

Medicația aparatului respirator

Antitusive

Expectorante, mucolitice, mucoreglatoare

Bronhodilatatoare

Inhibitori ai degranulării mastocitelor

Corticosteroizi inhalatori

Antileucotriene

Anticorpi monoclonali antiIgE

Surfactanți

Antitusive

Antitusivile sunt medicamente care calmează tusea de diverse etiologii, prin deprimarea reflexului de tuse. Sunt medicamente simptomatice, folosite în tusea uscată, neproductivă, iritativă, obositoare pentru bolnav.

După mecanismul de acțiune se clasifică în:

- antitusive cu acțiune centrală,**
- antitusive cu acțiune periferică,**
- antitusive mixte (acțiuni centrală și periferică),**
- antitusive secundare, lipsite de efect antitusiv direct, care prin alte efecte farmacodinamice (bronhodilatator, expectorant), calmează indirect tusea.**

Reflexul de tuse

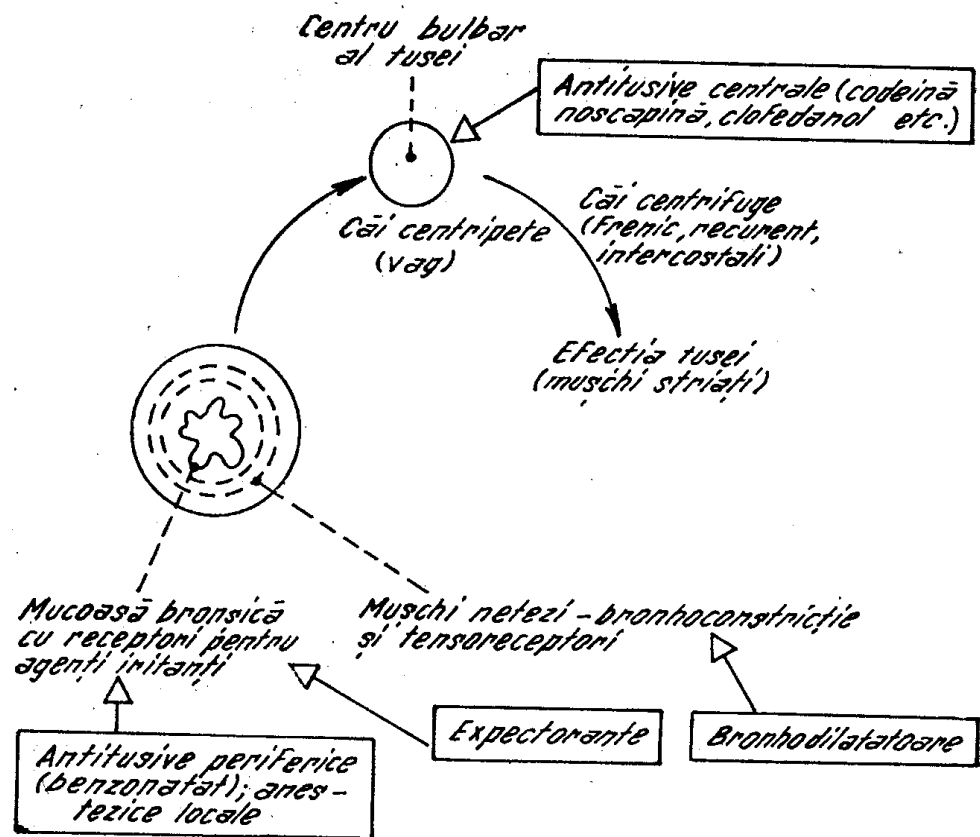


Fig. 85. — Reflexul de tuse; locul de acțiune a antitusivelor și altor medicamente care pot liniști tusea.

ANTITUSIVE

- Antitusive centrale

-opioide

-codeina

-dionina

-levopropoxifen

-dextrometorfan

-folcodina

-neopioide

-noscapina

-glaucina

-clofedanol

-oxeladina

Antitusive mixte

-benzonatat

-pentoxiverina

-butamirat

Antitusive periferice

-produse mucilaginoase din plante
(specii pectorale)

-anestezice locale

-decongestionante nazale

Antitusive centrale

- **Deprimă centrul tusei din bulb și/sau centrii superiori asociați.**

După structura chimică se clasifică în:

- **-antitusive centrale opioide,**
- **-antitusive centrale neopioide.**

Antitusiv centrale opioide

- Efectul antitusiv de obicei apare la doze mai mici decât cele necesare pentru efect analgezic.

Receptorii implicați în producerea

efectului antitusiv par a fi diferiți de cei asociați cu alte acțiuni ale opioidelor. De exemplu, **efectul antitusiv apare la stereoizomeri ai moleculelor opioide care nu au efecte analgezice și nu produc dependență.**

Mecanismul antitusiv este complex și se cunoaște

puțin despre mecanismul de acțiune al antitusivelor opioide.

Astăzi se consideră că au acțiuni centrale și periferice în deprimarea tusei.

- Opioidele se folosesc cu prudență la pacienții care sunt pe tratament cu inhibitori de MAO.

CODEINA

- **Agonist parțial pe receptorii opioizi.**

- se găsește în cantități mici în opiu; se prepară prin sinteză din morfină;

- deprimă centru tusei** la 15 mg, (doza maximă 60 mg). *Efectul antitusiv* se instalează în 2 ore și durează 4 -6 ore;

- secrețiile bronșice devin vâscoase;

- favorizează bronhospasmul;

- acțiune **analgezică mai slabă** decât a morfinei,

- produce constipație.

Biodisponibilitatea orală medie de 50%. Se metabolizează hepatic și se elimină în principal prin urină, inactivă. 10% se demetilează, formând morfină, probabil responsabilă de acțiunea analgezică.

- **Se utilizează** clorhidratul și fosfatul de codeină oral 15 -30 mg, la nevoie repetat la 4 -6 ore.

Ca analgezic în doze de 15 -60 mg, în asociere cu analgezice antipiretice se găsește în asociații antinevralgice.

Potențialul de a dezvolta *dependență* este *mult mai mic* decât pentru morfină.

Efecte adverse: constipație, amețeli, somnolență,

- la copil dozele mari au potențial convulsiv.

Se evită în insuficiența respiratorie marcată, se administrează cu precauții în insuficiența hepatică acută și cu *prudență la copii mici*.

- Fenotiazinele, inhibitorii de MAO, antidepressivele triciclice pot potența efectul deprimant central.

- Tratamentul **trebuie să fie de scurtă durată**.

Opiu și morfina

•Sunt antitusive care deprimă centrul tusei și liniștesc implicațiile psihoafective ale tusei extrem de supărătoare. Folosirea lor este limitată de reacțiile adverse:

- riscul mare al dependenței severe,*
- deprimarea centrul respirator,*
- inhibarea și creșterea vâscozității secrețiilor traheobronșice,*
- micșorarea peristaltismului bronșiolelor și favorizarea bronhospasmului.*

Se utilizează în boli în care este necesar *efectul antitusiv*, *combinat cu cel analgezic și sedativ* (cancer pulmonar, fracturi de coaste, pneumotorax în tensiune, infarct pulmonar, hemoptizie, anevrism de aortă etc).

Pulberea Dover este preparat oficial ce conține **o parte pulbere de opiu, o parte pulbere de ipeca și 8 părți lactoză**. Are proprietăți antitusive și expectorante. Se prescrie în pachete cu 0,3 -0,5 g pulbere administrate oral de 3 - 4 ori pe zi.

Alte antitusive centrale opioide

- **Dionină (etimorfină, codetilină)**

Se asociază de obicei cu codeina în aceleași doze în cașete sau soluție antitusivă.

- **Levopropoxifen**

- este stereoizomerul de sinteză al unui agonist opioid slab - dextropropoxifenul,
- antitusiv central, slab anestezic local, fără efecte opioide,
- poate da sedare, somnolență, cefalee,
- oral 50 -100 mg de 3 -4 ori pe zi.

- **Dextrometorfan**

- este stereoizomerul dextrorotat al unui derivat metilat al levorfanolului,
- antitusiv central activ, cu o durată de 5 – 6 ore,
- nu deprimă respirația, nu inhibă activitatea cililor, nu provoacă dependență, nu are efect analgezic, dar crește efectul analgezic al morfinei.
- mecanismul prin care produce efectul antitusiv nu complet elucidat.
- oral 10 -30 mg de 3 - 4 ori pe zi.

- **Hidrocodonă**

Produs de sinteză asemănător codeinei, risc mai mare de dependență.

- **Folcodină (morfolinetilenmorfină)**

- acțiune antitusivă asemănătoare codeinei, deprimă mai puțin centrul respirator,
- $T_{1/2}$ lung permite administrarea de 1 -2 ori pe zi,
- uneori produce greață și somnolență, nu produce dependență.

-

Antitusive mixte și periferice

- **Antitusive mixte**

- **Benzonatat**

- poliglicol înrudit cu procaina,

- acțiune antitusivă mixtă:

- deprimă centrul tusei,*

- inhibă componenta aferentă* a reflexului de tuse prin deprimarea receptorilor pentru tuse din mucoasa respiratorie,

- uneori dă somnolență, cefalee, amețeli, congestie nazală, diaree,

- oral 100 -300 mg de 3 -4 ori pe zi.

- **Pentoxiverina și butamirat** - antitusive și bronhodilatatoare.

- **Antitusive periferice**

- **Produce mucilaginoase** din plante care prin proprietățile emoliente lubrifică mucoasa faringiană, cu diminuarea iritației faringiene și împiedicarea declanșării reflexului de tuse.

- Mucilagiile sunt prezente în *specii pectorale - flores malvae, flores verbasci, fructus anisi vulgaris, radix altheae, radix liquiritiae, folium altheae*. Plantele respective mai conțin și saponine, uleiuri volatile, care acționează asupra mucusului aderent, fluidificându-l.

- Anestezice locale, decongestionante nazale - prin deprimarea receptorilor din mucoasa respiratorie împiedică declanșarea reflexului de tuse.

Antitusive centrale neopioide

- **Noscapină**

- alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, diferită de structura morfinei,
- antitusiv central, slab bronhodilatator, stimulează ușor respirația,
- nu produce analgezie sau dependență,
- la doze mari - bronhospasm, hipotensiune arterială prin eliberarea de histamină,
- oral 25 - 50 mg de 2 - 3 ori pe zi.

- **Glaucină**

- alcaloid neopioid natural - din *Glaucinum flavum*,
- antitusiv central, slab analgezic și sedativ,
- produce ocazional greață, somnolență, hipotensiune arterială,
- oral 25 - 50 mg 2 - 3 ori pe zi.

- **Clofedanol**

- compus de sinteză din grupa fenilalchilaminelor,
- efect antitusiv central slab și prelungit,
- la doze mari uscăciunea gurii, amețeli, tulburări de vedere,
- oral 25 mg de 3 - 4 ori pe zi.

- **Oxeladină**

- compus de sinteză neopioid,
- antitusiv central cu acțiune selectivă pe centrul tusei,
- efect eupneic* (de normalizare a respirației, cu dispariția dispneei la bolnavi cu tuse accentuată),
- nu are efect sedativ și nici deprimant respirator,
- oral 40 mg de 2 -3 ori pe zi.

EXPECTORANTE, MUCOLITICE, MUCOREGLATOARE

•Sunt substanțe care **scad vâscozitatea secrețiilor bronșice**, fluidificându-le, ușurând expectorația. Se clasifică în mucosecretolitice și secretostimulante.

•După faza secreției bronșice asupra căreia acționează se împart în:

- **medicamente active pe faza gel a secreției bronșice:**

- **mucolitice**

- agenți reducători,
- enzime proteolitice

- **mucoreglatoare.**

Faza gel a secreției bronșice are structură complexă și este formată din rețele fibrilare bogate în mucine și ADN, cu legături ionice necovalente, de tip punți de hidrogen sau covalente de tip peptidic sau disulfidic; ea reprezintă stratul superficial al mucusului ce căptușește mucoasa căilor respiratorii.

- **medicamente active pe faza sol a secreției bronșice:**

-**agenți tensioactivi,**

-**substanțe umidifiante.**

Faza sol este reprezentată de un strat apos profund prezent între mucoasa respiratorie și faza gel.

Mucusul se comportă ca un covor rulant, cu împingerea secrețiilor bronșice spre exterior prin mișcarea cililor mucoasei→clerance-ul mucociliar.

Expectorante mucosecretolitice

- **Mucosecretolitice active pe faza gel**

- mucolitice**

- agenți reducători- acetilcisteina, mesna

- enzime proteolitice- tripsina, chimiotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dezoxiribonucleaza

- mucoreglatoare-** bromhexina, ambroxol

- **Mucosecretolitice active pe faza sol**

Mucosecretolitice (mucolitice)

- Acționează direct asupra secrețiilor bronșice pe care le fluidifică.
- Ele sunt capabile să corecteze proprietățile reologice ale acestor secreții, modificate patologic în diferite afecțiuni ale aparatului respirator.

Agenți reducători cu radical tiol liber.

- Sunt derivați de cisteină care *rup punțile disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos (agregat macromolecular proteoglicidic) și formează noi legături disulfidice între molecula de medicament și fragmentele de mucoproteină.*
- reduc vâscozitatea și elasticitatea mucusului secreției bronșice, transportul mucociliar este îmbunătățit.

