

MEDICAȚIA ANALGEZICĂ LA COPIL

Partea I. Analgezice neopioide

C. Tănase

REZUMAT

Autorul trece în revistă substanțele medicamentoase folosite în tratamentul durerii cu referiri particulare și la patologia copilului în situația în care există experiența în utilizarea acestora. Se subliniază aspectul de farmacologie clinică din tratamentul durerii, precum și opțiunile de la caz la caz.

Cuvinte cheie: copil, tratamentul durerii, medicamente antialgice.

ABSTRACT

Analgesic medication in children

The author is reviewing the drugs used in the treatment of pain, with special references to the children pathology for the situations where we have evidences for the used drugs. He is underlining the clinical pharmacologic aspects of the pain treatment and the therapeutic options from case to case.

Key words: child, pain treatment, analgesic drugs.

Analgezice, antipiretice și antiinflamatoare nesteroidice

Introducere

Analgezicele neopioide, cum sunt paracetamolul sau antiinflamatoarele nesteroidice (AINS) alcătuiesc un grup heterogen de substanțe diferite ca structură chimică dar având caracteristici farmacologice și terapeutice apropiate. Ele acționează în principal la nivel periferic, acolo unde ia naștere durerea; unora li se atribuie și o oarecare acțiune centrală. Analgezicele neopioide nu se fixează pe receptorii opioizi. Ele se utilizează singure sau asociate opioidelor cu scopul controlării durerii. Spre deosebire de acestea din urmă nu dau fenomene de toleranță sau dependență fizică. Analgezicele neopioide au un efect de plafonare, în sensul că, măbind doza administrată, de la un anumit nivel nu mai crește efectul analgezic, deși se poate obține o prelungire a duratei de acțiune. Acest grup de medicamente are proprietăți analgezice, antipiretice, iar unele și efecte antiinflamatoare și antiagregante plachetare, majoritatea acționând în periferie ca inhibitori ai prostaglandin sintetazei.

AINS au o eficacitate clinică și efecte adverse variabile, care ar putea fi efectul diferențelor de acțiune asupra cascadei prostaglandinelor. Există și variații de răspuns între pacienți, posibilă consecință a diferențelor genetice în căile de mediere prin care este controlat răspunsul imun, sau diferențelor de mediatori utilizați în transmisia și modularea durerii. Nivelurile serice de AINS pot diferi între pacienții care au primit aceeași doză ca rezultat al diferențelor individuale de farmacocinetică¹.

Derivați de para-aminofenol: paracetamolul (acetaminofen). Paracetamolul este metabolitul activ al fenacetinei și este echipotent ca valoare analgezică și antipiretică cu aspirina. Spre deosebire de aspirina este slab antiinflamator. Este bine tolerat și are o extrem de largă utilizare, lipsit fiind de multe dintre reacțiile adverse ale aspirinei; în supradozarea acută însă poate genera leziuni hepatice fatale.

Acetaminofenul a fost utilizat prima oară de von Mering

în 1893, dar a intrat în uzul curent abia în 1949, după ce a fost recunoscut ca fiind metabolitul activ major atât al acetanilidei cât și al fenacetinei.

Proprietăți farmacologice: bun analgezic și antipiretic, slab antiinflamator. Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut². După unii autori el ar traversa bariera hematoencefalică și ar exercita un efect antipiretic central, blocând acțiunea prostaglandin sintetazei în regiunea hipotalamusului anterior. Efectul analgezic este probabil datorat blocării chemoreceptorilor bradikinin-sensibili care evocă durerea în periferie³. Lipsa efectului antiinflamator pentru concentrațiile realizate de dozele terapeutice este corelată cu acțiunea slabă de inhibare a ciclooxigenazei, atribuită cantității mari de peroxizi din țesutul inflamator. Mai mult, paracetamolul nu inhibă activarea neutrofililor, cum fac AINS. Dozele terapeutice unice sau repetate nu au efect asupra funcției aparatelor respirator și cardiovascular. Nu induce tulburări ale echilibrului acidobazic și nu dă iritație gastrică sau ulcerații digestive. Nu are nici o acțiune asupra trombocitelor, timpului de sângerare sau excreției de acid uric⁴.

Farmacocinetica și metabolism – paracetamolul este neionizat și liposolubil, legarea de proteine este neglijabilă la concentrații plasmatiche terapeutice dar poate crește cu 20% în supradozaje. Paracetamolul este rapid și aproape complet absorbit din tractul intestinal. Este metabolizat mai ales în ficat și în foarte mică măsură în rinichi. Jumătate este glucuronoconjugat (metabolitul principal), iar un sfert este sulfoconjugat. Metabolismul oxidativ transformă paracetamolul în derivați catecholică sau îl conjugă cu cisteina, dar aceasta este o cale metabolică secundară (sub 20%). O cale legată de hepatotoxicitate, minoră la doze terapeutice, este reprezentată de un metabolit reactiv care se conjugă cu glutatoniul pe calea acidului mercapturic³.

Utilizare terapeutică largă având avantajele toleranței digestive bune – analgezice postoperatorie: proceduri ORL, oftalmologice, chirurgie generală, plastică, cu necesar mic și mediu de analgezic; ca supliment/continuare a anesteziei locoregionale, mai ales în chirurgia de o zi. Durerea postoperatorie poate fi tratată cu o doză de încărcare

