sinteză în comparație cu hidroclonazolonul.




Denumirea	1-2	R <sub>11</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>	R <sub>20</sub>
<i>Cortizon</i>	-	=O	-H	-H	-H	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Hidrocortizon</i>	-	-OH	-H	-H	-H	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Prednison</i>	Δ <sub>1</sub>	=O	-H	-H	-H	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Prednisolon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-H	-H	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Metilprednisolon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Betametazon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-F	-CH <sub>3</sub> (β)	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Dexametazon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-F	-CH <sub>3</sub> (α)	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Beclometazon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-Cl	-CH <sub>3</sub> (β)	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Parametazon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-F	-H	-CH <sub>3</sub> (α)	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Triamcinolon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-F	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Flumetazon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-F	-F	-CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Fluorometolon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	-OH	-CH <sub>3</sub>
<i>Fluocortolon</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-F	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> OH
<i>Clobetasol</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-F	-CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> Cl
<i>Mometason furoat</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-H	-Cl	-CH <sub>3</sub>	-OCO- 	-CH <sub>2</sub> Cl
<i>Fluticazon propionat</i>	Δ <sub>1</sub>	-OH	-F	-F	-CH <sub>3</sub>	-OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-S-CH <sub>2</sub> -F

Fig. XII.4. Structurile chimice ale unor corticosteroizi

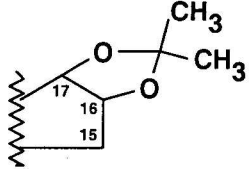
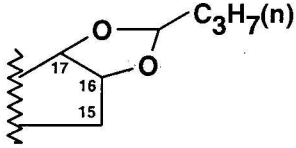
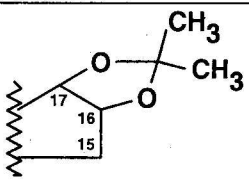
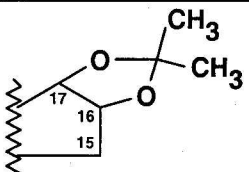
Denumirea	1-2	R <sub>11</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>16</sub> , R <sub>17</sub>	R <sub>20</sub>
<i>Desonid</i>	$\Delta_1$	—OH	—H	—H		—CH <sub>2</sub> OH
<i>Budesonid</i>	$\Delta_1$	—OH	—H	—H		—CH <sub>2</sub> OH
<i>Flunisolid</i>	$\Delta_1$	—OH	—F	—H		—CH <sub>2</sub> OH
<i>Fluocinolon acetonid</i>	$\Delta_1$	—OH	—F	—F		—CH <sub>2</sub> OH

Fig. XII.5. Structurile chimice ale unor corticosteroizi, derivați de 16,17-acetal ciclic

Glucocorticoizii au structură steroidică cu 21 atomi de carbon (vezi fig. XII.4 și fig. XII.5) și se caracterizează prin:

- o dublă legătură C4-C5 și un oxigen cetonic la C3, acestea fiind esențiale pentru acțiunea glucocorticoidă și mineralocorticoidă;
- un oxigen hidroxic la C11 ( $\beta$ ), necesar pentru acțiunea glucocorticoidă, dar nu pentru cea mineralocorticoidă; derivații cu oxigen cetonic la C11 sunt inactivi local);
- un oxigen hidroxic la C21, pare a fi absolut necesar pentru acțiunea mineralocorticoidă, dar nu și pentru cea glucocorticoidă;
- un oxigen hidroxic la C17 ( $\alpha$ ), prezent la cei naturali și la majoritatea celor de sinteză; steroizii fără acest hidroxil (de exemplu corticosteronul) au o apreciazabilă acțiune glucocorticoidă;
- introducerea unei nesaturări C1-C2 ( $\Delta_1$ -derivați) crește selectiv acțiunea glucocorticoidă și implicit cea antiinflamatoare (de exemplu de 4 ori la prednison și prednisolon comparativ cu hidrocortizonul) se mărește astfel raportul potenței acțiune glucocorticoidă/ acțiune mineralocorticoidă; compușii rezultați sunt metabolizați mult mai lent comparativ cu hidrocortizonul (crește T 1/2);
- introducerea unui atom de fluor în poziția 9 ( $\alpha$ ) la compușii  $\Delta_1$ -nesaturați și substituiți la C16 (-CH<sub>3</sub>, -OH), de exemplu triamcinolon, dexametazon, betametazon, determină creșterea marcată a acțiunii glucocorticoide;
- introducerea unui substituent la C16, (-CH<sub>3</sub>, -OH) practic anulează acțiunea mineralocorticoidă;

- prezența unui substituent la C6 ( $\alpha$ ) duce la efecte imprevizibile: la 6 $\alpha$ -metilcortizon crește acțiunea glucocorticoidă și cea mineralocorticoidă, comparativ cu cortizonul; la 6 $\alpha$ -metilprednisolon crește acțiunea glucocorticoidă și scade acțiunea mineralocorticoidă comparativ cu prednisolonul;
- anumite modificări conferă moleculei de glucocorticoid o liposolubilitate crescută mărind raportul potență topic/sistemic: introducerea unui acetamid între hidroxilii din C16 și C17; esterificarea hidroxilului de la C17 (valerat), esterificarea hidroxilului de la C17 și C21 (acetat, propionat) sau substituirea hidroxilului din C21 cu clor, duc la compuși utilizați local, în plus acești compuși administrați local sunt metabolizați rapid (scade mult T  $\frac{1}{2}$ );
- sărurile de sodiu ale esterilor hidroxilului de la C21 (fosfați, succinați) sunt hidrosolubili utilizați în urgențe, administrați i.v. (vezi 1.2.2 Baze farmacinetice)

