

# IV. FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

## Secțiunea

---

### 1. ANTIASMTATICE

#### 1.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

##### 1.1.1. Baze fiziopatologice

###### 1.1.1.1. Astmul bronșic. Elemente definitorii.

Este o boală inflamatorie a căilor respiratorii, cu caracter cronic, care se manifestă clinic, periodic, în crize de dispnee expiratorie, cu senzație de sufocare.

Componentele majore fiziopatogenice ale crizei de astm bronșic:

- bronhospasm;
- hipersecreție bronșică vâscoasă, aderentă, obstructivă;
- inflamație și edem al mucoasei.

Aceste trei componente concură la obstrucția paroxistică a căilor respiratorii, ce declanșează criza de astm. Manifestările clinice ale obstrucției cronice sau de criză sunt: tusea, wheezing (șuierătură), bradipnee, torace blocat în inspirație.

Mecanismul patogenetic primar în astmul bronșic este reprezentat de: hiperreactivitatea căilor respiratorii și musculaturii netede bronșice, cu reacție bronhospastică puternică, la stimuli obișnuiți (alergeni, infecțioși, iritanți, fum, frig, efort etc.).

Frecvența bolii este semnificativă (5% din populația globului).

###### 1.1.1.2. Tipuri de astm bronșic, din punct de vedere etiopatogenic

Sunt:

- astm extrinsec, alergic (crize declanșate de reacții alergice în majoritatea cazurilor de tip I anafilactic imediat, cu eliberare de histamină și alte autacoide);
- astm intrinsec (de tip: infecțios, iritativ, de efort, etc.);
- astm mixt, intrinsec și extrinsec (alergic și infecțios, iritativ);
- sindrom astmatic medicamentos (ex. la AINS, prin blocarea biosintezei de  $PGE_2$  bronhodilatatoare).

*Astmul extrinsec alergic* poate fi:

- *atopic* (cu antecedente alergice personale sau/și heredocolaterale), cu Ig E crescute și reacții alergice de tip I anafilactic imediat cu eliberare de histamină și alți mediatori (serotonină, leucotriene, prostaglandine) din mastocite și bazofile;
- *neatopic* cu Ig anormale, ce formează complexe Ag – Ac precipitante pe membrana celulelor țintă bronșice, cu eliberare de mediatori chimici bronhoconstrictori; se caracterizează printr-un fond bronhospastic permanent, pe care evoluează crize astmatice paroxistice; este declanșat în majoritatea cazurilor de alergeni profesionali (*astm alergic profesional*) și cedează la ieșirea din mediul profesional (concedii, schimbarea locului de muncă).

➤ **Astmul extrinsec alergic atopic:**

- reprezintă 40 % din cazuri;
- mai frecvent la copii și tineri (sub 45 de ani);
- Ig E crescute în sânge; eozinofilie (peste 600/mm<sup>3</sup>);
- antecedente de atopie (eczemă, rinită alergică, etc.);
- alergeni posibili: praf, polen, păr de animale, pene, microorganisme și acarieni (Dermatophagoides pteronissinus, Aspergillus fumigatus);
- răspuns bun la bronhodilatatoare și la hiposensibilizare specifică;
- prognostic bun.

➤ **Astmul intrinsec:**

- mai frecvent peste 40 de ani;
- adesea de cauză infecțioasă, la care se adaugă factori favorizanți (stres, efort, frig, etc); spută cu neutrofile și agenți bacterieni;
- tendință la agravare progresivă; evoluție spre emfizem pulmonar și cord pulmonar cronic;
- răspuns mai bun la corticosteroizi.

➤ **Astmul intolerant la acid acetilsalicilic (sau alte AINS):**

- este o formă de astm alergic neatopic;
- criza este declanșată cu o latență de aprox. 30 minute după administrarea medicamentului;
- manifestări clinice alergice însoțitoare ale crizei de astm: rinoree, edem labial, eritem la nivelul capului.

### 1.1.1.3. Forme de astm bronșic, în funcție de severitate

Clasificarea astmului bronșic în funcție de severitate are utilitate pentru terapia în trepte a astmului bronșic (*Ghidurile de diagnostic și tratament al astmului, Bethesda, 1997*).

*Diagnosticul de severitate are în vedere simptomele și semnele clinice, precum și funcția pulmonară investigată paraclinic. Funcția pulmonară (explorată spirometric și gazometric) este evaluată pe baza următorilor parametrii ventilatorii și gazometrici:*

- PEF (peak expiratory flow) = DEV (debit expirator de vârf); normal > 450 l/min;
- VEMS (volum expirator maxim pe secundă).

#### 1.1.1.3.1. Formele de astm cronic, în funcție de severitate (*Ghidurile Bethesda, 1997*):

- astm intermitent;
- astm persistent ușor;
- astm persistent moderat;
- astm persistent sever.

➤ **Astmul intermitent:**

- crize scurte (câteva ore), < 2/săptămână;
- crize nocturne < 2/lună;
- între crize: asimptomatic și VEMS normal;
- VEMS sau PEF > 80% (din valoarea predictibilă);
- variabilitate circadiană a PEF < 20% (normal < 10%).

➤ **Astmul persistent ușor:**

- crize > 2/săptămână (nu zilnice);

- crizele pot afecta activitatea;
- crize nocturne > 2/lună;
- VEMS sau PEF > 80%;
- variabilitate circadiană a PEF este de 20 – 30% .

➤ **Astmul persistent moderat:**

- crize de durată (câteva zile) > 2/săptămână;
- crizele afectează activitatea;
- crize nocturne > 1/săptămână;
- simptomatic (simptome zilnice);
- VEMS sau PEF 60 – 80%;
- variabilitatea PEF >30%;
- necesită zilnic beta-2 adrenergice, cu durată scurtă.

➤ **Astmul persistent sever:**

- crize inclusiv nocturne, frecvente;
- activitate fizică limitată;
- simptomatic (simptome permanente);
- VEMS sau PEF <60%;
- variabilitatea PEF >30%.

### 1.1.1.3.2. Formele crizelor de astm bronșic, în funcție de severitate (Ghidurile Bethesda, 1997):

- crize ușoare;
- crize moderate;
- crize severe;
- iminență de insuficiență respiratorie.

**Criza ușoară:**

- dispnee, apnee la efort;
- zgomote respiratorii: wheezing (șuierat) moderat în expirație (în jumătatea terminală);
- frecvența respiratorie crescută;
- stare psihică: posibilă agitație;
- PEF >80%.

**Criza moderată:**

- dispnee, apnee în timpul vorbirii;
- zgomote respiratorii: raluri în expirație;
- frecvența respiratorie crescută;
- utilizarea mușchilor accesorii (supraclaviculari și suprasternali) în inspirație;
- stare mentală: agitație;
- PEF 50 – 80%.

**Criza severă:**

- dispnee (bradipnee), apnee în repaus;
- zgomote respiratorii: raluri în respirație (inspirație și expirație);
- utilizarea frecventă a mușchilor accesorii (supraclaviculari și suprasternali) în inspirație;
- vorbire sacadată (nivelul: cuvinte);
- stare mentală: agitație;
- PEF <50%.

➤ **Iminența de insuficiență respiratorie:**

- dispnee (bradipnee), apnee în repaus;
- dispariția ralurilor, tăcere respiratorie;
- frecvența respiratorie >30/minut
- utilizarea mușchilor accesorii în inspirație și mișcări toracoabdominale paradoxale;
- dificultate majoră în vorbire: mut;
- stare mentală: confuzie, obnubilare, comă.

➤ **Starea de rău astmatic (Status asthmaticus)** este o criză severă de dispnee, cu durată prelungită (minim 24 h), refractară la bronhodilatatoare, cu cianoză și evoluție spre comă hipercapnică (prin exces de CO<sub>2</sub> în sânge). Reprezintă o urgență medicală.

### 1.1.1.4. Mecanisme și mediatori implicați în fiziopatogenia astmului bronșic

**Elementele structurale ale arborelui traheobronșic implicate în astmul bronșic:**

- mușchii netezi bronșici;
- glandele bronșice;
- mucoasa bronșică.

**Reglarea funcțională:**

- control vegetativ;
- control umoral.

a) *Controlul vegetativ:*

- PS → bronhoconstricție și hipersecreția glandelor bronșice (activarea receptorilor colinergici muscarinici M<sub>3</sub>, cu creșterea concentrației de Ca<sup>2+</sup> intracitoplasmatic, disponibil pentru mecanismul contractil muscular și hipersecretor); reflexul vagal pornește de la terminațiile nervoase aferente din mucoasa traheobronșică;
- S → bronhodilatație (β<sub>2</sub>), hiposecreție bronșică (α<sub>1</sub>), creșterea rezistenței capilare (α<sub>1</sub>) și scăderea permeabilității capilare (activarea de către ADR circulantă a receptorilor adrenergici beta-2, aflați preponderent în plămâni; creșterea concentrației de AMPc și scăderea Ca<sup>2+</sup>);

Mențiuni: Mușchii netezi bronșici sunt lipsiți de inervație simpatică; în plămâni, proporția de receptori adrenergici beta-2 / beta-1 = 71 / 29 (Engel 1982, cit. Dobrescu D. 1989); receptorii adrenergici pulmonari sunt activați de către adrenalina circulantă. La nou-născuți, sugari și copii mici, receptorii beta-2 se află în cantitate mai mică, astfel că efectele bronhodilatatoare ale beta-2 adrenomimeticelelor sunt mai reduse.

b) *Controlul umoral*, prin autacoide, eicosanoide și mediatori diverși:

- histamina (eliberată din granulele mastocitelor pulmonare, în reacțiile imunoalergice de tip I, anafilactic) → bronhoconstricție, hipersecreție de mucus, creșterea permeabilității capilare și edem al mucoasei (H<sub>1</sub>);
- TXA<sub>2</sub> (tromboxanul A<sub>2</sub>) → bronhoconstricție intensă (de 500 ori mai intens decât histamina);
- PGF<sub>2α</sub> (prostaglandina F<sub>2</sub> alfa) → bronhoconstricție, vasoconstricție;
- PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>) → bronhodilatație, vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare;

- SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis = substanța lent reactivă a anafilaxiei; biosintetizată în leucocite) = LTC<sub>4</sub> + LTD<sub>4</sub> + LTE<sub>4</sub> → bronhoconstricție,, hipersecreție de mucus, creșterea permeabilității capilare, reacții anafilactice;
- ECF-A (factor chemotactic eozinofilic al anafilaxiei);
- PAF (factor de agregare plachetară; derivat din fosfolipide prin acțiunea fosfolipazei A2, produs de macrofage și plachete); este mediator al inflamației și astmului → bronhoconstricție intensă, vasodilatație pulmonară, creșterea permeabilității vasculare;
- substanța P (eliberată din terminațiile senzitive vagale) → bronhoconstricție și congestie locală;
- VIP (peptid intestinal vasoactiv) → bronhodilatație.

#### **Dezechilibrele semnalate în astmul bronșic:**

- deficit de receptori beta-2 adrenergici;
- deficit de eliberare a ADR, ca răspuns la hipoxie, în condiții de efort și în criza astmatică;
- predominența controlului PS;
- dezechilibru al mesagerilor secunzi nucleotizi ciclici AMPc / GMPc, în favoarea GMPc;
- sensibilitatea bronhiilor la acetilcolină și histamină, crescută (de cca 10 ori);
- dezechilibru între PGE<sub>2</sub> (bronhodilatatoare) și PGF<sub>2α</sub> (bronhoconstrictoare).

### **1.1.2. Baze farmacologice**

#### **1.1.2.1. Definiție**

Antiastmaticile sunt medicamente care reduc intensitatea și frecvența crizelor de astm bronșic.

#### **1.1.2.2. Clasificare**

##### **Clasificare, funcție de mecanismele fiziopatogenice ameliorate:**

##### **a) BRONHODILATATOARE**

- Adrenomimetice (adrenalina, efedrina, izoprenalina, izoetarina, orciprenalina, terbutalina, fenoterol, salbutamol, pirbuterol, reproterol, carbuterol, bambuterol, salmeterol, clenbuterol, formoterol);
- Parasimpatolitice (atropina, ipratropium, oxitropium, tiotropium);
- Musculotrope (teofilina, aminofilina);
- Antileucotriene (montelukast, zafirlukast, pranlukast, zileuton).

##### **b) INHIBITOARE ALE DEGRANULARII MASTOCITELOR**

(acid cromoglicic, nedocromil, ketotifen);

##### **c) ANTIINFLAMATOARE**

- Corticosteroizi (beclometazon dipropionat, budesonidum, flunisolidum, fluticason, mometason, triamcinolon, hidrocortizon hemisuccinat, prednison, prednisolon, metilprednisolon).
- Antiinflamatoare nesteroidiene: fenspirid.

#### **1.1.2.3. Farmacoterapie**

**Măsurile nefarmacologice**, obligatorii în astmul bronșic cronic, constau în îndepărtarea stimulilor declanșatori:

- specifici: alergeni (inclusiv medicamentele haptene);

- nespecifici: fumat, praf, gaze, vapori, frig, efort, stres.

**Farmacoterapia** are ca scop reducerea crizelor de astm bronșic și se constituie ca:

- farmacoterapie de fond (între crize), cu rol profilactic, de control pe termen lung al crizelor;
- farmacoterapia crizei, simptomatică, cu rol de ameliorare rapidă a simptomatologiei crizei și prevenire a complicațiilor.

**Tratamentul de fond** al astmului bronșic cronic urmărește:

- profilaxia de durată;
- profilaxia imediată, atunci când se poate anticipa posibilitatea unei crize (înainte de efort, stres, expunere la alergen etc.).

Tratamentul de fond (medicația zilnică) vizează reducerea frecvenței și intensității crizelor, precum și a dozelor de bronhodilatator, în criză.

Schemele farmacoterapeutice în trepte ale astmului bronșic se adresează formelor clinice ale astmului bronșic cronic și crizelor, clasificate după gravitate (conform Ghidurilor de diagnostic și tratament al astmului bronșic, Bethesda, Md.: Pub. No 97 – 4051 și 97 – 4053, 1997).

### **1.1.2.3.1. Farmacoterapia în trepte a astmului bronșic cronic**

#### **Treapta 1<sup>a</sup>: Astm bronșic intermitent ușor**

- Tratament de fond (zilnic): Nu este necesar.
- Tratament simptomatic (la nevoie)
- bronhodilatator cu durată scurtă: beta-2 adrenergic inhalator.

#### **Treapta a 2<sup>a</sup>: Astm bronșic persistent ușor**

- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecție*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mici: 0,2–0,5 mg);
    - cromonă inhibitoare a degranulării;
  - *De alternativă*
    - teofilină retard sau antileucotriene
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta-2 adrenergic inhalator.

#### **Treapta a 3<sup>a</sup>: Astm bronșic persistent moderat**

- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecție*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze moderate: 0,8–1 mg);
  - *De alternativă*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mici – moderate) + bronhodilatator cu durată lungă (beta-2 adrenomimetic inhalator sau teofilină retard sau beta-2 adrenomimetic p.o.).
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta-2 adrenergic inhalator.

#### **Treapta a 4<sup>a</sup>: Astm bronșic persistent sever**

- Tratament de fond (zilnic)
  - *De elecție*
    - antiinflamator corticosteroid inhalator (doze mari: 1,6–2 mg) + bronhodilatator cu durată lungă (beta-2 adrenergic inhalator sau teofilină retard sau beta-2 adrenergic p.o.).

- *De alternativă*
  - antiinflamator corticosteroid p.o. (max. 60 mg/zi; la copii sub 5 ani: 0,25–2 mg/ kg/ zi).
- Tratament simptomatic (la nevoie)
  - bronhodilatator cu durată scurtă: beta-2 adrenergic inhalator.

### 1.1.2.3.2. Farmacoterapia crizei de astm bronșic, în funcție de gravitate

Obiectivele majore ale terapiei crizelor:

- corectarea hipoxiei, prin oxigenoterapie;
- ameliorarea obstrucției căilor aeriene, prin farmacoterapie (bronhodilatatoare sau/și antiinflamatoare).

#### Farmacoterapia crizei:

- *De elecție*
  - Bronhodilatatoare beta-2 adrenergice inhalatoare, cu durată scurtă de acțiune (2 pufuri, repetate la 15 minute și apoi la 4 ore, timp de 24 – 48 ore, până la stabilizare);
  - Antiinflamatoare corticosteroizi sistemici (i.v.) până la încetarea crizelor:
    - hidrocortizon hemisuccinat i.v. (50 – 100 mg, maxim 500 mg), repetat la 4 – 6 ore sau în perfuzie;
    - metilprednisolon succinat de sodiu 0,5 – 1 mg/kg la 6 ore.

Corticoterapia i.v. se asociază din prima zi cu corticoterapie p.o.: prednison, prednisolon sau metilprednisolon (40 – 60 mg/zi în 1-2 prize); corticoterapia p.o. se menține după încetarea corticoterapiei i.v., în aceeași doză timp de 3 zile și apoi este redusă treptat.

- *De alternativă*
  - Bronhodilatatoare anticolinergice: ipratropiu inhalator (2 – 4 doze la 4 – 6 ore)
  - Bronhodilatatoare musculotrope: aminofilină p.o. (400 mg o dată) sau i.v. lent (240 mg lent în aprox. 15 minute; maxim 1000 mg/zi).