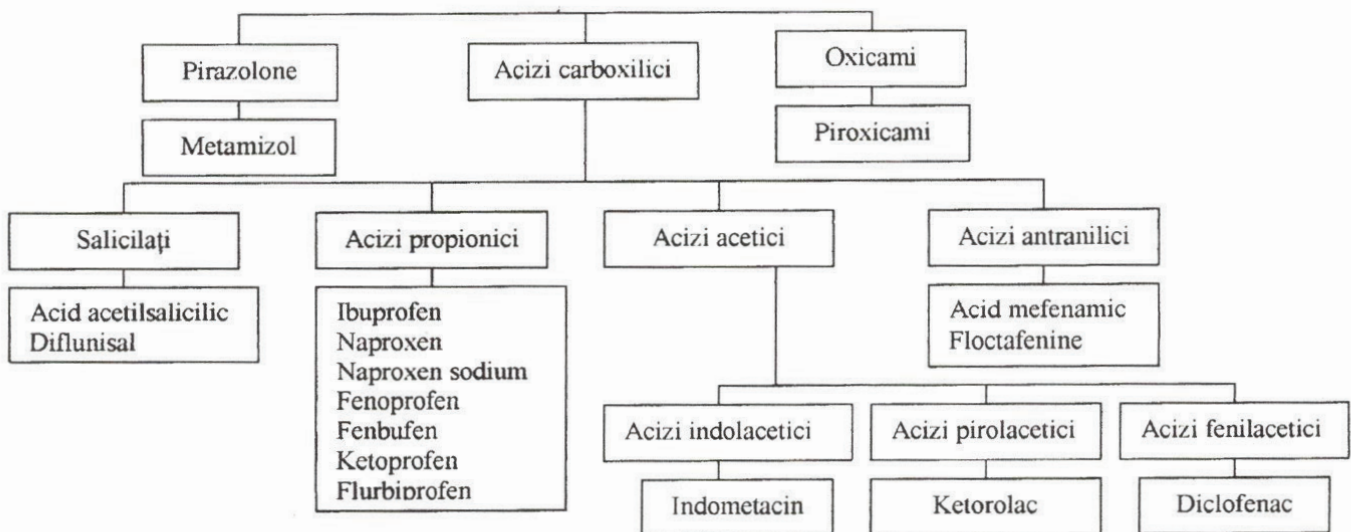
administrată preoperator: paracetamol 20-30 mg/kg per os cu 30 minute înainte, sau per rectum la inducția anestezică. Postoperator se pot administra doze de 20 mg/kg la 4 ore sau la cerere, până la un maxim de 100 mg/kg/zi³. **Afecțiuni pediatrice:** boli acute ca de exemplu infecții ORL sau respiratorii asociază durere moderată și de scurtă durată care cedează la 15-20 mg/kg paracetamol. Migrena sau alte tipuri de cefalee pot fi influențate. Boli cronice cu episoade hiperalgice, cum ar fi boala Crohn, colita ulcerosă sau fibroza chistică, pot fi tratate cu paracetamol. **Efectul antipiretic** se poate valorifica în cazul copiilor cu rezerva cardiorespiratorie limitată și al celor cu antecedente de convulsii febrile. **Nou născuții** ar trebui să fie mai puțin susceptibili la hepatotoxicitatea paracetamolului pentru că produc mai puțini metaboliți cu potențial toxic³.

Reacții adverse și toxicitatea: efectele toxice sunt rare la adult și excepționale la copil. Rash-uri și reacții alergice cutanate sau mucoase cu sau fără febra medicamentoasă sunt citate. Hemoliză în caz de deficit G₆PD. Necroza tubulară renală și coma hipoglicemică au fost raportate la adult⁴. Hepatotoxicitatea apare rar la copil și are un caracter accidental, existând cazuri apărute la doze de 150 mg/kg/zi și decese la 300 mg/kg/zi. În majoritatea cazurilor raportate au existat factori de risc precum malnutriția și bolile cronice care scad glutatoniul (protector antitoxic), sau boli febrile prelungite

care afectează funcția ficatului. Toxicitatea este improbabilă la doze zilnice de până la 100 mg/kg³. La adult se recomandă 500-1000 mg la 4-6 ore, fără a se depăși doza maximă de 4000 mg/zi⁸. Hepatotoxicitatea, care debutează ca sindrom dispeptic și dureros abdominal și are ca dominantă biochimică citoliza hepatică, are ca antidot N-acetilcisteina, compus sulfhidril care probabil acționează prin refacerea rezervelor hepatice de glutatoni, administrată p.o. sau i.v. optim în primele 10 ore, cel târziu 36 de ore. Doza de încărcare orală este de 140 mg/kg, urmată de alte 17 doze de 70 mg/kg la câte 4 ore interval⁴. Metionina are de asemenea efect protector hepatic.

Propacetamolul este un ester al paraaminofenolului, precursor al paracetamolului, injectabil i.m., i.v., care satisface dezideratul de a fi hidrosolubil și de a elibera imediat paracetamol în torrentul circulator. Legăturile esterice sunt complet hidrolizate de esterazele nespecifice și în consecință administrarea intravenoasă a 1 g de propacetamol eliberează rapid 0,5 g paracetamol. Având farmacologia paracetamolului, preparatul este util ca analgezic și antipiretic imediat în perioada perioperatorie (cu viteza de instalare rapidă și niveluri plasmatiche mai înalte), în boli infecțioase și în oncologie. Posologia la copil este 15-30 mg/kg în 1-4 administrări la 6 ore, iar la adult 1-2 g de 2-4 ori pe zi, maximum 8 g/zi^{5,6}

Tabelul I

Principalele antiinflamatoare nesteroidice¹

Clasificarea antiinflamatoarelor nesteroidice

Prototipul acestui tip de substanțe este **aspirina**, de unde și numele de substanțe "aspirin-like" ce se acordă actualmente acestor substanțe. Toate medicamentele din această grupă asociază, în proporție variată, acțiunile analgezice, antiinflamatorii, antipiretice, iar pentru unele și efecte antiagregante plachetare fiind folosite fie ca medicamente simptomatice pentru acțiunile analgezice și antipiretice în diferite algii și stări febrile, fie pentru acțiunea antiinflamatorie în boli reumatice⁷ sau ca antitrombotice.