## 1.2.6. Farmacoterapie

Glucocorticoizii sunt indicați în două grupe principale de situații patologice distincte:

- ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală (cronică și acută) de diferite cauze, ei fiind utili prin proprietățile lor metabolice;
- ca agenți farmacologici în boli neendocrine, ei fiind utili prin proprietățile lor farmacologice (antiinflamatoare, imunodepresivă, antialergică) uneori și prin cele metabolice.

### 1.2.6.1. Indicații, ca medicație de substituție

- **Insuficiența corticosuprarenală cronică (boala Addison).** Insuficiența corticosuprarenală este determinată de:
  - leziuni structurale sau funcționale a corticosuprarenalelor (insuficiența suprarenală primară), frecvent se datorează unor procese locale autoimune, infecțioase, cancer, hemoragii, suprarenalectomie, sau sindromul imunodeficitar dobândit;
  - leziuni structurale sau funcționale a hipofizei anterioare sau a hipotalamusului (insuficiență suprarenală secundară), din cauze puțin cunoscute.
 Insuficiența corticosuprarenală se caracterizează prin deficit de glucocorticoizi și de mineralocorticoizi; se manifestă prin simptome specifice.

Se administrează cortizoni naturali – hidro cortizon sau cortizon – administrați oral în doze substitutive (**vezi reprezentanți**); în situații de agresiune de diferite cauze se măresc dozele, la nevoie se administrează prin injectare i.m. Se asociază și un mineralocorticoid, dieta trebuie să conțină o cantitate suficientă de sare.

- **Insuficiența corticosuprarenală acută.** În mod obișnuit apare pe fondul celei cronice în situații de criză a organismului, la oprirea bruscă a unui tratament cortizonic de lungă durată sau în urma suprarenalectomiei.

Fiind o situație de urgență se administrează preparate i.v. de hidro cortizon sau preparate i.m. de cortizon și glucoză 5% în soluție de ser fiziologic, în perfuzie i.v.; la nevoie se administrează și adrenalină.

- **Hiperplazia congenitală a suprarenalelor.** Face parte din grupul afecțiunilor datorită tulburărilor genetice prin deficit enzimatic al biosintezei corticosteroizilor (în majoritatea cazurilor prin deficit de CYP 21 – **vezi biosinteza corticosteroizilor**). Deficitul de hidro cortizon și/sau aldosteron determină secreție crescută de ACTH (prin mecanismul cunoscut de feedback negativ) și/sau de angiotensină II; suprarenalele sintetizează cantități crescute de steroizi androgani, cu efecte virilizante.

Se administrează hidro cortizon sau cortizon, la nevoie și fludrocortizon acetat, care au acțiune supresivă asupra secreției de ACTH; se normalizează și secreția de androgeni.

- **La bolnavii cu sindrom Cushing în timpul și după rezecția chirurgicală a unei tumori secretoare de hidro cortizon.** Se administrează doze mari de hidro cortizon.

- **În scop diagnostic – testul de supresie prin dexametazonă.** Glucocorticoizii cu potență mare, de obicei dexametazon, sunt folosiți pentru inhibarea secreției de ACTH, necesară diagnosticării sindromului Cushing (eliminarea urinară de metaboliți ai hidrocortizonului nu scade) și diferențierii hipercorticismului de origine hipofizară de cel prin cancer suprarenal (în cancer nu are loc modificarea eliminării urinare de corticosteroizi).

### 1.2.6.2. Indicații, ca agenți farmacologici (în boli neendocrine)

Dozele de glucocorticoizi utilizate în boli neendocrine sunt în general mult mai mari decât cele corespunzătoare secreției fiziologice și sunt dependente de natura și severitatea afecțiunii.

Glucocorticoizii nu vindecă boala, ei atenuează simptomatologia și limitează complicațiile; tratamentul are caracter *simptomatic* și *paleativ*.

#### ➤ Indicații corespunzătoare acțiunii antiinflamatoare

##### ● **Boli inflamatorii severe**

- *poliartrita reumatoidă (boala artrozică).* Glucocorticoizii sunt indicați numai în cazuri grave, care nu răspund la medicația specifică poliartritei reumatoide (vezi secțiunea IX). Administrarea glucocorticoizilor se face oral (prezența osteoporozei contraindică administrarea) sau prin injectare intraarticulară în situațiile când sunt afectate un număr mic de articulații printr-o inflamație persistentă;
- *reumatism poliarticular acut.* Se administrează numai în cazuri grave care nu răspund la antiinflamatoarele nesteroidice; se administrează pe cale sistemică, obișnuit sunt necesare doze mari la începutul tratamentului, care apoi se scad progresiv. Administrarea de acid acetilsalicilic poate ușura simptomele opririi tratamentului cortizonic;
- *artrita acută gutoasă.* În unele cazuri cortizonii pot fi utili în puseele acute; de asemenea sunt utili (în asociere cu colchicina) pentru prevenirea recăderilor.