Expectorante Mucolitice

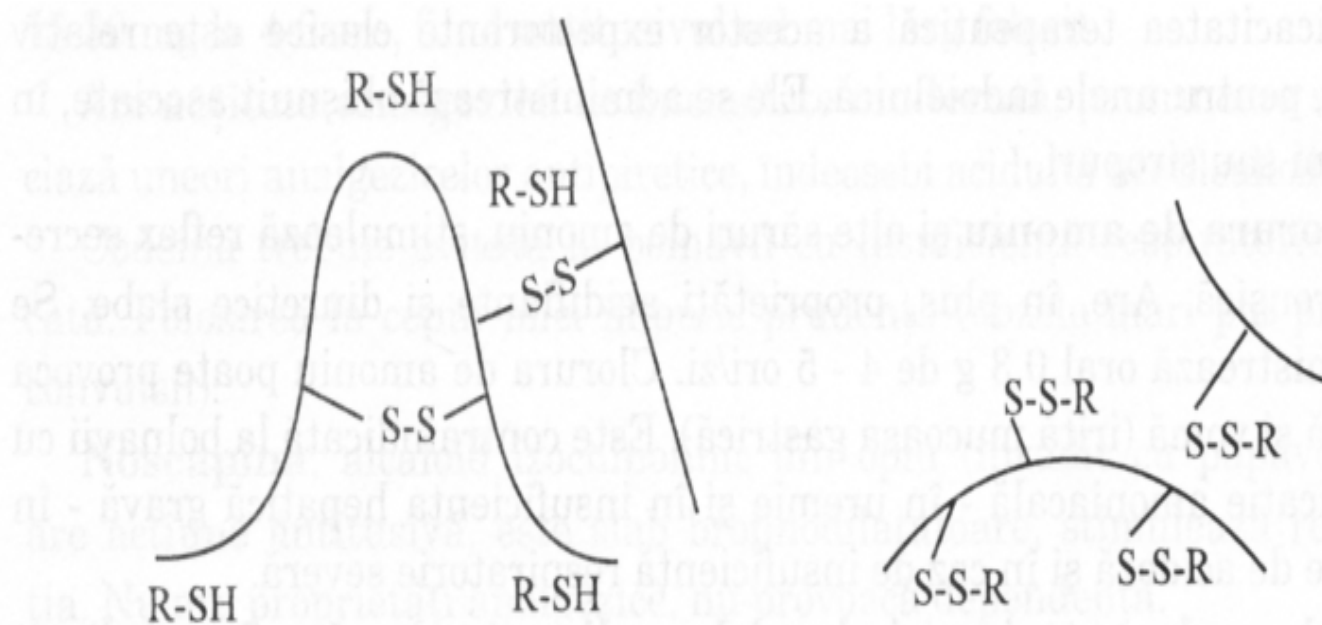


Fig. 62. Desfacerea punților disulfidice intra- și intercuaternare ale agregatelor mucos prin medicamente.

Acetilcisteina

• **Micșorează mărimea fragmentele structurale** din compoziția secreției bronșice, favorizând dizolvarea constituenților macromoleculari.

Efectul se datorează **grupărilor reducătoare tiol, care desfac punțile disulfidice** ale structurilor terțiare și cuaternare ale mucoproteinelor.

• Crește semnificativ volumul expectorației și **lichefiază secrețiile vâscoase aderente**.

• Neutralizează anumiți radicali liberi eliberați de reacția inflamatoare (*efect antioxidant*).

Previne hiperplazia celulelor mucoase și hipertrofia epiteliului respirator, induse de fumul de țigară.

• Se administrează oral (200 mg de 3 ori pe zi), în cazuri severe injectabil i.m. profund sau i.v., pe cale respiratorie inhalator în aerosoli.

• Se indică în **sindroame hipersecretorii vâscoase traheobronșice** din: infecții bronhopulmonare, bronhopneumopatii cronice obstructive, mucoviscidoză.

• O indicație particulară o reprezintă **intoxicația acută cu paracetamol**, unde acetilcisteina are efect hepatoprotector. Acetilcisteina asigură un nivel eficace de glutatation și posibil împiedică formarea metabolitului hepatotoxic al paracetamolului.

• Poate favoriza **bronhospasmul**, administrându-se cu prudență la astmatici. Se contraindică în criza de astm.

• **Fluidificarea brutală** a secreției bronșice poate determina inundarea bronhiilor și este necesară bronhoaspirație de urgență.

• La doze mari greață, vomă, diaree.

Mesna (Mercaptoetansulfonat de sodiu)

- Are un efect mucolitic mai activ și mai durabil decât acetilcisteina.
- Acționează la 3 niveluri:
 - rupe punțile disulfidice** datorită grupărilor reducătoare tiol,
 - rupe legăturile ionice** prin gruparea sulfonică polară,
 - efect de sare** prin ionul de sodiu.
- Pe lângă indicațiile expuse la acetilcisteină se utilizează postoperator și în cadrul îngrijirilor intensive din reanimare.
- Se administrează în aerosoli 1 -2 fiole a 3 ml sol. 20% de 3 -4 ori pe zi.
- O indicație particulară în administrare orală sau injectabilă i.v. o reprezintă **profilaxia cistitei hemoragice** produsă de oxazofosforine cum ar fi **ciclofosfamida**. Mesna se elimină urinar și inactivează prin grupărilor tiol acroleina din urină, metabolitul citostaticului.
- Mesna favorizează bronhospasmul și se contraindică în astm.

Enzime proteolitice

- Tripsina, chimiotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dezoxiribonucleaza sunt enzime proteolitice care aplicate local în aerosoli sau instilații pot fluidifica secrețiile bronșice purulente, vâscoase.

- *Rup legăturile peptidice ale glicoproteinelor și ale fibrelor de ADN, distrugând structura fibrilară a mucusului, puroiului. Scad vâscozitatea și elasticitatea secrețiilor bronșice când acestea sunt crescute.*

Lizează secrețiile purulente materialul necrotic, fibrele de ADN, care îngroașă mucusul și fac expectorația dificilă.

S-a obținut un *preparat de dezoxiribonuclează umană* recombinantă cu efecte favorabile în fibroza chistică.

- Au acțiune iritantă asupra mucoasei traheobronșice.

Mucoreglatoare: Carbocisteina (S-carboximetilcisteina)

- **Derivat de cisteină cu radical tiol blocat.**
- **-simulează prin activarea sialotransferazei secreția de sialomucine, bogate în acid sialic,**
 - restabilește vâscozitatea și elasticitatea mucusului secreției bronșice, cu ameliorarea clearance-ului mucociliar;**
- **-blochează acțiunile kininelor, factori proinflamatori și spasmogeni având un efect antiinflamator;**
- **-redă funcționalitatea epitelului bronșic, capabil să secrete un film protector de mucus normal;**
- **-crește IgA secretorii la nivel bronhopulmonar;**
- **-protejează epiteliul ciliar și reduce hiperplazia mucipară.**
- **Se utilizează în debutul bronșitei cronice, când mucoasa poate încă să răspundă la stimulare prin sinteza de sialomucine în timpul infecției bronșice.**

Mucoreglatoare: Bromhexin

- Compus cuaternar de azot, obținut prin sinteză, cu structură alcaloidică.
- **Activează sinteza sialomucinelor**, tinzând să restabilească vâscozitatea și elasticitatea secrețiilor bronșice, proprietăți necesare unui transport mucociliar normal.
- Are efecte mucolitice, scăzând vâscozitatea sputei prin **fragmentarea fibrilelor de mucopolizaharide acide din structura mucusului prin intermediul enzimelor lizozomale a căror activitate crește la suprafața mucoasei**.
- Se pare că acționează pe pneumocitul II stimulând secreția de surfactant (macroagregant tensioactiv din alveole, care reduce complianța pulmonară și asigură stabilitatea alveolară în timpul expirației).
- Scade aderența secrețiilor bronșice de mucoasă, **favorizând deci clearance-ul mucociliar**.
- Doza orală: 8 -16 mg de 3 ori pe zi. Inhalator 4 ml sol. 0,2% de 2 ori pe zi.
- Oral rareori produce greață.
- Nu se amestecă cu soluții alcaline (cortizon, ampicilină).

Mucoreglatoare: Ambroxol

- **Favorizează expectorația prin scăderea vâscozității secrețiilor bronșice și deci accelerarea transportului mucociliar.**
- **Stimulează secreția de surfactant, motiv pentru care se poate folosi în sindromul de detresă respiratorie a nou născutului.**
- **Doza: oral sau inj. 30 mg de trei ori pe zi 2 -3 zile apoi de 2 ori pe zi. Se poate administra și inhalator.**

Agenți hidratanți

- Restabilesc faza sol a secreției bronșice, cu favorizarea clearance-ului mucociliar.
- În primul rând trebuie amintită **hidratarea bolnavului**, care însă trebuie făcută lent, pentru a nu hiperhidrata mucoasa bronșică, cu apariția obstrucției bronșice.
- **Inhalarea vaporilor de apă calzi** are efect benefic.
- Inhalarea **soluțiilor saline izotone** (clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu) atrage prin efect osmotic apa de pe suprafața mucoasei, umidifică mucoasa și ușurează mișcarea cililor.

Expectorante secretostimulante

- **Mecanism direct, indirect, mixt**
- **Sărurile de amoniu** – clorură, carbonat, acetat de amoniu
- **Ioduri** de sodiu și potasiu
- **Gaiacol, tiochol, glicerilgaiacolat,**
- **Benzoat de sodiu**
- **Ipeca** (pulbere, infuzie, tinctură, sirop)
- **Saponine** din *primula officinalis*, *saponaria*, *senega*
- **Oleuri volatile, benzoe, balsam de tolu**

Expectorante secretostimulante

- Cresc componenta apoasă a secrețiilor bronșice → fluidifiere
- *Mecanism de acțiune*
Stimulează activitatea glandelor seroase din mucoasa bronșică și cresc componenta apoasă a secreției bronșice. Acționează prin mecanism:
 - direct - se absorb prin mucoasa digestivă și se elimină parțial prin mucoasa bronșică, acționând direct asupra celulelor secretorii;
 - indirect - acțiune iritantă slabă asupra mucoasei gastrice, declanșând reflex secreția apoasă bronșică;
 - mixt - direct și indirect.
- Expectorantele secretostimulante pot *stimula motilitatea cililor și peristaltismul bronșic, favorizând eliminarea secrețiilor.*

Expectorante secretostimulante

- **Sărurile de amoniu (clorura, carbonatul și acetatul de amoniu)**

Stimulează reflex secreția bronșică și activează mecanismele motorii de eliminare a acesteia.

Clorura de amoniu are efecte acidifiante și diuretice slabe. Doza 300 mg de 3 -4 ori pe zi. Efecte adverse: greață și vomă.

- **Iodurile de potasiu și de sodiu**

Fluidifică secrețiile vâscoase și aderente prin **mecanism de acțiune mixt**.

Au proprietăți **antiseptice ușoare**, favorizează vindecarea proceselor inflamatorii cronice. Sunt utile ca

expectorante în bronșite cronice, bronșectazii, astm bronșic.

Doza orală 0,3 g de 3 ori pe zi, de obicei în poțiuni.

Se evită la bolnavi cu tuberculoză pulmonară. Se contraindică la persoane cu alergie la iod. Pot da fenomene de iodism, iritație gastrică. Pot influența funcția tiroidei.

- **Gaiacol și gaiacolsulfonat de potasiu (tiochol)**

Expectorante prin **mecanism mixt**.

Doza 0,3 -0,6 ml pentru primul și 0,5 -1 g pentru al doilea.

- **Glicerilgaiacolat sau guaiafenesina**

Fluidifică sputa prin **mecanism mixt**. Are și efecte slabe miorelaxant, tranchilizant, anticonvulsivant, analgezic.

Efecte adverse: greață, vomă, hipotonie musculară.

Doza 100 -200 mg de 4 -6 ori pe zi.

- **Benzoat de sodiu**

Expectorant prin **mecanism mixt**. Slab antiseptic. Doza 1 -4 g/zi în pulberi, poțiuni.

Expectorante secretostimulante

Ipeca

Se extrage din rădăcina de *Cephaelis ipecacuanha*. Conține **alcaloizi ca emetina cefalina, o saponină, glicozizi etc.**

Stimulează **reflex secreția bronșică**, stimulează mușchii bronhiolari, excită slab centrul respirator.

La doze mari are **efect vomitiv, hipotensiv, produce diaree.**

Doze - **pulbere de ipecă** 50 -200 mg/zi,

- **infuzie de ipeca** 0,2 -0,5% ca vehicul în poțiuni, 3 -5 linguri pe zi,

- **tinctură de ipeca** 0,5 -1 g pe zi,

- **sirop de ipeca** 10 -20 g pe zi,

- **pulbere Dover** -preparat oficial care conține pulbere de opiu 1 parte pulbere de ipeca 1 parte și lactoză 8 părți. Se prescrie în doză de 0,3 -0,5 g de 2 -3 ori pe zi.

• Saponine

Glicozide saponinice din rădăcini de primula officinalis (ciuboțica cucului), saponaria, senega.