Alegerea farmacoterapiei se face în funcție de severitatea crizei.

#### Farmacoterapia crizei ușoare:

- beta-2 adrenergic inhalator cu durată scurtă.

#### Farmacoterapia crizei moderate:

- beta-2 adrenergic inhalator cu durată scurtă (doze mari)
- corticosteroizi sistemici (i.v.)

#### Farmacoterapia crizei severe și stării de rău astmatic:

- corticosteroizi sistemici (i.v.)

*Atenție!* Corticosteroizii inhalatori sunt inactivi în criza de astm bronșic.

#### Tratamentul asociat farmacoterapiei antiastmatice, în criza severă și starea de rău astmatic:

- oxigenoterapie intermitentă (corectarea hipoxiei);
- carbonat acid de sodiu (4,2%) sau THAM (corectarea acidozei metabolice datorate hiper-capniei);
- hidratare, cu glucoză 5% și ser fiziologic asociate în volume 2:1 (pentru fluidificarea secreției hipervâscoase și ușurarea eliminării);
- antibiotice: ampicilină + gentamicină, co-trimoxazol, doxiciclină (pentru tratamentul etiotrop al infecției, în caz de spută purulentă);
- intubare și ventilație mecanică asistată.

**Oxigenoterapia** se face pe sondă endonazală, cu oxigen umidificat, 6 l/minut, intermitent, cu întreruperi de 15 – 30 minute, până la SaO<sub>2</sub> (saturația în oxigen a sângelui arterial) peste 90% și PaO<sub>2</sub> (presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial) peste 80 mmHg.

**Monitorizare:** parametrii respiratori.

### 1.1.2.3.3. **Imunoterapia: Hiposensibilizarea**

#### **Metode:**

- **Hiposensibilizarea specifică:** cu produse ce conțin alergenul specific (evidențiat prin teste cutanate și de provocare bronșică); de ex. cu extracte de polen, de Dermatophagoides pteronissinus, etc.
- **Hiposensibilizarea nespecifică:** cu histaglobină (histamină legată de  $\gamma$ -globuline), ce stimulează producerea de globuline fixatoare de histamină).
- **Vaccinoterapie:**
  - autovaccin (preparat din flora secreției bronșice);
  - vaccin polimicrobian.

**Hiposensibilizarea specifică** este condiționată de identificarea alergenului declanșator specific.

#### **Indicații:**

- astm extrinsec atopic, cu alergenul declanșator specific identificat, la tineri încă neexpuși corticoterapiei pe termen lung;
- astm extrinsec atopic, declanșat de alergeni specifici și refractar la farmacoterapia antiastmatică bronhodilatatoare sau antiinflamatoare.

**CI:** - astm cu plurisensibilizare;

- astm neatopic;
- astm infecțios;
- astm persistent sever.

**Atenție!** Imunoterapia prezintă riscul declanșării bronhoconstricției la astmatici. Precauție: administrările se fac în cabinet medical dotat pentru terapia de urgență, în cazul declanșării unei crize astmatice.

#### **Farmacografie în hiposensibilizarea specifică, s.c.:**

- doze mici de alergen specific, crescute progresiv (lent, zilnic, în timp de 3 – 4 luni sau rapid, de mai multe ori pe zi, în timp de 3 – 4 zile), până la o doză-limită;
- doza-limită repetată anual, câțiva ani, până la stabilizare.

### 1.1.2.4. Farmacografie

#### **Căile de administrare utilizate în astmul bronșic:**

- inhalatorie, în profilaxia și terapia crizei;
- sublingual, în profilaxia imediată și terapia crizei;
- per os, în profilaxia de durată;
- injectabil (s.c., i.v., i.m.) în terapia crizei;

#### 1.1.2.4.1. **Calea inhalatorie**

Este o cale de administrare curentă, atât în profilaxia (de durată sau imediată) cât și în terapia crizei.



**Avantajele căii inhalatorii:**

- dozele pe cale inhalatorie reprezintă cca 10 – 20% din cele sistemice, fiind mai bine tolerate;
- conferă bronhoselectivitate, cu eficacitate pronunțată;
- efectele sistemice sunt reduse, comparativ cu celelalte căi (p.o., injectabil).

**Farmacocinetica aerosolilor:**

- în procent scăzut (cca 12%) pătrund în căile respiratorii profunde (în cazul unui mod optim de administrare);
- în procent mare (cca 80%) sunt înghițiți și continuă fazele biofarmaceutică și farmacocinetică specifice căii per os;
- concentrațiile plasmatică de substanță activă (realizate în urma absorbției atât pe cale respiratorie cât și digestivă) sunt mici (de cca 10 – 15 ori mai mici față de calea per os); în consecință, efectele secundare sistemice sunt reduse;
- epurarea substanței active are loc prin biotransformare hepatică sau/și eliminare renală.

**Formele de administrare inhalatorie** sunt: aerosoli sau pulbere.

Aerosolii au biodisponibilitate mai mare decât pulberea.

Pulberea are dezavantajul că poate provoca tuse, în unele cazuri.

Sistemele dozatoare asigură un dozaj exact la o administrare (un “puf”).

**Sisteme dozatoare:**

- flacoane presurizate dozatoare (sistem MDI – “metered dose inhaler”), cu dispozitiv cu valvă sau cu dispozitiv de expansiune a aerosolilor (“spacer”), pentru aerosoli micronizați ( $\Phi$  optim = 2 – 8  $\mu$ m);
- dispozitive cu pulbere fină eliberată din capsule;
- aparate de nebulizare (aerosolizare) umedă, ultrasonice sau pneumatice, ce conțin substanța activă în soluție sau suspensie, din care se prepară extemporaneu aerosolii; actualmente sunt înlocuite de sistemul MDI cu “spacer”.

Utilizarea flacoanelor presurizate dozatoare cu valvă necesită sincronizarea între inspirația profundă și emiterea unui “puf”.

Dispozitivele cu pulbere și cele cu nebulizare umedă sunt recomandate la pacienții care sunt inapți să execute corect modul de administrare a pufurilor din dozatoarele presurizate (copii mici, vârstnici).

**Modul de administrare corectă a aerosolilor** (pentru ușurarea tranzitului aerosolilor în căile respiratorii profunde: bronșiile terminale și respiratorii): se expiră complet; se inspiră lent; la mijlocul inspirației se descarcă un “puf” de aerosoli și se continuă inspirația; la sfârșitul inspirului se oprește respirația 5 – 10 sec.; apoi se expiră lent, pe nas.

**1.1.2.4.2. Căile sistemice**

**Calea per os** este utilă în profilaxia de lungă durată (tratament de fond) a astmului bronșic cronic. Este de elecție în cazurile în care calea inhalatorie nu este abordabilă (copii sub 2 – 3 ani; obstrucții masive).

Comprimatele retard sunt indicate pentru profilaxia crizelor nocturne.

Dezavantajele căii p.o.: efect mai slab, cu latență mai lungă; efectul maxim la cca 1 – 2 ore; efecte secundare mai frecvente.

**Calea injectabilă (s.c. sau i.v.)** este utilă în crize severe.

Dezavantajele căii injectabile: efecte secundare frecvente, unele severe.

### 1.1.2.5. Farmacoepidemiologie

#### Sunt contraindicate la astmatici, medicamente:

- cu potențial alergizant (peniciline, cefalosporine, sulfamide, pirazolone ca metamizolul, acid acetilsalicilic);
- ce potențiază insuficiența respiratorie (morfinomimetice, barbiturice);
- ce favorizează bronhospasmul (beta-adrenolitice neselective ca propranololul, parasimpaticomimetice ca pilocarpina și neostigmina, AINS inhibitoare COX neselective ca AAS).

*Atenție!* Mucoliticele (acetilcisteina) pot provoca bronhospasm și pot obstrua căile respiratorii, la astmatici.

## 1.2. BRONHODILATATOARE ADRENOMIMETICE

**Structura chimică:** derivați de beta-feniletilamine

### 1.2.1. Clasificare

#### 1.2.1.1 Clasificare, funcție de vechime și selectivitate:

- Generația I-a: Adrenomimetice alfa și beta (adrenalina, efedrina);
- Generația a II-a: Adrenomimetice beta-1 și beta-2 (izoprenalina, izoetarina, orciprenalina);
- Generația a III-a: Adrenomimetice selective beta-2 (terbutalina, fenoterol, salbutamol, bambuterol, clenbuterol, formoterol, carbuterol, pirbuterol, reproterol, salmeterol).

*Atenție!* Selectivitatea se reduce la doze mari.

- **Generația I-a** poate produce ca RA de tip alfa-1, HTA; este depășită;
- **Generația a II-a** are RA de tip beta-1, stimulare cardiacă și centrale; utilizarea este nejustificată;
- **Generația a III-a** are exclusiv RA de tip beta-2; reprezintă medicație modernă a astmului bronșic.

#### 1.2.1.2. Clasificare, funcție de grupările de pe benzen, poziția lor și lipofiliile:

- Derivați fenilici (fără -OH fenolici): efedrina;
- Catecolamine (ortodifenoli): adrenalina, izoprenalina, izoetarina;
- Rezorcinolamine (metadifenoli): orciprenalină, terbutalină, fenoterol, reproterol;
- Saligenine (-OH și -CH<sub>2</sub>-OH, în orto): salbutamol, carbuterol, pirbuterol, salmeterol;
- Derivați ortodiclorfenilici: clenbuterol.

*Structuri lipofile:* derivați fenilici și diclorfenilici.

*Structuri hidrofile:* catecolamine, rezorcinolamine și saligenine.

#### 1.2.1.3. Clasificare, funcție de durata efectului aerosolilor, debutul și indicația terapeutică

- Durață scurtă** (1 – 3 h), debut rapid (1 – 3 min.) și indicație exclusiv în terapia crizei: ADR (1 – 3 h), izoprenalina (1/2 – 2 h), izoetarina (1 – 3 h);

- b) **Durată medie** (3 – 8 h), debut rapid (1 – 5 min.) și indicație de elecție în terapia crizei și în profilaxia imediată:
- durată sub medie (3 – 5 h): orciprenalina (3 – 4 h), salbutamol = albuterol (3 – 5 h);
  - durată medie (3 – 6 h): terbutalina (4 – 6 h), clenbuterol (3 – 6 h), reproterol (3 – 6 h), pirbuterol (4 – 6 h);
  - durată peste medie (4 – 8 h): fenoterol (5 – 8 h), bitolterol (6 – 8 h);
- c) **Durată lungă** ( $\geq 12$  h), debut tardiv (10 – 20 min.) și indicație exclusiv în profilaxia de lungă durată a crizei: salmeterol (cca 12 h), formoterol (cca 12 h), bambuterol (peste 12 h).

## 1.2.2. Farmacocinetică

### Relații farmacocinetică – farmacografie, în subgrupele chimice:

- *Catecolaminele (ortodifenoli)* au biodisponibilitate insuficientă p.o., fiind inactice p.o. datorită profilului farmacocinetic caracteristic:
  - coeficientul de absorbție (f) nesemnificativ (consecință a caracterului înalt hidrofil și polar);
  - efectul intens al primului pasaj intestinal (sulfatare) și hepatic (biotransformare pe două căi enzimatice: COMT și MAO).

Catecolaminele sunt administrate pe cale inhalatorie (ADR, izoetarina, izoprenalina) și alte căi: s.l. (izoprenalina) și s.c. (ADR). Durata efectului este scurtă datorită biotransformării rapide, catalizată de COMT (catecolortometiltransferază → metilarea unui hidroxil fenolic în poziția orto) și anume: inhalator (1–3 h), sublingual (1–2 h) și s.c. (cca 1 h).

Izoetarina nu este biotransformată și de MAO, datorită grupării etil grefată în poziția alfa (lângă amină) și care împiedică intervenția enzimei.

- *Rezorcinolaminele (metadifenoli)*, comparativ cu catecolaminele (ortodifenoli), au biodisponibilitate bună p.o., putând fi administrate p.o. Explicația constă în biotransformarea hepatică numai pe o cale enzimatică (MAO). Biotransformarea pe calea COMT este inoperantă datorită situării celor două grupări hidroxil fenolice în poziția meta (3 și 5).

Durata efectului rezorcinolaminelor este în general medie (în administrare inhalatorie: 3-8 h).

- *Saligeninele* (-OH și  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  în orto), ca și rezorcinolaminele, nu pot fi biotransformate de COMT. În consecință, pot fi administrate p.o., iar durata efectului este în general medie.

Durata este lungă la salmeterol (în aerosoli: 12 h), probabil datorită lipofiliei ridicate (de 10.000 ori mai înaltă față de salbutamol), care face posibilă persistența în membrana celulară în vecinătatea receptorului membranal. Durata lungă de acțiune a salmeterolului îi conferă un loc important în profilaxia de lungă durată a astmului bronșic.

- *Feniletilaminele* au ca reprezentant efedrina. Efedrina are o biodisponibilitate înaltă p.o., fiind administrată în mod obișnuit pe această cale (pentru profilaxia de lungă durată a crizei), deoarece:
  - coeficientul de absorbție (f) este mare (absența hidroxililor fenolici conferă o lipofilie crescută);
  - efectul primului pasaj hepatic este redus (efedrina, neavând hidroxilii fenolici, nu oferă substrat pentru COMT și prin gruparea metil grefată pe catena laterală în poziția alfa față de amină, împiedică activitatea enzimatică a MAO).

Biotransformarea redusă face ca durata efectului să fie medie (p.o. 3 – 5 h, iar i.m. cca 2 h).

Difuzează ușor prin bariera hematoencefalică (fiind lipofilă) și are efect stimulant SNC, pronunțat. De aceea nu este recomandată în criza de astm.

### 1.2.3 Mecanism de acțiune

Constă în:

- stimularea receptorilor beta-2, cu creșterea concentrației de AMPc în bronhiole și bronhodilatație (adrenomimeticele din toate generațiile);
- stimularea receptorilor beta – 2, cu creșterea concentrației de AMP<sub>c</sub> în mastocite și inhibarea eliberării de histamină;
- stimularea receptorilor alfa-1, cu creșterea concentrației de Ca<sup>2+</sup> intracitoplasmatic și vasoconstricție, urmată de decongestionarea mucoasei traheo-bronșice (adrenomimeticele din generația I-a).

### 1.2.4. Farmacodinamie

**Acțiuni farmacodinamice**, utile în astmul bronșic:

- bronhodilatație predominantă pe bronhiile mici (beta-2);
- ameliorarea clearance-ului mucociliar;
- inhibarea degranulării mastocitelor pulmonare (provocată de reacția antigen - anticorp), cu împiedicarea eliberării de mediatori proinflamatori (beta-2).
- hiposecreție bronșică (alfa – 1);
- reducerea edemului mucoasei, prin vasoconstricție și creșterea rezistenței capilare (alfa – 1).

Adrenomimeticele neselective alfa și beta (ADR) sunt mai eficiente la sugar și copilul mic, deoarece:

- receptorii beta – 2 sunt slab reprezentați, comparativ cu adultul;
- obstrucția este provocată predominant prin hipersecreție și edem (mai puțin prin bronho-spasm).

### 1.2.5. Farmacotoxicologie și Farmacoepidemiologie

**RA:**

- Tahifilaxie, cu scăderea nr. de receptori beta-2 și a duratei efectului (reglare "down"); este anulată de tratamentul cu corticosteroizi;
- Efecte paradoxale (cu bronhoconstricție intensă și stare de rău astmatic), la abuz de aerosoli;
- Efecte secundare de tip alfa-1 (vasoconstricție, HTA) și beta-1 (stimulare cardiacă cu tahicardie, palpitații, criză de angină pectorală, hiperexcitabilitate și stimulare centrală cu agitație, tremor, insomnie), în cazul adrenomimeticelelor neselective (generația I-a și a II-a).
- Efecte secundare de tip beta – 2:
  - vasodilatație cu cefalee; la nivelul mucoasei bronșice pot favoriza edemul mucoasei, reducând efectul antiastmatic; provoacă hTA la supradozare;
  - glicogenoliză în mușchii striati cu hiperglicemie și hiperlactacidemie; antagonism cu hipoglicemiantele, în cazul adrenomimeticelelor selective (generația a III – a).

Efectele secundare sistemice sunt mai frecvente după administrare sistemică (p.o. și inj.). Ele pot să apară și la administrarea abuzivă locală pe cale inhalatorie (tahicardie, palpitații, tremorul membrelor).

Supradozarea poate antrena efecte secundare sistemice mai intense: tahicardie, modificări tensionale (HTA sau hTA); tremor, agitație, transpirație.

**R.A. locale:** posibile dezechilibre ventilație – perfuzie cu scăderea oxigenării sângelui arterial.

**C.I.:** criză severă de astm și stare de rău astmatic.

**Precauții:** cardiopatie ischemică, hipertiroidism (adrenomimeticele neselective beta-2), diabet, sarcină (adrenomimeticele selective beta – 2).

## 1.2.6. Farmacoterapie și Farmacografie

### Indicațiile beta – adrenomimeticelor:

- În profilaxia imediată și terapia crizelor ușoare și moderate de astm bronșic, de elecție sunt beta-2 adrenomimeticile cu durată scurtă și medie, administrate pe cale inhalatorie.
- În tratamentul de fond (profilaxia de lungă durată) al astmului persistent moderat și sever, un beta-2 adrenomimetic cu durată lungă (salmeterol, formoterol, bambuterol) pe cale inhalatorie, în asociere cu un corticosteroid inhalator, poate reduce doza necesară de corticosteroid.

