

ANALGEZICE-ANTIPIRETICE

[Analgize neopioide, analgezice nenarctice]

34.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

34.1.1. FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLARII

1. *Homeostazia termică.* Asigură desfășurarea normală a proceselor biochimice. Este rezultatul unui echilibru între producerea de căldură (termogenează) și pierderea de căldură (termoliză), realizat prin intervenția unor mecanisme fiziologice.

2. *Termogeneza.* Este asigurată prin reacții biochimice, procese metabolice energetice din țesuturi, îndeosebi din mușchi (30%) și ficat (40%). În 24 de ore organismul unui adult mediu, care execută un lucru ușor, produce circa 3 000 calorii.

3. *Termoliza.* Este rezultatul intervenției unor factori fizici. Se realizează prin radiații de unde calorice (infraroșii) (50% din totalul pierderii de căldură), convecție (15%), conducție, evaporarea apei prin plămâni și piele (30%), încălzirea hranei și aerului inspirat. Printre factorii care intervin în conservarea și pierderea căldurii sînt de menționat: diametrul vaselor cutanate (dilatate = pierdere de căldură, constricție = conservarea căldurii); variațiile volumului sanguin (temperaturile ridicate determină creșterea lui, cele coborîte, scăderea volumului sanguin); modificarea debitului cardiac (febra determină creșterea temperaturii. În 24 ore un adult mediu pierde circa 3 000 calorii).

4. *Reglarea temperaturii corpului.* Se realizează prin mecanisme complexe care implică receptori termici periferici, cei nervoase aferente, centrele termoreglatoare, cei nervoase eferente, mecanisme efectoare (circulația în piele, glande sudoripare, metabolismul tisular etc.). Centrele termoreglatoare controlează pierderea de căldură (în hipotalamusul anterior) și producerea de căldură (în hipotalamusul posterior). Centrele sînt influențate pe cale nervoasă (impulse de la termoreceptori), humorală (temperatura singelui care-i irigă) și prin aferențe de la scoarța cerebrală.

Legătura dintre centre și mecanismele efectoare se realizează pe cale nervoasă (fibre simplice, nervi somatici) și humorală (hormoni). În funcție de condiții centre comandă intervenția mecanismelor de producere sau pierdere a căldurii. Ridicarea temperaturii, încălzirea centrilor determină intervenția mecanismelor de pierdere a căldurii cu derivarea singelui spre suprafața cutanată cu mărirea radiației, creșterea volemiei prin diluarea singelui, stimularea secreției sudorale, tahipnee cu creșterea evaporării.

5. *Tulburări ale termoreglării.* Apar în cazul unui dezechilibru între termogenează și termoliză. Se cunosc:

a) *Hipotermia*, scăderea temperaturii corpului prin răcire excesivă, leziuni ale SNC, intoxicații.

b) *Hipertermia*, creșterea temperaturii corpului prin încălzire externă excesivă. Forme: șocul caloric, șocul solar.

c) *Febra*, creșterea temperaturii corpului datorită funcționării anormale a centrilor termoreglatori, la un nivel superior celui fiziologic, deși cu păstrarea echilibrului dintre termogenează și termoliză. Este o reacție generală, nespecifică, de răspuns a organismului față de un agent nociv. Reprezintă un mecanism de apărare. Cînd sînt depășite anumite limite devine un pericol pentru desfășurarea proceselor biologice, cu efecte nocive asupra SNC, ap. cardiovasculară etc. În funcție de cauză febra poate fi: infecțioasă (agenți patogeni, toxine), de rezorbție, neurogenă, de deshidratare, toxică (medicamente, proteine, substanțe chimice). În febră există o reglare a mecanismelor de producere și de pierdere a căldurii dar la un nivel superior celui normal.

34.1.2. FIZIOPATOLOGIA DURERII

A se vedea cap. 33.1.

34.2. BAZE FARMACODINAMICE.

34.2.1. ACȚIUNE ANALGEZICĂ

Analgizele-antipiretice acționează analgezic numai la nivelul țesutului, ridicînd pragul percepției durerii, fără a influența reacția la durere. Efectul analgezic, pentru unele substanțe din aceeași grupă, se manifestă mai evident în durerile somatice, cele localizate și superficiale (ex. nevralgii, artraalii, cefalee), cu sau fără o componentă inflamatorie și este mai slab în durerile viscerale, profunde și generalizate. În unele cazuri la mecanismul central, talamic, s-ar adăuga și unul periferic, anti-inflamator.

Analgizele-antipiretice influențează și centrul termoreglator (a se vedea mai departe), fără a mai avea alte efecte asupra SNC. Nu produc efecte sedative, somnolență și somn. Nu influențează alte tipuri de sensibilitate și funcțiile senzoriale. Nu au efecte periferice, asupra aparatului digestiv, respirator, cardiovascular etc. Unele analgezice-antipiretice au efect antiinflamator (a se vedea cap. II.13).

34.2. ACȚIUNE ANTIPIRETICĂ (febrifugă)

Analgezicele-antipiretice scad febra acționând la nivelul centrilor termoregulatori și anume le scad nivelul funcțional tinzând să-l readucă la valori normale. Ca urmare se produce vasodilatație periferică, transpirație, scăderea metabolismului. Substanțele nu au efecte cînd centrul termoregulatori funcționează normal, deci nu scad temperatura normală a organismului, nu sînt hipotermizante ci numai antipiretice. Acțiunea analgezicelor-antipiretice asupra febrei este nespecifică și se produce în mod direct, prin mecanism central. Febra poate fi scăzută și prin medicamente care acționează specific dar indirect, asupra agenților biologici patogeni, de ex. prin antibiotice și chimioterapice.

34.2.3. ACȚIUNE ANTISPASTICĂ

A se vedea cap. II.41.