Au proprietăți iritante gastric, stimulând reflex secreția bronșică.

La doze mari provoacă greață, vomă, diaree.

Se utilizează ca infuzii sau decocturi 1 -3 % din plantele de mai sus introduse în diferite poțiuni expectorante.

Expectorante secretostimulante

- **Oleuri volatile**

Unele oleuri volatile (produse vegetale aromate, solubile în alcool, care conțin eteri, aldehide, alcooli, cetone, terpene) administrate oral, **se elimină prin secreția bronșică, având efect expectorant și slab efect antiseptic.**

Inhalator- fluidifică secrețiile bronșice și decongestionează mucoasa.

Se folosesc în bronșite cronice. Ex: **ulei de anason, ulei de eucalipt (eucaliptol).**

- **Benzoe**

O rășină extrasă din *Styrax benzoe*, ce conține esteri de acid benzoic și acid cinamic și acizi liberi. Proprietăți expectorante slabe. Doza 0,6 -2 g pe zi.

- **Balsam de Tolu**

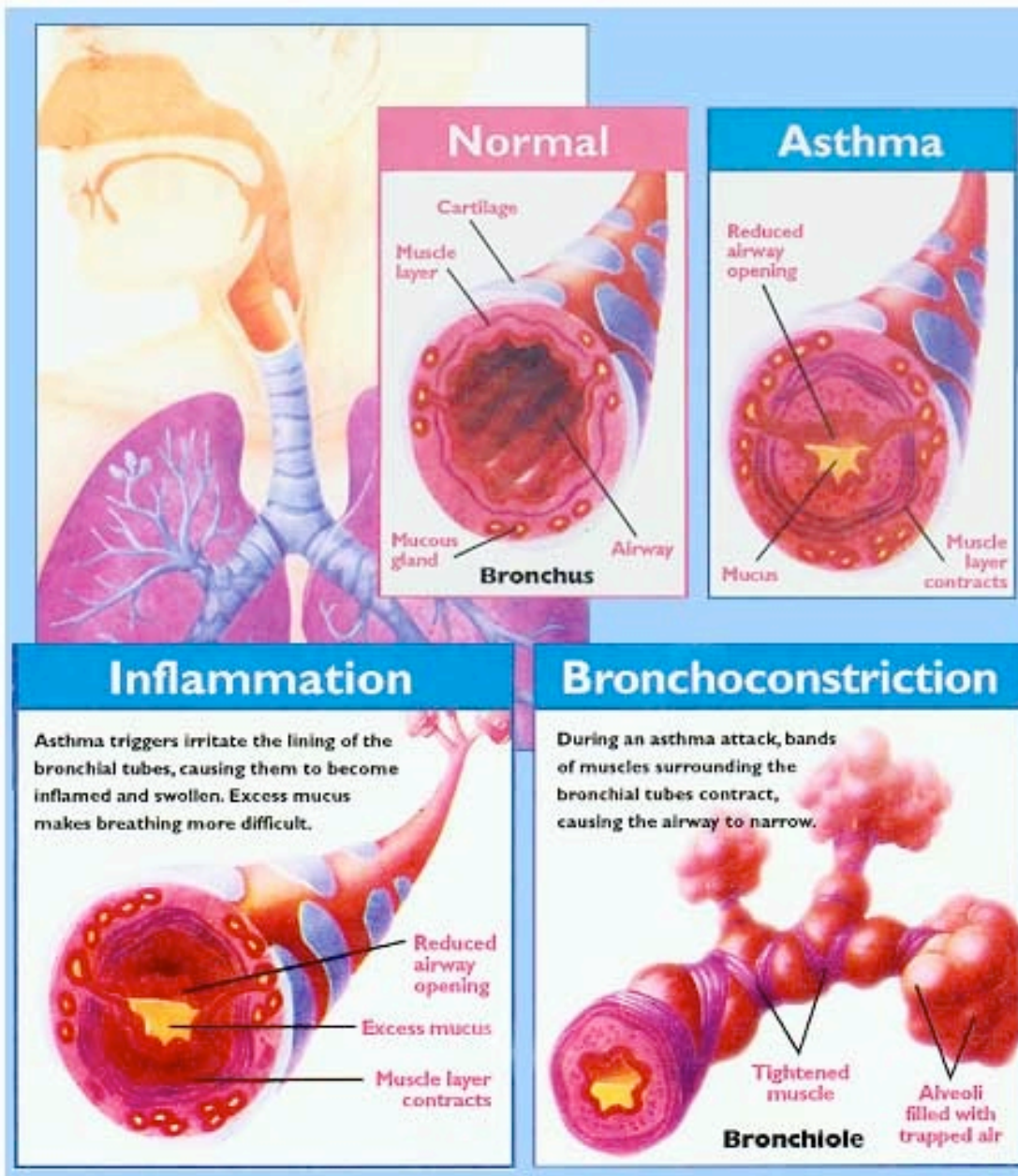
O oleorășină din *Myroxylon balsamum*. Conține în special acid cinamic. Efecte expectorant și slab antiseptic. Doza 0,2 -0,4 g pe zi.

SURFACTANT PULMONAR

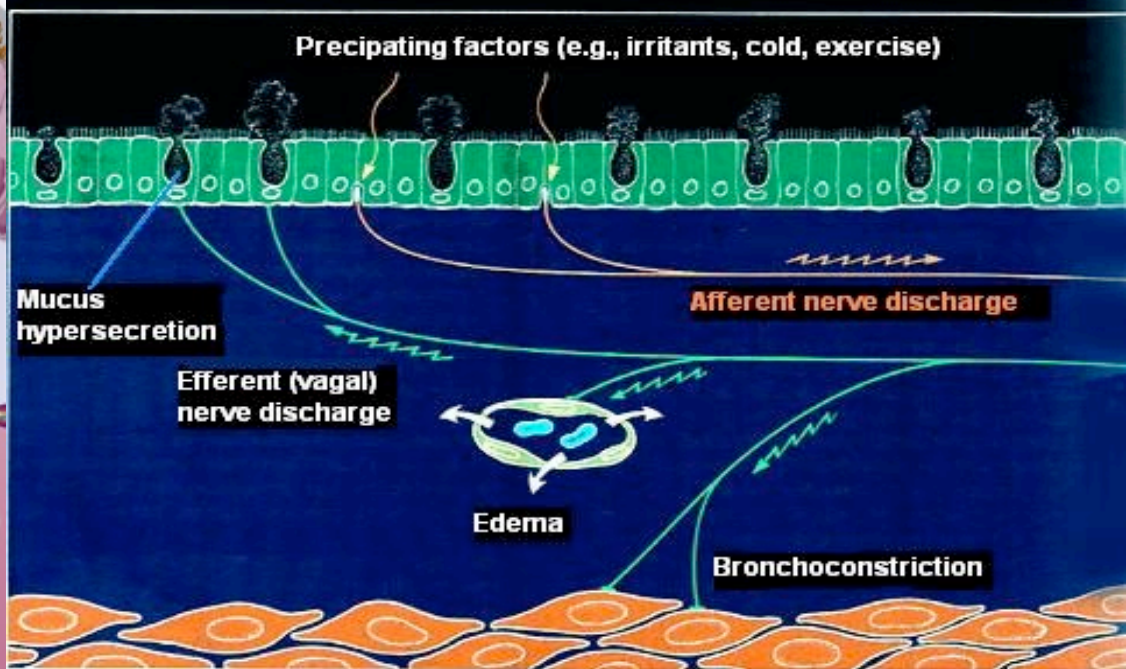
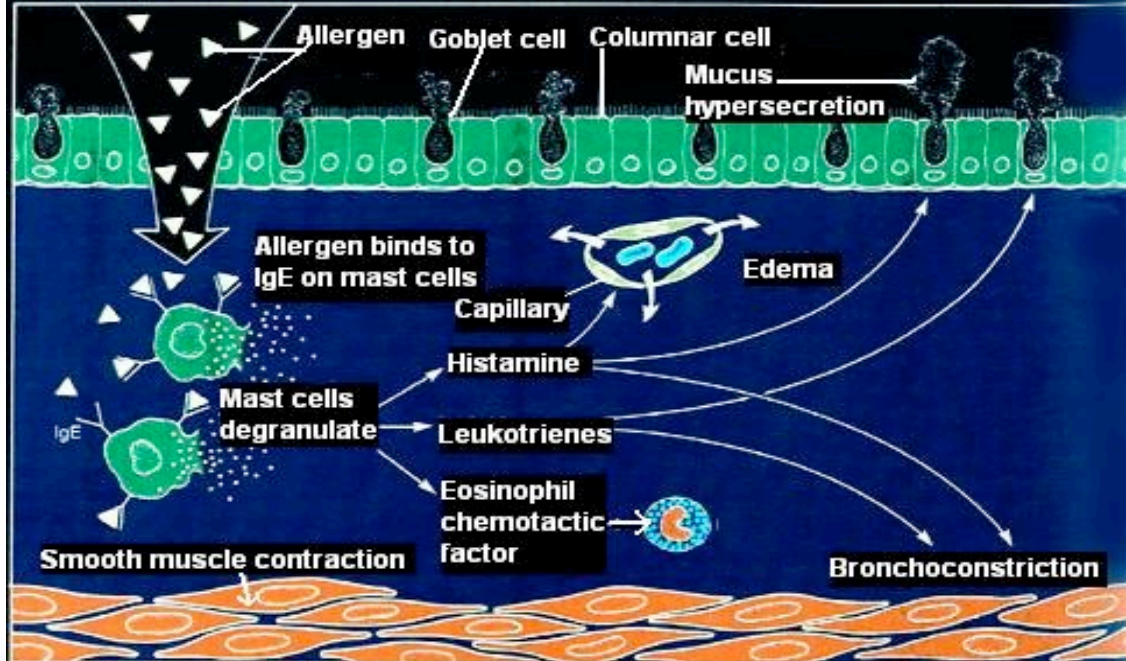
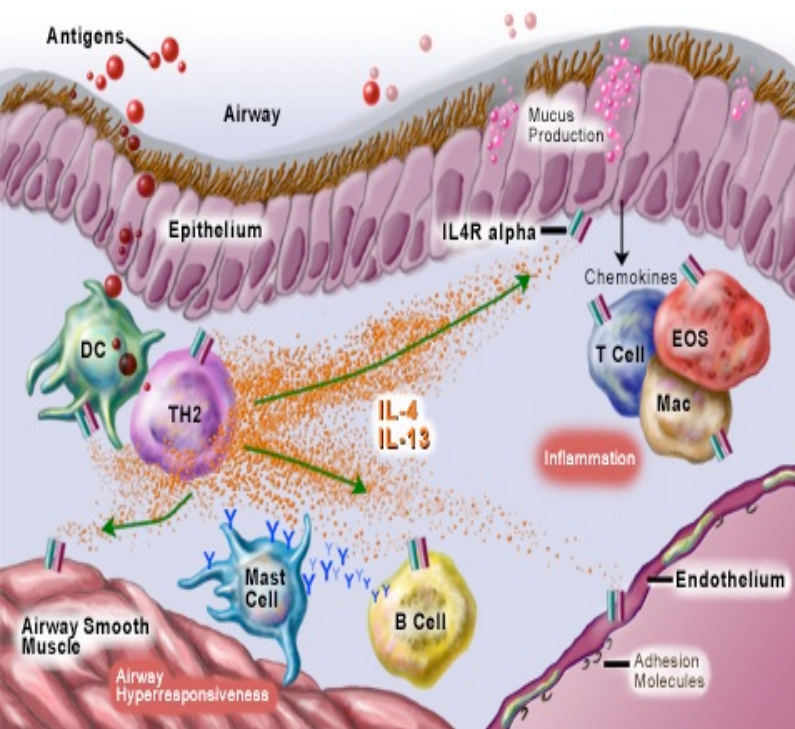
- **Macroagregat tensioactiv care captușește alveolele pulmonare.** Este un amestec de fosfolipide, lipide neutre și proteine. Componenta principală este dipalmitoilfosfatidil colina (preparat Colfosceril palmitat) o fosfatidilcolină saturată, responsabilă de tensioactivitate.
- Surfactantul **scade considerabil tensiunea superficială la suprafața alveolelor** permițând deschiderea lor și **expansiunea pulmonară în inspirație**, evitând colabarea lor în expirație.
Impiedică trecerea lichidelor din capilare și interstițiu în lumenul alveolar.
Favorizează emulsionarea particulelor străine inhalate, facilitând fagocitoza.