Beta-adrenomimeticile bronhodilatatoare, singure, sunt ineficace în astmul sever, în care edemul mucoasei reprezintă elementul principal de obstrucție bronșică.

### Farmacografie pe căi sistemice:

*Calea per os* este de alternativă în tratamentul de fond, pentru cazurile în care calea inhalatorie nu este abordabilă (copii sub 2 – 3 ani, obstrucții avansate).

Comprimetele retard sunt preferabile pentru profilaxia crizelor nocturne frecvente.

*Avantajul căii p.o.* pentru beta-adrenomimeticile: calea p.o. nu favorizează instalarea tahifilaxiei.

*Dezavantajele căii p.o.* pentru beta-adrenomimeticile:

- eficacitatea este mai mică față de beta-adrenomimeticile cu durată lungă administrate inhalator;
- selectivitatea beta-2 este diminuată, la dozele mai mari administrate p.o.

Catecolaminele (ADR, izoprenalina, izoetarina) nu sunt eficiente per os, datorită efectului foarte înalt al primului pasaj intestinal și hepatic.

*Calea injectabilă* (s.c. sau i.m.) este utilizată rar, în crize intense.

**Farmacografia pe cale inhalatorie:** aerosolii presurizați se administrează 1 – 2 (maxim 4) pufuri o dată în criză, repetat la nevoie de 2 – 4 ori/zi; în criză maxim 12 pufuri/zi, în 6 prize; în tratamentul de lungă durată, maxim 3 pufuri/zi.

Dozele de pulbere sunt similare dozelor de aerosoli presurizați.

În nebulizarea umedă, dozele sunt mai mari (de cca 25 – 30 ori) decât în cazul aerosolilor presurizați. De ex.: dozele de salbutamol sunt de 0,10 mg/1 puf și 2,5 mg/1 doză în nebulizarea umedă.

Dozele diferă în funcție de compus și de calea de administrare (tabelul IV.1).

### Interacțiuni:

- Beta-adrenoliticele neselective scad efectul antiastmatic al beta-adrenomimeticelor (antagonism competitiv).

(A se vedea Bazele farmacologice la Secțiunea III: Adrenomimeticile).

TABEL nr. IV.1

## Posologia antiastmaticeilor beta - adrenominimetic

Nr. crt.	I Beta - adrenominimetic cu durată scurtă și medie	INHALATOR		SUBLINGUAL	PER OS	INJECTABIL
		AEROSOLI	PULBERE			
1	ADR (Epinefrina)	1 puf (0,16 mg)	-	-	inactivată	s.c., 0,2-0,3 mg repetat la 20 min., max. 2-3 doze
2	Clenbuterol	-	-	-	0,01-0,02 mg la 8-12 h; copii sub 12ani: 0,0008- 0,0015 mg/kg/zi	-
3	Fenoterol	1 puf (0,1-0,2 mg) x 2, repetat la 5 min., apoi la 6-8 h; max. 8 pufuri/zi	-	-	2,5-5mg la 8 h	0,5 mg/10 ml, i.v. perfuzie 0,5-3 μg (micrograme)/min.
4	Izoprenalina	1 puf (0,1 mg) repetat la 2-3 min., apoi la 6-8 h	-	10 mg x 2, repetat la 3 h; max. 6/zi	inactivată	-
5	Orciprenalina	1 puf (0,75 mg) x 2, repetat la 5 sau 30 min., apoi la 6-8 h; max. 12 pufuri/zi	-	-	-	-
6	Salbutamol (Albuterol)	1 puf (0,1-0,2 mg) x 2, la 4-6 h	0,2 mg x 2, la 4-6 h	-	2-4-8 mg la 6-8 h	s.c., i.m., 5 mg la 4 h; i.v. lent 2,5 mg o dată și perfuzie 5-20 μg (micrograme)/min.
7	Pirbuterol	1 puf (0,2 mg) x 2, la 4-6 h	-	-	-	-
8	Terbutalina	1 puf (0,25-0,5 mg) x 2 la 4-6 h; max. 4 pufuri/zi (6 mg/zi); copii sub 12 ani, max. 4 mg/zi	0,5 mg o dată	-	2,5-5 mg la 6-8-12 h; copii sub 12 ani, 0,075 mg/kg la 8 h	s.c., i.m., 2,5-5 mg repetat la 30 min., apoi la 6-8 h; i.v., 4-8 μg (micrograme)/kg, lent în 5-10 min; 0,1-0,2 μg (micrograme)/kg/min, dublându-se debitul la fiecare 10 min.; copii peste 2 ani: s.c., i.m., 5- 10 μg (micrograme)/kg, max. 3 mg

TABEL nr. IV.1 (continuare)

## Posologia antiastmaticeilor beta - adrenomimetice

Nr. crt.	II. Beta-adrenomimetice cu durată lungă	INHALATOR		SUBLINGUAL	PER OS	INJECTABIL
		AEROSOLI	PULBERE			
1	Bambuterol	-	-	-	10-20 mg x 1-2/zi	-
2	Efedrina	-	-	-	50 mg la 8-12 h	s.c., i.m. (rar), 10-50 mg o dată, copii sub 12 ani p.o. sau s.c., 7,5-30 mg de 3 ori/zi
3	Formoterol	1 puf (4,5-9 µg) x 1-2/zi, max.0.018 mg/l, max.0.036 mg/zi	-	-	-	-
4	Salmeterol	1 puf (0,025 mg) x 2, la 12 h; max. 0,1 mg/zi în astm moderat; 0,2 mg/zi în astm sever	0,05 mg x 2 la 12 h	-	-	-

### 1.3. BRONHODILATATOARE PARASIMPATOLITICE

**Reprezentanți:** atropina, ipratropium, oxitropium, tiotropium.

**Mecanism de acțiune:**

- blocarea receptorilor muscarinici M<sub>3</sub>, cu scăderea tonusului vagal.

**Acțiuni farmacodinamice:**

- bronhodilație, de intensitate moderată, predominant asupra bronhiilor mari;  
- hiposecreție bronșică, vâscoasă, ce poate produce blocarea bronhiilor, mai ales la copii;  
excepție: PSliticele moderne de tip ipratropium.

**Indicații:** în astmul bronșic cu componentă vagală reflexă importantă.

(A se vedea Bazele farmacologice la: Secțiunea III: *Parasimpatolitice*)

#### ATROPINA

**Fdin., Fter. și Fgraf.:**

- bronhodilație mai slabă decât adrenomimeticele;  
- efect redus în criza de astm;  
- indicată rar (eficacitate modestă și efecte secundare cu spectru larg, frecvente);  
- posologie: i.v. 0,5 mg/o dată.

#### IPRATROPIUM

Str. chim.: compus cuaternar de amoniu, derivat de la atropină; bromură.

**Fcin.** (cale inhalatorie):

- Bd. sistemică, după inhalație, este foarte mică (cca 7%); Cp max. este atinsă rapid (câteva minute);  
- Cp redusă, justifică absența efectelor secundare sistemice (la dozele terapeutice);  
- Nu difuzează prin bariera hematoencefalică (datorită structurii de derivat cuaternar de amoniu, puternic ionizat la pH-ul sanguin și tisular);  
- Epurare hepatică, renală și digestivă (cantitatea înghițită); cantitatea eliminată renal reprezintă un procent nesemnificativ din doza administrată inhalator (aprox. 3%);  
- T<sub>1/2</sub> este scurt (cca 2 h).

**Fdin.:**

- În administrare inhalatorie:
  - bronhodilație moderată, cu debut după 15 min., maxim la cca 90 min., durată relativ medie (3-4 h) și ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare: VEMS crescut cu peste 15%;
  - nu crește vâscozitatea secreției bronșice.
- În administrare intranasală, inhibă hipersecreția apoasă a glandelor locale.

**Ftox. și Fepid.:**

Efectele secundare anticolinergice antimuscarinice sistemice sunt nesemnificative la dozele terapeutice uzuale.

R.A. (la doze mari): uscăciunea gurii, tulburări de hipomotilitate gastrointestinală, retenție urinară, midriază, tulburări de acomodare vizuală, tahicardie, palpitații.

**Precauții:** glaucom cu unghi îngust, constipație, retenție urinară, adenom de prostată, alăptare.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații:

- profilaxia și tratamentul bronhospasmului din bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO), în care este predominantă componenta reflexă vagală de origine iritativă;  
- preferențial în bronșita cronică obstructivă, cu hipersecreție de mucus (slab influențată de beta-2 adrenomimetice) și în emfizemul pulmonar;



- de alternativă în astmul bronșic refractar la beta-2 adrenomimetice sau la pacienții cărora acestea le sunt contraindicate;
- în rinite, pentru reducerea rinoreei;
- de elecție în bronhospasmul declanșat de beta-adrenoliticele neselective (tip propranolol). Variabilitatea răspunsului terapeutic la diferiți pacienți astmatici reflectă probabil variabilitatea interindividuală a tonusului PS și a componentei reflexe PS.

Asocieri antiastmatice indicate: ipratropium + beta-2 adrenomimetic cu durată scurtă și medie de acțiune (ex.: salbutamol sau fenoterol). Avantaje:

- efect bronhodilatator sinergic potențat și extins (pe bronhiile mari și respectiv mici), util în special în crizele din astmul cronic sever;
- efectele secundare adrenergice și tahifilaxia adrenergică reduse (datorită dozelor terapeutice mici asociate).

#### Posologie:

- Inhalator
  - aerosoli presurizați, 1 puf (0,020 mg) x 2, repetat de 3 – 4 ori/zi; max. 12 pufuri/zi;
  - soluție pentru nebulizare, 2 ml = 40 pic. (0,5 mg) de 3 – 4 ori/zi.
- Nazal, aerosoli, 1 pulverizare (0,042 mg)/nară x 2, de 2 – 4 ori/zi.

## TIOTROPIUM

**Sin.:** tiotropinum

**Str. chim.:** derivat de amoniu cuaternar; bromură; hidrosolubilitate redusă.

**Fcin.** (cale inhalatorie):

- Bd. sistemică, după inhalatie, este mai mare (19,5%), comparativ cu ipratropiu (7%); Cp max. este atinsă rapid (cca 5 min.);
- Se leagă de proteinele plasmatică în procent important (72%);
- Nu difuzează semnificativ prin bariera hematoencefalică (fiind derivat cuaternar de amoniu);
- Epurare hepatică, renală și digestivă (cantitatea înghițită);
- Biotransformare la metaboliți inactivi,
  - faza I-a, hidroliza neenzimatică a esterului la alcool (N-metilscopină) și acid (acid dietinilglicolic) și oxidare de SOMH dependent de citocromul P450;
  - faza a II-a, conjugare cu glutation.
- Eliminarea este în majoritate în formă nebiotransformată, pe cale urinară (14%) și restul prin fecale (cantitatea mare înghițită și neabsorbită digestiv, datorită ionizării masive, ca bază tare și hidrosolubilității reduse);
- CINETICĂ de ordinul 1, lineară; starea de echilibru este atinsă după 1 – 3 săptămâni (la inhalare cronică, o dată pe zi)
- T<sub>1/2</sub> foarte lung (5 – 6 zile) imprimă o durată lungă de acțiune și permite administrarea o dată pe zi;
- Cp și T<sub>1/2</sub> cresc la vârstnici și în insuficiența renală și necesită ajustarea dozelor, funcție de clearance-ul creatininei.

**Fdin.:**

- afinitate și potență relativ similare pentru toate subtipurile de receptori muscarinici M<sub>1</sub> – M<sub>5</sub>; selectivitate mai mare pentru subtipul M<sub>3</sub>, cu o disociere mai lentă (comparativ cu subtipul M<sub>2</sub>);
- bronhodilatație de lungă durată (peste 24 h) cu ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare; efectul bronhodilatator maxim se instalează în a treia zi (după administrare inhalatorie o dată pe zi, zilnic).

**Ftox. și Fepid.:**

Efecte secundare antimuscarinice sistemice (la doze mari): uscăciunea gurii, constipație, retenție urinară, tahicardie.

**Precauții:** glaucom cu unghi îngust, hipertrofie de prostată; alăptare.

**C.I.:** copii sub 18 ani (lipsește studiile).

**Fter. și Fgraf.:**

**Indicații:**

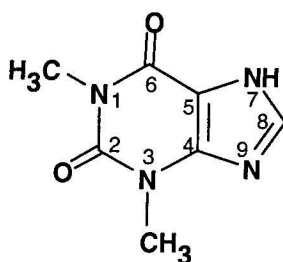
- tratamentul de fond al bronhospasmului asociat bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO).

**Posologie:** capsule cu pulbere de inhalat, 1 doză (0,0225 mg bromură de tiotropium monohidrat) o dată/zi (administrare cu dispozitivul Handi Haler).

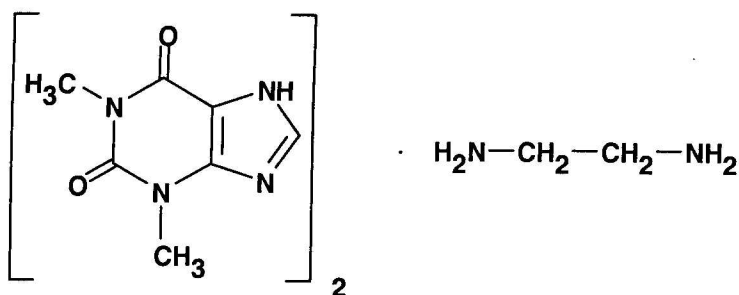
## 1.4. BRONHODILATATOARE MUSCULOTROPE

Tip: **metilxantine** (teofilina și aminofilina = teofilinetilendiamina).

Derivați de metilxantină



*Teofilina*



*Aminofilina (teofilin etilendiamina)*

Fig. IV.1. Structurile chimice ale antiastmaticului bronhodilatator musculotrop teofilina și derivatului său aminofilina

### Mecanism de acțiune:

- *musculotrop* (la nivelul fibrei musculare): *inhibă fosfodiesteraza* (enzimă ce catalizează degradarea AMPc) și crește concentrația de AMPc (la doze mari de teofilină); inhibiția este relativ neselectivă asupra subtipurilor enzimatice;
- *antagonist al adenozeinei (ADO)*, mediatorul sistemului purinergic, *blocând receptorii P1-A1* și crescând concentrația de AMPc (la doze mici de teofilină).

### Relație structură chimică – mecanisme:

Potența pentru ambele mecanisme (a și b) diminuează pentru metilxantinele naturale, în ordinea: teofilină (1,3-dimetilxantină) > cafeină (1,3,7-trimetilxantină) > teobromină (3,7-dimetilxantină).

**Transmisia purinergică:**

Activarea receptorilor P1-A1 de către adenzină inhibă adenilatciclaza, cu diminuarea concentrației de AMPc.

*Adenzina* are acțiune:

- sedativ-hipnotică; anxiolitică, antipsihotică; anticonvulsivantă;
- vasodilatatoare cerebrală, coronardilatatoare; deprimantă cardiacă;
- bronhoconstrictoare; modulate a secreției gastrice;
- antidiuretică;
- potențează eliberarea de mediatorii ai inflamației și alergiei, din mastocite, indusă imunologic;
- efect proinflamator (activarea receptorilor purinergici A-2B).

**TEOFILINA ȘI AMINOFILINA****Str. chim. și propr. fiz.-chim.:**

*Teofilina* (1,3-dimetilxantina) este un alcaloid xantic, cu:

- hidrosolubilitate mică (0,5 %);
- absorbție intestinală incompletă.

Teofilina în formă microcristalină anhidră are hidrosolubilitate crescută și absorbție p.o. completă.

*Aminofilina* (teofilin-etilendiamina, cu 86 % teofilină) este un derivat hidrosolubil (solubilitate în apă 20 %), ce asigură:

- absorbție completă din intestin;
- prepararea de sol. apoase inj.

Teofilina are efect iritant tisular. În consecință este contraindicată pe cale respiratorie și injectabil extravascular (s.c., i.m.).

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă și completă (pentru teofilina microcristalină și aminofilină); alimintele reduc viteza de absorbție p.o. a teofilinei;
- concentrația plasmatică (Cp) maximă este atinsă în cca 2 ore (după absorbția p.o., pe nemâncate);
- concentrația plasmatică în starea de echilibru (C<sub>ss</sub>) este atinsă după 30 minute, de la administrarea i.v.
- legare de proteinele plasmatică în procent mediu (cca 60%);
- difuziune prin bariera hematoencefalică, placentă și în laptele matern;
- biotransformare hepatică în procent ridicat, catalizată de un sistem enzimatic cu capacitate limitată;
- eliminare renală, majoritar ca metaboliți.

T<sub>1/2</sub> mediu: cca 6 ore (3-9 h).

T<sub>1/2</sub> la adulți: 8-9 h; T<sub>1/2</sub> la copii mici: 3-4 h.

*T<sub>1/2</sub> este crescut în următoarele situații:*

- insuficiență hepatică (30 - 60 h);
- insuficiență cardiacă (cca 12 h);
- vârstnici;
- prematuri (cca 30 h - 15 zile).