##### ● **Colagenoze**

Diferite tipuri de colagenoze pot răspunde favorabil la doze mari de cortizoni: *lupus eritematos diseminat acut, nefrită lopică, lupus nervos- central, polimiozită, poliartrită nodoasă, etc.*

##### ● **Boli hepatice și digestive**

În general se recomandă doze mari, care apoi se scad progresiv sau doze relativ mici pe termen lung: *necroză hepatică subacută, hepatită cronică activă, forme grave de hepatită alcoolică, cazuri selecționate de ciroza, ileită (boală Crohn), colită ulceroasă.*

##### ● **Boli renale**

Unele dintre afecțiunile renale pot răspunde favorabil prin tratament cortizonic, cum ar fi: *glomerulonefrita rapid progresivă, sindrom nefrotic* (cazuri selecționate). În unele cazuri este avantajoasă asocierea cu citotoxice (ciclofosamidă, azatioprină, clorambucil).

##### ● **Stări infecțioase**

Medicația cortizonică este utilă, chiar necesară în cazuri selecționate de infecții grave, acționând favorabil prin creșterea capacității organismului față de starea de criză și efectul antiinflamator. Acoperirea prin antibiotice și chimioterapice antibacteriene, specifice infecției respective, este obligatorie în: *febră tifoidă gravă cu complicații viscerale, infecții grave însoțite de șoc, tromboflebită toxică, forme grave de TBC pulmonar acut a seroaselor și în meningita tuberculoasă, encefalite virotice.*

#### ➤ Indicații corespunzătoare acțiunii antialergice și antiinflamatoare

- **reacții alergice grave:** *șoc anafilactic, starea de rău astmatic și forme severe de astm bronșic, dermatoze alergice, rinită alergică, reacții alergice grave la medicamente, transplant de organe, anemie hemolitică imună, purpură trombocitopenică idiopatică, boli oftalmologice alergice și inflamatorii.*



- *naștere prematură*
- *stări de șoc-colaps*
- *edem cerebral.*

➤ **Indicații corespunzătoare acțiunii imunodepresive.** Glucocorticoizii, pe baza proprietății lor limfolitice, se utilizează în unele hemopatii maligne: *leucemie acută la copil, limfoame maligne*. Medicația cortizonică se asociază medicației citotoxice specifice.

## CORTIZON

Este un glucocorticoid fiziologic, metabolit activ al hidrocortizonului și al corticosteronului. Se utilizează ca atare și sub formă de acetat.

### Fcin.:

- administrat oral, se absoarbe ușor;
- injectat i.m. ca suspensie (acetat), se absoarbe lent (Cp maximă după 2-4 ore);
- la nivel hepatic este bioactivat în hidrocortizon în 30-60 minute (fiind un C11-cetoderivat, nu este activ local).

**Fter. și Fgraf.** - se utilizează ca *medicație de substituție* în insuficiența corticosuprarenală:

- în insuficiența corticosuprarenală cronică, se administrează oral, 25-75 mg/ zi (la copii, 0,25-1,5 mg/ kg/ zi); în cazul în care calea orală este contraindicată, se injectează i.m. sub formă de suspensie apoasă (acetat), 50 mg/ zi; în situații de criză ale organismului se dublează doza zilnică;
- în insuficiența corticosuprarenală acută, ca doză de atac, 300-600 mg/ zi i.m. (la copii 10 mg/ kg/ zi); în măsura posibilului, se reduc dozele și se trece la administrarea orală;

## HIDROCORTIZON (CORTISOL)

Este principialul glucocorticoid fiziologic; se utilizează ca atare și sub formă de esteri.

### Fcin.:

- administrat oral, se absoarbe ușor; Cp maximă se înregistrează după o oră;
- T 1/2 plasmatic al formei libere este de aprox. 90 minute; T<sub>1/2</sub> tisular este de 8-12 ore (durată de acțiune scurtă);
- metabolizare scăzută în mixedem și crescută în tireotoxicoză; în hiperbilirubinemie, scade glucuronoconjugarea (prin competiție);
- estrogenii scad clearance-ul renal al hidrocortizonului.

### Fdin.:

- acțiune antiinflamatoare de referință (1) pentru glucocorticoizi;
- retenție hidrosalină marcată, de referință (1) pentru corticosteroizi;
- activ local.

**Fter. și Fgraf.:** exclusiv în insuficiența corticosuprarenală cronică (b. Addison), oral, 20-60 mg/ zi, în 2-3 prize (doza mare dimineata); copii 0,25-0,5 mg/zi

➤ **Hidrocortizon acetat.** Antiinflamator, antialergic și antipruriginos local; se administrează prin injectare locală sau topic.