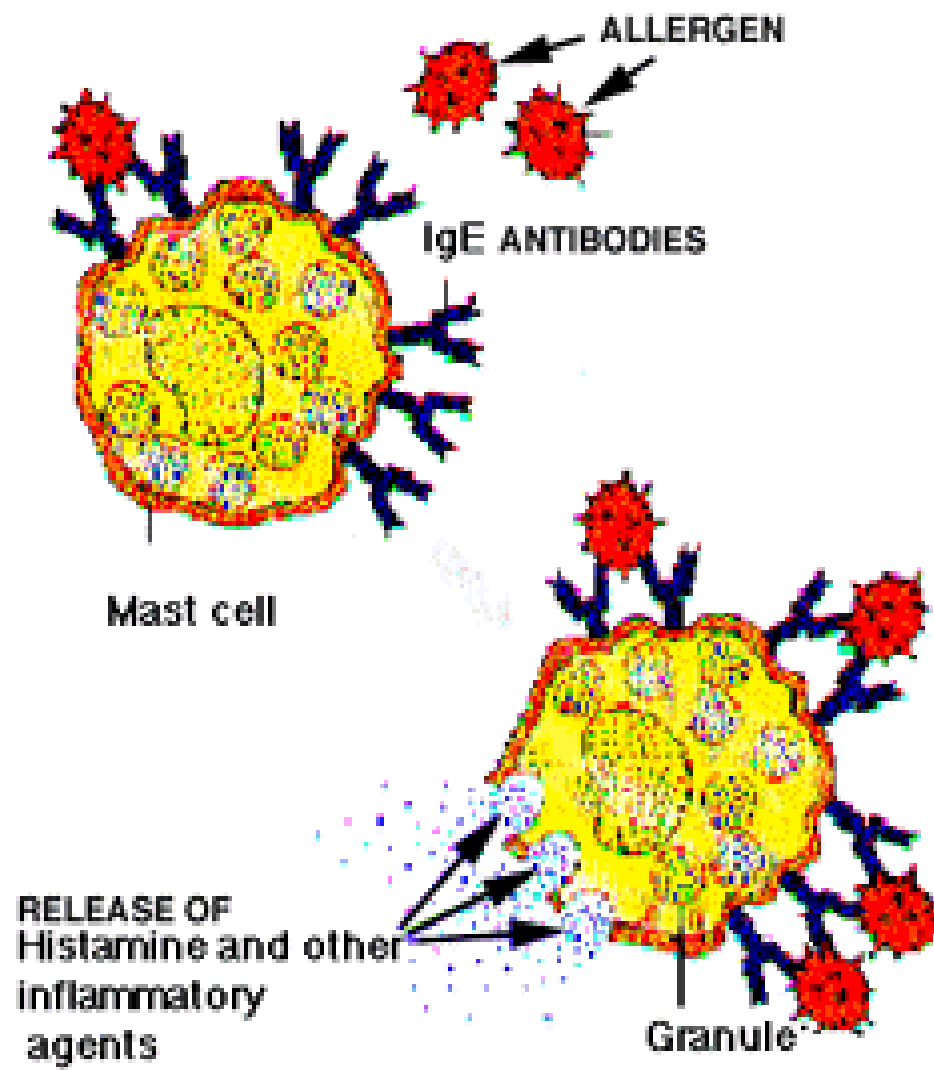
Lipsa surfactantului la nou născut prematur este responsabilă de sindromul de detresă respiratorie. Există un deficit de surfactant și în patogenia plămânului de șoc.

- **Preparate:**
 - surfactant uman natural din lichid amniotic,
 - surfactanți naturali modificați obținuți din extracte pulmonare de bovine,
 - surfactanți artificiali care au drept componentă principală Colfosceril palmitat.
- Se administrează la nou-născuți prematuri în sindromul de detresă respiratorie prin instilație traheală. Poate da hemoragie pulmonară.



Astmul este o boală cronică ce se caracterizează prin hiperereactivitate bronșică, inflamație bronșică și bronhospasm

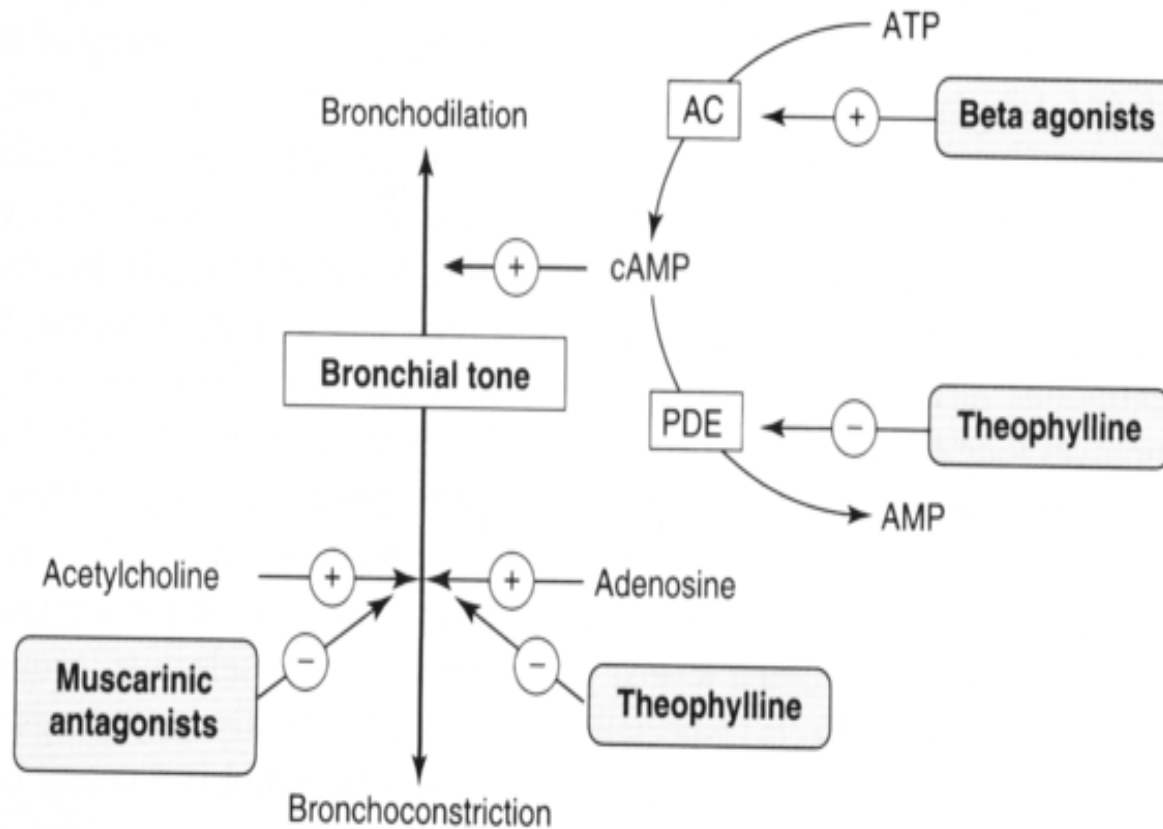




BRONHODILATATOARE

- Utilizate pentru prevenirea sau tratamentul bronhospasmului.
- După **mecanismul de acțiune**:
 - **simpatomimetice** (beta₂-adrenomimetice),
 - **muscarincololitice** (anticolinergice),
 - **musculotrope** (derivați xantinici).

Bronhodilatatoare



Bronhodilatatoare

- **Simpatomimetice prin stimularea rec β_2**

- β_2 adrenergice selective- durată scurtă de acțiune (salbutamol, fenoterol, terbutalina)

- durată lungă de acțiune (salmeterol, formoterol)

- β -adrenergice neselective - izoprenalina

- α, β adrenergice - adrenalina

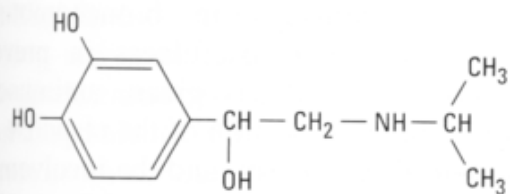
- **Muscarincolitice** — ipratropium, tiotropium

- **Musculotrope** — teofilina, miofilin

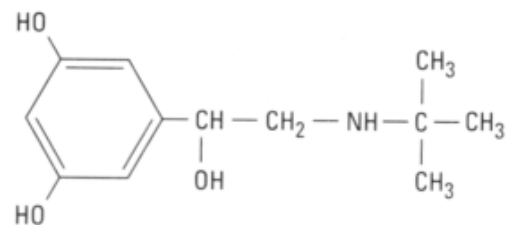
Beta-adrenomimetice

- **Beta₂-adrenomimetice selective** se utilizează ca bronhodilatatoare, mai ales în astmul bronșic și bronhopneumopatia obstructivă cronică.
 - Bronhodilatatoarele beta-adrenomimetice se pot administra pe cale inhalatorie, orală sau injectabilă, preferabil inhalator
- După durata de acțiune **beta₂-agoniștii selectivi** se clasifică în:
- **beta₂-agoniști cu durată scurtă de acțiune (4-6 ore): salbutamol, fenoterol, terbutalina, pirbuterol, bitolterol,**
 - Se administrează la nevoie pentru prevenirea sau tratamentului bronhospasmului mai ales pe cale inhalatorie,
 - **beta₂-agoniști cu durată lungă de acțiune (12 ore)**
salmeterol (instalare lentă a efectului bronhodilatator),
formoterol (instalare rapidă a efectului bronhodilatator).
 - Se administrează inhalator, cronic, de 2 ori pe zi, dimineața și seara
 - Metaproterenolul și izoetharina sunt **beta₂-agoniști parțial selectivi** pt rr beta₂, iar izoprenalina (izoproterenol) este **beta₁, beta₂ adrenomimetic neselectiv**. Actual sunt mai puțin utilizați.
 - **Adrenalina este alfa,beta adrenomimetic** ce se inj. s.c. în crize severe de bronhospasm, în special din șocul anafilactic.

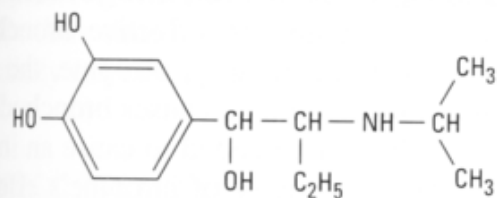
- **Beta2-adrenomimetice cu durată lungă de acțiune:**
- Salmeterol și formoterol
- Se administrează inhalator, cu efect de 12 ore.
- Au o mare selectivitate pentru receptorii β_2 și sunt bune bronhodilatatoare.
- Durata lungă de acțiune se datorește liposolubilității mari ceea ce permite să se dizolve în cantitate mare în membrana celulelor musculare netede bronșice. Se utilizează, alături de corticoterapia inhalatorie, în tratamentul de fond al astmului.
- Salmeterolul se administrează inhalator 50 μg (2 pufuri) de 2 ori pe zi.
- **Beta2-adrenomimetice cu durată ultra-lungă de acțiune:**
- **Indacaterol**-cu un $T_{1/2}$ prelungit astfel încât să permită administrarea o dată pe zi,
- capsule cu pulbere pentru inhalat cu 150 μg sau 300 μg indacaterol/capsulă.
- Se administrează pe cale inhalatorie 150 μg o dată pe zi pentru tratamentul de fond al BPOC
- **Olodaterol** spray pt inhalare se administrează o dată pe zi la pacienții cu BPOC, bronșită cronică și/sau emfizem
- **Vilanterol**-beta-2 agonist selectiv cu durată ultralungă de acțiune, cu o eficacitate maximă mai mare decât a salmeterolului și cu o potență mai mare decât a indacaterolului și a salbutamolului.
- Relvar Ellipta 92/22 (fluticazonă furoat 92 μg /vilanterol 22 μg) este indicat în tratamentul de întreținere atât în astm cât și în BPOC



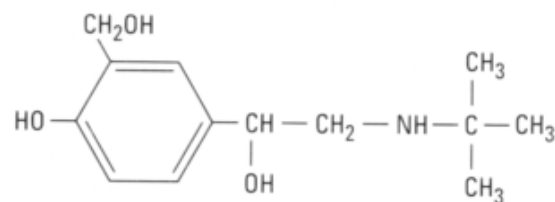
Isoproterenol



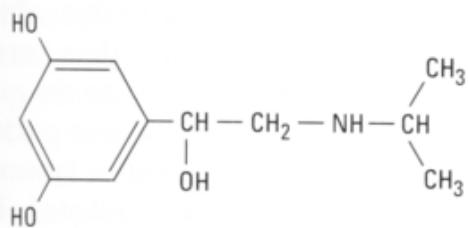
Terbutaline



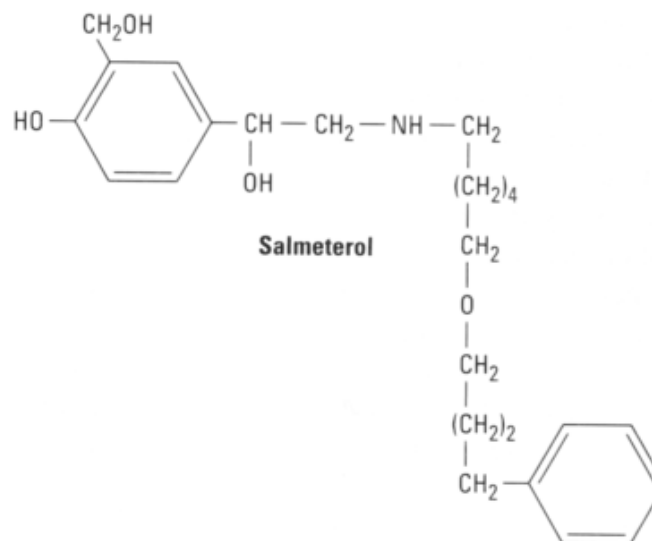
Isoetharine



Albuterol (salbutamol)



Metaproterenol



Salmeterol

Figure 20-4. Structures of isoproterenol and several β_2 -selective analogs.