*T<sub>1/2</sub> este scăzut la 1/2, la fumători* (cca 3 h), datorită inducției enzimatice.

*Biotransformarea* la nivelul SOMH dependent de cit. P450 are loc pe două căi:

- N - demetilare dependentă de CYP1A2;
- 8 - hidroxilare dependentă de CYP3A3 și CYP2E1.

Capacitatea acestui sistem enzimatic este limitată, permițând saturarea la doze relativ mari, cu limitarea epurării hepatice și efecte de supradozare.

Asocierea teofilinei cu substanțe inductoare (fenobarbital, fenitoină, rifampicină, fum de țigară) sau inhibitoare (cimetidină, macrolide ca eritromicina, clindamicină și chinolone ca ciprofloxacina) ale aceluiași izoforme de cit. P450 poate genera interacțiuni cu efecte clinice, respectiv de subdozare sau supradozare a teofilinei.

Izoforma enzimatică CYP 3A4 este implicată în metabolizarea aprox. a 50% din medicamentele cunoscute. De aceea, biotransformarea catalizată de această izoformă antrenează numeroase interacțiuni.

Epurarea hepatică prezintă o pronunțată variabilitate interindividuală.

Epurarea este redusă la nou-născuți și mai mult la prematuri.

*Cinetica epurării hepatice* este de ordinul unu (lineară), viteza de epurare crescând direct proporțional cu doza, la dozele terapeutice medii. La doze mai mari, datorită saturării sistemului enzimatic, cinetica devine de ordinul zero (nelineară), având viteză constantă, independentă de doză și, în acest stadiu, o mică creștere a dozei antrenează un salt disproporționat de mare al Cp, posibil în zona Cp cu potențial ridicat farmacotoxicologic.

Consecința acestei cinetici de saturație este marja redusă de siguranță clinică a teofilinei.

#### **Parametrii farmacocinetici:**

- Zona de Cp terapeutice cu probabilitate maximă de eficacitate și siguranță este extrem de îngustă: 10 – 15 mg/l. Indicele de securitate IT este mic.
- Volumul de distribuție este:  $V_d = 0,5 \text{ l/kg}$ .
- Clearance-ul plasmatic este:  $Cl_p = 0,045 \text{ l/min/70 kg}$ .

Acești parametri farmacocinetici sunt utili în cazul monitorizării pe criteriul farmacocinetic, pentru calculul dozelor de atac (Da) și de menținere (Dm).

$$Da = V_d \times C_{ss} ; Dm = Cl_p \times C_{ss}$$

#### **Fdin.:**

##### **a) Efectul antiastmatic**

Efectul antiastmatic al teofilinei este rezultatul a trei tipuri de acțiuni fiziopatogenice:

- acțiune bronhodilatatoare;
- acțiune antiinflamatoare;
- acțiune imunomodulatoare a reacțiilor induse de alergeni.

Acțiunile antiinflamatoare și imunomodulatoare anti alergice au o importanță deosebită în eficacitatea clinică antiastmatică a teofilinei (Page C.P., 1999).

Teofilina, la doze mici per os (200 mg la 12 h), doze ce realizează concentrații serice sub zona terapeutică (de 55,5–111,0  $\mu\text{mol/l}$ ) și anume  $C_{max} = 49,3 \mu\text{mol/l}$  și  $C_{ss} = 36,6 \mu\text{mol/l}$ , concentrații neasociate cu RA inacceptabile, are efect antiinflamator în astmul alergic atopic, demonstrat în studiu dublu orb, cu control placebo, atenuând răspunsul inflamator al mucoasei bronșice, după inhalarea alergenului, la astmatici atopici (Sullivan P. și colab., 1994).

##### *Mecanismele acțiunii bronhodilatatoare:*

- antagonizarea acțiunii bronhoconstrictoare provocată de adenozină la astmatici;
- inhibarea fosfodiesterazelor de tip III și IV.

##### *Mecanismele acțiunilor antiinflamatoare și imunomodulatoare:*

- antagonizarea acțiunii adenozei, de stimulare a sintezei și eliberării mediatorilor inflamației din mastocite și bazofile, precum și de favorizare a reacțiilor imunoalergice (antagonism potent pe receptorii purinergici A-2B);
- inhibarea fosfodiesterazei de tip IV.

Efectul antiastmatic al teofilinei rezidă din următoarele acțiuni:

- acțiune bronhodilatatoare moderată, crescută în alcaloză și scăzută în acidoză;
- stimularea clearance-ului mucociliar;
- ameliorarea funcției pulmonare, inclusiv funcția pulmonară nocturnă scăzută la astmatici;
- creșterea ventilației în hipoxie;
- inhibarea degranulării bazofilelor și mastocitelor și eliberării mediatorilor bronhoconstrictori și inflamatori, provocate de adenozină (efect antipurinergic A-2B);

- inhibarea eliberării leucotrienei  $LTB_4$  din macrofage;
- scăderea numărului neutrofililor și limfocitelor T activate, din mucoasa bronșică;
- inhibarea migrației eozinofililor activate de alergen, în astmul alergic;
- scăderea presiunii arteriale pulmonare (PAP), acțiune utilă în hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) din cordul pulmonar cronic (CPC);
- creșterea performanței mușchilor respiratori: creșterea contractilității diafragmului.

Efectul stimulant SNC al teofilinei poate interveni favorabil în astmul bronșic cu exacerbări nocturne frecvente, prin:

- reducerea somnului profund, somn care este însoțit de creșterea tonusului PS ce favorizează crizele nocturne de bronhospasm;
- stimularea centrului respirator bulbar, cu creșterea reactivității acestuia la dioxidul de carbon și mărirea minut volumului respirator.

#### **b) Alte acțiuni:**

- stimulare SNC; stimularea centrului respirator bulbar;
- vasoconstricție cerebrală;
- stimulare cardiacă; tahicardie; creșterea necesarului de oxigen miocardic;
- stimularea secreției gastrice;
- acțiune diuretică;
- vasodilatație cu hTA, coronarodilatație, dilatarea arterelor pulmonare (la doze mari, prin inhibarea fosfodiesterazei).

#### **Ftox.:**

*IT mic. RA sunt frecvente la  $C_p > 20 \text{ mg/l}$  și grave la  $C_p > 30 \text{ mg/l}$ .*

#### **RA** de tip efecte secundare:

- digestive, de iritație și hipersecreție gastrică (per os: grețuri, vărsături, epigastralgii, anorexie);
- cardio-vasculare (tahiaritmii, hTA);
- centrale, de stimulare (hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie).

*La administrare i.v. rapidă:* hTA intensă, aritmii, convulsii, deces subit.

Copiii au o sensibilitate crescută.

#### **Fepid.:**

*CI: epilepsie; infarct de miocard; tahiaritmii.*

*Precauții*, cu reducerea dozelor, la:

- hipertiroidie;
- cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- angor pectoris instabil;
- ulcer gastroduodenal;
- insuficiență hepatică;
- peste 50 de ani (clearance-ul teofilinei scăzut) și nou-născuți.

#### **Fter.:**

În pofida eficacității certe susținută de complexitatea mecanismelor de acțiune, utilizarea în terapeutică a preparatelor de teofilină ca antiastmatice este actualmente limitată, datorită maniabilității posologice dificile, determinată de indicele de siguranță redus (zona posologică terapeutică îngustată de cinetica de epurare nelineară la doze mari), precum și de variabilitatea interindividuală și intraindividuală largă a timpului de înjumătățire plasmatic, inclusiv variabilitate circadiană.

Studii controlate moderne au demonstrat eficacitatea reală a teofilinei, comparativ cu alte antiastmatice, cu precădere în profilaxie.

Studiile clinice moderne, extinse, care au revelat eficacitatea netă a dozelor orale mici de teofilină în astmul bronșic alergic atopic (Sullivan P. și colab., 1994), repun în valoare acest

antiastmatic vechi, cu un foarte convenabil raport beneficiu/cost, reevaluându-i favorabil raportul beneficiu/risc.

**Indicații:**

- Astmul bronșic, în tratament de fond (p.o.) și în criză (i.v.), ca medicație de alternativă, în următoarele situații:
  - patologie asociată ce contraindică beta – adrenomimeticele;
  - beta – adrenomimeticele devenite ineficiente (tahifilaxie etc);
  - cazuri refractare la beta – adrenomimetice și corticosteroizi;
  - pacienți la care calea inhalatorie nu este abordabilă;
  - crize nocturne repetate (profilaxie cu preparate retard de teofilină, administrate seara la culcare);
- BPOC (bronșită cronică și emfizem pulmonar), pentru profilaxia și terapia bronhospasmului;
- Bronșita astmatiformă.

*Monitorizare pe criteriul farmacocinetic pe baza dozării Cp (la pacienți cu risc).*

**Fgraf.:**

*Căi și mod de administrare:*

- per os, *pe mâncate*;
- inj., *exclusiv i.v.*; excluse căile respiratorie și inj. intratisular (efect iritant tisular);
- preparate p.o. retard, 1/zi, înainte de culcare (crizele de astm sunt frecvente noaptea, când tonusul parasimpatic și conc. de PGF<sub>2α</sub> sunt crescute);
- *la fumători, doze mai mari sau mai frecvente.*

*Concentrațiile serice:*

- terapeutice: mici 5–10 mg/l, medii 10–15 mg/l, mari 15–20 mg/l (max. 20 mg/l);
- toxice: peste 25 mg/l.

*Posologie:*

Atenție! La copii, necesarul de teofilină este mai mare ca la adult și în consecință, dozele sunt ceva mai mari la copii.

- În profilaxia de lungă durată a astmului bronșic persistent ușor și moderat (în asociere cu un corticosteroid în doză mică – moderată), per os, la adult 300 – 600 mg, în prize la fiecare 8 h (preparatele obișnuite) sau la 12 – 24 h (preparatele retard), din care o priză seară la culcare. Dozele p.o. sunt crescute progresiv: inițial 100 mg o dată la 8 h, crescând progresiv la câte 3 zile (până la max. 600 mg/zi).

Per os, la copil, 10–20 mg/kg/zi, în 3 prize: inițial 10 mg/kg/zi, crescând progresiv la fiecare 3 zile.

- În terapia crizei moderate sau severe și în starea de rău astmatic, la adult, p.o. o doză mare (400 mg o dată) și respectiv i.v. lent sau în perfuzie (240–480 mg lent în aprox. 15 min.; max. 1000 mg/zi).

*Dozele de atac (Da) și de menținere (Dm), pe cale i.v. sunt:*

- La adult
  - Da = 5–7 mg teofilină/kg sau 6–8 mg aminofilină/kg, i.v. lent (în aprox. 15 min.) sau în perfuzie (în 30 min.), continuând cu
  - Dm = 0,2–0,6 mg/kg/h (în perfuzie), și 0,7 mg/kg/h la fumători;
- La copil (peste 1 an),
  - Da = 6 mg/kg, continuând cu
  - Dm = 0,85 mg/kg/h (la 1 – 9 ani) și 0,7 mg/kg/h (la peste 9 ani)
- În insuficiența epurării, la adult,
  - Da = 4–5 mg/kg, continuând cu
  - Dm = 0,2 mg/kg/h.

**Interacțiuni:***Sinergism:*

- cu alopurinol (inhibă metabolizarea și diminuează clearance-ul hepatic al teofilinei);
- cu probenecid (diminuează clearance-ul renal al teofilinei);
- cu simpatomimetice (aritmii grave).

**CI:** asocierea cu antiastmatice adrenomimetice beta – neselective (beta – 1 și beta – 2).

**Incompatibilități în soluție:**

- Atenție la pH-ul soluției asociate; sol inj. de teofilină are pH = 8,2 - 9,2 și la pH < 8 apar cristale de teofilină.

**Influențarea testelor de laborator:**

- în ser și urină, crește acidul uric, nesemnificativ clinic

Atenție! Poate favoriza formarea de calculi (urați) și poate induce crizele de gută la persoanele cu risc.

## 1.5. ANTILEUCOTRIENE

**Clasificare, funcție de mecanism:**

- Antagoniști selectivi, cu afinitate înaltă și competitivi ai receptorilor Cys-LT, (receptori pentru cisteinil-leucotriene): montelukast, zafirlukast, pranlukast;
- Inhibitori selectivi ai 5-lipoxigenazei (= inhibitori ai enzimei de biosinteză a LT din acidul arahidonic): zileuton.

**Mecanism de acțiune (fig. IV.2):**

Efectele sunt rezultatul diminuării acțiunilor SRS-A (= substanța lent reactivă a anafilaxiei), care conține trei cisteinil-leucotriene (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), fie prin inhibarea biosintezei, fie prin blocarea competitivă a receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>.

Afinitatea și potența celor trei cisteinil-leucotriene (Cys-LT) față de receptorul lor comun Cys - LT<sub>1</sub> sunt diferite: LTC<sub>4</sub> și LTD<sub>4</sub> sunt agoniști mai potenți, comparativ cu LTE<sub>4</sub>.

*Implicațiile fiziopatologice ale Cys-LT în astmul bronșic* (rezultate din activarea receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>):

- bronhoconstricție;
- hipersecreție bronșică de mucus;
- creșterea permeabilității capilare;
- creșterea infiltratului eozinofilelor și bazofilelor în căile aeriene.

Acțiunea bronhoconstrictoare a Cys-LT este intensă: LTD<sub>4</sub> este bronhoconstrictor de aprox. 1000 ori mai potent față de histamină (la scară molară).

Antileucotrienele (atât antagoniștii selectivi ai receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>, cât și inhibitorii selectivi ai 5-lipoxigenazei), reduc toate aceste efecte ale Cys-LT, efecte care rezultă din activarea de către Cys-LT, a receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>.

Alte efecte suplimentare au antileucotrienele inhibitoare ale 5-lipoxigenazei, datorită mecanismului lor indirect de acțiune, care are o sferă mai largă de manifestare, comparativ cu mecanismul direct și exclusiv asupra receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>.

Explicația are la bază două aspecte:

- Cisteinil-leucotrienele (Cys-LT) au și alte acțiuni, care nu rezultă din activarea receptorilor Cys-LT<sub>1</sub> (de ex.: vasoconstricție);
- 5-lipoxigenaza catalizează biosinteza din acidul arahidonic, nu numai a Cys -LT (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), ci și a altor LT: LTB<sub>4</sub> și cele derivate din LTA<sub>4</sub>.

LTB<sub>4</sub> este un factor chemotactic potent, care antrenează leucocitele în mucoasa bronșică și le activează.

În consecință, efectele inhibitorilor enzimei 5-lipoxigenaza (zileuton) sunt:

- efectele deficitului de Cys-LT, la nivelul receptorilor Cys-LT<sub>1</sub> (efecte comune cu antagoniștii acestor receptori);
- efectele deficitului de Cys-LT, la nivelul altor substraturi receptoare;
- efectele deficitului de alte LT biosintetizate de 5-lipoxigenază și anume: LTB<sub>4</sub> și altele derivate de la LTA<sub>4</sub>.

În concluzie, cel puțin teoretic, inhibitorii de 5-lipoxigenază (tip zileuton) pot avea eficacitate mai ridicată, dar și RA mai extinse (comparativ cu antagoniștii receptorilor Cys-LT<sub>1</sub>).