34.2.4. CLASIFICARE

a) Derivați de acid salicilic (acid acetilsalicilic, salicilamida). b) Derivați de pirazolonă (fenazonă, salpirina, aminofenazonă, metamizol, propifenazonă). c) Derivați de anilină (fenacetina, paracetamol). d) Derivați de chinolină (glafenina).

34.3. BAZE FARMACOTOXICOLOGICE

Se deosebesc fundamental de morfînometice, întrucît nu produc euforie, toleranță, dependență fizică și psihică, deci nu determină toxicomanie. Produc efecte adverse caracteristice fiecărui grup chimic și chiar fiecărei substanțe (a se vedea la capitolele respective).

34.4. FARMACOTERAPIE

În această grupă medicamente de primă alegere sînt ac. acetilsalicilic și paracetamol. Cîi ele pot fi tratate cel puțin 80% din cazurile cu tulburări care intră în indicațiile lor. Restul cazurilor, inclusiv cele care prezintă contraindicații pentru aceste două substanțe pot fi tratate cu medicamente de alternativă, propifenazonă, metamizol, fenazonă, aminofenazonă.

Analgezicele-antipiretice au cîteva tipuri de indicații terapeutice, bazate pe acțiunile analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, antispastice. Pentru fiecare din aceste tipuri de indicații, substanțele pot fi folosite în singurătate, în administrare izolată (în general în suferințele ușoare), fie asociate, în formule complexe (în tulburări mai accentuate, care beneficiază numai parțial sau rămin neinfluențate de o singură substanță).

În principiu, în cadrul asocierilor se poate realiza:

1. Un efect aditiv, cînd se folosesc substanțe din grupe chimice diferite dar care au acțiune pe același substrat (de ex. ac. acetilsalicilic + ami-

nofenazonă + fenacetină). Avantajul asocierii constă în faptul că se folosesc, din fiecare substanță, doze mai mici decît în cazul administrării lor izolate. În acest fel, mai mult teoretic, efectele adverse ar fi mai reduse, ca frecvență și intensitate, avînd în vedere și faptul că fiecare grup chimic are reacții adverse diferite, caracteristice.

2. Un efect de potențare, mai eficient decît precedentul, cînd se folosesc substanțe cu acțiune pe substraturi diferite (de ex. ac. acetilsalicilic + codeină + fenobarbital). În aceste asocieri, în afară de analgezice-antipiretice cu diferite structuri chimice se pot introduce:

a) barbiturice (fenobarbital, amital), care măresc efectul analgezic și cel antispastic și pot antagoniza acțiunea stimuloare centrală manifestată de ac. acetilsalicilic și aminofenazonă la unii bolnavi; se folosesc doze mici de barbiturice, 1/4—1/3 din doza hipnotică;

b) codeina, care are efect analgezic propriu, comparabil cu ac. acetilsalicilic și acționează și ca antitusiv (în stări inflamatorii acute ale aparatului respirator);

c) cafeina, care prin acțiunea vasoconstrictoare cerebrală contribuie la mărirea efectului terapeutic în cefalei vasculare; se folosesc doze relativ mici (15—50 mg odată).

34.4.1. INDICAȚII TERAPEUTICE AVIND LA BAZA ACȚIUNILE ANALGEZICĂ-ANTIPIRETICĂ-ANTIINFLAMATOARE

În principiu, tratamentul unei febre se instituie după cunoașterea cauzei și este condiționat de aceasta. Se recomandă cu precădere, cînd este posibil, medicație etiotropă. În celelalte cazuri, medicație simptomatic-patogenică.

În infecțiile virale acute ale căilor respiratorii analgezicele-antipiretice reprezintă medicația (simptomatic-patogenică) de elecție, în formele ușoare și medii, necomplicate, la bolnavii care nu au suferințe organice și la care antibioticele și chimioterapicele nu sînt necesare. În febrele infecțioase, cu germeni sensibili la antibiotice sau chimioterapice, se va administra medicația specifică. Antipireticele se asociază la acestea numai în cazurile cu febră mare, cu repercusiuni asupra SNC și ap. cardiovascular.

34.4.2. INDICAȚII AVIND LA BAZA ACȚIUNEA ANALGEZICĂ (UNEORI ȘI CU O COMPONENTĂ ANTIINFLAMATOARE)

Neuralgii (dentară, intercostală, sciatică etc.). *Artralgiile* (artrite, artroze, spondiloză, PCD). *Mialgii*. *Afectiuni ortopedice* (entorse, luxații, fracturi). *Dureri postoperatorii*. *Cefalee*. *Dismenoree*.

34.4.3. INDICAȚII BAZATE PE ACȚIUNILE ANALGEZICĂ ȘI ANTISPASTICĂ

Colici (renale, biliare), *dismenoree* (a se vedea cap. 17).

34.5. FARMACOGRAFIE

Asocieri de analgezice-antipiretice în preparate industriale

Aminofenazona L^T, supozitoare pentru copii cu aminofenazonă 0,1 g și fenobarbital 0,01 g. La un an, un supozitor pe zi. La 2—3 ani 1—2 pe zi. La 4—5 ani 2—3 pe zi. Peste 6 ani 3—4 pe zi.

Antineuralgic^r, comprimate cu ac. acetilsalicilic 0,25 g, fenacetină 0,15 g, cafeină 0,05 g. Adulți 1—2 comprimate de 1—3 ori pe zi. Copii 1/4—1/2 comprimat de 1—3 ori pe zi.

Codamin^r, comprimate cu aminofenazonă 0,3 g, fenacetină 0,2 g, cafeină citrică 0,05 g, codeină fosforică 0,02 g. Adulți 2—3 pe zi. Copii peste 12 ani 1—2 pe zi.

Fasconal^r, sin. *Dolviran^r*. — Bayer R.F.G. — Comprimate cu ac. acetilsalicilic 0,2 g, fenacetină 0,2 g, cafeină citrică 0,05 g, codeină fosforică 0,01 g, fenobarbital 0,025 g. Adulți 1—2 comprimate de 1—4 ori pe zi.