Beta-adrenomimetice

• Efectul bronhodilatator se datorează *stimulării receptorilor beta₂-adrenergici* din musculatura netedă bronșică, mai ales la nivelul bronhiilor mici.

Stimularea receptorilor beta₂-adrenergici

determină stimularea adenilatciclazei prin intermediul unei proteine G_s, cu creșterea AMP_c intracelular.

• *Creșterea AMP_c intracelular produce bronhodilație prin:*

- inhibarea prin fosforilare a miozinkinazei, enzimă necesară fosforilării miozinei;
- inhibarea eliberării Ca²⁺ din RE neted, cu scăderea Ca²⁺ intracelular și influențarea căii calmodulinei;
- inhibarea fosfolipazei C, cu anihilarea hidrolizei fosfatidil-inozitolului și deci împiedicarea formării celor 2 mesageri secunzi: inozitol 1,4,5 trifosfat și diacilglicerol;
- activarea unei proteinkinaze i.c. cu stimularea ATP-azei Na⁺/K⁺ membranare și scăderea Na⁺ din citoplasmă. Secundar este activat schimbul Na⁺/Ca²⁺, cu scăderea Ca²⁺ i.c. și influențarea căii calmodulinei;
- inhibarea eliberării mediatorilor bronhoconstrictori din mastocitele și bazofilele pulmonare datorită stimulării receptorilor beta₂ de pe aceste celule, cu scăderea disponibilului de Ca²⁺ i.c. și stabilizarea membranei mastocitare;
- inhibarea eliberării acetilcolinei din nervii colinergici prin stimularea receptorilor beta₂ prezenți presinaptic;
- reducerea metabolismului oxidativ al macrofagelor.

Beta-adrenomimetice

Pentru salmeterol și formoterol proprietățile antiinflamatoare, dovedite *in vitro*, se realizează prin împiedicarea eliberării mediatorilor inflamației: histamină, leucotrienele C₄, D₄, E₄ și PGE₂.

Aceste acțiuni nu influențează semnificativ inflamația cronică din astm → beta₂ -stimulantele nu pot înlocui glucocorticoizii pentru efectul antiinflamator.

Vasoconstricția alfa-adrenergică pentru unele simpatomimetice neselective (adrenalina, efedrina) determină decongestionarea mucoasei bronșice.

Beta-adrenomimetice

- **Efecte farmacoterapeutice**

- efect bronhodilatator* mai ales al bronhiilor mici,
- opresc sau evită criza de astm,
- ameliorează funcția ventilatorie pulmonară, -scad presiunea CO₂ în sângele arterial,
- diminuează bronhospasmul produs de histamină, alergeni,
- îmbunătățesc clearance-ul mucociliar.

- **Efecte adverse**

- stimularea receptorilor beta₁-adrenergici pentru simpatomimeticele neselective:

- tahicardie,aritmii,
- favorizarea ischemiei miocardice,
- agravarea anginei pectorale sau chiar infarct de miocard;

Efectele cardiace ale beta-agoniștilor apar mai ales la doze mari și la administrare sistemică, ele sunt agravate de hipoxie.

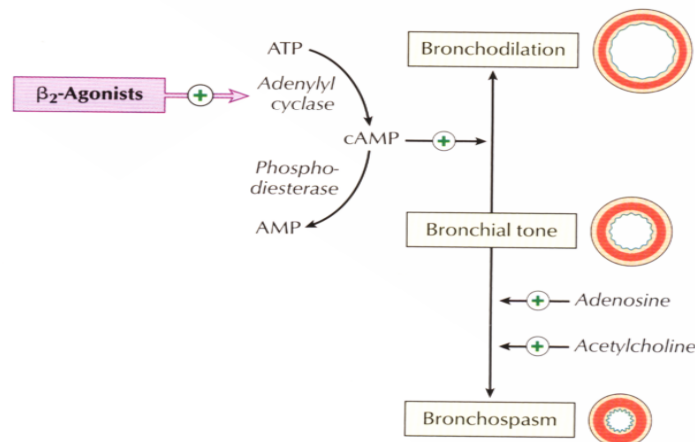
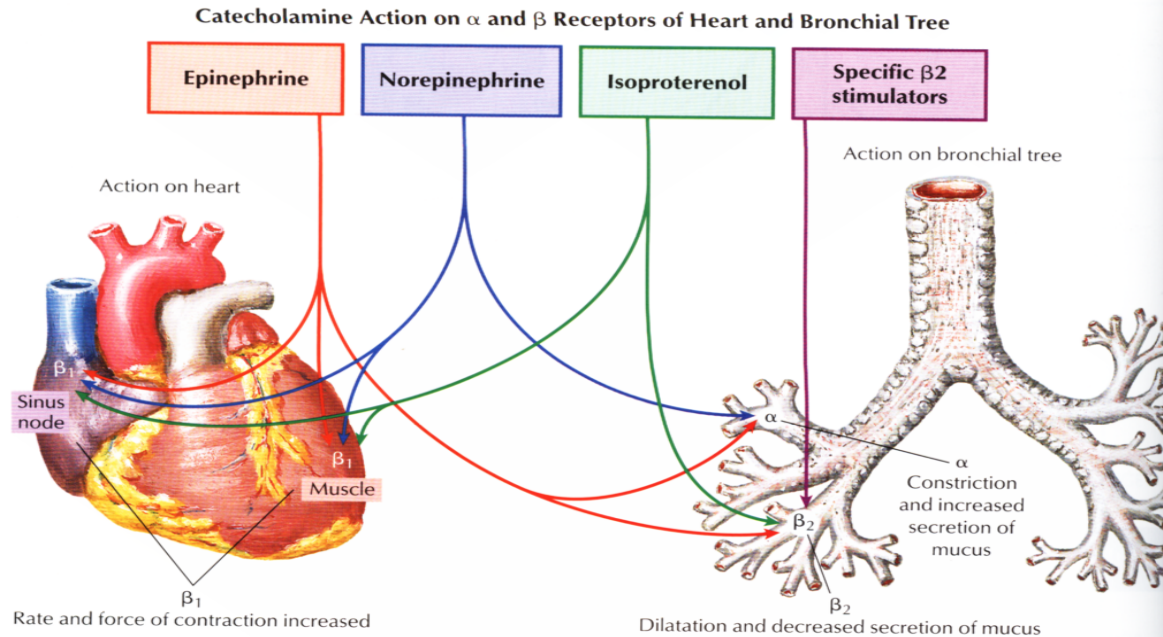
- -stimularea receptorilor beta₂-adrenergici la nivelul musculaturii striate duce la tremorul extremităților. In general se dezvoltă toleranța pentru acest efect;
- -stimularea beta-adrenergică centrală - agitație, neliniște, anxietate, în special la doze mari,

Beta-adrenomimetice - efecte adverse

- **-toleranță la beta-adrenergice**, bolnavii devin refractari la acțiunea bronhodilatatoare în cazul abuzului cu aerosoli beta-adrenergici pe timp îndelungat; tahifilaxia se întâlnește inconstant în clinică, se manifestă printr-o diminuare a intensității și duratei efectului bronhodilatator la astmatici în cazul administrării regulate a beta-agoniștilor fără corticoterapie inhalatorie,
- **-pot scădea saturația în oxigen a sângelui arterial**, deși beta-adrenergicele provoacă bronhodilație. Aceasta se datorează dezechilibrului între ventilație și perfuzie - arteriolele dilatate prin β_2 -stimulare furnizează o cantitate crescută de sânge alveolelor încă insuficient ventilate;
- **-tulburări metabolice** la administrarea parenterală sau orală cu creșterea nivelului plasmatic al glucozei, acizilor grași liberi și scăderea concentrației plasmatice de K^+ .

Acțiunea catecolaminelor pe rec. α și

β



F. Natter
J. Perkins
MS, MFA
© IBN
2007.21

Mod de administrare

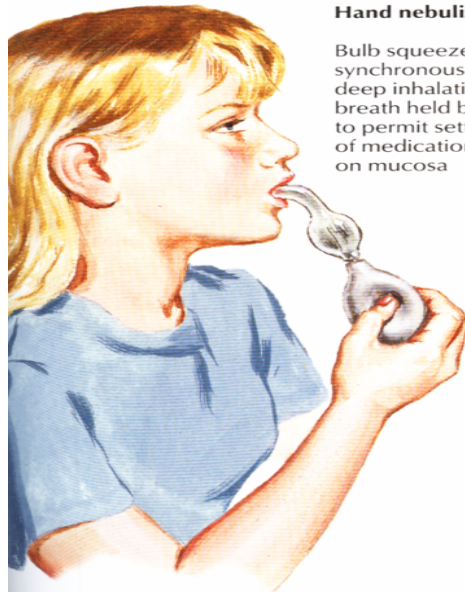
- **Administrarea pe cale inhalatorie micșorează riscul reacțiilor adverse sistemice.**
- Cantitatea de medicament ajunsă la locul de acțiune depinde de dimensiunile particulelor inhalate, de funcționalitatea respirației și de tehnica administrării.
 - Pentru administrarea pe cale inhalatorie a beta₂-agoniștilor se folosesc:
 - **flacoane presurizate dozatoare (MDI -metered dose inhalers).** La acestea se pot atașa dispozitive de expansiune, spacers, mai ales la administrarea dozelor mari în exacerbările severe,
 - **dispozitive cu pulbere uscată (DPI -dry powder inhaler), cu doze multiple,** de tip Diskhaler sau Diskus/Accuhaler (pentru salbutamol, salmeterol), Turbuhaler (pentru terbutalină, formoterol) etc.
 - **dispozitive de nebulizare pneumatice sau ultrasonice,** pentru administrarea dozelor mari de salbutamol, terbutalină, în exacerbările severe din astm și în bronhopneumopatie obstructivă cronică.
- **Calea orală** este posibilă pentru efedrină, salbutamol, terbutalina etc. Această cale este caracterizată prin instalarea mai lentă a efectului și durata mai lungă. Se folosește mai rar. Efectele adverse sistemice sunt mai frecvente. Administrarea injectabilă posibil de utilizat în exacerbările bronhospastice severe, crește mult riscul efectelor adverse.



Terapia inhalatoare în astm

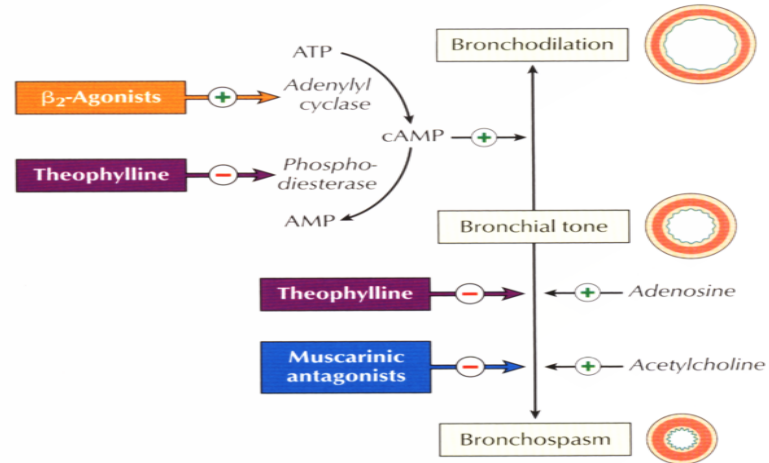
na

RESPIRATORY SYSTEM

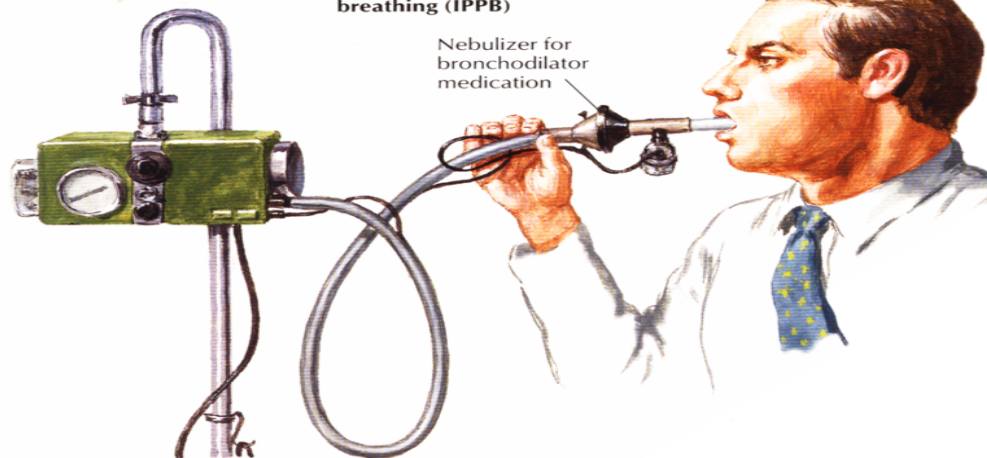


Hand nebulizer

Bulb squeezed synchronously with deep inhalation and breath held briefly to permit settling of medication mist on mucosa



Intermittent positive pressure breathing (IPPB)



