

Febra (1)

➤ Termoreglare normală

- Efectuată de hipotalamus (termostat)
- Generarea / retenția de căldură prin:
 - Creșterea tonusului muscular, frison
 - Termogeneză în țesutul adipos – în special în cel brun (mediată de norepinefrină)
 - Vasoconstricție (prevenirea pierderii)
- Pierderea de căldură (termoliză) prin:
 - Vasodilatație
 - Scăderea tonusului muscular (stoparea frisoanelor)
 - Transpirație cu evaporare

➤ Hipertermie

- Supraîncălzirea (nedorită) prin retenție în exces / supraproducție de căldură (ex. mediu foarte cald, reacții adverse ale unor medicamente)
- Se realizează fără intervenția hipotalamusului

Febra (2)

➤ Febra

- ❖ Simptom al răspunsului imun, indusă de pirogeni
- ❖ Pirogeni:
 - ✓ Exogeni – origine microbiană (lipopolizaharide ale pereților bacteriilor Gram -)



- ✓ Endogeni – parte a răspunsului imun, produși de:
 - Pirogenii exogeni
 - Factori interni (ex. modificările din artrita reumatoidă sau lupus)



Febra (3)

❖ Mecanism febră:

Antigen: bacterii, virusuri (p. exogeni) →

→ Monocite (celule ale răspunsului imun) →

→ **Cytokine**: interleukine IL-1, IL-6, TNF – α , β , interferon α , β , γ (p. endogeni) →

→ eliberate în circulația generală →

→ se leagă de receptorii endoteliali ai vaselor din bariera hemato-encefalică și de receptori ai celulelor microgliale →

→ activează calea acidului arahidonic (prezent în membranele celulelor din creier) →

→ producere **Ciclooxigenaza 1 + 2** →

→ generare **Prostaglandine G2 + H2** în hipotalamus →

→ eliberare de neurotransmițători (cyclic adenozin monofosfat) ce **cresc temperatura corporală.**

Îi vine de hac durerii

Neolin[®]

Durere, Febră - Prostaglandine (PG) (1)

- Mesageri chimici locali care sunt produși și se găsesc în aproape toate țesuturile.
- **Sintetizate** din acidul arahidonic **cu ajutorul enzimelor ciclooxigenaze (COX-1 și COX-2)** localizate în vasele de sânge, stomac, rinichi.
- Acționează pe celulele:
 - endoteliale vasculare
 - uterine
 - trombocite
 - mastocite (celule ale țesuturilor conjunctive, parte a răspunsului (neuro)imun, ce conțin granule bogate în histamină și heparină)

Face din febră doar o amintire

Neolin[®]

Durere, Febră - Prostaglandine (PG) (2)

➤ Acțiune PG:

- Vasodilatatori locali, mediatori ai inflamației (în special COX-2 crește nivelul de PG în inflamație)
- Inhibă agregarea non-necesară a trombocitelor (PG sintetizate în pereții vaselor de sânge)
- Hiperalgezie (prin senzitivarea nociceptorilor în cadrul răspunsului la infecții, etc. și transmiterea informației către creier)
- Induc febra acționând pe centrul termoregulator hipotalamic
- Reglează contracția musculaturii netede:
 - eliberate în timpul menstruației în cursul procesului de distrucție a celulelor endometriale uterine
 - produc contracția uterină – factor major al dismenoreei (crampe menstruale, perioadă dureroasă)

Îi vine de hac durerii

Neolin®

Durere, Febră – Ciclooxigenaze (COX)

- COX-1 (PTGS1) și COX-2 (PTGS2):
 - Familie de enzime (isozime) **răspunzătoare de formarea prostaglandinelor (PG) și tromboxanului** din acidul arachidonic
 - Target comun al medicației antiinflamatorie
- NSAIDs (Aspirina) și Paracetamolul:
 - **Inhibă farmaceutic COX** și deci producerea de PG și tromboxan
 - Au acțiune:
 - a) Analgezică
 - b) Antiinflamatorie
 - c) Antipiretică
 - d) Antitrombotică
 - e) Antispastică (↓ crampele și durerea menstruală)

Face din febră doar o amintire

Neolin[®]

Durere, Febră – Aspirină (acid acetilsalicilic) (1)

FARMACODINAMIE

➤ EFECT

- ❖ Antiinflamator – în inflamația acută + cronică, condiții inflamatorii: artrita reumatoidă, pericardita, boala Kawasaki
- ❖ Antipiretic: febră*, febră reumatică
 - *Nu se administrează la copii și adolescenți tineri – risc de sindrom Reye
- ❖ Analgezic – durerea de cap cauzată de stres, migrenă, dureri neuropatice
- ❖ Prevenție a coagulării – indicată la persoanele cu risc de infarct, AVC (nu la cei sănătoși)