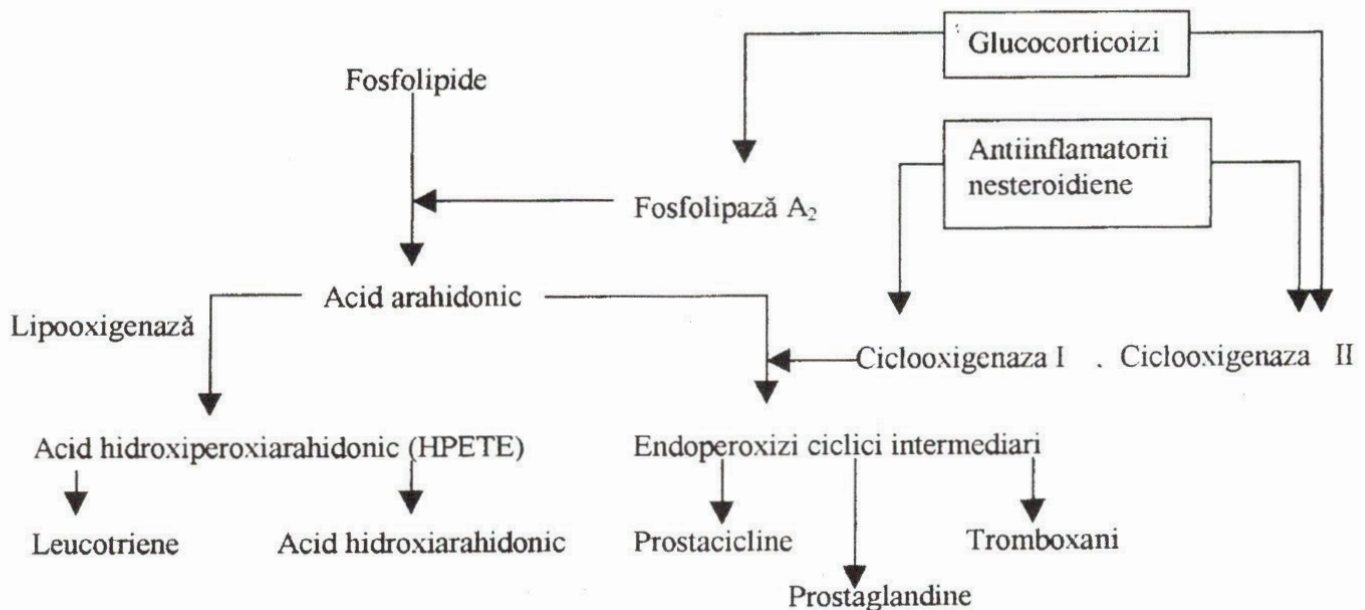
Efectele sunt atribuite unei acțiuni metabolice comune – diminuarea sintezei prostaglandinelor.

Intervenția se exercită asupra unei etape precoce a activității sistemului prostaglandin-sintetazic. Este inhibată ciclooxigenaza, enzima care catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic, cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor, tromboxanilor și

prostaciclinoi. Călea lipooxigenazei (paralelă celei a ciclooxigenazei) nu este influențată, formarea acidului hidroxiarahidonic și a leucotrienelor nefiind împiedicată. Deprimarea biosintezei prostaglandinelor se produce, in vitro, la concentrații corespunzătoare dozelor terapeutice și este în corelație cu efectele analgezice, antipiretice și antiinflamatorii. Inhibarea ciclooxigenazei se face, de regulă, prin competiția între antiinflamatorii nesteroidice și acidul arahidonic pentru enzimă. Partea aromatică, hidrofobă, a acestor compuși – în majoritate arilacizi – este similară steric și electronic cu sistemul polienic din structura acidului arahidonic ceea ce explică legarea de un sediu comun pe suprafața ciclooxigenazei.

Ciclooxigenaza COX sau prostaglandin endoperoxid sintetaza, enzima centrală în biosinteza prostanoizilor, există în două izoforme: ciclooxigenaza 1 (COX 1) și ciclooxigenaza 2 (COX 2). COX 1 este o enzimă constitutivă prezentă în

Tabelul II Biosinteza derivatilor acidului arahidonic si interventia antiinflamatoarelor nesteroidice si a glucocorticoizilor²



multe țesuturi, unde determină formarea de prostanoizi necesari unor procese fiziologice – de exemplu, citoprotecția mucoasei gastrointestinale, homeostazia vasculară, funcția renală, funcția plachetelor. COX 2 nu se găsește practic în țesuturile normale. Expresia acestei enzime este indusă de stimulii de felul citokinelor. Consecutiv, în țesutul supus agresiunii se formează cantități mari de prostaglandine – îndeosebi PGE 2 – care contribuie la apariția congestiei și edemului în inflamația acută și cronică, la provocarea durerii și a febrei. Antiinflamatoarele nesteroidice inhibă ambele tipuri de COX. 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. Există compuși nesteroidieni care inhibă selectiv COX 2, având proprietăți antiinflamatorii, fără reacțiile adverse obișnuite AINS convenționale. Asemenea proprietăți sunt atribuite *nimesulidei*. *Celecoxib* și *clortenoxicam* sunt inhibitori selectivi de COX 2 în evaluare clinică.

Prostaglandinele sunt substanțe tisulare active, care intervin în generarea durerii. Mai ales PGE 2 și prostacilina PGI 2 stimulează terminațiile senzitive și favorizează efectul algogen al serotoninei, bradikininei, și histaminei. Această acțiune este în legătura cu creșterea cantității de AMPc și ușurarea influxului ionilor de calciu în terminațiile senzitive. Situațiile clinice, în care poate fi evidențiat efectul analgezic al acidului acetilsalicilic și medicamentelor asemănătoare, sunt caracterizate prin intervenția prostaglandinelor în generarea senzației dureroase. Durerea provocată de inflamație sau prin intervenție chirurgicală este atribuită inducerii COX prin citokine și alți stimuli locali, cu formarea crescută de prostaglandine, mai ales PGE 2 în țesutul afectat. Cefalea se poate datora, de asemenea, unui exces local de prostaglandine. Aceasta explică eficacitatea analgezicelor antipiretice și antiinflamatorii în durerea inflamatorie, în cea postoperatorie, în cefalee. Pe lângă componenta periferică a efectului analgezic, este posibilă și o intervenție centrală². S-a demonstrat experimental că AINS ar exercita un efect spinal direct probabil prin inhibarea COX spinale și blocarea

hiperalgeziei¹. Au fost descrise, de asemenea, efecte antinociceptive la nivelul neuronilor periferici și centrali, atribuite altor mecanisme decât cel antiprostaglandinic.

Înrudit cu proprietățile antiinflamatorii este efectul protector față de arsurile solare și prin ultraviolete. Administrarea unei doze unice de acid acetilsalicilic, ibuprofen sau indometacină, înaintea expunerii excesive la soare, împiedică sinteza locală de PGE₂, respectiv apariția eritemului dureros⁷.

Acțiunea antipiretică se manifestă în cadrul sindromului febril; febra este atribuită acțiunii la nivelul hipotalamusului a PGE și F, care se formează sub influența pirogenilor, ca și a interleukinei 1, produsă și eliberată de macrofage. Acțiunea antipiretică s-ar datora inhibării formării de prostaglandine și împiedicării răspunsului sistemului nervos central la interleukina 1, cu normalizarea mecanismelor termoregulatorie⁷.