Nebulizer for bronchodilator medication

F. Netter M.D.
J. Perkins
MS, MFA
© IGIN
1997

Administrarea inhalatorie cu MDI

**Flacoane
presurizate
dozatoare (MDI)**

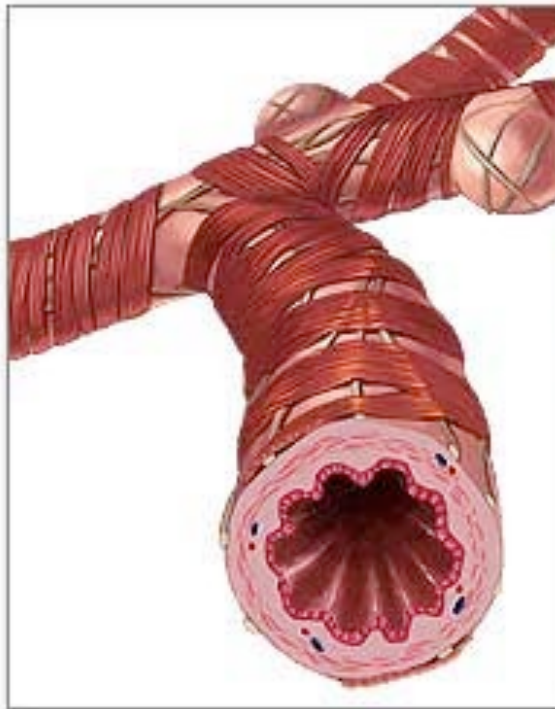
**Dispozitive cu
pulbere uscată
(DPI)**

**Dispozitive
pentru
nebulizare**



Calibrul bronhiolelor la normal și în astm

Normal bronchiole



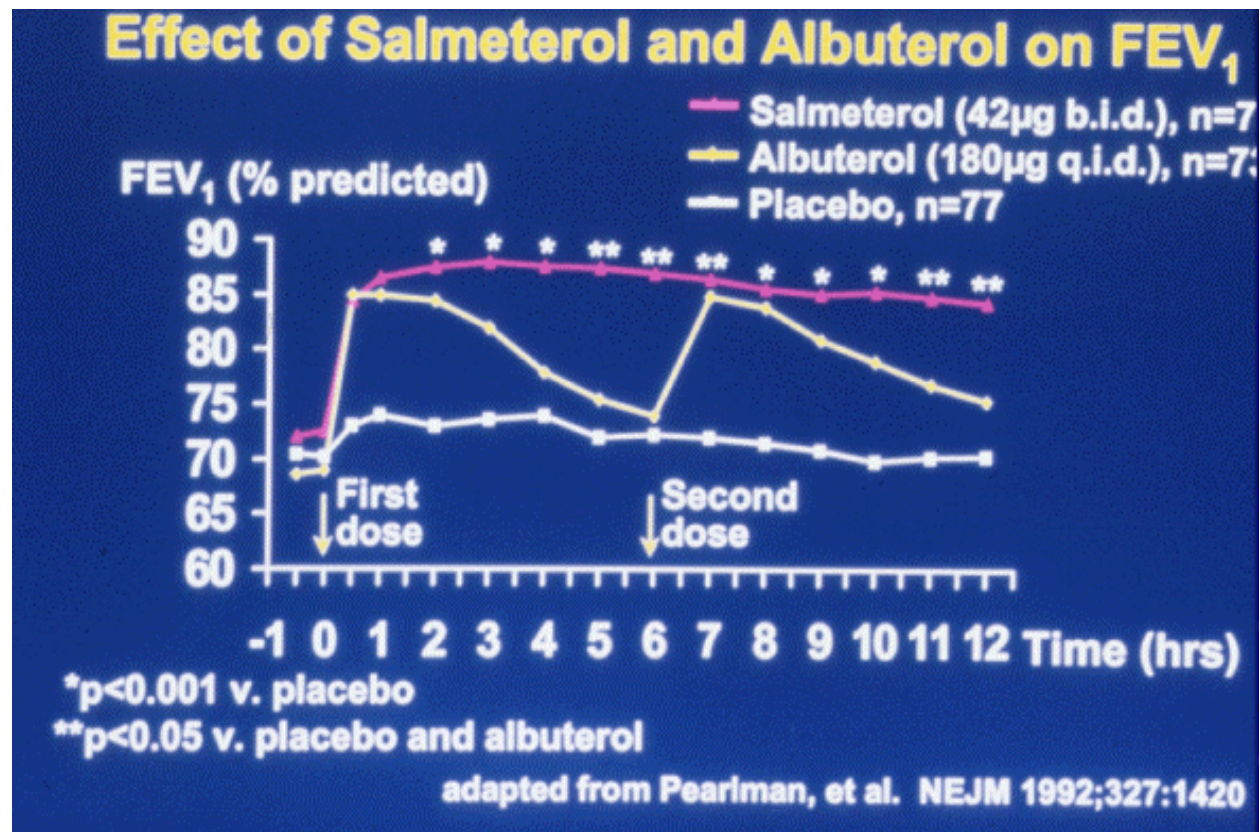
Asthmatic bronchiole



Posologie (exemple)

- **Salbutamol inhaler (flacon presurizat)**
 - inhalator 200 μg p.r.n. (la nevoie)
- **Terbutalina Turbuhaler (DPI)**
 - inhalator 500 μg p.r.n. (la nevoie)
- **Salmeterol inhaler (flacon presurizat)**
sau Accuhaler (DPI)
 - inhalator 50 μg de 2 ori pe zi.
- **Formoterol Turbuhaler (DPI)**
 - inhalator 9 μg de 2 ori pe zi.

Efecte ale Salmeterol și Albuterol pe FEV₁



Bronhodilatatoare muscarincolitice

- **Muscarincoliticele** sau anticolinergicele **inhibă bronhoconstricția** vagală reflexă, acționând predominant asupra **bronhiilor mari**.

Inhibă și activitatea secretorie traheobronșică.

Numai doze foarte mari pot inhiba bronhoconstricția de alte cauze în afara celei vagale.

Pot **diminua procesul de degranulare a mastocitelor**, când este provocat de stimularea colinergică.

blochează receptorii muscarinici.

- Se utilizează ca bronhodilatatoare mai ales în bronhopneumopatia obstructivă cronică (**BPOC**).

▪

Bronhodilatatoare muscarincolitice

•**Atropina** este rareori folosită în astm datorită eficacității reduse și efectelor secundare frecvente (uscăciunea gurii, constipație, tulburări de vedere, tulburări de micțiune).

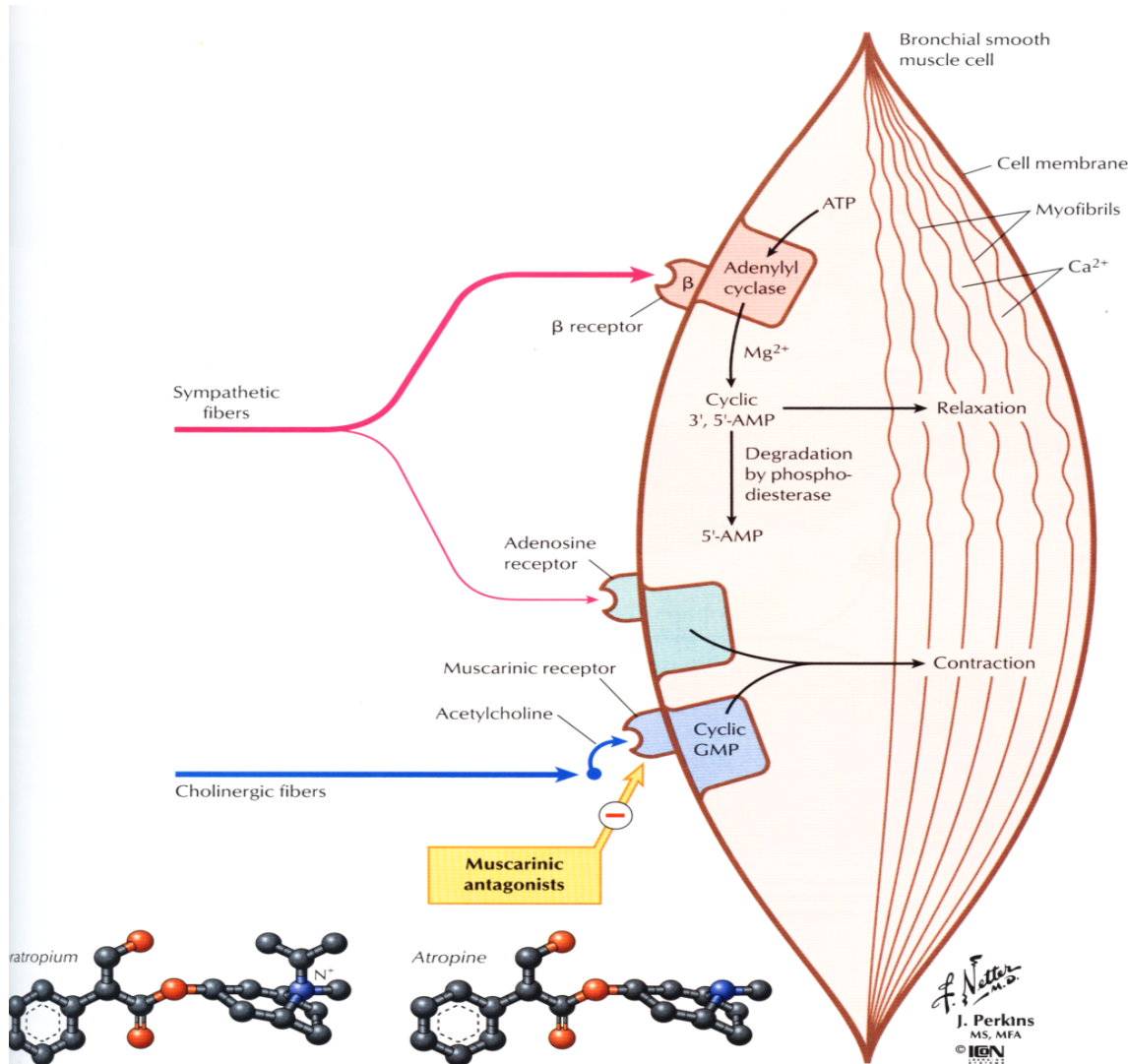
Bronhodilatația apare la doze mai mici decât cele care produc tahicardie.

Bronhoselectivitatea atropinei apare la administrarea în aerosoli.

Durata efectului bronhodilatator este de 5 ore.

Se poate administra în prenarcoză pentru prevenirea bronhospasmului reflex produs de unele anestezice generale.

Bronhodilatatoare anticolinergice



Bronhodilatatoare anticolinergice

•Bromura de ipratropium

Anticolinergic de sinteză cu structură de amoniu cuaternar.

Administrat inhalator cu MDI sau prin nebulizare are efect bronhodilatator de intensitate moderată, care se instalează mai lent comparativ cu beta-adrenomimeticele, cu o durată de 3 -5 ore.

Efectul este variabil la diferiți subiecți în funcție de gradul în care PS este implicat în bronhoconstricție.

•Efecte farmacodinamice:

- bronhodilație mai ales a bronhiilor mari,
- crește VEMS-ul, capacitatea vitală
- scade tonusul vagal nocturn la nivel bronșic,
- protecție față de bronhospasmul produs de fumul de țigară, dioxid de sulf, ozon,
- inhibă bronhospasmul produs de metacolină, mai puțin pe cel dat de histamină, bradikinină, PG F_{2α},
- inhibă slab secreția traheobronșică,
- nu influențează clearance-ul mucociliar.

Bronhodilatatoare anticolinergice

•Bromura de ipratropium

Bromura de ipratropium se absoarbe foarte puțin la nivelul mucoasei respiratorii, cu decelarea unor cantități nesemnificative în circulația sistemică

Se administrează inhalator 1 –2 pufuri de 20 μg de 3 -4 ori pe zi.

Se recomandă mai ales în BPOC, medicație de a doua alegere în astmul bronșic.

Asocierea bromurii de ipratropium cu un beta₂-agonist crește efectul bronhodilatator atât ca intensitate, cât și ca durată.

•**Bromura de oxitropium** prezintă proprietăți farmacologice asemănătoare bromurii de ipratropium.

Durata efectului bronhodilatator aprox. 9 ore.