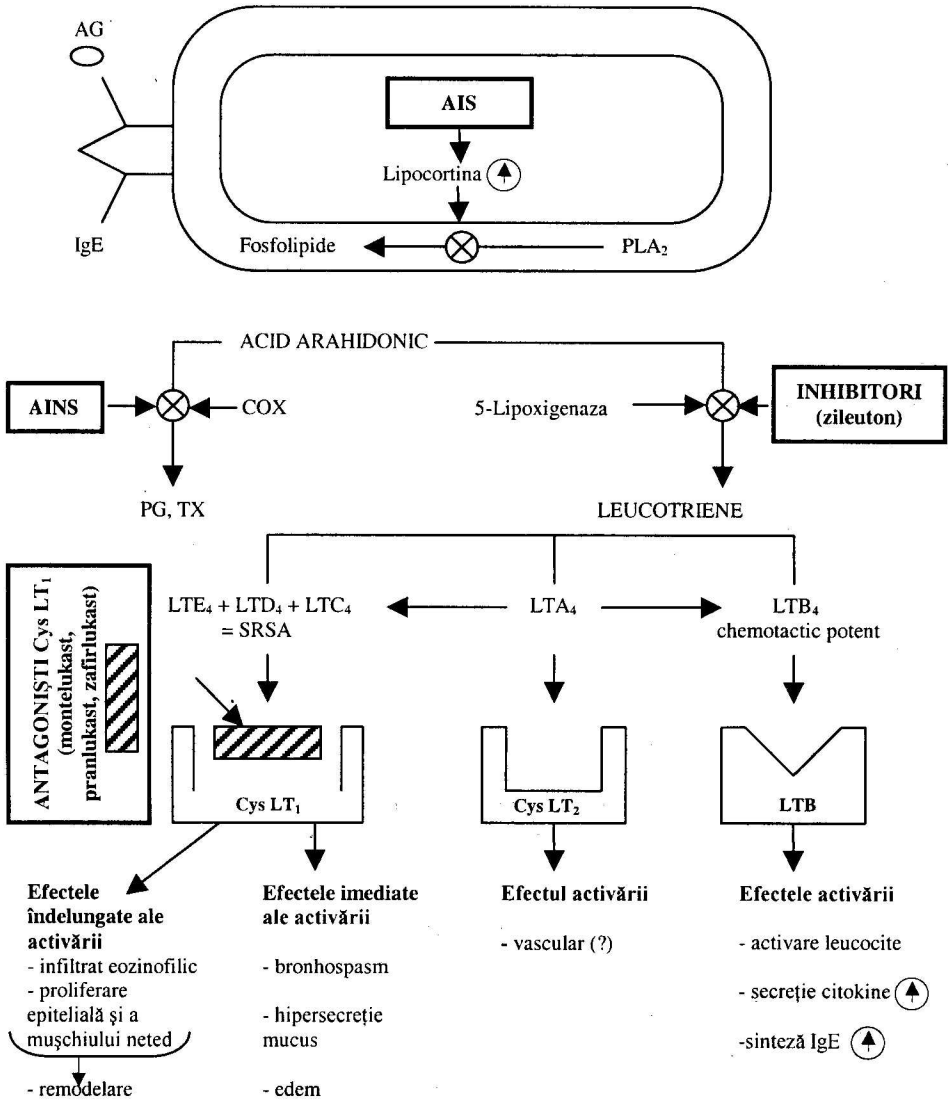


Fig. IV.2. Locurile și mecanismele de acțiune ale antiastmaticelor antileucotriene: inhibitori ai 5-lipoxigenazei (zileuton) și antagoniști ai receptorilor Cys LT<sub>1</sub> (montelukast, pranlukast, zafirlukast)



**Farmacocinetică:**

- Absorbție p.o. rapidă, cu biodisponibilitate bună (60 – 90%), variabilă de la un compus la altul, funcție de mărirea efectului primului pasaj;
- Legare de proteinele plasmatică, în procente înalte (peste 90%);
- Biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependente de citocromul P450, diferite izoforme. Numărul de izoforme ce intervin în biotransformare este diferit și influențează mărirea efectului de prim pasaj hepatic și biodisponibilitatea p.o. (a se vedea la fiecare compus).
- Eliminarea urinară în forma netransformată este nesemnificativă (mai puțin de 1%).
- T<sub>1/2</sub> este în funcție de viteza biotransformării și poate fi: scurt (zileuton), relativ mediu (montelukast) și lung (zafirlukast).

**Farmacodinamie:**

Efectele în astmul bronșic sunt:

- imediate: antagonizarea bronhospasmului, scăderea secreției de mucus, combaterea edemului;
- îndelungate: prevenirea infiltratului eozinofilic.

**Farmacotoxicologie:**

*Avantaj!* RA generale semnalate la antileucotriene, în urma studiilor clinice extinse, sunt puține (similare cu placebo), deoarece producția de leucotriene este predominantă la locul inflamației.

**Farmacoterapie:** indicație în tratamentul de fond, pe termen lung, al astmului moderat persistent.

**Relații frecvență – distribuție a efectului**

Studiile clinice au evidențiat heterogenitatea interindividuală anormală a răspunsului la terapia cu antileucotriene, populația fiind împărțită în pacienți reactivi (grupul “responder”) și nonreactivi (grupul “nonresponder”). În cazul grupului de pacienți reactivi, antileucotrienele sunt recunoscute ca terapie de alternativă la dozele mici de corticosteroizi inhalatori, pentru astmul cronic moderat (National, Heart, Lung and Blood Institute, SUA).

**Farmacografie:**

Ritmul administrării este în corelație cu T<sub>1/2</sub>, astfel că numărul de administrări zilnice este de: 1–2 ori/zi (montelukast și zafirlukast) și 4 ori/zi (zileuton).

## MONTELUKAST

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă;
- Bd. relativ bună (60 – 70%), consecință a unui efect de prim pasaj hepatic relativ ridicat;
- legare de proteinele plasmatică foarte înaltă (mai mult de 99%);
- epurare hepatică importantă, prin biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependente de citocromul P450, extinsă la două izoforme (CYP3A4 și CYP2C9);
- eliminare urinară nesemnificativă (mai puțin de 0,5%);
- T<sub>1/2</sub> relativ mediu (cca. 5 h).

**Interacțiuni:**

*Avantaj!* Nu interacționează farmacocinetic cu warfarina. Explicația constă probabil în posibilitatea mai largă de biotransformare și anume prin intervenția izoformei CYP3A4, pe

lângă izoforma comună cu warfarina CYP2C9, fapt ce exclude o interacțiune încrucișată strânsă la nivelul izoformei comune de biotransformare.

### Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- tratament de fond în astmul cronic;
- profilaxia bronhospasmului indus de efort;
- astm sensibil la acid acetilsalicilic.

Se poate asocia cu bronhodilatatoare beta-2 adrenomimetice sau corticosteroizi inhalatori.

*Posologie* p.o., seara la culcare: adult și copii peste 15 ani, 10 mg; copii (6–14 ani), 1 compr. masticabil a 4 mg.

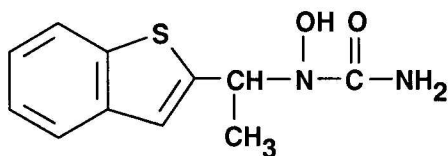
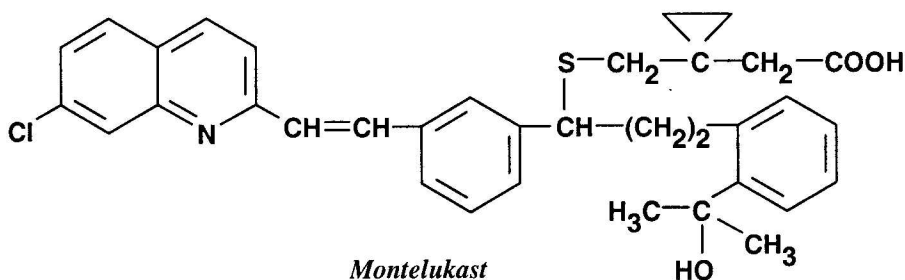


Fig. IV.3. Structurile chimice ale unor antiastmatice antileucotriene: inhibitori ai 5-lipooxigenazei (zileuton) și antagoniști ai receptorilor Cys-LT1 (montelukast)

## ZAFIRLUKAST

### Fcin.:

- absorbție p.o. rapidă, dar redusă în prezența alimentelor;
- *avantaj!* Bd. foarte bună (90%);
- legare de proteinele plasmatică foarte înaltă (mai mult de 99%);
- biotransformare hepatică la nivelul SOMH dependent de cit. P450, izoforma CYP2C9; metaboliți slab activi;
- eliminare urinară neglijabilă;
- T<sub>1/2</sub> lung (cca. 10 h) datorită biotransformării exclusiv de CYP2C9.

### Interacțiuni:

Zafirlukast interacționează farmacocinetic cu warfarina și crește timpul de protrombină. Interacțiunea se datorează biotransformării catalizată de aceeași izoformă CYP2C9.

*Atenție!* La asocierea warfarinei cu zafirlukast, se monitorizează atent timpul de protrombină.

**Fter.:**

## Indicații:

- profilaxia bronhospasmului indus de antigen și de efort;
- astm sensibil la acid acetilsalicilic.

## ZILEUTON

**Proprietăți fiz.-chim.:** mixtură racemică; ambii enantiomeri, S-(-) zileuton și R-(+) zileuton, sunt activi.

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă;
- legare de proteinele plasmatice înaltă (aprox. 93%);
- biotransformare hepatică catalizată de două sisteme enzimatică: SOMH dependent de cit. P450 și UDP – glucuronosiltransferaza;
- eliminare urinară ne semnificativă (mai puțin de 0,5 %);
- T1/2 scurt (cca. 2,5 h).

**Fdin.:**

Zileuton are mecanism indirect de acțiune, fiind inhibitor selectiv și potent al 5-lipoxigenazei. Inhibă biosinteza de Cys-LT (LTC<sub>4</sub> + LTD<sub>4</sub> + LTE<sub>4</sub>), dar și a altor LT (LTB<sub>4</sub> și cele derivate din LTA<sub>4</sub>).

Reduce sau inhibă faza tardivă a inflamației.

Potența este scăzută.

**Ftox. și Fepid.:**

*Atenție!* Zileuton manifestă toxicitate hepatică, crescând enzimele hepatice, în primele două luni de tratament (frecvența incidenței este 4 – 5%).

*Precauție:* monitorizarea enzimelor hepatice.

**Interacțiuni:**

Zileuton reduce epurarea și crește concentrația plasmatică a unor medicamente (teofilina, warfarina).

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: în bronhospasm indus de antigen și de efort.

P.o., doze mari (potență redusă), de 3 – 4 ori/zi (T1/2 scurt).

Obs.: Hepatotoxicitatea și durata relativ scurtă de acțiune sunt dezavantaje care diminuează utilizarea.

## 1.6. INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

**Reprezentanți:** cromone (**acid cromoglicic, cromoglicat sodic, nedocromil sodic**) și ketotifen.

**Mecanism de acțiune:**

- stabilizarea membranei mastocitelor sensibilizate, cu împiedicarea eliberării mediatorilor bronhoconstricției, inflamației și anafilaxiei.

Farmacoterapie: tratamentul de fond al astmului bronșic alergic.

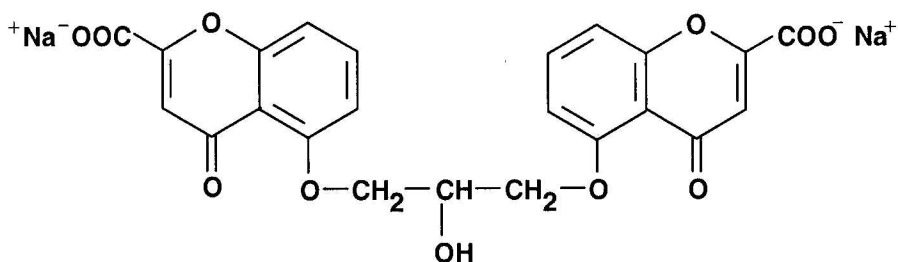
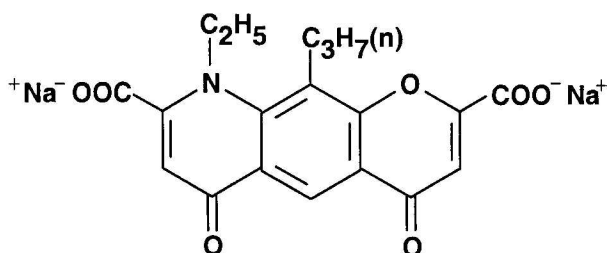
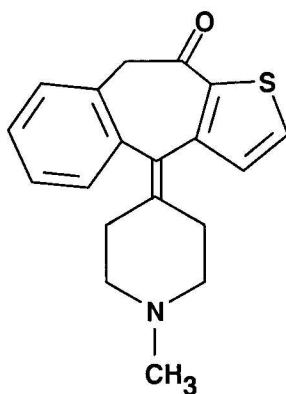
*Cromoglicat de sodiu**Nedocromil sodic**Ketotifen*

Fig. IV.4. Structurile chimice ale unor antiastmatice inhibitoare ale degranulării mastocitelor

## ACID CROMOGLICIC ȘI CROMOGLICAT DE SODIU

### Fcin:

- absorbție digestivă slabă;
- administrare *exclusiv inhalator*, ca pulbere sau aerosoli; se absoarbe cca 10%; cca 80 % este înghițită și eliminată prin scaun, în formă netransformată.

- eliminarea cantității absorbite se face prin bilă și urină, în formă nebiotransformată;
- $T_{1/2}$  este scurt (1 ½ h).

**Fdin.:**

- Acțiune antialergică la nivelul mucoaselor căii de administrare;
- Inhibă degranularea mastocitelor și eliberarea de histamină din mastocite, precum și biosinteza de leucotriene de către membranele mastocitelor și leucocitelor, reacții declanșate de IgE. Mecanismul acțiunii constă în blocarea canalelor de calciu cuplate cu receptorii pentru IgE, la nivelul membranei mastocitare;
- Stabilizarea mastocitelor are specificitate pentru mastocitele cu localizare bronhoalveolară;
- Markerul activării mastocitelor (factorul chimiotactic al neutrofilelor) este absent în sânge;
- Efecte antialergice și antiinflamatoare;
- Inhibă unele acțiuni produse de PAF (factorul de agregare plachetară): acumularea eozinofilelor în plămâni și bronhoconstricția.

**Ftox.:**

**RA** de iritație sau de sensibilizare (frecvență 0,1‰):

- rar, bronhospasm, tuse, consecutive iritației prin pulberea inhalată (profilaxie cu bronhodilatatoare adrenomimetice);
- la administrare repetată, agravarea astmului, reacții alergice (erupții cutanate, edem Quincke, reacții anafilactice).

**Fter.:**

Indicații:

- în astmul bronșic alergic ușor și moderat, îndeosebi la copii și tineri, *exclusiv în tratamentul de fond; latența instalării efectului este de 10 - 15 zile; durata tratamentului minim 1 - 2 luni, pentru aprecierea eficacității;*
- în rinita și conjunctivita alergică.

**Fgraf.:****Forme farmaceutice:**

- capsule cu pulbere, ce se inhalează cu ajutorul unui dispozitiv turbo-inhalator; aerosoli presurizați; spray nazal;
- soluții nazale și oftalmice.

*Posologie*, similară la adult și copil:

- Inhalator,
  - aerosoli presurizați 1-2 pufuri (1-2 mg) la 6 h;
  - pulbere, o capsulă (20 mg) la 6 h;
- Nazal, aerosoli nazali 1-2 pufuri (2-5 mg) la 6 h;
- Ocular, sol. oftalmică 2%, 1 picătură (1 mg) la 6 h, în fiecare ochi.

*Atenție!* Vederea este tulburată după sol. oftalmică, timp de câteva minute, în care activitatea este CI.

## NEDOCROMIL

Nedocromil sodic. Profil farmacologic: similar cu cromoglicatul sodic.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație de primă alegere profilactic, la copii astmatici (*avantaj: cazuri de RA, rare*).

Posologie inhalator, la adult și copil: aerosoli, 2-4 mg la 6 h.

## KETOTIFEN

**Fcin.:**

- absorpție digestivă aproape totală; deci se administrează *per os*;
- Bd. p.o. redusă la cca 50%, datorită efectului primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmaticе, medie (cca 75%);
- eliminare urinară ca metaboliți;
- difuzează prin placentă;
- T<sub>1/2</sub> relativ lung (cca 20 h);
- la adult și copii peste 3 ani, Cp sunt echivalente; la sugar și la copil de 6 luni – 3 ani, Cp sunt duble față de adult.

**Fdin.:***Efect antiastmatic:*

- inhibă eliberarea histaminei din granulele mastocitelor pulmonare și biosinteza leucotrienelor, procese declanșate de reacția anafilactică;
- inhibă unele efecte ale PAF: bronhospasmul și acumularea de eozinofile în plămâni;
- efecte antialergice și antiinflamatoare.

*Alte acțiuni:*

- antihistaminic H<sub>1</sub>;
- antagonist al calciului;
- previne și *anulează tahifilaxia la izoprenalină*, efect de intensitate asemănătoare dexame-tazonului; efectul este antagonizat de propranolol.

**Ftox.:**

RA frecvente, la începutul tratamentului: somnolență (administrare o priză seara), uscăciunea gurii.

**Fepid.:**

CI: sarcină (primele trei luni); alăptare; copii sub 6 luni.

*Precauții:* conducătorii auto, etc.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații:

- astm alergic, *tratament de fond*;
- rinită și conjunctivită alergică; urticarie cronică (asociat cu terbutalina).

Eficacitate maximă, comparabilă cu cea a cromoglicatului, la 2 - 3 luni de tratament.

Latența instalării efectului este de 1 – 2 săptămâni.

*Posologie, p.o.:*

- la adult și copii peste 3 ani, 1 mg la 12 h, dimineața și seara (max. 4 mg/zi);
- copii 6 luni – 3 ani, 0,5 mg la 12 h, dimineața și seara.

**Interacțiuni:**

Potentează efectul deprimantelor SNC (alcool, sedative, hipnotice).

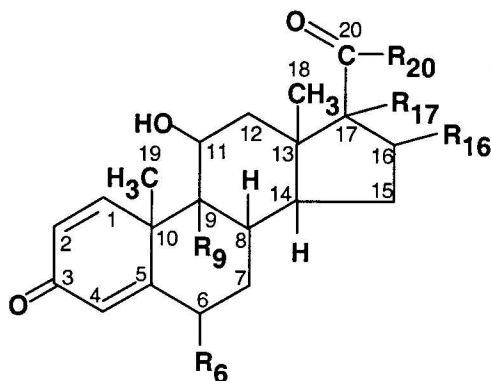
CI: consumul de alcool.

## 1.7. CORTICOSTEROIZI

## 1.7.1. Clasificarea glucocorticosteroizilor utilizați ca antiastmatice

- Local, inhalator, în aerosoli (beclometazon dipropionat, budesonidum, flunisolidum, fluticason propionat, mometason, triamcinolon acetat);
- Sistemic
  - per os (prednison, prednisolon, metilprednisolon);
  - i.m. (metilprednisolon acetat, triamcinolon acetat);
  - i.v. (hidrocortizon hemisuccinat, metilprednisolon succinat).