34.6. INTERACȚIUNI

Pentru derivații acidului salicilic. Le diminuează acțiunea alcalinizantele urinii (scad mai ales durata, grăbindu-le eliminarea), fenobarbital (inducție enzimatică), corticosteroidi, *propranolol*, *reserpina*.

Accentuează efectul salicilaților ac. p-aminobenzoic, ac. p-aminosalicilic (pericol de intoxicație cu salicilați), alcoolul (creșterea sîngerărilor gastrointestinale), acetazolamida (efecte toxice), *cimetidina*, metoclopramid, *furosemid* (toxicitatea aspirinei).

Salicilații accentuează efectele: anticoagulantelor de sinteză (la doze de salicilați peste 1—2 g pe zi pot apare hemoragii), fenitoină, fenilbutazonă, heparinei (hemoragii), hipoglicemizanților orale (necesară ajustarea dozelor), *insulinei*, *indometacinului*, corticosteroidilor (efecte gastrice și ulcerigene), *metotrexatului* (creșterea toxicității antifolicului), ac. valproic, *morfactamei* (risc hemoragic).

Salicilați diminuează acțiunile: *uricozuricelor* (probenecid, sulfinpirazona), *spironolactonei*, *bumetanidei*, *captoprilului*, *atopurnolului*.

Pentru derivații de pirazolonă. Efectul lor leucopenizant este accentuat de substanțele inhibitoare ale măduvei hematopoetice.

34.7. ACID ACETILSALICILIC

Sin. *Aspirin^r*, *Rhodine^r*, *Acesal^r*, *Istopirin^r*, *Disprin^r*, *Rhonal^r*, *Capigine^r*, *Cloragine^r*, *Colfarit^r*, *Monobeltin^r*.

P. fiz.-chim. Cristale sau pulbere cristalină, albă, cu gust acid. Solubilă în apă 1/300, cu reacție acidă. Sînt cunoscute două forme polimorfe de ac. acetilsalicilic (Tawashi, 1968): forma I, obținută la temperatură obișnuită din soluție saturată de ac. acetilsalicilic farmaceutic în etanol 95%, cu PT=143—144°C; forma II, obținută prin cristalizarea lentă în temperatura obișnuită din soluție saturată de ac. acetilsalicilic farmaceutic

în n-hexan, cu PT=123—125°C. Analiza de difracție cu raze X și analiza spectrală în IR au evidențiat o aranjare diferită a moleculelor în cristale.

P. factn. Absorbție bună digestivă. Forma polimorfă I realizează concentrații sanguine aproape duble față de forma II. La primul pasaj hepatic 30% este transformată în acid salicilic, care se absoarbe și este activ farmacodinamic. Pic plasmatic în circa o oră. Absorbție lentă și incompletă pe cale rectală.

Circulă legat 50—90% de proteinele plasmatice. Concentrația sanguină, cu doze terapeutice obișnuite, este de 60 μg/ml, cu doze antiinflamației de 150—300 μg/ml. Este distribuit inegal în țesuturi, traversează bariera hemato-encefalică și placentă. Trece în cantități mici în laptele matern (la doze terapeutice).

Eliminare renală cu filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară. În urina alcalină este grăbită eliminarea. T_{1/2} este de 3—6 ore pentru doze de circa 0,5 g și de 20—30 ore pentru doze mari (peste 4 g/zi).

Cinetica aspirinei și ac. salicilic rezultat este mult influențată de forma farmaceutică. Comprimatele obișnuite dau concentrații plasmatice maxi-

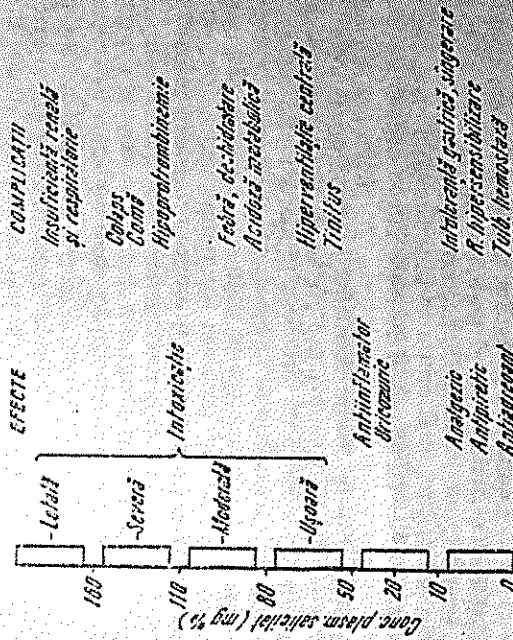


Fig. 2. Relații între conc. plasmatică a salicilatului și efecte (Katzung, 1987).

me: pentru aspirină 25 μmol/l la o oră, cu menținerea nivelurilor eficiente circa 3 ore; pentru ac. salicilic respectiv 35 μmol/l la 3 ore și circa 22 ore. Comprimatele efervescente pentru aspirină 50 μmol/l la 1/2 oră și circa 3 ore, pentru ac. salicilic 37 μmol/l la 2—3 ore și circa 22 ore (Silbert și colab., 1983). Nivelele sanguine sînt mult mai mici pentru comprimatele retard (sub 5 μmol/l).

P. fâdn. Analgezic de intensitate medie mai ales în dureri ușoare și moderate, somatice, inflamatorii și postoperatorii. Acțiunea a 600 mg

aspirină este echianalgezică cu 60 mg codeină fosforică și 1 000 mg paracetamol. Efectul este potențat de alte analgezice și de inhibitoare SNC. Acțiunea analgezică are un mecanism central (falamic) și unul periferic, de inhibiție a sintezei prostaglandinelor (se știe că PGE₁ contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente la acțiunea algogenă a bradikininei și histaminei).