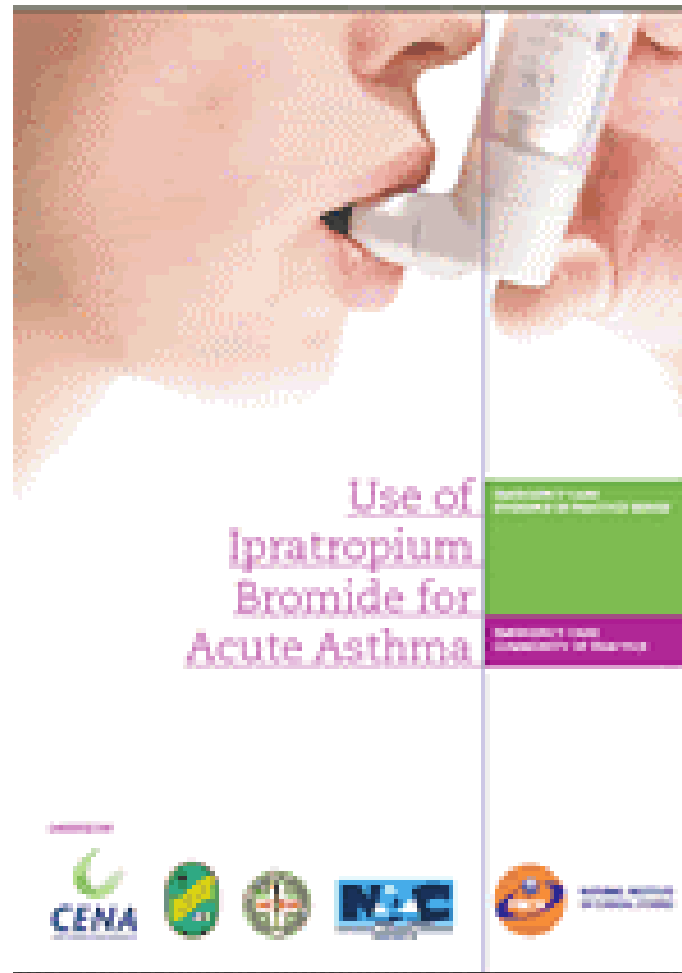
• Bromura de tiotropium

• Se utilizează ca bronhodilatator în BPOC, durata efectului este de 24 ore.

Bronhodilatatoare anticolinergice

- **bromura de ipratropium, bromura de tiotropium (Acțiune pe M1, M2, M3)**
- **Bromura de tiotropium are durată lungă de acțiune și se administrează o dată pe zi, aprobat și în astm**
- **Aclidiniu cu acțiune selectivă pe M2, M3, Umeclidiniu ce disociază lent de pe rec. M (în asociere cu Vilalterol), Glicopironiu (sunt parasimpatolitice cu acțiune lungă –BPOC)**

Bromura de ipratropium



Bronhodilatatoare musculotrope

Derivați metilxantinici

Cafeină, teofilină, teobromină

Relaxează musculatura netedă, în special bronșică, stimulează SNC, cordul și cresc diureză.

Teofilină (1,3-dimetixantina)

Este puțin solubilă în apă și se absoarbe digestiv incomplet.

Preparatele de teofilină anhidră în formă microcristalină sunt solubile și se absorb aproape în totalitate.

Formele retard

asigură concentrații eficiente 12 ore.

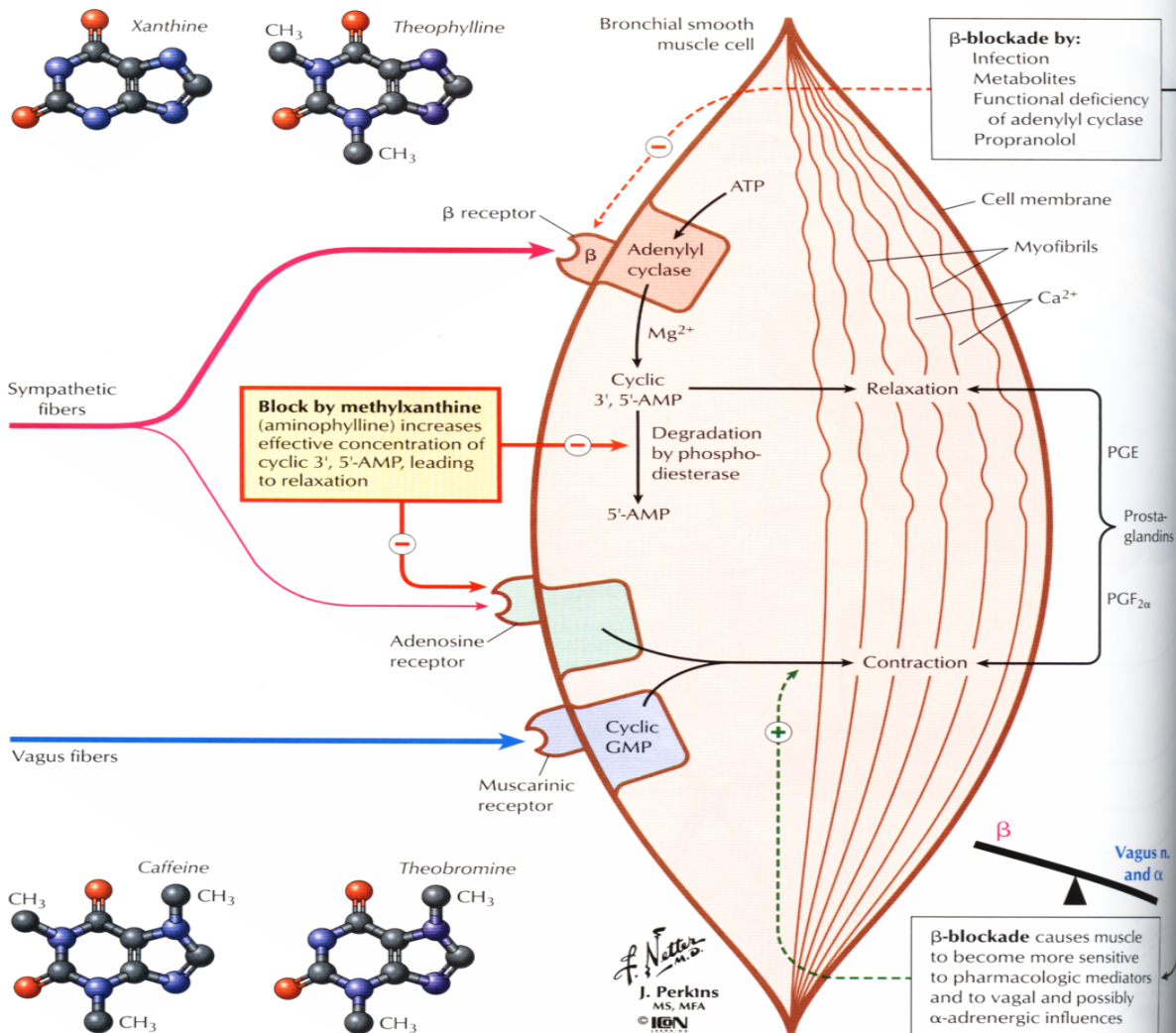


FIGURE 7-12 METHYLXANTHINES

Efecte farmacodinamice

- bronhodilație* de intensitate mai mică comparativ cu simpatomimeticele,
- stimulează centrul respirator* bulbar,
- ameliorează funcția pulmonară în astm,
- stimulează clearance-ul mucociliar,*
- crește contractilitatea diafragmului,*
- atenuează senzația de dispnee,
- manifestă efect antiinflamator și efect imunomodulator,
- atenuează reacția bronșică acută la alergen sau la efort prin diminuarea acțiunii LTD₄
pe receptori specifici și blocarea eliberării de substanțe proinflamatori din mastocite de către adenozină,
- în astmul alergic** diminuează obstrucția tardivă a căilor respiratorii, scade răspunsul la histamină și inhibă migrarea eozinofilelor activate, indusă de alergen,

Efecte farmacodinamice

- **-în astmul sever cronic** scade numărul limfocitelor T activate din mucoasa bronșică,
- ameliorează funcția pulmonară deficitară a astmaticilor din cursul nopții
- efect psihostimulant** cu creșterea eficienței dozei administrate seara.
- efecte hemodinamice favorabile:**
 - crește forța de contracție a miocardului,
 - scade presarcina
 - micșorează presiunea venoasă de umplere,
 - dilată arterele pulmonare și din alte teritorii, cu excepția vaselor cerebrale care sunt contractate,
 - efect diuretic,
 - stimulează secreția gastrică,
 - diminua vâscozitatea sanguină

Mecanism de acțiune

- S-au propus mai multe mecanisme de acțiune, dar nu s-a stabilit până în prezent niciunul ca fiind responsabil pentru efectul bronhodilatator:
- Teofilina, la doze mari, *inhibă nespecific izoenzimele fosfodiesterazice* cu creșterea AMP_C i.c.:
 - blochează fosfodiesterazele III și IV, cu efect bronhodilatator și dilatarea arterelor pulmonare,
 - blochează fosfodiesteraza IV cu efect antiinflamator și imunomodulator,
 - blochează fosfodiesterazele central cu stimularea respirației, greață și vomă, blocarea la nivelul cordului determină aritmii.

Mecanism de acțiune

• *Antagonizează acțiunea adenozei pe receptorii celulari* și produce:

- creșterea ventilației în timpul hipoxiei,
- înlăturarea oboselii mușchiului diafragm,
- împiedicarea eliberării autacoizilor proinflamatori din mastocite
- crește eliberarea de catecolamine prin blocarea receptorilor presinaptici ai

adenozei.

• *Receptorii adenozei modulează activitatea adenilatciclazei.*

• Adenozina contractă

musculatura netedă bronșică pe preparate izolate și eliberează histamina din celulele mastocite prezente în căile respiratorii, efecte inhibitate de teofilină.

Adenozina poate interveni în:

- efectul stimulant psihomotor,
- tahicardie,
- stimularea secreției gastrice,
- creșterea diurezei

• Un *antagonism față de receptorii GABA centrali* a fost atribuit acțiunii la nivelul receptorilor adenozei.

Mecanism de acțiune

- **Inhiba acțiunea LTD₄ asupra receptorilor specifici, cu atenuarea reacției bronșice la alergen sau efort.**
- **Modifică echilibru celular al Ca²⁺ cu scăderea Ca²⁺ intracelular și relaxarea musculaturii bronșice.**

Farmacocinetică

- **Efectele terapeutice și toxice sunt în strânsă corelație cu concentrația plasmatică a teofilinei.** Există variații mari ale acestor concentrații și un indice terapeutic mic al substanței.
- Se absoarbe rapid și complet după administrarea orală. Absorbția din supozitoare după administrarea rectală este inegală, după clismă este bună.
- **Concentrații plasmatice terapeutice 10 -15 $\mu\text{g/ml}$.** Reacțiile adverse apar la concentrații de 20 $\mu\text{g/ml}$ și pot fi chiar **letale la 30 -40 $\mu\text{g/ml}$** (convulsii, aritmii)
- Epurarea este predominant hepatică prin **izoenzimele citocromului P450**. Unii metaboliți sunt activi. Epurarea este mai redusă la nou născut. **Fumătorii** metabolizează mai rapid teofilina, prin inducție enzimatică. **$T_{1/2}$ la adult este aproximativ 9 ore, cu mari variații individuale.** Insuficiența hepatică și insuficiența cardiacă cresc considerabil $T_{1/2}$ (25 -28 ore.)

Indicații terapeutice, posologie

•Indicații terapeutice

- astmatici care nu răspund la beta-adrenergice și la glucocorticoizi sistemici;
- în asociere cu glucocorticoizii inhalatori în cazurile de astm care nu răspund la aceștia sau în locul lor,
- în general teofilina reprezintă o alternativă valabilă în toate situațiile în care medicația orală este de preferat celei inhalatorii.

Doza orală de teofilină este de 10 mg/kg/zi fără a depăși 100 mg la 8 ore. Doza poate crește la intervale de 3 zile până la 450 mg /zi în 3 prize sau pentru preparate retard în 2 prize.

•In tratamentul de întreținere teofilinemia trebuie să se mențină în jur de 10 mg/ml. Se poate administra și rectal în supozitoare sau clisme.

•Se **injectează i.v. foarte lent sau în perfuzie**. Doza inițială de aminofilină (dacă nu a fost tratat anterior cu teofilină oral) este de 5 -7,5 mg/kg.

•In ciroză, hipotiroidism doza inițială este mai mică (4-5 mg/kg).