### Fter și Fgraf.

- se administrează sub formă de suspensie apoasă (obișnuit, fiole a 25 mg/ ml), pentru injectare locală:
  - intraarticular sau intraligamentar (0,5-2 ml);
  - epidural sau intrarahidian (1-2 ml);
  - intralezional (0,85-2 ml, în mai multe puncte);

TABELUL XIII.1

Câteva proprietăți farmacologice și terapeutice ale unor corticosteroizi

DENUMIREA	PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE ȘI TERAPEUTICE					
	Afinitatea relativă față de receptorii glucocorticoizilor	Acțiune antiinflamatorie (potență relativă)	Doze echivalente (mg oral)	Retenție hidrosalină (potență relativă)	Inhibiție hipotalamo-hipofizară	Durata efectului (T 1/2 tisular ore)
Hidrocortizon	1	1 / 20	1 / 20	1	+	scurtă (8-12)
Cortizon	0,01	0,8 / 25	0,8 / 25	0,8	+	scurtă (8-12)
Prednison	0,05	4 / 5	4 / 5	0,8	++	medie (12-36)
Prednisolon	2,2	4 / 5	4 / 5	0,8	++	medie (12-36)
Metilprednisolon	11,9	5 / 4	5 / 4	0,5	++	medie (12-36)
Triamcinolon	1,9	5 / 4	5 / 4	0	++	medie (12-36)
Parametazon	3,6	10 / 2	10 / 2	0	++++	lungă (36-72)
Dexametazon	7,1	25 / 0,75	25 / 0,75	0	++++	lungă (36-72)
Betametazon	5,4	25 / 0,75	25 / 0,75	0	++++	lungă (36-72)
Fludrocortizon	3,5	10 / *	10 / *	125	+	medie (12-36)
						*

\* nu se utilizează pentru acțiuni glucocorticoide

- subconjunctival, retrobulbar (0,25-1 ml);
- transtimpanic (0,5-1 ml);
- intrasinusal (3 ml);
- submucos (0,5-1 ml) ș.a.
- preparate dermatologice și oftalmologice pentru administrare topică, în concentrații de 0,25-2,5 %: unguente, creme, supozitoare, emulsii, spume, loțiuni, clisme, spray-uri, etc.

În preparate pentru administrare topică se mai utilizează: **hidrocortizon butirat**, **hidrocortizon valerat** sau **hidrocortizonul alcool** (neesterificat).

- **Hidrocortizon succinat de sodiu** (hidrocortizon hemisuccinat sodic). Ester hidrosolubil (la pH alcalin), se injectează i.v. lent sau în perfuzie i.v.. Este inactiv local; prin hidroliză metabolică devine activ prin hidrocortizonul eliberat. Este rezervat cazurilor de urgență.

#### **Fter. și Fgraf.:**

- stări de șoc, edem Quinke, edem laringian, edem pulmonar toxic, insuficiență respiratorie acută, rău astmatic, stări septice grave (de exemplu, sindrom Waterhouse-Friderichsen), comă, encefalite și meningite acute, criză addisoniană;
- în stările de șoc și în situațiile de mai sus foarte grave, se administrează 10-20 mg/ kg, o dată; în rest 100-200 mg; la nevoie, dozele se repetă după 4-6 ore.

Efectul apare după 2 ore, astfel că în situațiile critice este necesară administrarea și a altor medicamente, care să acționeze rapid; de exemplu, în șocul anafilactic, se administrează de urgență i.v. lent 0,5-1 mg adrenalină (la nevoie se repetă).

Nu se recomandă asocierea hidrocortizonului hemisuccinat în soluție cu alte medicamente, existând numeroase incompatibilități.

Obșnuit, nu apar probleme de reacții adverse, deoarece se utilizează pe termen scurt; totuși, se recomandă urmărirea glicemiei și glicozuriei, a apariției unor stări infecțioase (la nevoie, tratament antibiotic țintit).

Contraindicațiile sunt cele obișnuite pentru glucocorticoizi, dar tratamentul fiind de scurtă durată, ele au un caracter relativ.

- **Hidrocortizon fosfat de sodiu.** Compus hidrosolubil, utilizat în urgențe; se injectează i.m. sau i.v.

## **PREDNISON**

Este un  $\Delta 1$ -cortizon obținut prin sinteză; ineficace local. Se utilizează în special ca atare, rar ca acetat.

#### **Fcin.:**

- se absoarbe ușor, după administrare orală, Cp maximă la 1-2 ore de la administrare;
- hepatic, se bioactivează în prednisolon;
- T  $1/2$  plasmatic este de 3,6 ore.

#### **Fdin.:**

- potența antitinflamatoare este mai mare decât cea a hidrocortizonului;
- efect mineralocorticoid mai redus comparativ cu hidrocortizonul;
- durată de acțiune medie (12-36 ore);

**Fter și Fgraf.:** este mult folosit pentru efecte farmacologice specifice, în situații de criză, când este necesară susținerea organismului; indicațiile sunt cele generale ale glucocorticoizilor (vezi 1.2.6. **Farmacoterapie**):

- se recomandă tratamente scurte, cu doze de 30-80 mg/ zi, oral, ca doze de atac (copii, 1-3 mg/ kg/ zi), fracționat; apoi, dozele se reduc în funcție de evoluția clinică;
- tratamentul de întreținere, 5-15 mg/ zi
- pentru reducerea dozelor, tratament alternativ, oprirea tratamentului, corticodependență, antagonizarea reacțiilor adverse grave, **vezi 1.2.3. Baze farmacotoxicologice**;

- **Prednison acetat.** Utilizat mai rar, are caracteristicile generale ale prednisonului.