Antipiretic mai puțin intens decât aminofenazona. Efectul se datorește mai ales creșterii termolizei prin dilatarea vaselor superficiale și transpirației. În febra din infecții, prin scăderea producerii prostaglandinelor, intervine mai intens și mecanismul central hipotalamic.

Puternic antiinflamator, antireumatic. Efectul se datorește blocării ireversibile a ciclooxigenazei (prostaglandinsintetazei) și diminuarea formării prostaglandinelor proinflamatoare. Aspirina interferă cu mediatorii sistemului kallikreinic inhibă aderența granulocitelor la peretele vascular agresiostat, stabilizează lizozomi, inhibă migrarea polimorfonuclearelor și macrofagelor în focarul inflamator.

Antiagregant plachetar. La doze mici ac. acetilsalicilic inhibă prelunșit producerea plachetară de tromboxan A₂ (vasoconstrictor, agregant plachetar) (prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei), fără a influența sinteza prostacilinei (vasodilatator, antiagregant plachetar, sintetizat de peretele vaselor sanguine sub influența prostaglandinelor).

Alte efecte: uricozuric (la circa 2 g/zi), hipoglicemiant, hipocolesterolemiant. Utilizarea pe termen lung (cel puțin 4 luni) a aspirinei pare a reduce la jumătate riscul de cataractă (van Heyningen și Harding, 1986).

P. ftoz. Aparat digestiv. Produce iritația mucoasei gastrice cu pirozis, gastralgii, grețuri, vomă, stimularea secreției de acid și scăderea mucusului. Iritatia gastrică este mai mică la pfi intragastric peste 3,5. După ac. acetilsalicilic, la examen gastroscopic, se observă mici zone de gastrită hemoragică la locul de contact al mucoasei cu cristale de substanță. Apar microhemoragii gastrice la circa 2/3 din bolnavii tratați cu 1—3 g/zi, cu eliminarea de sânge în fecale. Sîngerarea atinge 3—6 ml/24 ore (față de 0,5—1 ml, valori normale).

Sîngerarea digestivă ocultă, comună în grade diferite la toate antiinflamatoarele, are două mecanisme în care intervine inhibiția sintezei prostaglandinelor prin substanțele respective: diminuarea formării mucusului protector cu efecte iritante mergînd pînă la gastrită erozivă; inhibiția agregării plachetelor cu tulburarea coagulării sîngelui.

Nu produce ulcer gastric dar favorizează apariția acestuia la bolnavii cu teren ulceros. Doze mari administrate la femei care alăptează pot produce fenomene hemoragice la sugari. Efectele adverse digestive sînt dependente de doză și de forma farmaceutică, mai frecvente (circa 80%) cu comprimatele obișnuite, pe jumătate cu formele solubile și 10% cu cele enterosolubile (Lanza și colab., 1980).

Sînge. Produce hipocoagulare, cu favorizarea hemoragiilor, prin două mecanisme: acțiune antiagregantă plachetară, care se manifestă la doze terapeutice și acțiune hipoprotrombinizantă, care apare la doze vîș. Această din urmă acțiune poate fi antagonizată prin injectarea de mina K. Hemoliză la deficienți în G—6—PD.

Ap. circulator. Retenție clorurată, ușoară hipertensiune arterială. La doze toxice deprimare cardiacă, vasodilatație periferică.

Ap. respirator. Aspirina agravează *astmul bronșic* mai ales la bolnavii cu polipi nazali sau sinuzită cronică.

Manifestări alergice (erupții cutanate, cel mai frecvent urticarie, edem angioneurotic, crize de astm). Apar relativ frecvent, mai ales la cei cu teren alergic (astm, urticarie, rinită cronică, sensibilizări la alte antiinflamatoare nesteroidiene).

SWC și analizatori. Euforie, tulburări de echilibru. La concentrații sanguine peste 300 mg/l, realizate cu doze unitare de 1,2 g, produce diminuarea acuității auditive, zgomote în urechi, reversibile la oprirea administrării.

Salicilații au fost suspectați a crește frecvența sindromului Reye la copii sub 12 ani suferind de boli febrile, îndeosebi varicela și influența (vomă persistente, alterarea testelor hepatice, obnubilare, delir, coma, letalitate 25%) (Folia, 1983).

Alte efecte adverse. Hepatită asimptomatică, mai ales la bolnavii cu lupus eritematos și poliartrită reumatoidă.

Intoxicația acută apare la administrarea de doze mari, care realizează concentrații sanguine de peste 400 μg/ml. Se manifestă prin tulburări metabolice importante: inițial alcaloză respiratorie, urmare a stimulării centrului respirator cu hiperventilație; ulterior, acidoză metabolică prin producși de hidroliză (acid salicilic și ac. acetic), cu respirație Klissmaul, convulsii, delir. Alte fenomene toxice sînt vomă, poliurie, cetonurie, albuminurie, hiperglicemie, glicozurie, hipoprotrombinemie, epistaxis, hemaferneză, hemoragii subcutanate.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Gastrite, ulcer gastro-duodenal, insuficiență hepatică, alergii la salicilați, diateză hemoragică (hipoprotrombinemie, hemofilie). Nu se va administra ac. acetilsalicilic cu 7—10 zile înainte de o intervenție chirurgicală, pentru a preveni o hemoragie gravă. Nu se administrează la copii sub un an.

Tratamentul intoxicăției acute. Spălătura gastrică. Perfuzii pentru înlăturarea dezechilibrului hidroelectrolitic și acidobazic. Bicarbonatul de sodiu este contraindicat în alcaloză (poate produce comă și moarte) și va fi utilizat prudent în acidoză.