Efecte hematologice: AINS pot produce hemoliză în caz de deficit de G₆PD– AINS inhibă agregarea plachetară afectând prostaglandinsintetaza printr-un mecanism reversibil (cu excepția aspirinei). Pacienții au un risc crescut de sângerare, mai ales dacă primesc anticoagulante. În plus, unele medicamente pot declanșa mecanisme imune care generează discrazii sangvine manifestate prin anemie, agranulocitoza, și trombocitopenie.

Tulburările gastrointestinale (sângerare, ulcerații, perforații) pot apare în orice moment al tratamentului și fără un simptom premonitor. Mecanismul de producere este intrinsec, inhibiție sistemică a COX și iritație locală. Misoprostolul și inhibitorii de receptori H₂ s-au dovedit eficienți în tratarea ulcerațiilor gastrice și, respectiv, duodenale. Administrarea AINS odată cu alimentele sau cu antiacide diminuează absorbția și deci și eficiența terapeutică¹.

Efecte renale – AINS pot fi nefrotice și pot induce insuficiența renală, prin mai multe mecanisme: scăderea sintezei prostaglandinelor cu efect vasodilatator, nefrita interstițială, secreția inadecvată de renină, reabsorbție crescută de apă și sodiu. Aspirina are cea mai mică toxicitate renală, indometacin, ibuprofen, naproxen cea mai marcată.

Insuficienta renala reversibila este cel mai probabil consecinta blocarii prostaglandinelor vasodilatatorii intrarenale, situatie care apare mai frecvent în stari cu perfuzie renala cronic diminuata si activarea sistemului renina-angiotensina. Rezultanta este scaderea debitului sangvin renal si a ratei de filtrare glomerulara. Administrarea AINS parenterale în perioada perioperatorie impune în mod particular monitorizarea functiei renale. AINS sunt o cauza cunoscuta de nefrita interstitiala alergica si de sindrom nefrotic – edeme, proteinurie, hipoalbuminemie. Disfunctia tubulara tulbura balanta de potasiu, sodiu si apa. Scaderea prostaglandinelor renale genereaza hiperpotasemie la pacienti care dezvolta hipoaldosteronism hiporeninemic. De asemenea, prostaglandinele antagonizeaza efectele hormonului antidiuretic; în consecinta AINS cresc actiunea HAD cu scaderea eliminarii de apa.

Disfunctia sistemului nervos central se înregistreaza ca o disfuncție cognitivă la adulti sub tratament prelungit cu salicilati sau indometacin.

Proprietati farmacocinetice

Absorbția AINS ingerate începe de la nivelul stomacului, dar se desfasoara mai ales în jejun si ileonul proximal. Absorbția este grabita de evacuarea gastrica rapida, în absenta alimentelor. Unele conditionari medicamentoase cresc viteza de absorbție, cum ar fi sarea de lizina a ibuprofenului, în contrast cu asocierea acestuia cu compuși de aluminiu, care o încetinesc.

Eliminarea depinde de metabolizarea hepatica, iar metaboliti sunt eliminati renal. În general, doar o mica parte din doza administrata se elimina nemodificata. Unele AINS sunt excretate prin bila în proportie de 30-40 %.

Legarea de proteine 90% din AINS absorbite se leaga de albumine. Alte medicamente cu afinitate proteica administrate concomitent pot concura pe situsurile de legare, crescând concentratia serica a fractiunii libere, cum este cazul anticoagulantelor orale, hipoglicemiantelor orale, sulfonamidelor si anticonvulsivanelor.

Interactiuni medicamentoase

Administrarea concomitenta de aspirina si alte AINS scade semnificativ nivelurile plasmatiche ale AINS. Semnificatia clinica a acestei interactiuni nu este elucidata.

Administrarea cronica de fenobarbital, cunoscut inductor enzimatic, poate scade timpul de înjumătățire plasmatica pentru fenoprofen si alte AINS.

Aspirina, indometacinul, ketoprofenul si diclofenacul reduc clearance-ul metotrexatului¹.

Reduc efectul antihipertensiv (în special indometacina, ibuprofen, naproxen, piroxicam, salicilati în doze mari), reduc efectul antihipertensiv al IEC (mai ales la captopril și enalapril), măresc efectul anticoagulantelor orale (mai ales fenilbutazona, acidul acetilsalicilic, acidul mefenamic), cresc toxicitatea litiului (mai ales diclofenac, fenilbutazonă indometacin, naproxen, piroxicam).

Salicilatii

Acidul acetilsalicilic

Aspirina este unul dintre cele mai vechi analgezice, cu peste 100 de ani de uz terapeutic; folosirea ei la copil este azi

limitata datorita asocierii ei cu sindromul Reye (encefalopatie acuta, severa, asociata cu degenerescenta grava a unor organe si cu stare generala profund alterata, aparuta în special la sugari si copii mici, cu etiopatogenie presupusa a fi toxica si/sau virala)⁶, si datorita riscului de sângerare⁹. Aspirina are înca indicatii în pediatrie în tratamentul artritelor si a bolii Kawasaki, si pentru prevenirea tromboemboliilor la copiii cu risc, gratie efectului ei antiplachetar (ex: protezati cardiovasculari)³.

Acidul acetilsalicilic are ca principal mecanism de actiune inhibitia biosintezei si eliberarii de prostaglandine din celule. Efectele asupra COX plachetare sunt ireversibile; în alte tesuturi inhibitia este tranzitorie. In vivo, atât aspirina cât si salicilatii neacetilati pot avea mai multe mecanisme neprostaglandinice care sa dea analgezie. Astfel, aspirina ar putea avea doua mecanisme de actiune majore; unul legat de efectele radicalului acetil asupra prostaglandinelor si altul legat de metabolitul salicilat actionând pe mecanisme neprostaglandinice¹.

Farmacocinetica si metabolism: absorbita pasiv din stomac si intestinul proximal, aspirina atinge nivele plasmatiche active în mai puțin de 30 de minute. Este hidrolizata la acid salicilic; timpul de înjumătățire plasmatica al aspirinei este de 15 minute, iar al acidului salicilic de 2-3 ore. Doar forma neionizata liposolubila este capabila sa traverseze membranele mucoaselor. Un mediu mai alcalin, care scade ionizarea aspirinei, îi favorizeaza acesteia absorbția. Forma neionizata patrunda în celulele mucoase disociaza în forma ionizata care poate produce leziuni mucoase (eroziuni si sângerari gastrice). Administrarea cronica genereaza la adult adaptare gastrica si diminuarea agresivității asupra mucoasei¹. Arsurile epigastrice si disconfortul, care apar la 5-25 % dintre utilizatorii de aspirina, nu au o corelatie proportionala cu pierderile de sânge si cu modificarile endoscopice ale mucoasei.