(A se vedea Bazele fiziologice și farmacologice la Secțiunea XII: Corticosteroizi).



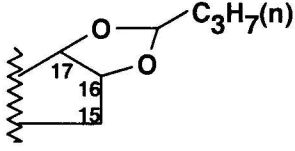
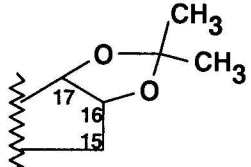
Denumirea	R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>	R <sub>20</sub>
<i>Beclometazon</i>	—H	—Cl	—CH <sub>3</sub>	—OH	—CH <sub>2</sub> OH
<i>Fluticazon propionat</i>	—F	—F	—CH <sub>3</sub>	—OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—S—CH <sub>2</sub> —F
<i>Budesonid</i>	—H	—H		—CH <sub>2</sub> OH	
<i>Flunisolid</i>	—F	—H		—CH <sub>2</sub> OH	

Fig. IV.5. Structurile chimice ale unor antiastmatice corticosteroizi

### 1.7.2. Farmacocinetică

Cca. 80 % din aerosoli ajung prin deglutiție, în tubul digestiv, de unde se absorb și suportă un efect de prim pasaj hepatic, înalt.

#### Farmacocinetica (pe cale inhalatorie):

Concentrațiile plasmatice realizate de corticosteroizii inhalatori, după absorbția pulmonară și intestinală, sunt mici, datorită următoarelor particularități:

- doza mai mică administrată inhalator, față de doza per os;
- procentul ridicat din doza administrată inhalator (peste 80%), care scapă absorbției pulmonare, fiind reținut în orofarinx sau înghițit; procentul pierdut prin înghițire este mai redus în următoarele cazuri: inhalare de pulbere sau utilizarea unui spacer pentru aerosoli;
- biodisponibilitatea sistemică a preparatului înghițit este mică, datorită epurării hepatice înalte.

În consecință, reacțiile adverse sistemice ale corticosteroizilor inhalatori sunt mult reduse (comparativ cu corticosteroizii sistemici).

În cazul fluticazonului, RA sistemice sunt practic neglijabile, deoarece: absorbția intestinală este foarte redusă, iar epurarea hepatică aproape completă.

### 1.7.3. Farmacodinamia

#### Mecanismul acțiunii antiastmatice este complex:

- acțiune imunodepresivă (diminuă sinteza de Ig E);
- acțiune antiinflamatoare;
- acțiune antiexsudativă (diminuă permeabilitatea membranelor);
- diminuează sinteza histaminei și a lipidelor biologice active cu rol proinflamator (prostaglandine, leucotriene și PAF);
- diminuează biosinteza citokinelor, imunomediatori proinflamatori (IL – 5) (prin inhibiția transcripției genelor pentru citokine);
- hiposecreție bronșică, cu vâscozitate redusă;
- crește sinteza și numărul de receptori adrenergici, cu favorizarea efectelor beta – 2 adrenergice (acțiune permisivă) și cu anularea rapidă a tahifilaxiei la izoprenalină (după 6–8 h).

**Mecanismul molecular** al acțiunii antiinflamatoare: inhibarea biosintezei eicosanoidelor proinflamatoare (prostaglandine și leucotriene), prin inhibarea fosfolipazei A<sub>2</sub>, de către *lipocortine*, proteine a căror sinteză este stimulată de glucocorticosteroizi.

### 1.7.4. Farmacotoxicologie

#### a) La administrare locală, efecte secundare locale și sistemice:

- disfonie reversibilă (frecvență 30%) datorită miopatiei laringiene;
- *atrofia mucoasei* respiratorii (catabolism proteic);
- *candidoze* orale și orofaringiene (efect imunodepresiv); se reduce doza și se tratează cu amfotericin; prevenție: clătirea gurii după inhalare;
- insuficiență suprarenală acută, prin inhibarea activității axului hipofizo- hipotalamo-suprarenal, la doze peste 1 mg / zi (20 inhalatii) la adult și peste 0,5 mg/zi la copil;

#### b) La administrare sistemică cronică:

##### *Efecte secundare mai frecvente:*

- HTA, edeme și creștere în greutate, hipernatremie și hipopotasemie (retenție hidrosalină și eliminare de potasiu);
- fragilitate capilară;
- acnee;

##### *Efecte secundare mai rare:*

- ulcere hemoragice gastroduodenale;
- diabet medicamentos steroicid (gluconeogeneză cu hiperglicemie);
- osteoporoză (reducerea tramei proteice) cu fracturi spontane;
- miopatie;
- întârzierea creșterii la copii;
- sindrom de tip Cushing;
- tulburări psihice (euforie, depresie, sindrom psihotic).

*Insuficiență suprarenală acută*, cu durată de luni de zile, perioadă în care există o mare susceptibilitate la stres, se manifestă la întreruperea unui tratament sistemic prelungit.

#### c) La trecerea de la corticosteroizi sistemici la cei inhalatori, se poate produce moarte prin insuficiență suprarenală acută.

**Corelație între incidența RA la corticosteroizii inhalatori și doza/24 h (după Undem B.J., Lichtenstein L.M., 2001):**

- resorbție osoasă (osteoporoză): efecte reduse dar semnificative, posibil chiar sub 0,5 mg/zi;
- stimularea metabolismelor glucidic și lipidic: efecte slabe, nesemnificative clinic, până la 1 mg/zi (beclometazon);
- insuficiența corticosuprarenală (supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian): nici un risc până la 1,5 mg/zi la adult și 0,4 mg/zi la copil (beclometazon, budesonid);



- subțierea pielii și purpură: efect doză-dependent în zona 0,4–2 mg/zi (beclometazon);
- candidoze, la administrarea inhalatorie (frecvență 5%): frecvență scăzută după administrare cu spacer.

### 1.7.5. Farmacoepidemiologie

#### CI:

- psihoze;
- inhalator, în status astmaticsus (ineficace);
- tbc pulmonar, infecții bronșice, antecedente de micoze pulmonare (efect imunodepresiv, cu favorizarea infecțiilor);
- imunosupresie;
- sarcină, primul trimestru (efecte teratogene: malformații cranio-faciale, ale membrilor și cardiovasculare).

#### Precauții:

- dietă hiposodată, hipoglucidică, hipolipidică și suplimentată în proteine;
- clătirea gurii cu apă, imediat după inhalare;
- *monitorizare periodică*: potasemia, glicemia, TA.

### 1.7.6. Farmacoterapie și Farmacografie

Glucocorticosteroidii reprezintă medicația cu eficacitatea antiastmatică maximă.

#### 1.7.6.1. Indicații

##### De elecție:

- În crize severe de astm bronșic, refractare și status astmaticsus (corticosteroidi sistemici);
- În tratamentul de fond, în astm bronșic cronic, moderat și sever (corticosteroidi inhalatori și corticodependent (p.o.)).
- *Tratamentul crizelor severe și stării de rău astmatic se face în etape:*
  - hidrocortizon hemisuccinat (i.v. repetat sau perfuzie), zilnic, până la încetarea crizelor;
  - apoi, prednison sau prednisolon (per os), 4 -5 zile;
  - apoi, se reduc dozele, progresiv, lent, în 1 - 2 săptămâni.

Reducerea dozelor de corticosteroid sistemic se face lent.

- *Trecerea de la corticoterapia sistemică la cea inhalatorie se face în două trepte, sub control clinic și spirometric:*
  - administrare asociată (sistemic + inhalator), 1 -2 săptămâni;
  - reducere lentă, la 1- 2 săptămâni, a dozelor de corticosteroid sistemic.
- *Glucocorticosteroidii inhalatori sunt ineficienți în următoarele situații:*
  - criza de astm bronșic;
  - astm bronșic cronic sever, corticodependent.
- *Glucocorticosteroidii sistemici per os sunt de rezervă în următoarele situații:*
  - astmul bronșic cronic sever refractar la corticosteroidii inhalatori;
  - astm bronșic cronic sever corticodependent.
- *Glucocorticosteroidii sistemici injectabili i.m., în preparate retard (suspensii apoase) sunt indicați în următoarele situații:*
  - de alternativă la corticoterapia per os, în tratament ocazional (câteva săptămâni; max. 3 luni);
  - de alternativă la corticoterapia per os, la corticodependenți.

*Atenție!* Riscul instalării insuficienței corticosuprenale acute este mare.

- *Glucocorticoesteroidii sistemici injectabili i.v.* sunt de elecție în:
  - crizele severe de astm bronșic;
  - starea de rău astmatic.

Efectul antiastmatic debutează după 1 – 3 ore (funcția respiratorie începe să se amelioreze) și este maxim după 6 – 12 ore; reactivitatea la beta – 2 adrenomimetice se reinstalează după 6 – 8 ore.

Atenție! Terapia i.v. cu corticosteroidi trebuie să fie de scurtă durată (2 – 3 zile), pentru a nu provoca RA. Profilaxia ulcerărilor peptice gastroduodenale se face cu antiacide sau inhibitori ai secreției gastrice.

### 1.7.6.2. Posologie

a) Inhalator

#### **Beclometazon dipropionat**

- *la adult* 1 puf (0,05; 0,1; 0,25 mg) de 2 – 4 ori/zi, funcție de gravitatea astmului (max. 1,5 mg/zi, în 4 prize);
- *la copii* sub 12 ani, 0,05–0,1 mg de 3 ori/zi.

Posologia este similară pentru ceilalți corticosteroidi inhalatori.

b) Sistemic, per os

#### **Prednison**

- inițial, doze mari, 30–40 mg/zi (la adult) și 1–3 mg/kg/zi (la copii), în priză unică, dimineața; după ameliorarea simptomelor, dozele sunt reduse progresiv (cu câte 5 mg la 5 zile până la 15 mg/zi și apoi cu câte 2,5 mg la 10 zile), până la doza eficientă minimă de 10 mg/zi;
- doza de întreținere: doza minimă eficientă, 10 mg/zi, în priză unică, dimineața (când secreția fiziologică de corticosteroidi este maximă).

c) Sistemic, injectabil i.m.

**Metilprednisolon acetat**, suspensie injectabilă i.m., cu acțiune prelungită, 40-80 mg la 4 săptămâni.

d) Sistemic, injectabil i.v.

**Hidrocortizon hemisuccinat (hidrocortizon hemisuccinat sodic)**, soluție inj. i.v. lent, 100–500 mg în decurs de 15 minute, repetat la 2 – 8 ore sau în perfuzie 0,5 mg/kg/h.

În cazuri severe, când terapia i.v. nu poate fi întreruptă după 24 h, se asociază (din 1-a zi sau a 2-a zi) cu un corticosteroid sistemic p.o.

## 2. ANTITUSIVE

### 2.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

#### 2.1.1. Baze fiziopatologice

**Tusea** este reprezentată de secuse expiratorii rapide, explozive, având ca rezultat expulzarea materiilor aflate în căile respiratorii (exsudat, puroi, sânge).

Tusea este un act reflex.

#### **Arcul reflex implicat în tuse:**

a) Receptori localizați la nivelul:

- aparatului respirator (nas, faringe, laringe, trahee, bronhii, pulmoni, pleură);
- altor organe (inimă, tub digestiv, ficat, splină, uter);

Importanță majoră o au receptorii din "zonele tusigene", situate la bifurcația traheei și regiunea aritenoidă;

- b) Căi centripete, constituite din fibrele aferente senzitive ale nervilor (trigemen, laringeu superior, glosofaringian, vag, cutanați);
- c) Centrul tusei situat în bulbul rahidian;
- d) Căi centrifuge, constituite din fibrele eferente motorii ale nervilor (laringeu inferior pentru glotă; frenic pentru diafragm; intercostali pentru mușchii intercostali);
- e) Efectorii, reprezentați de mușchii striati respectivi, inervați de fibrele eferente și care se contractă, realizând actul tusei.

#### **Tipuri de tuse:**

- a) Funcție de locul de formare a impulsurilor nervoase declanșatoare:
  - tuse pulmonară;
  - tuse extrapulmonară.
- b) Funcție de prezența secrețiilor, tusea poate fi:
  - uscată neproductivă (fără secreții sau cu secreție redusă, vâscoasă, aderentă), prezentă în traheobronșita acută, pleurită, tuberculoza incipientă;
  - umedă productivă (cu secreții care se acumulează și stimulează zonele tusigene), întâlnită în traheobronșita acută după primele zile, bronșita cronică, supurații pulmonare).
- c) Funcție de consecințe:
  - tuse dăunătoare (când este seacă, de intensitate mare, dureroasă, favorizează hemoptizia, solicită aparatul cardiovascular).
  - tuse utilă (când este productivă).

### **2.1.2. Definiție**

Antitusivele sunt medicamente ce diminuează sau suprimă tusea, acționând la nivelul centrului bulbar al tusei sau asupra altor verigi ale arcului reflex al tusei.

### **2.1.3. Clasificare**

Farmacoterapia tusei cuprinde două grupe de medicamente, ce acționează la două nivele ale arcului reflex al tusei:

- inhibitoarele centrului tusei;
- medicamente cu acțiune periferică, pe celelalte verigi ale arcului reflex al tusei.

#### **a) Inhibitoarele centrului tusei:**

- opioide: naturale (codeina, morfina); semisintetice (codetina = dionina); sintetice (folicodina, levopropoxifen, dextrometorfan);
- neopioide (noscipina, glaucina, clofedanol, butamirat, clobutinol, pentoxiverina, oxeladina, benzonatatul);

#### **b) Substanțe cu acțiune periferică:**

- mucilaginoase (au proprietăți hidrofile, lubrefiază mucoasa faringiană și diminuează sensibilitatea terminațiilor nervoase);
- antiseptice și descongestionante nazale (au acțiune etiotropă și patogenică);
- anestezice locale, clofedanol, benzonatatul (diminuează iritația receptorilor);
- expectorantele (favorizează fluidificarea și eliminarea sputei, diminuând factorul iritativ local); (a se vedea punctul 3);
- bronhospasmoliticele (diminuează indirect iritația receptorilor); ex. prenoxidiazina.
- altele: levodropropizina.

### **2.1.4. Farmacoterapie**

- Primul tratament al tusei trebuie să fie cel cauzal;
- Tusea uscată, neproductivă inutilă, dăunătoare - se combate;

- Tusea productivă umedă:
  - nu trebuie suprimată;
  - trebuie diminuată, când este supărătoare;
- Inhibitoarele centrului tusei sunt cele mai active și sunt utilizate curent;
- Opioidele au eficacitatea maximă; trebuie evitate în tusea cronică și la indivizi cu predispoziție la farmacodependență;
- Perifericele sunt utilizate când tusea este declanșată de iritarea receptorilor periferici; astfel:
  - mucilaginoase, pentru mucoasa faringiană;
  - antiseptice, descongestionante, anestezice locale, pentru mucoasa nazală;
  - expectorante, pentru mucoasa bronșică.
- Asocierile sunt utilizate frecvent (antitusive, expectorante, bronhodilatatoare, hiposecretoare, analgezice-antipiretice, vasoconstrictoare); trebuie justificate farmacodinamic și individualizate pentru fiecare caz.
- Indicațiile antitusivelor: tusea iritativă de diverse etiologii (gripă, faringită, traheită, tuse convulsivă etc).

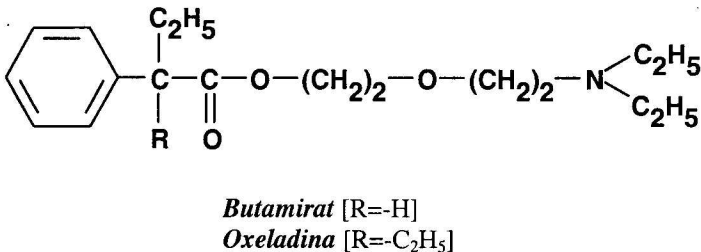
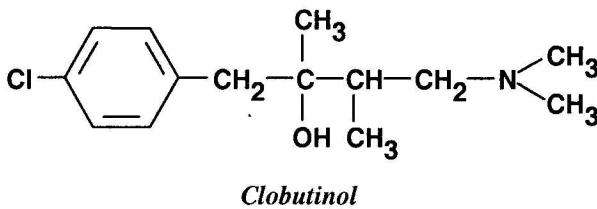
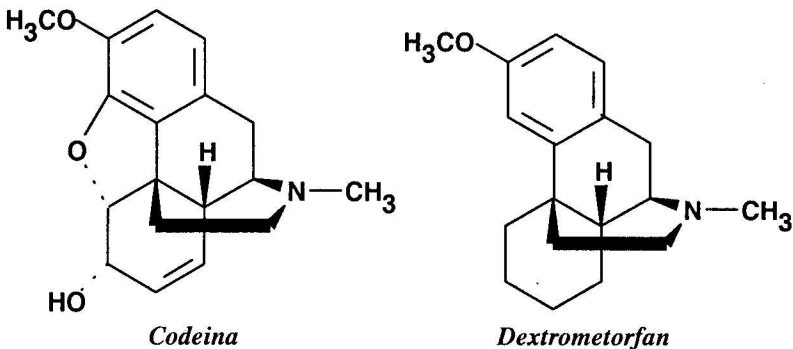


Fig. IV.6. Structura chimică a unor antitusive centrale, opioide (codeină, dextrometorfan) și neopioide (clobutinol, butamirat, oxeladină)

## 2.2. ANTITUSIVE CENTRALE OPIOIDE

(A se vedea Bazele farmacologice, la : Secțiunea I, Analgezice morfonomimeticе)

### CODEINA

Str. chim.: 3-metilmorfina: clorhidrat sau fosfat.