➤ MECANISM

- ❖ Inactivarea (ireversibilă și neselectivă) a COX-1 și în special a COX-2, cu scăderea producerii de PG (proinflamatorii) și tromboxan (agregant plachetar)

Îi vine de hac durerii

Neolin®

Durere, Febră – Aspirină (2)

FARMACOCINETICĂ

- Acid slab, administrată oral nu se ionizează, se absoarbe ușor în stomac (pH acid)
- În intestin nu se absoarbe bine (pH crește, se ionizează mai mult)
- În cazul durerii și febrei efectul începe în 30'
- Descompusă la acid salicilic – de asemenea cu acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare
- În sânge: 50-80% din salicilat e legat de albuminele plasmatică, 20% e liber (ionizat)
- Saturarea locurilor de legare proteice (concentrație mai mare de substanță) → procent mai mare de salicilat liber → toxicitate
- 80% din doza terapeutică se metabolizează în ficat
- La doze mari capacitatea hepatică de metabolizare este depășită și devine importantă excreția renală
- Timpul de înjumătățire în organism: 2-4,5 h la doze terapeutice normale (15-30 h la > 4g ingerate)

Face din febră doar o amintire

Neolin[®]

Durere, Febră – Paracetamol (acetaminofen) (1)

FARMACODINAMIE

➤ EFECT

- ❖ Analgezic – durerea ușoară → moderată, în special cea acută:
 - migrena acută moderată
 - dentară – inclusiv postchirurgicală
 - musculară
 - din cursul răcelii, gripei
 - din dismenoree
- ❖ Antipiretic

➤ MECANISM DE ACȚIUNE prin:

- ❖ Inhibarea COX-1 și COX-2 (în special) → inhibarea sintezei de PG (efect analgezic, antiinflamator, antipiretic)
- ❖ AM404 (metabolit al paracetamolului)
 - agonist al receptorilor sistemului cannabinoid (efect analgezic)
 - activator potent al receptorilor TRPV1 (receptori capsaicin / vaniloid 1) – efect analgezic (la stimulare prelungită) și de termoreglare (scăderea temperaturii corporale)

Durere, Febră – Paracetamol (2)

FARMACOCINETICA

- Administrare orală, intravenoasă (IV), intrarectal (supozitoare)
- Administrare orală – se absoarbe rapid în intestinul subțire: 20' pe stomacul gol, 90' în cazul stomacului plin (rata de golire a stomacului influențează rata de absorbție, dar nu și doza absorbită care este aceeași)
- Biodisponibilitatea crește cu cantitatea ingerată
- Timp de înjumătățire plasmatic: 1,9-2,5 h
- Metabolizat în special în ficat, metaboliții excretați în urină
- 5-15% se metabolizează prin oxidare cu ajutorul enzimei Citocrom P450 → NAPQI (toxic pentru ficat)
- La administrarea dozelor normale de paracetamol, NAPQI e rapid detoxifiat prin:
 - conjugare cu glutation
 - deacetilare (1-2%) → p-aminofenol → convertire în creier → AM404 (analgezic)

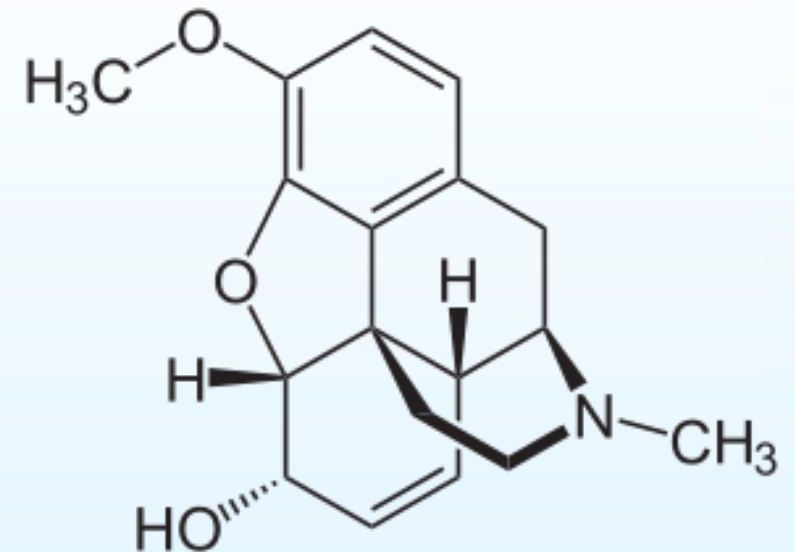
Îi vine de hac durerii

Neolin®

Durere, Tuse – Codeina (1)