## PREDNISOLON

Este  $\Delta 1$ -hidrocortizon cu proprietăți și utilizări asemănătoare prednisonului; este activ local;

### Fcin.:

- administrat oral sau injectat i.m., se absoarbe ușor;
- T 1/2 plasmatic aprox 2,2 ore; durată de acțiune medie (12-36 ore)

### Fdin., Fter. și Fgraf.:

- se utilizează ca antiinflamator oral; pentru indicații **vezi indicațiile generale ale glucocorticoizilor**; pentru posologie, **vezi prednison**;
- în dermatologie și oftalmologie, se utilizează diferite preparate administrate local, de concentrații 0,5%;
- **Prednisolon acetat.** Rar, se utilizează pentru acțiuni sistemice (oral)
  - se injectează local sub formă de suspensie (25 mg/ ml), 0,5-3 ml; pentru indicații, **vezi hidrocortizon acetat**;
  - preparate dermatologice și oftalmologice (0,25-0,5%).
- **Prednisolon succinat de sodiu și prednisolon fosfat de sodiu.** Sunt esteri hidrosolubili, rezervați cazurilor de urgență; se injectează intravenos. Prednisolonul fosfat de sodiu se administrează și prin injectare locală sau aplicații locale.

## METILPREDNISOLON

Este derivatul 6-( $\alpha$ )metil- al prednisolonului, cu proprietăți apropiate acestuia.

### Fcin.:

- se absoarbe repede administrat oral sau injectat i.m.;
- T 1/2 plasmatic 3,5 ore.

### Fdin.:

- efect redus asupra metabolismului proteic;
- potență superioară prednisolonului;
- efect slab de tip mineralocorticoid.

### Fter. și Fgraf.:

- ca antiinflamator oral;
- doză de atac, 20-60 mg/ zi; doză de întreținere 4-20 mg/ zi;
- **Metilprednisolon acetat.** Suspensie apoasă 40 mg/ ml;
  - injectat i.m. profund, în doză de 40-120 mg, la 7-10 zile; se absoarbe lent (preparat retard);
  - avantajos în situațiile care necesită depășirea situațiilor de agravare a unor boli (de exemplu, în poliartrita reumatoidă sau în astmul bronșic);
  - se ține cont de acțiunea sa de deprimare continuă (pe timpul duratei de acțiune) a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, respectiv de riscul insuficienței corticosuprarenale și a corticodependenței;
  - injectat local, 4-80 mg (0,1-2 ml suspensie), intra- sau periarticular; pentru alte injectări locale, **vezi hidrocortizon acetat**.
- **Metilprednisolon succinat de sodiu.** Formă hidrosolubilă a metilprednisolonului, rezervată pentru situații de urgență:
  - în cazuri relativ grave, i.v. sau i.m, 40-80 mg o dată; la nevoie de mai multe ori/ zi;
  - în cazuri foarte grave, i.v., 250-2000 mg; la nevoie se repetă la 2-6 ore (scăzând dozele); la copii 4-20 mg/ kg.

## TRIAMCINOLON

Este un derivat fluorurat și hidroxilat al prednisolonului (9 $\alpha$ -fluor, 16 $\alpha$ -hidroxi), cu proprietăți asemănătoare metilprednisolonului. Se caracterizează prin:

- efect mineralocorticoid minim;
- frecvență mai mare de miopatie cortizonică (comparativ cu restul glucocorticoizilor);
- T 1/2 plasmatic aprox. 5 ore;
- indicațiile generale ale glucocorticoizilor:
  - tratament de atac, 8-32 mg/ zi, oral;
  - tratament de întreținere, 2-8 mg/ zi, oral.
- **Triamcinolon acetonid.** Suspensie apoasă, injectabilă, 40 mg/ ml (preparat retard):
  - i.m., 40-120 mg o dată, la 3-6 săptămâni;
  - i.articular, 20-40 mg o dată;
  - i.dermic și s.c., 1-20 mg o dată/ săptămână (în dermatologie)
  - local: creme, unguente, loțiuni, 0,025-0,5% (în dermatologie).
- **Triamcinolon diacetat.** Are proprietăți similare triamcinolonului:
  - oral: tratament de atac, 8-32 mg/ zi; tratament de întreținere, 2-8 mg/ zi;
  - i.m. (suspensie apoasă), 40 mg o dată la 1-4 săptămâni;
  - i.articular sau periarticular, i.lezional, 30-40 mg o dată.
- **Triamcinolon hexaacetonid.** Administrat sistemic (prin injectare), are efect de mai lungă durată decât triamcinolonul acetonid:
  - i.m., 40 mg o dată;
  - i.articular, 2-20 mg o dată (efect de peste 2 luni);
  - i.lezional sau s.c. (în dermatologie).

## PARAMETAZON

Este 6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -metilprednisolon. Se caracterizează prin:

- potență mare și efect de lungă durată;
- inhibiție marcată a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (nu se recomandă pentru tratamente prelungite);
- lipsa efectului mineralocorticoid.

Se utilizează relativ puțin:

- oral: doză de atac, 6-12 mg/ zi; doză de întreținere, 2-6 mg/ zi;
- i.m. (suspensie apoasă, 40 mg o dată, la intervale mai mari de 2 săptămâni);
- i.articular sau periarticular, 20-80 mg o dată.