Efecte adverse: tulburarile gastrointestinale si (micro)hemoragiile amintite pot da anemie hipocroma hiposideremica¹⁰. În general functia renala nu este sensibil afectata, cu exceptia bolnavilor cu disfunctie renala care au perfuzia renala dependenta de prostaglandinele renale. Efectul ireversibil asupra trombocitelor si prelungirea în consecinta a timpului de sângerare au loc prin blocarea sintezei de tromboxan A¹¹; acest efect adauga un risc suplimentar la hemofilici, trombocitopenici, la cei sub anticoagulante sau perioperator. Acțiune hipoprotrombinizantă prin efect AVK. Hemoliză în caz de deficit de G₆PD. S-au raportat la adulti tinitus, surditate, cefalee, ameteli, toate reversibile odata cu reducerea dozelor.

Intoxicatia acuta poate genera tulburari gastrointestinale, surditate, hiperventilatie, acidoza, convulsii, coma, insuficienta respiratorie si cardiovasculara, exitus.

Hipersensibilitatea la aspirina, mai frecventa la femeile de vârsta medie, are un mecanism neprecizat si nu poate fi încadrata la reactii alergice. O parte din bolnavi acuza o reactie respiratorie (rinita, astm, polipoza nazala), alt subgrup dezvolta urticarie, edem angioneurotic, hipotensiune, soc, sincopa. Hipersensibilitatea la aspirina poate fi încrucisata cu cea la alte AINS.

Astmul indus de aspirina poate fi declansat de aspirina ca si de alte AINS care inhiba COX, dar nu si de sarurile neacetilate ale acidului salicilic^{1,12}.

Posologie: în terapia durerii la copil aspirina este utilizata cu mare prudenta (sindromul Reye, sângerari digestive). Indicatiile ramase vizeaza efectul ei antiinflamator în artrita reumatoida juvenila, reumatismul articular acut, alte artrite.

Dozele variază de la 3-5 mg/kg/zi la 30 mg/kg/zi – în boala Kawasaki la debut¹³, chiar 60-100 mg/kg/zi în 4-6 prize¹⁴. La adult doza uzuală este de 500-1000 mg la 4-6 ore, cel mult 4000 mg/zi¹.

Acetilsalicilatul de lizină este o formă injectabilă de aspirină; administrat intramuscular sau intravenos, în cantitate corespunzătoare la 1 gram de acid acetilsalicilic (ex: un flacon de 0,9 g Aspisol eliberează 0,5 g acid acetilsalicilic), realizează repede o salicilemie ridicată și de durată. Este indicat pentru combaterea durerilor de intensitate mijlocie – mare, în bolile reumatice, cancer, traumatisme, postoperator, ca și pentru combaterea hiperpirexiei. Dozele recomandate la adult sunt de 0,5-1 g echivalent de acid acetilsalicilic, i.m. sau i.v., max. 2g/zi. Este bine suportat gastric și nu produce sângerări digestive², menținându-se precauțiile legate de celelalte efecte adverse.

Diflunisal

Este un analgezic derivat de acid salicilic cu durată lungă de acțiune. Are particularitatea că nu este metabolizat până la acid salicilic și că eliminarea este dependentă total de glucuronoconjugare. Doza analgetică uzuală la adult este de 500-750 mg/zi. Studii clinice au demonstrat ca 500 mg diflunisal sunt, după două ore, mai eficiente decât 650 mg aspirina, și au efect mai îndelungat¹. Nu este citată utilizarea lui în pediatrie.

Benorilatul, salicilatul de sodiu și salicilamida sunt salicilați fără indicație la copii.

Trisalicilatul de colină magneziu este un salicilat neacetilat cu durată lungă de acțiune, care generează mai puține tulburări gastrointestinale și trombocitare decât aspirina. Atinge un vârf plasmatic la 1-2 ore de la ingestie, are timp de înjumătățire plasmatică de 9-17 ore, și eliminare renală¹. Este disponibil și sub o formă de administrare lichidă și s-a folosit în ARJ la copii de până la 6 ani. Se poate doza în una sau două prize pe zi. Deși nu s-a semnalat nici un sindrom Reye asociat, este recomandabilă evitarea trisalicilatului în timpul afecțiunilor febrile la copii. Doza recomandată este de 25 mg/kg/priză de 2 ori pe zi, maxim 50 mg/kg/zi¹⁷. La adult se administrează 1-1,5 g/zi la 12 ore, maxim 4 g/zi.

Derivați de pirazonă

Metamizolul (dipyrone, algocalmin)

Derivații de pirazonă sunt larg folosiți ca analgezice. Metamizolul, derivatul aminofenazonei este cel mai utilizat datorită activității sale analgezice, antiinflamatoare și antipiretice. Activitatea lui analgezică este atribuită inhibiției biosintezei prostaglandinelor. Metamizolul este un precursor al medicamentului activ care suferă o biotransformare importantă și este hidrolizat până la stadiul de metaboliți biologici activi. Este excretat în urină. Este intens administrat atât oral cât și parenteral, totuși există puține studii comparative cu AINS sau paracetamol. Riscul de agranulocitoză, deși redus, a condus la retragerea lui de pe piața americană, unde riscurile toxice și avantajul terapeutic neconcludent au precumpănit.

Efecte adverse: derivații de pirazonă dau erupții cutanate de tip rash. Hemoliză în caz de deficit de G₆PD. S-au raportat epidermoliza toxică, dermatita exfoliativă și șoc anafilactic. Agranulocitoza este complicația cea mai de temut ce poate apare independent de doză și de durata tratamentului. Principalele manifestări sunt febra, angina ulcero-necrotică și sângerările. Evoluția este letală la 20 - 50% din cazuri.

Mecanismul este alergic, sângele conținând leucoglutinine specifice. Alergia este încrucișată pentru toți compușii pirazolici. Doze mari de pirazolone pot fi cauza de necroză tubulară renală.

Posologia metamizolului la copil: până la 3 ani 10-50mg oral de 1-4 ori/zi; 4-15 ani, 25-150 mg sau 300 mg rectal de 1-4 ori/zi; pentru dureri intense, colici: intramuscular 0,2 - 0,8g (0,2 - 1,6ml), după vârstă. La adult: un comprimat (500mg), un supozitor (1g) sau o fiolă (1g în 2ml), intramuscular sau intravenos lent, până la un maxim admis de 2g în 24 ore¹⁴.