EFECTE FARMACOLOGICE

- Opioid natural (alcaloid din opiu) folosit:
 - ❖ în **tratamentul durerii ușoară → moderată** (analgezie + calmare a anxietății + sedare)
 - ❖ ca **antidiareic** (scade tranzitul intestinal, efect de constipație în diareea non-infecțioasă și cea din sindromul de intestin iritabil)
 - ❖ ca **antitusiv cu acțiune centrală** la adulți:
 - scade frecvența și intensitatea tusei acută / subacută / cronică, **neproductivă**
 - suprimă reflexul tusei prin efect direct asupra centrului tusei localizat în creier (medulla oblongata)



Face din febră doar o amintire

Neolin[®]

Durere, Tuse – Codeina (2)

FARMACODINAMIE

- Analgezic eficace în durerea somatică și vegetativă
- Acțiune centrală (la nivelul SNC) prin:
 - ❖ împiedicarea transmisiei impulsurilor nociceptive pe căile spino-talamo-corticale
 - ❖ creșterea pragurilor de percepție și de reacție la durere la nivel talamic + cortical
 - ❖ eliminarea reacțiilor psihice, somatice și vegetative aferente durerii
- Nocicepție:
 - Procesul prin care sistemul nervos codifică stimulii nocivi:
 - chimici,
 - mecanici (tăieturi, zdrobire),
 - termici (cald, rece).
 - Aceștia stimulează **nociceptorii** (celulele nervoase senzoriale), generând un semnal care se transmite către creier via măduva spinării.
 - Declanșează o paletă de răspunsuri fiziologice și de comportament materializate într-o experiență subiectivă (percepție).

Îi vine de hac durerii

Neolin[®]

Durere, Tuse – Codeina (3)

FARMACODINAMIE

- Codeina se metabolizează în ficat la **morfină** și **norcodeină** – compuși **agoniști ai receptorilor opioizi** din:
 - ✓ sistemul nervos central (SNC)
 - ✓ țesuturile periferice

- Receptorii Delta (δ)
 - ❖ Localizare:
 - creier (ganglioni bazali, neocortex)
 - neuroni senzoriali periferici
 - ❖ Stimularea lor induce:
 - analgezie (pentru durerea cronică)
 - efecte antidepresive
 - efecte convulsivante
 - modulează depresia respiratorie (“ μ -opioid receptor mediată”)



Face din febră doar o amintire

Neolin®

Durere, Tuse – Codeina (4)

➤ Receptorii Kappa (κ)

❖ Localizare:

- creier (cortex prefrontal, substantia nigra, hipocamp, hipotalamus)

❖ Stimularea lor induce:

- analgezie
- efecte anticonvulsivante
- depresie
- efecte halucinogene
- sedare
- diureză

➤ Nociceptin-receptorii (NOP/NOR/OP4)

❖ Localizare:

- creier
- măduva spinării

❖ Stimularea lor induce efecte similare sau opuse celor generate de opioizi:

- anxietate
- depresie
- apetit crescut
- dezvoltarea toleranței la agoniști opioizi

Îi vine de hac durerii

Neolin®

Durere, Tuse – Codeina (5)

➤ Receptorii Mu (μ) - μ 1, μ 2, μ 3

❖ Localizare:

- creier (cortex cerebral, bulb olfactiv, nucleus accumbens, amygdala)
- măduva spinării
- neuroni senzoriali periferici
- tract intestinal (plexul mienteric)

❖ Stimularea lor induce:

- μ 1 - analgezie (durere acută)
- μ 2 - depresie respiratorie
 - mioză
 - euforie
 - sedare
 - scăderea motilității gastrointestinale (constipație)
- μ 3 - posibil vasodilatație



Durere, Tuse – Codeina (6)

- Receptorii nespecifici Sigma (σ)
 - ❖ Localizare:
 - sistemul nervos central
 - la suprafața celulelor, pe membrana plasmatică
 - intracelular, pe membrana reticulului endoplasmatic
 - ❖ Considerați în prezent a nu aparține de fapt familiei receptorilor opioizi
 - ❖ Stimularea lor induce:
 - ↓ frecvenței și intensității tusei (cumulat cu acțiunea codeinei asupra receptorilor μ - opioizi centrali)

Face din febră doar o amintire

Neolin[®]

Durere, Tuse – Codeina (7)

FARMACOCINETICĂ

- Administrată în general oral, dar și subcutanat (SC) și intramuscular (IM)
- Nu se administrează intravenos
- Metabolizată în ficat la morfină și norcodeină – agoniști ai receptorilor opioizi
- Excretată în urină, ca atare și sub formă de metaboliți
- 80% biodisponibilitate la administrare orală (efect mai slab al primului pasaj hepatic)
- Acțiune: în 15-30', efect maxim în 2 h
- Timp de înjumătățire în organism: 2,5-3 h
- Durata acțiunii: 4-6 h
- Rată de potență analgezică la administrarea orală vs. IM - 1 : 1,5
- 200 mg oral = 130 mg IM (proporție cantități pentru obținerea echianalgeziei)

healthadvisors

www.healthadvisors.ro

Vă mulțumim!