#### Fcin.:

- Bd. per os este medie (cca 50%); crescută față de morfină;
- biotransformare hepatică, prin demetilare (cca 10%) la morfină (metabolitul activ);
- difuzează prin placentă și în laptele matern, putând produce deprimare și dependență la noul născut și sugar;
- eliminare urinară, predominant în formă inactivă;
- T<sub>1/2</sub> este scurt (cca 3 h).

#### Fdin:

- efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) decât efectul analgezic (120 mg); efectul antitusiv se intensifică, cu creșterea dozelor, până la 60 mg;
- latența este de 2 h și durata 4 – 6 h (p.o.);
- efectul antitusiv este de cca 3 ori mai slab ca cel al morfinei;
- efectul analgezic este de cca 12 ori mai slab ca cel al morfinei; dozele echiactive analgezice fiind respectiv 120 mg și 10 mg (per os);
- diminuează secrețiile bronșice.

#### Ftox.:

- efect inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab comparativ cu morfina;
- constipație și greață, numai la doze mari;
- crește presiunea intrabiliară, consecință a spasmului sfincterului Oddi;
- convulsii, la copil;
- potențial toxicomanogen redus; dezvoltă toxicomanie, după administrare prelungită.

#### Fepid.:

*Prudență:* la astmatici, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie, putând accentua insuficiența respiratorie; în insuficiență hepatică; copii sub 5 ani (epurarea hepatică deficitară).

#### Fter. și Fgraf.:

Este antitusivul cel mai frecvent utilizat și luat ca referință, indicat în tusea uscată, iritativă.

Posologie, ca antitusiv: adult, 15–30 mg repetat la 4 – 6 h; copii peste 5 ani 0,2–0,3 mg/kg, la 6 – 8 h.

### MORFINA

#### Fter.:

Indicație ca antitusiv, în mod excepțional: în tuse foarte intensă, refractară la alte antitusive și însoțită de durere intensă (cancer pulmonar, fracturi de coaste, infarct pulmonar, pneumotorax, hemoptizie).

Atenție: *Stupefiant!*

### DEXTROMETORFAN

#### Fdin.:

*Avantaje:*

Efect antitusiv cu durată relativ medie (3 – 6 h).

Nu are acțiune analgezică.

Nu deprimă respirația și motilitatea cililor respiratori.

Nu prezintă risc de dependență.

**Ftox. și Fepid.:**

RA: deprimarea respirației (la doze mari)

CI: insuficiență respiratorie, insuficiență hepatică; copii sub 2 ani.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: tuse uscată, iritativă.

Posologie p.o.: adult, 60–120 mg/zi în 4–6 prize; copii 2–12 ani, 15–60 mg/zi, în 4–6 prize.

## 2.3. ANTITUSIVE CENTRALE NEOPIOIDE

## CLOFEDANOL

**Fdin.:**

Antitusiv aproape egal codeinei.

Latența scurtă, datorată unui efect anestezic local slab pe mucoasa faringiană, la administrare sub formă de soluție.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: tuse neproductivă, iritantă.

Posologie: 25 mg de 3–4 ori/zi

## CLOBUTINOL

**Fcin.:** absorbție p.o. rapidă și aproape totală; eliminare urinară în formă nebiotransformată și ca metaboliți; T1/2 plasmatic, lung (24–32 h).

**Ftox. și Fepid.:**

RA: rar, reacții alergice (urticarie, prurit, edem angioneurotic); dispnee; somnolență; anxietate halucinantă.

În supradozare: tremor, convulsii.

*Atenție! Efecte teratogene evidențiate la animale.*

CI: insuficiență respiratorie, astm bronșic; tulburări neuropsihice; sarcină (primele 3 luni).

*Prudență:* activități ce necesită atenție sporită (șoferi etc).

**Interacțiuni:** sinergism de potențare a sedării, la asociere cu alcool și deprimante SNC; sinergism în scăderea pragului convulsivant, la asociere cu antidepressive (de tip imipramină), teofilină etc.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: tuse neproductivă, iritativă.

Posologie p.o.: adult, 40–80 mg de 3 ori/zi; copii sub 12 ani, 10–40 mg de 3 ori/zi; durata tratamentului: max. 7 zile.

*Atenție!* În insuficiență renală și hepatică se ajustează dozele.

## BUTAMIRAT

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă și totală;

- biotransformare plasmatică și hepatică la metaboliți activi (acid 2 – fenilbutiric și dietilaminoetoxietanol);

- legare de proteinele plasmatică în procent înalt (cca 95%), atât butamiratul, cât și metaboliții activi;

- T1/2 al butamiratului este mediu (cca 6 h) și peste mediu pentru metaboliții activi.

**Fdin.:**

- antitusiv cu eficacitate pronunțată;

- bronhodilatator.

**Ftox. și Fepid.:**

*Avantaj:* RA fără importanță (greață, diaree, eritem cutanat) și cu frecvență redusă (cca 1%).

În supradozare: somnolență, hTA.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: tuse acută, tuse convulsivă; profilaxia tusei, pre- și postoperator.

*Posologie p.o.:* adult, 20–25 mg repetat de 4 ori/zi; copii sub 12 ani, 5–15 mg repetat de 3 ori/zi.

## PENTOXIVERINA

**Fdin.:** antitusiv și bronhodilatator.

**Fter. și Fgraf.:**

Indicație: tuse neproductivă iritativă.

*Posologie p.o. și i.v.:* adult, 20–40 mg de 2 – 3 ori/zi; copii, 10–20 mg de 2 – 3 ori/zi.

## OXELADINA

**Fdin.:** antitusiv eupneic; durata efectului, cca 4 ore.

*Avantaj:* nu are acțiune deprimantă SNC și nu provoacă somnolență.

**Ftox. și Fepid.:**

*Prudență:* insuficiență respiratorie, afecțiuni cardiovasculare.

*Precauții:* monitorizarea funcției respiratorii și activității cardiovasculare (la administrare intensivă).

**Fter. și Fgraf.:**

Indicații: tuse neproductivă iritativă, tuse spasmodică, tuse convulsivă.

*Posologie p.o.:* adult, 30–50 mg/zi; copii până la 15 ani 10–30 mg/zi (10 mg/10 kg/zi.).

## 3. EXPECTORANTE

## 3.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

## 3.1.1. Baze fiziopatologice

**Secreția bronșică**

Este rezultatul activității celulelor mucoase și seroase ale glandelor bronșice.

Conținut: apă 95 %, electroliți, mucus, transsudat.

Mucusul conține:

- glicoproteine acide 40 % (acid sialic, sulfamucină);
- glicoproteine neutre 60 % (fucomucină).

Transsudatul conține: Ig G și Ig A.

Glicoproteinele:

- sunt legate între ele prin punți electrofizice și chimice (van der Waals, hidrogen, ionice, disulfidice, calciu);
- cu apa formează gel vâscos, cu rol de menținere a umidității mucoasei și de apărare contra agenților mecanici, chimici, bacterieni;
- sunt solubile și vâscozitatea lor scade în mediu slab alcalin.

**Reglarea activității secretorii a aparatului respirator** este controlată de un centru mucocinetic aflat în bulb.

Clearance-ul traheobronșic este asigurat de mișcarea pendulară a cililor mucoasei respiratorii.

Mucoasa respiratorie traheobronșică are un epiteliu pseudostratificat, columnar, ciliat.

Cili asigură printr-o mișcare pendulară, transportul continuu al filmului de secreție mucoasă bronșică, spre faringe, de unde este înghițită inconștient.

Acetilcolina stimulează producerea de mucus.

Influențarea activității cililor:

- stimulează cili (teofilina, beta-adrenomimeticele);
- inhibă cili (anticolinergicele).

Ciliotoxice sunt: fumul de țigară și alcoolul.

### Patologie

În stări patologice, vâscozitatea mucusului crește, mucusul devine aderent și îngreunează clearance-ul traheobronșic asigurat de mișcarea pendulară a cililor mucoasei respiratorii, transformându-se în factor iritativ, declanșator al tusei.

Sputa este produsul evacuat din căile respiratorii prin tuse.

Expectorația este acțiunea de eliminare voită a sputei.

Sputa conține: secreție mucoasă bronșică, exsudat patologic, celule (microorganisme, leucocite), salivă, secreție nazală.

Infecțiile respiratorii mai ales cele virale provoacă scăderea de mucus, urmată la 24 ore de necroză, cu descumarea celulelor ciliate.

## 3.1.2. Definiție

Expectorantele produc fluidificarea sputei, prin:

- mărirea secreției glandelor bronșice;
- modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției vâscoase;
- stimularea mecanismelor de eliminare a sputei (mișcările cililor, peristaltismul bronhiilor).

Fluidicarea sputei are consecințe:

- ușurarea eliminării sputei;
- deblocarea cililor, cu favorizarea activității lor pendulare;
- eliberarea celulelor glandulare, cu îmbunătățirea activității lor.

## 3.1.3. Clasificare

**Funcție de mecanismele de acțiune:**

- secretostimulante;
- bronhosecretolitice.

**A) SECRETOSTIMULANTE** (acțiune stimulantă asupra glandelor bronșice):

- mecanism mixt (direct și reflex);
- mecanism reflex.

**A1) Secretostimulante prin mecanism mixt:**

- Sunt substanțe volatile (săruri de amoniu) și sublimabile (benzoat de sodiu, ioduri, derivați de gaiacol ca guaifenesina și gaiacolsulfonat de potasiu), produse vegetale expectorante (specii pectorales, ceai pectoral, ceai antibronșitic);
- Sunt administrate per os și se elimină la nivelul glandelor bronșice, stimulând secreția apoasă a glandelor traheobronșice, alcalinizând secreția și fluidificând-o (mecanism direct);
- Produc iritația nespecifică a receptorilor din mucoasa gastrică, declanșând un reflex vago-vagal, cu stimularea vagală a secreției glandelor bronșice (mecanism reflex);
- Iritația gastrică, însoțită de hipergastralii, le CI în ulcer gastroduodenal.

**A2) Secretostimulante, prin mecanism reflex:**

- Sunt substanțe iritante pentru receptorii din mucoase (ipeca și saponine din specii de Primula, Saponaria, Senega);
- Sunt administrate per os și acționează iritant nespecific pe receptorii mucoasei gastrice, declanșând prin reflex vago-vagal, stimularea secreției bronșice.



B) BRONHOSECRETOLITICE (acțiune de fluidificare directă asupra secreției bronșice):  
Sunt administrate fie local în aerosoli, fie per os.

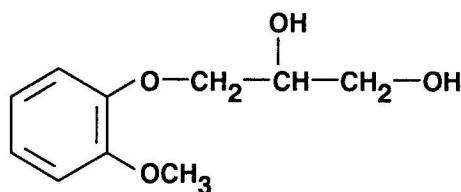
Mecanismele de acțiune bronhosecretolitică posibile:

- mecanism biochimic;
- mecanism chimic;
- mecanism fizico - chimic.

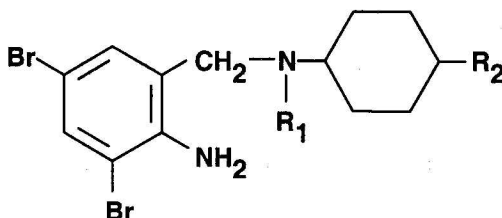
**B1) Bronhosecretolitice, prin mecanism biochimic:** enzime proteolitice (tripsina, afachimotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dornaza alfa = dezoxiribonucleaza);

**B2) Bronhosecretolitice, prin mecanism chimic:** mucolitice (modificare a structurii glicoproteinelor din mucină): acetilcisteina, carbocisteina, mesnum, erdostein și mecanism mucoregulator (modificare a compoziției mucinei): bromhexina, ambroxol;

**B3) Bronhosecretolitice, prin mecanism fizico - chimic** de reducere a tensiunii superficiale (desfac legăturile electrofizice ale mucoproteinelor): agenți tensioactivi (tiloxapol).

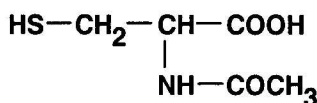


*Guaifenesina*

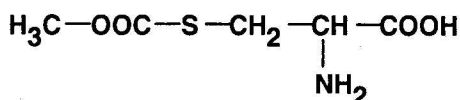


*Bromhexina* [R<sub>1</sub> = - CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = - H]

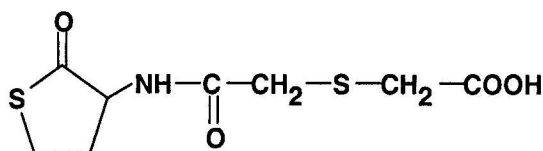
*Ambroxol* [R<sub>1</sub> = - H; R<sub>2</sub> = - OH]



*Acetilcisteina*



*Carbocisteina*



*Erdosteina*

Fig. IV.7. Structurile chimice ale unor expectorante: secretostimulante (guaifenesina) și bronhosecretolitice (acetilcisteina, carbocisteina, erdosteina, bromhexina, ambroxol)

### 3.1.4. Farmacoterapie

Indicația expectorantelor: în afecțiuni pulmonare (bronșite cronice, mucoviscidoză etc), cu secreție bronșică scăzută, vâscoasă și aderentă, care nu poate fi eliminată și reprezintă atât un factor iritativ declanșator al tusei, cât și un factor favorizant al proceselor infecțioase și inflamatorii.

Asocieri, preferabil nu fixe (într-un produs tipizat):

- cu antibiotice sau chimioterapice, în infecții medii sau grave;
- cu antitusive, în tuse intensă, chinuitoare; dozele de antitusive alese trebuie să diminueze tusea, dar să nu inhibe total reflexul tusei, caz în care este împiedicată expulzarea sputei infectate; aceste doze variază de la caz la caz și de aceea produsele cu asocieri fixe nu sunt larg utilizabile.

Metodă terapeutică nemedicamentoasă, cu valoare expectorantă este hidratarea secrețiilor bronșice, prin:

- inhalare de vapori de apă calzi sau aerosoli dintr-o soluție de NaCl izotonă sau hipertona;
- ingestie de apă, 3 l / 24 ore.

## 3.2. SECRETOSTIMULANTE

### Farmacodinamie:

- cresc și fluidifică secreția glandelor traheobronșice;
- stimulează motilitatea cililor mucoasei și peristaltismul bronșic, favorizând clearance-ul bronșic.

### Farmacoterapie și Farmacografie:

Eficacitatea este modestă. Se utilizează asociate în preparate tipizate.

### SĂRURILE DE AMONIU

(Clorură, acetat; licoare amoniacală anisată)

#### Fcin.:

- biotransformare: amoniul în uree; acetatul intră în circuitul metabolic.

#### Fdin.:

- efect stimulator SNC;
- *NH<sub>4</sub> Cl este diuretic și acidifiant;*

#### Ftox. și Fepid.:

La doze mari,

- iritație gastrică până la vomă și epigastralgie;
- stimulare SNC până la convulsii.

*CI:* ulcer gastroduodenal; epilepsie; intoxicație amoniacală, uremie.

**Fter. și Fgraf.:** bronșite acute și subacute; 300 mg de 4 – 5 ori/zi.

### BENZOAT DE SODIU

#### Ftox. și Fepid.:

Iritant gastric, prin acidul benzoic rezultat în mediu acid; epigastralgie, colici abdominale.

*CI:* gastrită.

**Fter.:** traheo-bronșită acută.

## IODURI (de Na, K)

**Fcin.:**

- distribuție selectivă în tiroidă;
- eliminare pe mai multe căi: renal, salivă, suc gastric, bilă, secreție sudorală.

**Fdin.:**

- efecte de hipertiroidie (activează procesele catabolice proteice).

**Ftox. și Fepid.:**

- potențial alergizant;
- tireotxicoză;
- fenomene de iodism (congestia mucoasei nazale, laringită, conjunctivită, erupții acnei-forme);
- soluțiile concentrate sunt iritante gastrice.

**CI:**

- sensibilizare la iod;
- hipertiroidie;
- stări congestive pulmonare acute;
- ulcer gastroduodenal;

Prudență în sezonul rece și la copii.

**Fter. și Fgraf.:** bronșită cronică, bronșită astmatiformă; 300 mg de 4 ori/zi.

## GUAIFENESINA

Str. chim.: glicerilgaiacol.

**Fdin.:**

- expectorant;
- sedativ; *miorelaxant*.

**Ftox. și Fepid.:**

- iritație gastrică;
- la doze mari: paralizia mușchilor striati începând cu membrele posterioare și sfârșind cu oprirea respirației; somnolență.

**CI:**

- ulcer gastro-duodenal;
- miastenie;
- conducători auto; copii sub 5 ani.

**Fter. și Fgraf.:** bronșite, traheite, laringite acute și cronice; adult, 100–200 mg de 4 – 6 ori/zi; copii (peste 5 ani), 5–25 mg de 3 ori/zi.

### 3.3. BRONHOSECRETOLITICE

Bronhosecretoliticele acționează direct asupra secreției traheobronșice, fluidificând-o și ameliorându-i proprietățile rheologice, cu favorizarea transportului (clearance-ului) mucociliar.