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. Acid acetilsalicilic², comprimate de 0,1 g; 0,3 g și 0,5 g. **Mod de admn., posol.** Oral. La adulți ca analgezic și antiinflamator 10—15 mg/kg (300—900 mg) la 4—6 ore. Ca antiinflamator 0,5 g la 2—3 zile, 12 ore, timp de luni—ani. Ca antiagregant plachetar 0,5 g la 2—3 zile.

Pentru a evita efectul iritant gastric, comprimatele nu se vor înghii înreghi ci sfărîmate, administrîndu-se după mîncare. La nevot se pot asocia cu antiacide.

La copii ca analgezic și antiinflamator 50—65 mg/kg/24 ore sau 1,4 mg/24 ore, repartizată în prize la 4—6 ore, cîteva zile. Ca antiinflamator se poate administra pînă la 3 g/m²/24 ore sau 120—140 mg/kg/zi, în primele

2—3 zile, apoi 100 mg/kg/zi, în zilele 4—7 și 70 mg/kg/zi, în continuare. După altă schemă până la 40—60 mg/kg la 12 ore, timp de luni sau ani (Bochner, 1985).

Rectal. În supozitoare avînd ca excipienți witepsol (cea mai bună biodeponibilitate), macrogol, unt de cacao, polisorbat 61, glicerilmonolaurat. Doze 50—150 mg/supozitor.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Sînge. Pot crește TS (D, antiagregant plachetar), methemoglobina (T, hemoliză la deficiență în G—6—PD), pH (T, la doze mari, în prima fază, alcalină), reticulocite (T, stimulat de scăderea eritrocitelor), VSH (D, unori). Pot scădea eozinofile (T, pancitopenie), eritrocite, hematocrit, hemoglobină (T, hemoragii gastrointestinale, deprimarea hematopoezei, hemoliză la deficiență în G—6—PD), nr. trombocite (D, scăderea duratei de viață), agregarea plachetară (D), VSH (D, tînde spre normal cînd este crescută), factor VII (D, inhibă sinteza hepatică), PCO₂ (T, hiperventilație la doze mari), pH (T, acidoză în faza a doua, la doze toxice).

Plasmă. Pot crește fibrinogen (T, asociat cu VSH), hemoglobină (T, anemie hemolitică), timp de protrombină (D, seade sinteza factorilor coagulării), 17-oxisteroizi (D, stimulare suprarenale). Pot scădea timp de protrombină (D, la doze mici), TSH (D, seade eliberarea).

Ser. Pot crește aldolaza (D), ac. uric (L, metode specifice și D, la doze mici), fosfataza alcalină, GOT, GPT (T, agresiune asupra hepatocitului), amilaza (T), barbiturice (L, cu metode spectrofotometrice), bilirubina (C, interacțiune de transport), bilirubina directă (T, în hemoliză), CO₂ (T, în faza a doua, la doze mari), T₄ liberă (C, interacțiune de transport), glucoza (D, crește absorbția), ac. lactic, piruvat, cetone (T, acidoză), uree (T, nefrotoxicitate). Pot scădea ac. grași liberi, fosfolipide (D, favorizează oxidarea lor), albumina (L, seade capacitatea de legare a coloranților), ac. uric (D, uricozuric), calciu (L), colesterol (D, la doze peste 5 g), CO₂ (T, alcaloză inițială, la doze mari), glucoza (D, la diabetici), fier (T, la doze mari), cetone (D, favorizează oxidarea corpilor cetonici la diabetici), PBI (D), potasiul (D, diuretic, alcaloză), tiroxina (C, interacțiune de deplasare).

Urină. Pot crește ac. uric (D, doze peste 3 g/zi și L, met. nespecific), acetoacetat (L, met. Gerhardt), aminoacizi (D, după 1,6 g cresc de 2 ori), ac. ascorbic (D), azot (D), bicarbonat (T, prima fază, la doze mari), cationi colamine (L, met. fluorometrice), cetone (L, met. Gerhardt), glucoză (D, inhibă sinteza glicogenului și L, met. Benedict și clinites), LDH (T, iritația renală), fosfat (D, inhibă reabsorbția tubulară), fosfataza alcalină (T, nefrotoxicitate), potasiul (D, diuretic), proteine (L, met. Folin-Ciociuleu și T, nefrotoxicitate), sodiu (T, alcaloză), sumăr urinar, celule tubulare (T), volum (D, diminuarea reabsorbției). Pot scădea ac. uric (D, doze mici), cetone (D, favorizează oxidarea la diabetici), glucoza (L, met. cu glucooxidază), leucinaminopeptidaza (D, acț. antifibrinolitică), PSP (C, interferență pentru excreție). Poate deveni pozitivă reacția pentru fenilcetonie (L, met. cu clorură ferică și Fenistix).

L.c.r. Pot crește proteinele (L, cu r. Folin-Ciociuleu).

Hematii. Poate scădea glutattonul (D).

Fecale. Poate crește colorația (T, sîngerare gastro-intestinală). Poate deveni pozitivă reacția pentru hemoragii oculte (T).

Explorare funcțională. Poate crește metabolismul bazal (D).

34.8. SALICILAMIDA

Sin. Salicylamidum (DCI). Salizoll[®], Salamid[®], Sairin[®], Urtisal[®], Aligamon[®], Benesal[®]. Puțin hidrolizată în organism cu formare de acid salicilic. Produce inducție enzimatică. Eliminarea renală mai ales ca glucuronid. Efect analgezic egal cu al ac. acetilsalicilic, cel antipiretic și antiinflamator mai slab. Hipoprotrombinemie. Inhibitor slab al SNC. Iritant gastric mai redus decît ac. acetilsalicilic. Rareori amețeli, somnolență. Contraindicații ca pentru ac. acetilsalicilic.

Aduții 0,5—1 g de 3—4 ori pe zi. Ca antiinflamator, pînă la 8—10 g/zi, repartizate în mai multe prize.