Aminofenazona, prototipul structural și farmacologic al acestui grup de medicamente, este dovedită ca fiind cancerigenă, deoarece este capabilă să formeze compuși azotați – îndeosebi nitrozamina, substanța cancerigenă cunoscută². Propifenazona nu are efecte cancerigene.

Fenazona, aminofenazona (pyramidon)

Sunt analgezice și antipiretice moderate și slabe antiinflamatorii. Efectele adverse citate mai sus le-au scos din uzul pediatric.

Fenilbutazona, oxifenbutazona, kebutazona și clofezona

Au ca structură de bază acizi enolici derivați de pirazolidindionă, fiind utilizate ca antiinflamatoare pentru efectul lor predominant antiinflamator. Recunosc farmacologia și efectele adverse ale AINS, nefiind utilizate la copii.

Azapropazona este un compus în care heterociclul pirazolidindionic este condensat cu un inel benzotriazinic. Este mai slab antiinflamator și antipiretic ca fenilbutazona. Are proprietăți uricozurice.

Derivați de acid propionic

Această clasă de compuși include ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen și flurbiprofen. Primele două sunt utilizate și în terapia durerii pediatrice. Sunt un grup relativ omogen și sunt considerați a fi mai bine tolerați decât aspirina. Iritația gastrointestinală este cel mai frecvent efect advers, deși mai puțin sever decât în cazul aspirinei la doze echianalgetice. Toți acești agenți alterează funcțional trombocitele și prelungesc timpul de sângerare. Inhibiția COX este reversibilă.

Ibuprofenul

Este un derivat de acid fenilpropionic cu proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice, cu potența mai mare ca a aspirinei. Larg utilizat datorită reacțiilor adverse comparativ mai reduse și pentru faptul că în supradozare fenomenele toxice sunt mai reduse în comparație cu paracetamolul sau acidul acetilsalicilic. Ibuprofen este absorbit rapid după administrarea orală, cu un efect analgetic maxim în 1-2 ore. Este metabolizat în ficat și excretat în urină, mai ales ca izomer levogir. Excreția renală este completă la 24 ore după ultima doză. Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 2 ore. Este legat de albumine în proporție de 99%.

Efecte adverse: toleranța digestivă este mult mai bună decât a aspirinei sau indometacinului în doze echianalgetice. Meningita aseptică a fost observată mai ales la bolnavi cu lupus eritematos sistemic. Toxicitatea renală poate îmbrăca aspectul nefritei interstițiale, fiind totuși rar semnalată. Ocazional provoacă cefalee, amețeli, anxietate, creșterea

transaminazelor și a fosfatazei alcaline. S-au citat cazuri de depresie medulară (leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică), ambliopie toxică. Se consideră că siguranța terapeutică și eficacitatea la copil nu au fost încă stabilite⁴. Cu toate acestea, clinicile de pediatrie îl folosesc pentru dureri ușoare și moderate datorită tolerabilității superioare și a formei de administrare convenabile (lichidă), de exemplu în afecțiuni reumatismale (artrita reumatoidă juvenilă) sau ca analgezie profilactică preoperatorie, reducând astfel necesarul de opioide intra- și postoperator¹⁷.

Dozele la copil sunt: pentru dureri și febra (peste 8 ani) 10-15 mg/kg divizat în 2-4 prize; ca antireumatic (peste 6 ani) 10-20 mg/kg împărțit în 2-4 prize; în oncologia pediatrică 5-10 mg/kg de 3-4 ori pe zi⁹. Dozele la adult, pentru dureri moderate, variază între 200-400 mg la fiecare 4-6 ore sau după necesarul clinic, fără a depăși 3200 mg/zi¹.

Naproxenul

Este un analgezic cu durată lungă de acțiune putând fi administrat de 2 ori pe zi. Este absorbit rapid și complet, mai ales când este sub formă de sare de sodiu. Nivelul plasmatic maxim este atins în 13 ore este legat de proteine în proporție de 99%. Naproxenul și metaboliții săi sunt eliminați aproape integral prin urină.

Efecte adverse: tulburări gastrointestinale moderate, nefrita interstițială, insuficiență renală acută reversibilă, sindrom nefrotic, erupții cutanate alergice.

Indicațiile în terapia durerii țin de durerea de tip reumatismal, durerea posttraumatică și postoperatorie, stări inflamatorii în stomatologie, ORL, pneumologie, dismenoree.

Posologia la copil: 10-15 mg/kg/zi divizat în două prize; în oncologia pediatrică 5 mg/kg/zi p.o. la fiecare 8-12 ore⁹. La adult doza de atac este de 500 mg, urmată de administrarea de 250 mg la fiecare 6-8 ore¹. Eficacitatea clinică rezultată din studiile clinice arată un efect analgezic superior celui al aspirinei și o durată de acțiune mai mare.

Ketoprofenul

Are efecte antiinflamatorii și antipiretice marcate, dar efectul analgezic este slab. Inhibă atât COX cât și lipooxigenaza, respectiv formarea de prostaglandine și leucotriene.

Se absoarbe rapid și atinge nivelurile plasmatice active în 1-2 ore, și se elimină prin urină în 24 ore în proporție de 60%, celelalte 40% urmând circuitul enterohepatic.

Efectele adverse sunt de natura digestivă, mai estompate decât în cazul aspirinei.

Are indicații în diverse forme de reumatism articular și extraarticular, inclusiv accesul de gută.

Se administrează oral 150-300 mg/zi în 2-3 prize, la mese, sau i.m. 100-200 mg/zi. Administrarea la copiii sub 15 ani este nerecomandată.

Fenoprofenul, flurbiprofenul, acidul tiaprofenic sunt antiinflamatoare derivate structural din acidul propionic, fără interes pediatric, cu excepția fenoprofenului care a fost încercat în tratamentul artritei reumatoide juvenile ARJ ca medicament de linia I, 10 mg/kg¹⁵.

Acizi oxibutirici

Fenbufen

Acționează prin metaboliții săi activi, și are o dinamică relativ lentă. Efectele adverse se manifestă la nivel

tegumentar, de la rash-uri la sindrom Steven-Johnson..