## DEXAMETAZON

Este 9 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -metilprednisolon. Se caracterizează prin:

- potență foarte mare (de exemplu, 0,75 mg este echivalent cu 5 mg prednison sau 20 mg hidrocortizon);
- nu determină retenție hidrosalină;
- T 1/2 plasmatic 3 ore; efect de lungă durată (36-54 ore), inclusiv de deprimare a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal;
- acțiune diabetogenă mai intensă comparativ cu restul glucocorticoizilor;
- poate produce aritmii prin hipopotasemie și alcaloză.

Se administrează:

- oral, 1,5-16 mg/ zi (în funcție de cazul clinic), cu respectarea riguroasă a schemelor de tratament;
- se utilizează în "testul de supresie" (vezi 1.2.6. Farmacoterapie)

- **Dexametazon acetat.** Suspensie apoasă, 5 mg/ ml; se injectează local, 0,1-3 ml o dată.
- **Dexametazon fosfat de sodiu.** Derivat hidrosolubil al dexametazonului, se administrează i.m. sau i.v. în situații de urgență, precum și local:
  - i.v. sau i.m, 0,5-9 mg/ zi (în funcție de severitatea cazului), fracționat la 6 ore; după obținerea efectului dorit se trece la administrarea orală;
  - i.articular, i.lezional, și alte injectări locale;
  - prin infiltrații;
  - soluții, unguente și alte forme locale, de concentrație 0,05-0,1% (în oftalmologie și dermatologie).

## BETAMETAZON

Este un izomer al dexametazonului (16 $\beta$ -metil-), cu proprietăți similare. Se utilizează:

- ca atare (oral);
- betametazon dipropionat și valerat (local);
- betametazon fosfat de sodiu (i.v.);
- asocieri de betametazon fosfat de sodiu cu betametazon acetat sau dipropionat; aceste asocieri au avantajul unei acțiuni cu instalare rapidă (prin componenta hidrosolubilă) și de durată lungă (3-5 săptămâni, prin suspensie); se injectează i.m. sau i.articular.

## GLUCOCORTICOIZI INDICAȚI EXCLUSIV LOCAL

Există numeroși glucocorticoizi de sinteză care se utilizează exclusiv local (**vezi și clasificarea glucocorticoizilor**): în dermatologie, oftalmologie, afecțiuni ale aparatului respirator (preparate nazale, pentru zona orofaringiană, în astmul bronșic), preparate otologice, etc.

Cortizonii utilizați local au structuri de tip:

- 11-hidroxi-; reprezentantul cap de serie este hidrocortizonul;
- 9 $\alpha$ -fluorurați;
- esteri la -OH de la C17 și C21; de exemplu acetonid, valerat, acetat, propionat, dipropionat, caproat, furoat, etc.

În multe preparate tipizate se asociază acești glucocorticoizi cu antibiotice-chimioterapice cu acțiune locală, antifungice și alte medicamente.

Glucocorticoizii folosiți în **dermatologie** sunt utili datorită acțiunii lor antiinflamatorii, antialergice și antipruriginoase și sunt clasificați în 4 grupe în funcție de intensitatea acțiunii lor antiinflamatoare:

**I. cu acțiune slabă:** hidrocortizon acetat 1%, prednisolon acetat 0,5%, dexametazon 0,1%;

**II. cu acțiune medie:** betametazon valerat 0,05%, clobetazol butirat 0,05%, desonid 0,05%, flucinolon acetonid 0,025%, fluocortolon caproat 0,25%, triamcinolon acetonid 0,025% ș.a.

**III. cu acțiune intensă:** betametazon dipropionat 0,05%, betametazon valerat 0,1%, budesonid 0,025%, fluocinolon acetonid 0,2%, hidrocortizon butirat 0,1%, metilprednisolon acetat 0,1%, mometazon furoat 0,1% ș.a.

**IV. cu acțiune foarte intensă:** betametazon dipropionat 0,05%, clobetazol propionat 0,05%.

Se administrează local sub diferite forme farmaceutice: unguente, creme, emulsii, spume, loțiuni, spray-uri, unele sub pansamente ocluzive.

În **oftalmologie** se utilizează: hidrocortizon sau hidrocortizon acetat 1%, prednisolon acetat sau fosfat de sodiu 0,1-1%, prednisolon 0,5%, triamcinolon acetonid 0,1%, desonid 0,25%, dexametazon sau dexametazon fosfat de sodiu 0,1%, betametazon 0,1%, fluorometalon 0,1-0,25%, medrison 1%.

Se condiționează sub formă de soluții, suspensii, unguente simple sau în asociație cu antibiotice și/sau antiseptice.

În **astmul bronșic sever** se administrează glucocorticoizi oral, inhalator sau în urgențe (crize grave de astm bronșic, stare de rău astmatic), intravenos (**vezi medicația antiastmatică**). Inhalator se administrează: beclometazon dipropionat, budesonid, dexametazon izonicotinat, flunisolid, fluticazon și triamcinolon acetamid.

Se administrează fie sub formă de aerosoli presurizați și dozați, fie ca pulbere inhalată prin curent inspirat.

Există **preparate nazale** (soluții, aerosoli, pulberi, suspensii, spray-uri ș.a), care se administrează în: rinite alergice, rinite congestive, rinosinuzite alergice infectate, edeme după intervenții endonazale. Unele preparate asociază la glucocorticoizi antibiotice, antiseptice, vasoconstrictoare-decongestionante.