- Mucoliticele reprezintă grupa de bronhosecretolitice utilizată în mod obișnuit.
- Enzimele proteolitice (administrare inhalator) au eficacitate mare în fluidificarea secrețiilor traheobronșice vâscoase și purulente, din infecțiile bronhopulmonare, dar au acțiune iritantă pronunțată (provocând faringită, laringită, eritem cutanat) și sunt indicate limitat. Dornaza alfa (dezoxiribonucleaza) este indicată în mucoviscidoză (disfuncție genetică a glandelor exocrine, cu creșterea vâscozității secrețiilor mucoase bronșice și digestive și evoluție spre fibroză chistică a plămânilor și pancreasului) și fibroză chistică pulmonară.
- Agenții tensioactivi (tip tiloxapol), administrați inhalator, au eficacitate redusă.

## ACETILCISTEINA

Str. chim.: acid acetilamino-2 mercapto-3 propionic; soluția este ușor oxidabilă, prin oxidare devenind roz, fără pierderea efectului mucolitic.

**Mecanismul** acțiunii mucolitice: prin gruparea reducătoare sulfhidrică (tiol), reduce legăturile disulfidice din mucoproteine; efect mucolitic intens la pH slab alcalin (pH > 7,5).

**Ftox. și Fepid.:**

- bronhospasm;
- asfixie prin umplerea bronhiilor cu secreția fluidificată, la pacienții cu expectorație redusă; Prudență la astmatici (asociere cu bronhodilatatoare). CI: criza de astm bronșic.

*Asocieri interzise: eritromicină, tetraciclină.*

*Aparatele utilizate pentru administrare:* din sticlă, plastic, oțel (interacționează cu fier, cupru, cauciuc).

**Fter.:**

- afecțiuni bronhopulmonare acute și cronice cu hipersecreție obstructivă, BPCO, mucoviscidoză;
- în laborator, pentru fluidificarea sputei în scopul examenului microbiologic.
- *antidot: intoxicație cu paracetamol; uropatie indusă de tratamentul cu ciclofosamidă.*

**Fgraf.:**

*Posologie:*

- Per os, *adult*, 200 mg de 2 – 3 ori/zi (max. 600 mg/zi în tratamentul scurt de max. 7 zile și max. 400 mg/zi pe durată lungă de max. 6 luni); *copii* până la 14 ani, 50–200 mg de 2 – 3 ori/zi;
- Inhalator, aerosoli, 200–300 mg de 1 – 4 ori/zi, timp de 5 – 10 zile;
- Instilații (intratraheal, endobronșic, ocular) și lavaj (endoauricular etc) 150-300 mg o dată, repetat de 1 – 4 ori/zi;
- Inj., i.m. profund sau i.v. lent, *adult*, 300 mg o dată, repetat de 1 – 2 ori/zi; *copii* mici 150 mg o dată;
- Inj., perfuzie i.v. (antidot în intoxicația cu paracetamol), diluat (cu sol. glucoză 5% v/v = 1/1), inițial 150 mg/kg (în 15 min.), apoi o doză de întreținere de 50 mg/kg la fiecare 4 ore, timp de 72 ore.

## CARBOCISTEINA

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă, dar Bd. mică (< 10%), datorită primului pasaj intestinal și hepatic înalt;
- acumulare la nivelul țesutului bronhopulmonar;
- eliminare urinară, nebiotransformată și ca metaboliți;
- T<sub>1/2</sub> scurt (aprox. 2 h).

**Ftox. și Fepid.:** reacții de intoleranță digestivă (greață, gastralgii, diaree).

Prudență: ulcer gastroduodenal.

**Fter. și Fgraf.:** mucolitic mucoregulator indicat în afecțiuni bronhopulmonare acute.

*Posologie p.o.:* adult, 750 mg de 3 ori/zi; copii, în funcție de vârstă, max. 100 mg de 2 – 3 ori/zi.

## BROMHEXIN

Str. chim.: derivat de ciclohexilmetilamină, derivat sintetic de la vasicină, alcaloid din specia *Adhatoda vasica*. *Se degradează la lumină.*

**Fcin.:**

- Bd. p.o. foarte redusă (sub 20%) datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatiche înaltă (90 – 99%);

- biotransformare la *ambroxol*, *metabolit activ*;
- eliminare urinară, predominant ca metaboliți conjugați, inactivi;
- T<sub>1/2</sub> lung (12 – 24h).

**Mecanismul** acțiunii mucolitice: stimulează activitatea lizozomilor, crescând secreția enzimelor ce hidrolizează mucopolizaharidele. Are și mecanism mucoregulator, modificând compoziția mucinei în sensul creșterii sintezei de sialomucine acide, prin stimularea sialtransferazei.

**Fdin.:**

- mucolitic mucoregulator
- ameliorează clearance-ul muco-ciliar;
- crește IgA și IgG, în parenchimul pulmonar.

**Ftox. și Fepid.:**

- iritație gastrică;
- bronhospasm (după aerosoli).

*Prudență* la astmatici (asociere cu bronhodilatatoare).

*CI:* în ulcer gastroduodenal.

**Fter. și Fgraf.:** traheobronșite acute și cronice; postoperator.

*Posologie p.o.:* adult, 8–16 mg de 3 ori/zi; copii până la 14 ani, 1–8 mg de 3 ori/zi.

## AMBROXOL

Str. chim.: metabolit demetilat și hidroxilat al bromhexinei; clorhidrat.

**Fcin.:**

- absorbție p.o. rapidă și aproape totală, dar Bd. este redusă (la aprox. 1/3), datorită primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatică în procent mare (în medie 85%);
- difuzează în LCR, în laptele matern și prin placentă;
- concentrațiile în țesutul pulmonar sunt mai mari decât în plasmă (după administrare injectabilă);
- eliminare urinară majoritară sub formă de metaboliți;
- T<sub>1/2</sub> plasmatic al ambroxolului este peste mediu (6 – 12 h), dar T<sub>1/2</sub> plasmatic al ambroxolului și metaboliților este lung (aprox. 22 h);
- clearance-ul hepatic al ambroxolului este redus (în medie cu 30%) în afecțiunile hepatice;
- semiviata eliminării metaboliților este prelungită în insuficiența renală.

**Fdin.:**

- mucolitic mucoregulator;
- stimulant al secreției de surfactant pulmonar, fiind util în profilaxia sindromului de detresă respiratorie la nou-născut.

Efectul (per os) are latență de 30 minute și durată relativ lungă (6 – 12 h).

**Ftox. și Fepid.:**

*RA* (rar):

- reacții de intoleranță gastrointestinală (epigastralgie, diaree);
- reacții alergice (mai frecvent la indivizii atopici);
- bronhospasm (cu precădere la astmatici, în administrare inhalatorie).

*CI:* sarcină (primele 3 luni). *Prudență:* ulcer gastroduodenal.

*Precauții:* administrare după masă, cu lichide.

**Fter. și Fgraf.:**

*Indicații:* boli respiratorii acute și cronice, episoade acute ale bronhopneumopatiilor cronice obstructive (BPOC).

*Posologie p.o.:* adult, 90 mg/zi în 3 prize; copii, 15–45 mg/zi în 3 prize.

După 14 zile, dozele pot fi reduse la jumătate.

**Interacțiuni:**

Administrarea concomitentă de ambroxol și antibiotice (amoxicilină, cefuroxim, eritromicină, doxiciclină) crește concentrația pulmonară a antibioticului.

## 4. SURFACTANȚII PULMONARI

### 4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

**Surfactantul pulmonar** este un agregat macromolecular cu proprietăți tensioactive, care formează un film lichid la suprafața epitelului alveolar. Este denumit și factor antiatelectazic, deoarece previne atelectazia pulmonară. Atelectazia (gr. ateles = incomplet; ektasis = dilatație) este colabarea (turtirea) alveolelor pulmonare în lipsa aerului pulmonar.

**Compoziția biochimică** a surfactantului pulmonar: fosfolipide (90%), lipide neutre și proteine. Componenta activă, cu proprietăți tensioactive, este: dipalmitoilfosfatidilcolina. Proteinele specifice (SP-A, SP-B și SP-C) au rol în dispersarea, adsorbția și orientarea fosfolipidelor în filmul tensioactiv.

**Funcțiile fiziologice** ale surfactantului pulmonar, consecutive reducerii tensiunii superficiale la suprafața epitelului alveolar:

- facilitează deschiderea alveolelor și expansiunea pulmonară în inspirație, împiedicând astfel colabarea alveolară și colapsul pulmonar la sfârșitul expirației;
- se opune exudatului alveolar (trecerea serului sanguin din capilare în spațiul interstițial și apoi în cavitate alveolară);
- emulsionează corpii străini inhalați, favorizând fagocitarea acestora.

În viața intrauterină, surfactantul pulmonar atinge nivelul fiziologic în săptămâna a 34-a (8 ½ luni). Astfel că, la nou-născuții prematuri, surfactantul nu este funcțional. La adult, surfactantul pulmonar urmează un ciclu metabolic (formare și degradare) cu un timp de înjumătățire de 48 ore.

Tensiunea de suprafață la nivelul epitelului alveolar este în mod normal de aproximativ 10 ori mai redusă decât trebuie să fie, din punct de vedere teoretic, pentru o interfață apoasă.

**Patologia** absenței surfactantului pulmonar:

- sindromul de detresă respiratorie la nou – născut (boala membranelor hialine) manifestat clinic printr-un sindrom de insuficiență respiratorie cu mortalitate înaltă post-partum;
- plămânul de șoc.

### 4.2. BAZE FARMACOLOGICE

#### 4.2.1. Clasificare

**Clasificarea medicamentelor utile în profilaxia sindromului de detresă respiratorie, în funcție de mecanism:**

A. Medicamente stimulante ale formării: corticosteroizi + bromhexin (sau ambroxol)

Sunt medicamente care, administrate la gravidă, pot grăbi formarea surfactantului pulmonar la fătus, în situație de avort iminent.

B. Medicamente de substituție a deficitului de surfactant pulmonar: surfactanți naturali sau artificiali.

Sunt preparate cu surfactanți pulmonari naturali sau artificiali, care, administrate profilactic la nou-născutul prematur (săptămânile 25 – 29), prin instilație intratecală, post-partum în prima oră și repetat în primele 5 zile de viață, pot substitui surfactantul fiziologic și pot reduce mortalitatea.

**Clasificarea preparatelor cu surfactanți pulmonari, în funcție de origine:**

- Naturale: surfactant uman natural, din lichidul amniotic;
- Naturale modificate, din extracte pulmonare:
  - de la bovine (beractant);
  - de la porcine (poractant alfa);
- Artificiale: pumactant conținând colfosceril palmitat (dipalmitoilfosfatidilcolina).

**4.2.2. Farmacodinamie**

Ațiunile farmacodinamice ale surfactanților pulmonari medicamentoși:

- corectarea cineticii ventilației pulmonare, în sensul ușurării inflației (pătrunderii aerului) și încetinerii deflației (expulziei aerului) pulmonare;
- echilibrarea inflației pulmonare prin evitarea expansiunii exagerate a alveolelor mari pe seama atelectaziei (colapsului) alveolelor mici.

**Efectele clinice** la nou-născuții cu imaturitate pulmonară:

- creșterea oxigenării (în câteva minute);
- scăderea necesității respirației artificiale (în câteva ore).

**4.2.3. Farmacotoxicologie și Farmacoepidemiologie**

**RA:** hemoragie intrapulmonară, în primele zile de la naștere (frecvența 2– 4%; crește cu gradul de imaturitate a nou-născutului), apnee după extubare, tulburări cardiovasculare (bradicardie, vasoconstricție, paloare sau hTA).

**C.I.:** hipersecreție bronșică.

**Precauții:**

- reglarea ventilației mecanice corespunzător efectelor surfactantului pulmonar de substituție, pentru prevenirea unor efecte secundare ale tensioactivității (hiperoxigenare, supradistensia plămânilor, pneumotorax, emfizem pulmonar);
- aspirație în caz de reflux în tubul intratraheal.

**4.2.4. Farmacoterapie**

Indicațiile preparatelor cu surfactanți pulmonari de substituție:

- profilactic, la nou-născuți prematuri sau nou-născuți cu greutate foarte mică (sub 1250 – 1350 g) și risc ridicat de sindrom de detresă respiratorie;
- curativ, la nou-născuți cu sindrom de detresă respiratorie manifest, confirmat radiologic, și aflați în necesitate de respirație artificială.

**4.2.5. Farmacografie**

Forma farmaceutică și calea de administrare: suspensie administrată intratraheal prin instilare în partea inferioară a traheei, prin sonda de intubație și sub ventilație mecanică.

*Posologie:* 100–200 mg/kg.

**5. ANALEPTICE RESPIRATORII**

A se vedea la Secțiunea III: Nicotinomimetice și Secțiunea I: Stimulante bulbare.

**BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. \*\*\* - Agenda Medicală 2003, Edit. Medicală, București, 2003.
2. \*\*\* - Agenda Medicală 2004, Ediția de buzunar, București, 2004.
3. Chesnut M.S., Prendergast Th. J., Stauffer Y.L. – Astmul bronșic, în: Tierney L.M., McPhee St. J., Papadakis M. A., Current Medical Diagnosis and Treatment, McGraw Hill, Intern. Ed., New York, 2001, (Ed. în lb. rom. 2001), 211-221.
4. Dahlen S.E. – A new class of controller in asthma, the antileukotrienes, Eur. Resp. J., 1998, 8, 184 – 189.
5. Hay D.W., Torphy T.J., Undem B.J. – Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16: 304 – 309.
6. Jarvis B., Markham A. – Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. Drug, 2000, 59, 891 – 928.
7. Jones T.R., Labelle M., Belley M. et al. – Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1995, 73, 191 – 201.
8. Kemp J.P., Kemp J.A. – Management of asthma in children, American Family Physician, 63, 7, 1341 – 1348, 2001.
9. Leff AR and the Antileukotriene Working Group – Asthma 2000 consensus statement: The role of antileukotrienes in clinical practice. Parsippany N.J.: Discovery International, 1999.
10. Leimgruber A., Sauty A., Spertini F. – Allergie et immunologie: 2. Antileucotriènes – du nouveau?, Méd. et Hyg., 2001, 2329, 9-17.
11. Lofdahl C.G., Reiss T.F., Laff J.A. et al – Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. Br. Med. J., 1999, 319, 87 – 90.
12. Lynch K.R., O'Neill G.P., Liu Q et al. – Characterization of the human cysteinyl leukotriene Cys LT<sub>1</sub> receptor. Nature, 1999, 399, 789 – 793.
13. Malmstrom K., Rodriguez – Gomez G., Guerra J. et al. – Oral montelukast, inhaled beclomethasone and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann. Intern. Med. 1999, 130, 487 – 495.
14. Mutschler E., Derendorf H. – Respiratory Tract, Chap. 4, in: Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, p. 399-412.
15. Mutschler E., Derendorf H. – Surfactant in: Drug Actions, Medpharm Sci. Publ., Stuttgart, 1995, p. 411.
16. Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C. - Medicamente cu acțiune la nivelul aparatului respirator, cap. 22, în Lippincott's Illustrated Pharmacology, Ed. a 2-a, Lippincott-Williams&Wilkins Publ., New York, 1997 (Ed. în lb. rom., 2000), 217-223.
17. National Asthma Education and Prevention Program, National Heart, Lung and Blood Institute. Practical guide for diagnosis and management of asthma. NIH publication no. 97-4053, Bethesda; Md., 1997.
18. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institute of Health Pub No. 97 – 4051, Bethesda, MD, 1997; cit. în Tierney L.M., McPhee St.J., Papadakis M.A., 2001, cap. 9, 214.
19. Page C.P. – Recent advances in our understanding of the use of theophylline in the treatment of asthma, J. Clin. Pharmacol., 1999, 39, 237 – 240.
20. Popescu F.D. – Farmacologia moleculară și celulară a corticosteroizilor și beta – 2 agoniștilor inhalatori, Ed. Sitech, 2000.



21. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. – The Respiratory System, in: Pharmacology Chap. 19, Churchill Livingstone, London, 1999, 338-357
22. Stoicescu I.P., Strâmbu I. – Antileucotrienele, o nouă clasă de medicamente eficiente în tratamentul astmului, UPDATE Medical, 1999, 3, 122 – 124.
23. Stroescu V. – Surfactantul pulmonar în Stroescu V., Bazele farmacologice ale practicii medicale, Edit. Medicală Buc., 2001, p. 517 – 521.
24. Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z., Page C., Jeffery P., Costello J. – Anti-inflammatory effects of low – dose oral theophylline in atopic asthma, The Lancet, 1994, 343, 8904, 1006 – 1008.
25. Udem B. J., Lichtenstein L. M. – Drugs Used in the Treatment of Asthma, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 733-755
26. Udem B. J., Lichtenstein L. M. – Leukotriene – Receptor Antagonists and Leukotriene-Synthesis Inhibitors, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 740-742
27. Udem B. J., Lichtenstein L. M. – Theophylline, Chap. 28, in: Goodman & Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, Tenth ed., Mc Graw-Hill, International Ed., 2001, p. 743-747
28. Ungureanu G. – Astmul bronșic în: Ungureanu G. și Covic M., Terapeutică medicală, Ediția a 2-a, Edit. Polirom, Iași, 2000, 1 – 14