Este utilizat în afecțiuni reumatismale, doza zilnică în artrita reumatoidă fiind de 600-900 mg. Este contraindicat la copiii sub 14 ani¹⁶.

Acizi acetici

Cățiva derivați ai acidului acetic din *subgrupele indolacetic, pirolacetic și fenilacetic* au calități analgezice remarcabile.

Indometacina

Este un derivat de acid indolacetic cu proprietăți antiinflamatoare și analgezic-antipiretice. Este absorbit la nivelul mucoasei gastrointestinale după ingestie, atingând niveluri plasmatice active în două ore; după administrarea intrarectală peak-ul plasmatic este mai rapid dar mai scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 4,5 ore. Indometacinul urmează circuitul enterohepatic, fiind transformat în metaboliți inactivi, care sunt eliminați prin urină (60%) și prin fecale (33%).

Efectele adverse se manifestă frecvent și sunt dependente de doză. Acuzele gastrointestinale (anorexie, greață, dureri abdominale) sunt parțial evitabile prin administrarea rectală. Sunt citate reacții adverse în sfera neuropsihică: cefalee frontală, depresie, comitalitate, sindrom extrapiramidal, amețeli, stare confuzională. Reacțiile alergice pot fi de tip anafilactoid. Inhibând COX inhibă prostaglandinele renale și poate conduce la insuficiența renală în unele situații clinice¹. Au fost semnalate cazuri izolate de hepatită, glomerulonefrita, reacții hematologice; mare prudență în administrarea la copii, bătrâni și gravide².

Interacționează medicamentos cu furosemidul, diminuându-i efectul natriuretic și antihipertensiv, ca și în cazul tiazidicelor.

Posologie și utilizare clinică: cea mai cunoscută utilizare în pediatrie este la nou-născuții cu persistență de canal arterial și fenomene de insuficiență cardiacă, unde administrarea de 2 mg/kg /zi, timp de 2 zile, favorizează uneori închiderea canalului. În sindromul Bartter, unde hiperplazia celulară juxtaglomerulară cu hiperaldosteronism secundar par a fi asociate unui exces de prostaglandine⁶, efectele indometacinei sunt de multe ori bune, dar tratamentul îndelungat este deseori greu suportat². Eliminarea indometacinei este întârziată la prematur, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire apropiindu-se de cele ale adultului către vârsta de un an., semnalându-se în acest interval oligurie, retenție hidrică și hiponatremie. S-a administrat în perfuzie continuă pentru durerea postoperatorie asociat opioidelor, cu excelente rezultate. Doza analgezică este de 1 mg/kg/doză de 3 ori pe zi, maxim 3 mg/kg/zi¹⁷. Doza uzuală la adult este 25-50 mg de 3 ori pe zi. Puterea analgezică a 50 mg indometacină echivalează cu 650 mg aspirină, iar efectele adverse mai severe nu recomandă acest medicament ca analgezic de rutină.

Sulindacul este un analog al indometacinei, cu 50% din potența antiinflamatoare și analgezică a acesteia. Are o dinamică lentă și este mai bine suportat decât indometacina. Este folosit ca antiinflamator în doza de 100 mg de 2 ori pe zi, maxim 400mg/zi. Folosirea la copii și femei însărcinate trebuie evitată².

Etodolacul este un derivat piranoindolacetic, antiinflamator și analgezic activ utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide și al osteoartritei și pentru analgezie postoperatorie, 400-800 mg/zi, la adult¹.

Ketorolacul

Ketorolacul este un agent analgezic nesteroidic disponibil pentru administrarea i.v., i.m., orală. Structural, este un derivat pirolizincarboxilic înrudit cu indometacină. Pe cale sistemică este eficace îndeosebi ca analgezic. Este metabolizat în ficat, iar o parte din medicament este excretat nemodificat prin urină. Administrat i.m. sau oral este rapid absorbit, atingând nivelul plasmatic maxim în 30-50 minute. Are un timp de înjumătățire de 5-6 ore indiferent de calea de administrare; se leagă de albumine peste 99%.

Efectele adverse la copii sunt mai bine studiate, fiind un medicament încercat în terapia durerii acute. Apariția de cazuri de insuficiență renală a impus revizuirea dozelor. S-au raportat hipersensibilitate la aspirina și la ketorolac, și crize de astm letale³, motiv pentru care utilizarea pediatrică este controversată. Poate provoca greață, sângerări gastro-intestinale, disfuncție plachetară și nefrita interstițială, toate acestea putând fi evitate printr-o administrare mai scurtă, nu mai mult de 4-5 zile.

Utilizarea în analgezia postoperatorie, ca alternativă a opioidelor, a fost încurajată de absența deprimării respirației și a riscului dezvoltării dependenței. Dozele i.m. și i. v. sunt 1 mg/kg (încărcare) apoi 0,5 mg/kg la 6 ore (12 ore în oncologie) i.v. sau s.c., maxim 2 mg/kg/zi; s-a folosit și cu sistemele de autoadministrare pacient-controlled analgesia PCA, cu rezultate bune^{17,3}. Pe cale orală, la copilul mare și adult, 10 mg/doză, 3-4 doze pe zi, max. 40 mg pe zi. Parenteral la adult: inițial 30-60 mg i.m., apoi 15-30 mg la 6 ore, maxim 150 mg prima zi și 120 mg următoarele zile¹.

Tolmetina

Acest medicament este derivat structural din indometacina, fiind un AINS mai activ decât aspirina și având o dinamică mai rapidă. La adult, la dozele de 1-2 g/zi în 3 prize (inflamații acute) și 600 mg/zi (întreținere), este mai bine suportată decât indometacina. Se folosește ca antireumatic². ARJ beneficiază de o schemă de tratament care începe cu 15 mg/kg/zi și crește cu 5 mg/kg până se obține efectul terapeutic; doza maximă este de 30 mg/kg/zi și nu se recomandă depășirea dozei de 1,8 g/zi¹⁵.

Diclofenacul

Este un derivat de acid fenilacetic pentru uz oral și parenteral. Este un antiinflamator deosebit de eficace și un analgezic și antipiretic potent.

Farmacocinetică și metabolism: se absoarbe repede și complet din tubul digestiv, dar disponibilitatea sistemică este de numai 52 %, restul fiind metabolizat la primul pasaj hepatic. Concentrația plasmatică maximă se obține la 1-4 ore după administrarea orală și o oră după administrarea rectală. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99,7%. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1-2 ore, medicamentul fiind mai remanent în lichidul sinovial. Este metabolizat în mare parte prin hidroxilare și glucuronconjugare. Metaboliții se elimină 2/3 prin urină și 1/3 prin bilă².