34.9. ACETISALICILAT DE LIZINĂ

Sin. Aspegic[®], Delgesic[®], Flectadol[®]. Absorbție orală. În sînge se desface în ac. acetilsalicilic și lizină. După 1 g salicilemie 25 mg/l la 10 minute și 45 mg/l la 0 oră. La 15 minute după inj. i.v. salicilemie 220 mg/l, după i.m. 110 g/l. La 6 ore se mențin 120 mg/l. Indicațiile, efectele adverse, contraindicațiile și dozele aspirinei.

34.10. ALȚI DERIVAȚI DE ACID SALICILIC

Acetaminosalolium (DCI), sin. Phenosol[®], Salophen[®], Acidum gentisicum (DCI), sin. Gentisan[®], Gentsine[®], Sogentine[®], Alociprinum (DCI), sin. Asopax[®], Paloxin[®], Superpyrin[®], Benorlatium (DCI), sin. Fenasprate, Benoral[®], Benortan[®]. Este paracetamolaspirină. Oral, 1,5—2 g la 8 ore, după masă. **Carbasalatum calcicum (DCI), sin. Calcium carbaspirin, Alca-cyl[®], Citrodosetyl, sin. ac. metilencitrisalicilic, Novaspirine[®], Salicitrin[®], Diffunisalium (DCI), sin. Flunigef[®], Dolabid[®], Salsalatum (DCI), sin. Diplo-sal[®].**

34.11. FENAZONA

Sin. Phenazonum (DCI), antipirina, analgezina.

P. fcin. După administrare orală, concentrația sanguină maximă se realizează la circa 1—2 ore. T_{1/2}—11—12 ore.

P. fdin. Analgezic și antipiretic intens. Nu este antiinflamator. Local, în soluții apoase 5—20%, este hemostatic. Pe mucoase este slab anestezic local. Sistemic, are acțiune redusă anabolizantă.

P. ftor. Reacții alergice cu manifestări cutanate care recidivează pe același loc la fiecare priză. Ap. digestiv: gastralgii, grețuri, vărsături.

Singe: methemoglobinemie, leucopenie, agranulocitoză. Alte reacții adverse: ameteii, transpirație profuză, albuminurie, retenție hidrosalină, cianoză, colaps.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Leucopenie, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, menstruație.

FARMACOGRAFIE

Mod. de admîn., posol. Adulți, oral, 0,5 g de 3—4 ori pe zi. Poate fi prescrisă și în soluții, fiind foarte solubilă în apă (1/1). De asemenea, se prescrie în supozitoare. În epistaxis se folosesc tamponamente îmbibate cu sol. de fenazonă 25%. Acțiunea anestezică locală este valorificată în fisuri anale, hemoroizi, fiind introdusă în supozitoare. De asemenea, în gastralgii, se administrează fenazona 2—5%, în poțiuni, împreună cu alte ingrediente.

34.12. SALIPIRINA

Sin. salicilat de fenazonă, Salipyrin[®]. Acțiune analgezică și antipiretică asemănătoare fenazonei și acțiune antinfamatoare ca a salicilatului. Contraindicații. Gastrită, ulcer gastro-duodenal, insuficiență hepatică și renală. Adulți, oral 0,5—1 g de 3—4 ori pe zi. Copii, 100 mg/an vîrstă/24 ore.

34.13. AMINOFENAZONA

Sin. Aminophenazonum (DCI), Aminofenazona[™], Amydopyrin[®], aminopirină, Pyramidon[®], Novamidon[®].

P. fiz.-chim. Cristale sau pulbere cristalină albă, cu gust amar. Solubilă în apă 1/20. O soluție apoasă 5% are pH 7,5—9.

P. farm. Absorbție bună pe cale orală și rectală.

Este biotransformat, printre altele, în acid rubazonic, care se elimină pe cale renală, colorînd urina în brun-roșcat (poate simula o hematurie) $T_{1/2}$ = 3 ore.

P. fîm. Analgezic (mai intens decît fenazona) și antipiretic (mai activ decît ac. acetilsalicilic). Puternic antinfamator. Antispastic miotrop. Efectul este maxim după 30—60 minute și durează 4—6 ore. Efecte re-

duse antihistaminic, antialergic, antidiuretic.

P. fkoz. Stări alergice, manifestate mai ales prin erupții cutanate de aspecte variate, care pot dura ore, zile, săptămîni sau luni, regresază lent și lasă suprafețe pigmentate. Tulburări sanguine cu anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, agranulocitoză. Tulburări gastrointestinale, urinare, metabolice.

S-a afirmat că aminofenazona ar reacționa cu alimentele în stomac. În prezența acidului clorhidric, rezultînd nitrosamine, substanțe cancerigene (Com. Ofic., 1977). Nitrosaminele s-ar forma și spontan, în compozițe cu aminofenazonă. Totuși, se știe că nitrosaminele sînt răspîndite

în mediul extern al organismului (Fine și colab., 1976) și în unele alimente (Crosby și colab., 1972). De asemenea, alimentele conțin nitrați și amine secundare, care pot fi transformate în nitrosamine. Acțiunea cancerigenă a acestora a fost demonstrată la animale dar nu, încă, la om. Incidența cancerului gastric este mai mare în zonele unde se găsește concentrații crescute de nitrați în apa de băut și în legume.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Leucopenie, alergii la derivați de pirazol.

Precauții. Date fiind efectele adverse ale aminofenazonei pare justificată restringerea utilizării ei la *minimum*. Cea mai mare parte din suferințele care pot beneficia de aminofenazonă sînt tratate cu ac. acetilsalicilic, paracetamol, rezervîndu-se aminofenazona pentru cazurile în care substanțele menționate nu sînt destul de eficace sau nu sînt suportate. Studii epidemiologice retrospective, cel puțin pentru bolnavii cu cancer la stomac, ar putea aduce contribuții utile.