Principalii glucocorticoizi din preparatele nazale sunt: beclometazon dipropionat, budesonid, tixocortol pivalat, fluticazon propionat, mometazon, triamcinolon, hidroclortizon, betametazon.

**Produsele otologice** pot conține: hidroclortizon, dexametazon sau dexametazon fosfat, fluocinolon acetamid (uneori asociate cu antibiotice), sub formă de soluții sau suspensii. Se administrează în otite acute externe, otite acute medii, otite medii supurate, etc.

### 1.3. MINERALOCORTICOIZI

Mineralocorticoizii sunt biosintetizați în zona glomerulară a corticosuprarenalei, principalul hormon fiind **aldosteronul**; se formează și cantități reduse de **deoxicorticosteron**.

Acești hormoni reglează metabolismul *electroliților* și al *apei*.

Biosinteza mineralocorticoizilor are ca punct de plecare colesterolul ca și în cazul glucocorticoizilor și androgenilor corticosuprarenali (**vezi 1.1 Baze fiziologice și biochimice și figurile XII.1 și XII.2**).

**ALDOSTERONUL.** Secreția zilnică de aldosteron, în condiții normale, este de aprox. 0,125 mg. Reglarea secreției se face în funcție de: volemie (prin sistemul renină-angiotensină, respectiv prin angiotensina II), bilanțul sodic și bilanțul potasic.

ACTH-ul stimulează într-o manieră discretă producția de mineralocorticoizi, ea fiind sub controlul efectiv al angiotensinei II (**vezi 1.1**).

**Mecanism de acțiune:** mineralocorticoizii acționează asupra receptorilor intracelulari specifici de tip I (pentru mineralocorticoizi) de la nivelul celulelor țintă într-o manieră asemănătoare glucocorticoizilor (**vezi mecanism de acțiune la nivel molecular al glucocorticoizilor**). Acești receptori au următoarele localizări: în special la nivelul tubilor colectori renali, dar și în colon, pancreas, glande salivare și sudoripare, hipocamp.

Complexul receptor-mineralocorticoid, ajuns din citoplasmă în nucleu, comandă genic sinteza unor proteine specifice care apoi activează canalele și pompele membranare ale sodiului. Procesul determină creșterea numărului moleculelor de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -atopază (proteină enzimatică) din membrana basolaterală a celulelor tubulare implicate în transportul ionilor de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ . Astfel este stimulată reabsorbția tubulară activă din tubul contort distal și tubul colector al  $\text{Na}^+$ , precum și secreția – prin schimb ionic – a  $\text{K}^+$  și  $\text{H}^+$ .

În condițiile de hiperfuncție corticosuprarenală au loc o retenție hidrosalină, hipokaliemie, tendință la alcaloză; urina este bogată în potasiu și acidă. De asemenea, crește presiunea arterială (crește reactivitatea vasculară la catecolamine și angiotensină II). În insuficiența corticosuprarenală, fenomenele sunt inversate.

**Hiperaldosteronismul primar** (sindromul Conn) se manifestă prin: HTA, polidipsie cu poliurie, astenie musculară cu crize de tetanie, hipokaliemie, hipernatremie, alcaloză, eliminare urinară crescută de aldosteron și metaboliți. Etiopatogenia este de natură tumorală, mai rar datorită unor hiperplazii corticosuprarenale.

**Hiperaldosteronismul secundar** este mai frecvent în ciroză sau ascită cu edeme și în edemele carențiale.

Hiperaldosteronismul se manifestă și în cadrul sindromului Cushing.

Retenția hidrosalină și hipopotasemia se combat prin diuretice antialdosteronice.

În boala Addison, la nevoie, se asociază la hidroclortizon sau cortizon un mineralocorticoid.

Aldosteronul, practic, nu se utilizează ca medicament.

## DEZOXICORTICOSTERON

Este un mineralocorticoid fiziologic cu potență mică, secretat în cantități mult mai mici decât aldosteronul.

Ca medicament se reproduce prin sinteză și se utilizează fie prin injectare i.m. sub formă de soluție uleioasă, fie sub forma de suspensie apoasă (acetat); obișnuit, sunt necesare doze mari comparativ cu secreția fiziologică.

**Fter. și Fgraf.:**

- în insuficiența corticosuprarenală acută se administrează 5 mg la 12 ore, timp de 2 zile, apoi 5 mg/ zi, timp de 2 zile (se asociază cu cortizon);
- în insuficiența corticosuprarenală cronică (mai puțin utilizat) se injectează 5 mg la 2-3 zile;
- în stări de deshidratare marcată (vomă, diaree, postoperator, toxicoza sugarului) se injectează 5-10 mg/ zi; la copii 10 mg/m<sup>2</sup>/zi.

## FLUDROCORTIZON

Steroid de sinteză (9α-fluorohidroclortizon) cu slabe efecte glucocorticoide și moderate mineralocorticoide.

**Fter. și Fgraf.:**

- insuficiență corticosuprarenală cronică, 0,1-0,3 mg/ zi oral (în asociație cu cortizon sau hidroclortizon);
- poate fi util în hTA esențială sau în sindromul ortostatic.

**Fludrocortizon acetat.** Suspensie apoasă, se utilizează ca antiinflamator prin injectare intra-sau periarticulară și în oftalmologie, sub formă de soluții sau unguente.