Efectele adverse sunt cel mai adesea gastrointestinale (până la un sfert din adulții tratați). Au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide, rash-uri și edeme. Poate agrava o disfuncție hepatică, impunând supraveghere clinică și a transaminazelor. Interacționează cu digoxina și cu preparatele cu litiu, crescându-le riscul toxic; asocierea diclofenacului cu aspirina îi scade acestuia concentrația plasmatică^{1,2}.

Indicații, eficiența clinică și posologie; diclofenacul se administrează în boli reumatismale, în stări inflamatorii

dureroase postoperatorii, posttraumatice, după extracții dentare. Este disponibil pentru uzul clinic sub formă de tablete, tablete retard, soluție injectabilă i.m. Pentru copiii de peste un an doza analgezică este de 0,25 -3 mg/kg/zi¹; farmacopeea germană îl contraindică sub 6 ani¹⁶; dozele antireumatice la copil (ARJ) sunt între 1-3 mg/kg/zi¹⁵. La adulți, doza per os este 50 mg la 6-8 ore. Injectabil se administrează până la 75 mg/doză i.m. la fiecare 12 ore timp de cel mult o săptămână¹. Studiile clinice au evidențiat ca diclofenacul are o putere analgezică comparabilă cu a indometacinei și superioară aspirinei. Forma parenterală ar fi eficientă în colica renală¹.

Alclofenacul, nabumetona și lonazolacul sunt derivați de acid acetic cu acțiune predominant antiinflamatoare și indicații în diferite afecțiuni reumatice ale adultului. Administrarea la copilul sub 14 ani este contraindicată de producători.

Acizi antranilici (fenamati)

În acest grup sunt incluși, printre alte medicamente, **meclofenamatul, acidul mefenamic, floctafenina și glafenina**. Din punct de vedere farmacologic fenamati sunt inhibitori de COX. Deși inhibă sinteza prostaglandinelor și antagonizează efectele acestora asupra miometrului, ele nu sunt mai active decât alte AINS. Insuficiența evaluare a efectului analgezic și reacțiile adverse, incluzând diareea alergică și tulburări la nivelul SNC, au limitat utilizarea lor clinică¹. Au profilul general al AINS și au formal indicații în dureri acute și cronice, îndeosebi reumatismale, cefalee, dureri dentare, menstruale. Sunt contraindicate la copilul mai mic de 14 ani¹⁶.

Oxicami

Din punct de vedere farmacologic au aceleași caracteristici cu celelalte AINS. Clinic ei au demonstrat proprietăți antireumatice, antiinflamatoare și analgezice. Oxicamii sunt diferiți structural de alte clase AINS și au timpi de înjumătățire plasmatică prelungiți, putând menține titruri plasmatică suficiente prin administrare unică zilnică.

Piroxicamul este absorbit complet după administrare orală. Atinge niveluri plasmatică active după 2-3 ore, respectiv 5-6 ore (după administrarea rectală). Semivita plasmatică variază între 36-45 ore. Este mai mult de 99% legat de albumine; există o reciclare enterohepatică a piroxicamului.

Efectele adverse sunt de obicei reacții gastrointestinale, incluzând ulceratii, perforatii și sângerări, edeme, cefalee, depresie medulară. Potențiază efectul anticoagulant al dicumarinilor.

Ca analgezic, piroxicamul a fost utilizat prin comparație cu aspirina în durerea postoperatorie, din fracturi, dentară, remarcându-se instalarea lentă și durată mare a efectului analgezic. Este în uz și o formă injectabilă pentru durerea mai intensă din traumatologie și chirurgie.

Posologia la copil este, în ARJ, 0,5 mg/kg/zi odată³. La adult doza unică zilnică este de 20 mg. Dozele analgezice și antiinflamatorii sunt la fel; uneori o primă doză de 30-40 mg poate îmbunătăți răspunsul analgezic.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sunshine A, Olson ZO** - Nonnarcotic analgesics, în Textbook of Pain, 3rd edition, ed. By Patrick D. Wall și Ronald Meltzack, Churchill Livingstone 1994.

2. **Stroescu V** - Bazele farmacologice ale practicii medicale - ed. Medicala 1999.
3. **McKenzie IM, Gaukroger Ph B, Ragg Ph G, Brown (Kester) TCK** - Manual of Acute Pain Management in Children, Churchill Livingstone 1997.
4. **Goodman & Gilman** - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition - McGraw & Hill Co. 1996.
5. **Granry JC, Rod B, Monrigal JP, Merckx J, Berniere J, Jean N, Boccard E** - The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery - în Paediatric Anaesthesia 7/1997.
6. **Rod B, Monrigal JP, Lepoitevin L, Granry JC, Cavellat M** - Traitement de la douleur postoperative chez l'enfant en salle de reveil - în Cah d'Anesth, tom 37, 7/1989.
7. **Stroescu V** - Farmacologie - ed ALL 1997.
8. **Popescu O** - De la simptom la sindrom în patologia pediatrică - ed Medicala 1980.
9. **World Health Organisation Library** - Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children, Geneva 1998
10. **Reynolds JEF** (ed) 1989 Martindale: The extra farmacopoeia, 29th ed. Analgesic and antiinflammatory agents. Pharmaceutical Press, London.
11. **Flower RJ, Moncada S, Vane JR** - Analgesic-antipyretics and the anti-inflammatory agents: drugs employed in the treatment of gout - în Gilman AG si col. The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan, New York.
12. **Hoigne RV, Szczeklic A** - Allergic and pseudoallergic reactions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - în Borda IT, Koff RS (eds) NSAIDs: A profile of adverse effects. Hunley and Belfus, Philadelphia and Mosby - Yearbook, Saint Louis 1992
13. **Iordachescu FI coord.** - Pediatrie ed. National 1998
14. ***Agenda Medicală 1997 ed. Medicala
15. **Ciofu E, Ciofu C** - Esențialul în pediatrie, ed. medicală Amaltea 1997
16. ***Rote Liste 1996 - ed. Cantor
17. **Hoch C.S., Berde Ch. B, Anand KJS** - Pediatric pain management, în Gregory, G. - Pediatric Anesthesia, Churchill Livingstone 1994.