În prezent *aminofenazona* nu se mai folosește în S.U.A., Anglia, Suedia (datorită producerii agranulocitozei) și în Japonia (datoria alergilor). A fost retrasă din uz, datorită suspiciunii de efect cancerigen, în R.F.G., Elveția, Austria, Coreea de Sud.

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. Aminofenazona[™], comprimate de 300 mg (pentru adulți) și de 100 mg (pentru copii).

Mod. de admîn., posol. Adulți, 300 mg de 2—6 ori pe zi. Ca antireumatismal 2—3 g/zi. Copii 0,5 g/m²/24 ore sau 100 mg/an vîrstă/24 ore sau 50—80 mg/kg/zi. Ca antireumatismal pînă la 1,5 g/m²/24 ore.

Se poate prescrie și în formule magistrale, în soluții 1—2% (este solubilă în apă 1/20) și în supozitoare.

INTERACȚIUNI

Diminuă efectele amidopirinei benzodiazepinele, fenobarbitalul (inducție enzimatică).

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Singo. Pot crește reticulocitele (T, la cei cu hemoliză). Pot scădea nr. eritrocite, hematocrit, hemoglobină (T, la deficienți în G—6—PD), nr. plachete (T), nr. leucocite (T, deprimarea măduvei leucoformatoare). Eritrocite. Poate scădea glutationalul redus (D). Plasma. Pot crește hemoglobina (T, hemoliză) timpul de protrombină (D), volum (D, retenție hidrică). Ser. Pot crește bilirubina (T, hemoliză la deficienți în G—6—PD), colesterol (L), gamaglobuline (T, sensibilizare), GOT și GPT (T, hepatotoxicitate), uree (T, nefrotoxicitate). Urină. Pot crește creatina, azot, fosfat (D), porfirine (T).

34.14. METAMIZOL

Sin. Metamizolum (DCI), noramidopirinmetansulfonat sodic, Noraminofenazona, Algocalmin[™], Novalgina[™], Dipyron[®], Metapyrin[®], Analgin[®], Algopyrin[®], Sulpyrine.

P. fiz.-chim. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, solubilă în apă 1/1,5. Soluția 4,65% este izoosmotică cu serul sanguin.

P. fcn. Absorbție bună digestivă. Biotransformare, având ca metaboliți aminoantipirina, metilaminoantipirina și acetilaminoantipirina. Eliminare urinară, 90% din doza ingerată. $T_{1/2} = 7-10$ ore.

P. fctn. Analgezic de două ori mai intens decât aminofenazona. Antipiretic evident mai ales prin administrare intravenoasă. Antiinflamator slab. Intens spasmolitic miotrop.

P. ftor. Efecte alergice cu manifestări cutanate. Leucopenie. După injecțiile i.m. pot apare noduli locali.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Leucopenie, persoane cu agranulocitoză în antecedente, indiferent de cauză. Alergie la derivați de pirazol.

Precauții. Agranulocitoza care poate apare la noraminofenazonă nu poate fi prevăzută. Ea poate surveni după prima administrare sau după mai multe zile de tratament. Bolnavii care primesc substanță vor fi preveniți să oprească administrarea și să consulte medicul în cazul apariției febrei nejustificate, a unei angine și a ulcerărilor mucoasei bucale.

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. Algocalmint[®], comprimate de 0,5 g, fiole de 2 ml cu 1 g substanță activă (sol. 50%), supozitoare cu 0,3 g (copii) și cu 1 g substanță activă (adulti).

Mod de admin., posol. Adulti: 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi; o fiolă de 1-2 ori pe zi, i.m.; 2-3 supozitoare a 1 g pe zi. Copii: 3-15 ani 1/4-3/4 comprimat de 2-3 ori pe zi; 1-15 ani: 1-3 supozitoare de 0,3 g pe zi.

INTERACȚIUNI

Asocierea cu clorpromazina poate produce hipotermie uneori intensă.

34.15. PROFIFENAZONA

Sin. Propyphenazonum (DCI), Polypirine[®], Baukal[®], Saridon[®], Izopropilantipirină.

Diferă de aminofenazonă prin prezența în poziția 4 a radicalului izopropil în loc de dimetilamină. Modificarea realizează dispariția grupării aminice la nucleul pirazolonic înălturînd posibilitatea formării nitrozaminelor cancerigene.

Efecte asemănătoare aminofenazonei, pe care o înlocuiește, fără a avea riscul ei cancerigen.

Oral 150-300 mg de 2-3 ori pe zi.

34.16. FENACETINA

Sin. Phenacetinum (DCI).

P. fiz.-chim. Cristale sau pulbere cristalină albă, solubilă în apă 1/18.

P. fctn. Absorbție bună digestivă, cu concentrația sanguină maximă după circa o oră. Legată 30% de proteinele plasmactice. Biotransformare în proporții ridicate, cu formarea mai multor metaboliți, dintre care N-acetil-p-aminofenol, activ farmacodinamic. $T_{1/2} = 90$ minute.

P. fctn. Analgezic-antipiretic mai slab decît aminofenazona. Antiinflamator redus.

P. ftor. Sînge: mothemoglobinemie. Ap. circulator: colaps SNC: amețeli, cefalee, astenie. Poate da toleranță și dependență. Rimichi: nefrită cronică interstițială cu necroză papilară, colici nefretice, pielonefrită acută și cronică. La oprirea administrării toxicului leziunile ușoare se stabilizează, cele severe evoluează la insuf. renală cronică (Fries, 1971). Incidența acesteia, la consumatorii cronici de fenacetină, singură sau în asociere cu antinevralgice, este greu de apreciat. Acțiunea nefrotoxică a fenacetinei este accentuată, la animale, de asocierea cu alte analgezice, mai ales cu ac. acetilsalicilic. Circa 3% din cazurile de insuficiență renală, tratate prin hemodializă periodică în Europa, sînt furnizate de nefropatia prin fenacetină. Aceasta apare la persoane care ingeră într-o perioadă mare de timp mai multe kg de fenacetină, de ex. 2-25 kg fenacetină în 3-20 ani (Koutsalmanis și Wardener, 1970). Consumul zilnic a 4 comprimate de 250 mg fenacetină totalizează peste 1 kg în circa 3 ani.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Insuf. renală și hepatică.