## 1.4. CORTICOTROFINA (ACTH)

Corticotrofina sau ACTH-ul este un hormon secretat de hipofiza anterioară; are structură peptidică liniară cu o secvență de 39 aminoacizi, primii 24 sunt indispensabili pentru acțiune, ei fiind specifici pentru diferite specii animale; restul imprimă specificitatea antigenică.

Pentru anumite amănunte fiziologice și interrelațiile în cadrul axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, **vezi 1.1.**

ACTH-ul stimulează sinteza și secreția de hidroclortizon și mai puțin de aldosteron și androcorticoizi.

**Mecanism de acțiune:** acționează specific asupra unor receptori membranari a căror stimulare comandă activarea adenilatciclazei cu creșterea cantității de AMPc; acesta stimulează steroidogeneza în corticosuprarenală prin mobilizarea colesterolului spre mitocondrii.

Efectele ACTH-ului sunt de fapt efectele hidroclortizonului a cărui secreție și sinteză o stimulează; principalele efecte sunt cele metabolice și acțiunea antiinflamatoare.

Are și proprietăți în afara celor datorate stimulării corticosuprarenalei (manifeste la doze mari): pigmentarea pielii (stimulează melanocitele), lipoliză în țesutul adipos ș.a.

**ACTH-ul ca medicament.** Se dozează în unități internaționale (u.i.); se administrează prin injectare i.m. sau i.v. în perfuzie (structura peptidică nu permite administrarea orală).



**Fcin.:** se absoarbe lent după injectarea i.m.;  $T_{1/2}$  plasmatic după administrare i.m. este de 15-20 minute.

**Fter. și Fgraf.:** eficacitatea ACTH-ului este dependentă de integritatea și capacitatea secretorie a corticosuprarenalelor. Teoretic, indicațiile ACTH-ului coincid cu cele ale glucocorticoizilor:

- în insuficiența corticosuprarenală determinată de hipofunția hipofizară (hipopituitarism);
- în afecțiuni inflamatorii (fără a avea un beneficiu față de glucocorticoizi);
- pentru evaluarea capacității funcționale a corticosuprarenalei;
- dozele zilnice sunt 25-50 u.i., intramuscular sau 12,5-25 u.i. în perfuzie i.v.

Unele rezultate bune obținute prin administrarea ACTH-ului în astmul bronșic, pemfigus, anumite afecțiuni neurologice (scleroză în plăgi, hipsaritmie) sunt discutabile, nefiind suficient argumentate științific.

**Ftox.:** reacțiile adverse sunt cele ale glucocorticoizilor (**vezi 1.2.3. Baze farmacotoxicologice**), la care se adaugă reacții adverse alergice (datorită structurii chimice polipeptidice); rar, șoc anafilactic.

ACTH-ul poate deprima, în cazul unei secreții excesive de hidroclortizon, axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, cu aceleași consecințe ca la administrarea glucocorticoizilor.

**ACTH retard** (complexe corticotrofina-carboximetilceluloză) se administrează i.m., 40 u.i. o dată/ zi.

## TETRACOSACTID

Tetracosactidul (corticotrofina  $\beta$  1-24) este o peptidă de sinteză cu secvența primilor 24 de aminoacizi din structura corticotrofinei naturale.

**Fter. și Fgraf.:**

- are aceleași indicații ca și ACTH-ul; se administrează i.m. sau i.v., 0,25 mg/zi (1 mg corespunde la 100 u.i. ACTH);
- pentru diagnosticul insuficienței corticosuprarenale; se injectează 0,25 mg i.m. sau i.v., apoi se dozează (după 30-60 minute) hidroclortizonemia. Răspunsul subnormal indică insuficiență corticosuprarenală primară sau secundară.

**Ftox.:** riscul reacțiilor alergice este ceva mai mic comparativ cu ACTH-ul; restul reacțiilor adverse sunt comune.

**Preparate de tetracosactid retard.** Se injectează i.m. sub formă de suspensii de tetracosactid acetat asociat cu hidroxid de zinc.

**Fter. și Fgraf.:**

- afecțiuni reumatice inflamatorii, crize de gută, colagenoze, crize ale sclerozei în plăgi ca și în unele forme de epilepsie la copii;
- 1 mg o dată sau, în cazuri grave, de 2 ori/ zi; dozele se reduc treptat, ajungându-se la 1 mg o dată/ săptămână.
- la copii, doza de atac este de 0,25-1 mg/ zi, cea de întreținere 0,25-0,5 mg la 2-8 zile.

## 1.5. ANTICORTICOIZI

În realitate, anticorticoizii sunt fie substanțe inhibitoare ale biosintezei și acțiunii steroizilor corticosuprarenali, fie substanțe toxice directe asupra celulelor corticosuprarenale.

**Metiraponul, aminoglutetimida, și ketoconazolul** inhibă selectiv anumite enzime ale citocromului P450 implicate în biosinteza corticosteroidelor;

**Trilostanul** este un inhibitor competitiv al transformării pregnenolonului în progesteron; în plus este și un antagonist al receptorilor glucocorticoizilor.

**Mitotanolul** este un agent adrenocorticolitic prin acțiune toxică asupra celulelor corticosuprarenale (vezi figura XII.2).