FARMACOGRAFIE

Mod de admin., posol. Adulti, oral, 0,3-0,5 g de 2-4 ori pe zi.

INTERACȚIUNI

Fenobarbitalul diminuează efectele fenacetinei (inducție enzimatică).

34.17. PARACETAMOL

Sin. Paracetamolium (DCI), Paracetamol[®], Acetophen[®], Panadol[®].

P. fiz.-chim. Cristale sau pulbere cristalină albă sau slab-gălbuie, cu gust amar, puțin solubil în apă.

P. fctn. Bine absorbit oral, cu realizarea concentrației sanguine maxime la 30-60 minute. Absorbție bună și pe cale rectală. Difuziune în toate țesuturile. Legat 25% de proteinele plasmactice. Biotransformare parțială în ficat. Excreție renală, 3% netransformat. $T_{1/2} = 2$ ore.

P. fctn. Analgezic util în dureri slabe și medii. Antipiretic asemănător cu fenacetina. Nu este antiinflamator.

P. ftor. Methemoglobinizat mai slab decît fenacetina. Erupții cutanate. După administrare prelungită poate apare obsinuința și dependența fizică. Neutropenie, purpură trombopenică.

Intoxicacția acută. Se manifestă la ingestia unor doze de 2 ori mai mari decît cele maxime, care sînt 3 g/zi la adulti și 0,05 g/kg/zi la copii. Inițial

apar greșuri și vomă. După 1—5 zile se manifestă fenomene de necroză acută hepatică, dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie, icter, creșterea GOT, scăderea protrombinei. Latenta acestor tulburări și intensitatea lor sînt dependente de doză. Cazurile cu concentrații plasmatiche de paracetamol peste 200 μg/ml la 4 ore de la ingestie și peste 50 μg/ml la 12 ore, prezintă risc crescut de afectare hepatică. Circa 20% din cazurile de hepatită evidentă duc la deces.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cind. Insuficiență renală, hepatică. Nu este recomandabil la copii sub 8 kg. În general administrarea nu trebuie să dureze peste 5 zile decît cu aviz medical.

Tratamentul intoxicației acute cu paracetamol. Spălătura gastrică este utilă dacă bolnavul este adus la medic în primele ore după ingerarea substanței. Se poate administra cărbune sau colestiramina. I.v., în perfuzie, este activă cistearina, 5 g în 24 ore, numai dacă este administrată în primele 10 ore. După 12 ore are efecte agravante (Edit., Lancet, 1975). Efecte bune poate avea acetilcisteina, antidot specific, administrată în primele 12 ore, înainte ca semnale de alterare hepatică să fie evidente. Inițial 140 mg/kg oral sau prin sondă naso-gastrică, apoi 70 mg/kg, la 4 ore timp de 3 zile sau mai puțin, dacă testele hepatice s-au normalizat.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Paracetamol[®]. comprimate de 0,5 g; supozitoare cu 0,125 g (pentru sugari și copii pînă la 3 ani) și cu 0,250 g (pentru copii peste 3 ani).

Mod de admin., posol. Adulți 3—4 comprimate pe zi. Copii: 7—12 ani 0,25 g × 2—4 pe zi; 3—7 ani 1—2 supozitoare de 0,25 g pe zi; 1—3 ani 1—3 supozitoare de 0,125 g pe zi; 6—12 luni 1/2 supozitor de 0,125 g de 2—3 ori pe zi.

INTERACȚIUNI

Paracetamolul accentuează efectele *anticoagulantelor de sinteză*. *Colestiramina* scade absorbția paracetamolului. Acesta este potențat de *metoprolol*.

34.18. GLAFENIN

Sin. Glafeninum (DCI), Glicafan[®], Glifan[®], Glifanar[®]. Analgezic în toate tipurile de durere, antiinflamator, slab antipiretic. În dureri acute intense 400 mg apoi, la nevoie, doze repetate de cîte 200 mg, pînă la 1—1,2 g în 24 ore. În dureri moderate doze de 200 mg, pînă la 600—800 mg în 24 ore. Ca efecte adverse produce vomă, hiposalivație, arsuri epigastrice, cefalee, amețeli, febră, galactoree, trombozic, hemoliză acută, nefropatii tubulointerstițiale, șoc (imediat după ingerare, precedat uneori de eritem generalizat, însoțit de edem glotic și durind 15—30 minute)

Bibliografie

- BOCHNER J. — Austral. Preser., 1985, 8, 31. * * * — Communications officielles, Médicaments à base d'aminophénazone, J. Suisse de Pharm., 1977, 115, 34. CROSBY M. T., FOREMAN J. K., PALFRAMAN J. F., SAWYER R. Nature, 1972, 238, 342. * * * — Edit., Lancet, 1975, 2, 1 189. FINE D. H., ROUNBEHLER D. P., BELCHER M., EPSTEIN S. S. — Science, 1976, 192, 1 328. FOLIA — Pharmacotherapeutica, 1983, 10, 31. FRIES D. — Rev. prat., 1971, 21, 11. KOUTSAIMANIS K. G., WAR-DENER H. E. — Brit. med. J., 1970, 4, 131. LANZA F. L. și colab. — N. Engl. J. Med., 1980, 303, 136. SIEBERT D. J. și colab. — Clin. Pharmacol. Ther., 1983, 33, 37. VAN HEYNINGEN R., HARDING J. J. — Lancet, 1986, 1, 1 111. TAWASHI R. — Science, 1968, 160, 76.