•Doza de întreținere în perfuzie i.v.:

0,02 mg/kg/oră	→	0,07 mg/kg/oră
(insuficiență cardiacă, hepatică)		fumători

• Dozarea **aminofilinei trebuie individualizată, eventual după teofilinemie**. Injectarea i.v. se face foarte lent. Toxicitatea este favorizată de acidoză și anoxie. **Nu se administrează i.m.**

Metilxantine – efecte farmacodinamice

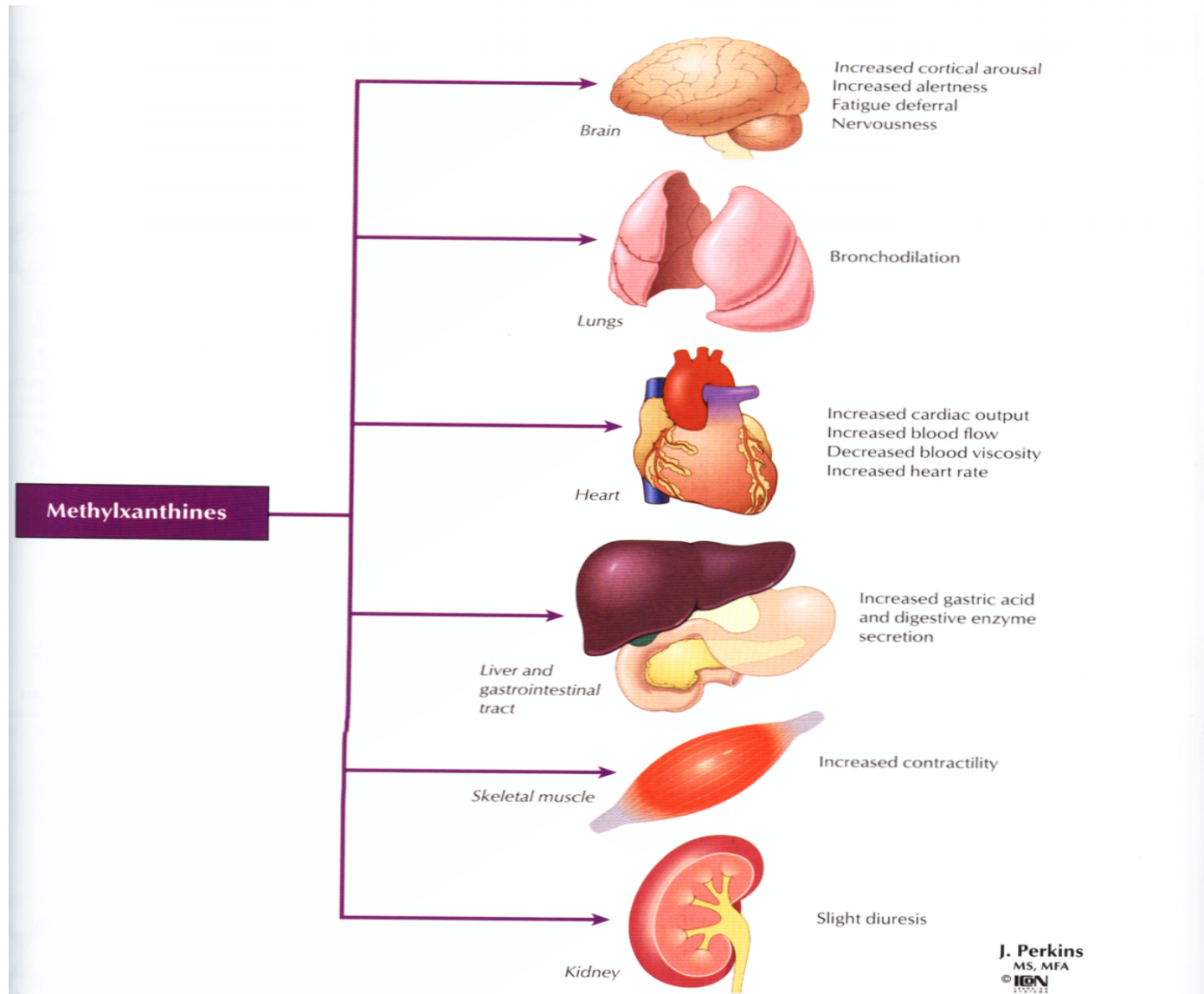


FIGURE 7-13 METHYLXANTHINE: ADVERSE EFFECTS

Efecte adverse, contraindicații

- **Efecte adverse**

- anorexie, greață (iritație locală și acțiune centrală),
- cefalee, nervozitate, insomnii,
- palpitații, tahicardie, aritmii,
- convulsii la doze mari,
- au fost semnalate cazuri de moarte subită la injectarea i.v. rapidă prin cristalizarea teofilinei în sânge,
- efecte metabolice: hipokalemie, hiponatremie, hiperuricemie.

- **Contraindicații și precauții**

Injectarea i.v. este contraindicată în: -epilepsie,
-infarct acut de miocard,
-alergie la teofilină.

- **Contraindicații relative:** ulcer gastrointestinal

- **Prudență:** cardiaci, hipertensiune arterială, hipertiroidism, insuficiență hepatică, bătrâni.

- **Interacțiuni medicamentoase**

- nu se asociază cu cafea, ceai care conțin cafeină,
- eritromicina, clindamicina, cimetidina prin inhibiția enzimatică reduc metabolizarea teofilinei,
- administrarea halotanului sub tratament cu teofilină poate determina aritmii ventriculare,

iar a ketaminei convulsii,

- fenobarbitalul, benzspirenul din fumul de țigară cresc metabolismul teofilinei,
- teofilina crește eliminarea preparatelor de litiu și antagonizează efectele propranololului.

- **Alte preparate:** -teofilină sodiu glicina, -diprofilina.

Inhibitori ai degranulării mastocitelor

- Sunt medicamente eficiente profilactic în astm, în special astmul alergic prin împiedicarea eliberării și/sau producerii factorilor proinflamatori -histamină, leucotriene etc.
- Cromolyn sodium (cromoglicat sodic, intal, lomudal)
Are proprietăți *antiinflamatorii și antialergice*.
Administrat cu 1 -2 ore înaintea antigenului *împiedică declanșarea crizei de astm alergic*. Împiedică declanșarea crizei de astm induse de efort, frig și substanțe iritante.
- *In tratamentul cronic:*
 - ameliorează funcția pulmonară,
 - scade frecvența și intensitatea crizelor de astm,
 - evită crizele declanșate de antigen sau efort,
 - poate diminua necesarul de bronhodilatator beta₂-adrenomimetic,
 - poate fi diminuată doza de glucocorticoid,
 - eficacitatea deplină se instalează după 3 -4 săptămâni de tratament,
 - hiperreactivitatea bronșică la histamină, metacolină scade după 2 -3 luni.
- Acidul cromoglicic este eficace topic în *rinită și conjunctivită alergică*.

Mecanism de acțiune

- *-inhibă eliberarea de histamină din mastocitele pulmonare și*
- formarea excesivă de leucotriene de către leucocite, mastocite și epiteliul traheobronșic, declanșată de IgE în astmul alergic sau de diferiți alți stimuli în astmul de altă patogenie.
- Factorul chimiotactic al neutrofilelor (un marker al activității mastocitelor) nu mai apare în sângele circulant.
- Acțiunea are specificitate de organ – este operantă pentru mastocitele din plămân și nu pentru cele din piele.

-

Mecanism de acțiune

-modificarea funcției canalelor cu efect întârziat ale *clorului* din membrana celulară inhibând excitația celulară

Aceasta explică

- **acțiunea pe mastocite cu inhibarea răspunsului precoce declanșat de provocarea antigenică,**
 - **pe eozinofile cu inhibarea răspunsului inflamator la inhalarea de alergeni,**
 - **pe nervii respiratori cu inhibarea tusei**
-
- -scăderea disponibilului de Ca^{2+} în mastocitele sensibilizate prin fosforilarea unor proteine cu împiedicarea intrării ionului în celulă;
 - -până recent se considera că cromolinul inhibă degranularea mastocitelor și inhibă deci răspunsul realizat prin această degranulare. Dar cromolinul și nedocromilul inhibă funcția altor celule decât mastocite și în parte prin faptul că ele inhibă apariția răspunsului întârziat chiar dacă se administrează după răspunsul precoce la acțiunea antigenului, de exemplu după degranularea mastocitelor.
 - -inhibă unele acțiuni ale PAF (acumularea eozinofilelor în plămân, bronhospasmul).

Indicații, doze, efecte adverse

- **Cromoglicatul disodic** administrat inhalator se absoarbe 7 -10%. Restul se elimină prin respirație, este depozitat în orofaringe sau înghițit și eliminat prin scaun. Medicamentul absorbit se elimină nemodificat prin bilă și urină.
- Se administrează **inhalator** ca aerosoli presurizați dozați, pulbere micronizată, în cantitate de 20 mg dintr-o capsulă, folosind dispozitivul turbuinhaler.
- Doza este de 2 pufuri sau pulberea dintr-o capsulă de 4 ori pe zi inhalator. Nebulizarea se face cu soluție 1%. Efectul profilactic este mai bun la tineri cu **astm extrinsec**, dar și la unii pacienți în vârstă cu astm intrinsec.
- În **rinite alergice** se administrează ca spray nazal, soluție nazală.
- În conjunctivita alergică se administrează ca soluție oftalmică.
- **Efecte adverse minore**, localizate la locul de administrare - iritație traheobronșică cu bronhospasm, tuse, wheezing, uscăciunea gurii. Rar dermatite, miozite, gastroenterite reversibile.

Nedocromil

- Proprietăți farmacologice asemănătoare. Poate micșora doza de glucocorticoizi sistemici.
- Se utilizează în astmul ușor și moderat înaintea expunerii la efort sau alergen.

Inhalator 4 mg de 4 ori pe zi inițial și apoi de 2 ori pe zi. Local în rinite și conjunctivite alergice.

Alte stabilizatoare ale mastocitelor utilizate în astmul bronșic și în diferite afecțiuni alergice: amlexanox, lodoxamina, pemirolast, reprinast.

Ketotifen

- **Ketotifen**

Are proprietăți antianafilactice și antihistaminice.

Inhibă eliberarea de histamină din mastocitele pulmonare și împiedică formarea crescută de leucotriene ca urmare a reacției de tip anafilactic.

Impiedică acțiunea bronhoconstrictoare, acumularea de eozinofile și hiperreactivitatea bronșică produsă de PAF. Blochează prelungit receptorii histaminergici H_1 .

Se absoarbe complet din intestin, biodisponibilitatea este de 50% datorită primului pasaj hepatic. T_{1/2} este de 21 ore.

Se administrează oral 1 mg dimineața și seara pentru capsule retard.

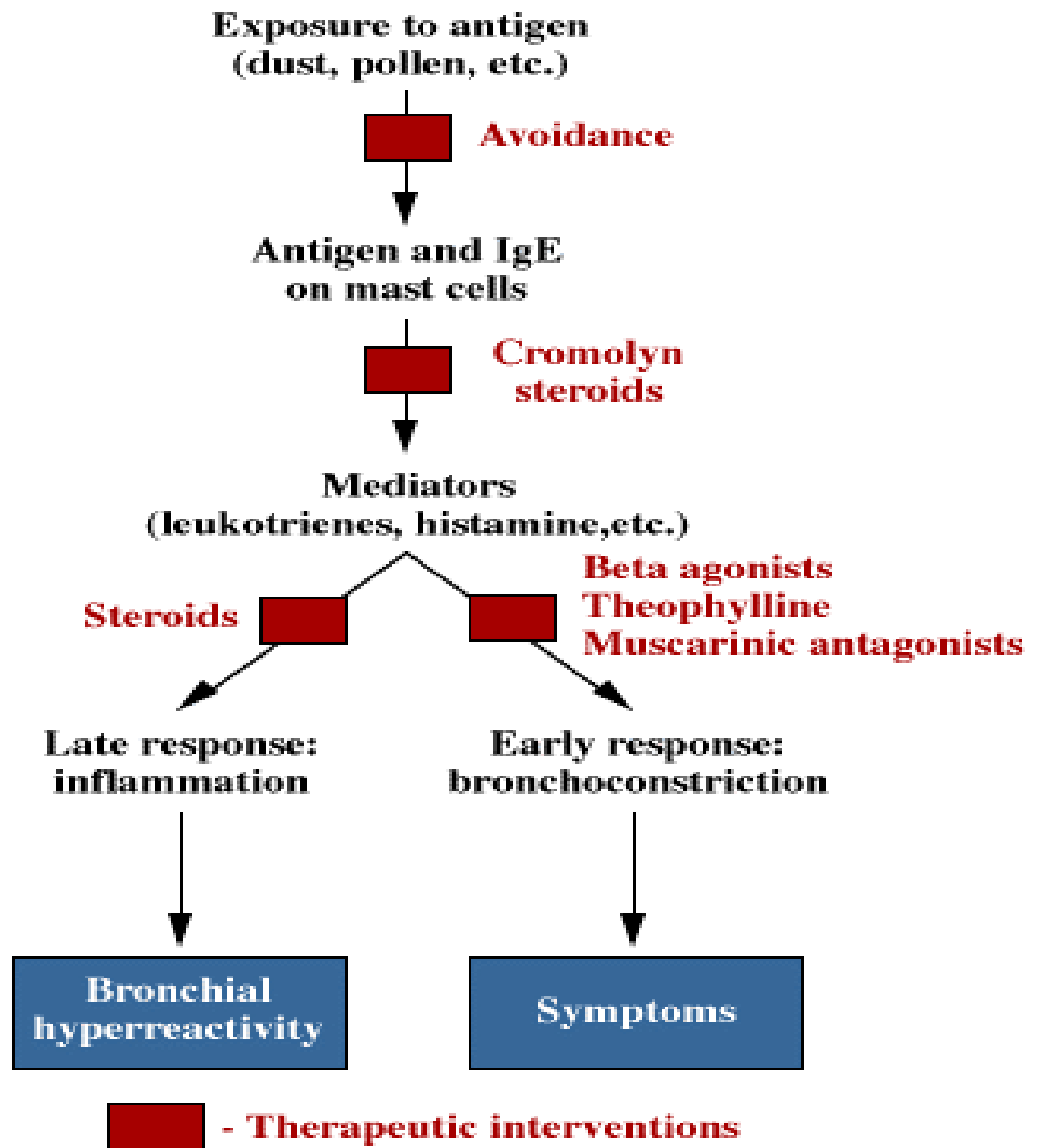
Eficace în astmul alergic, nu în cel intrinsec și astmul de efort.

- **Reacții adverse**

-sedare, somnolență, -uscăciunea gurii, -greață, anorexie, epigastralgie, constipație.

Nu se asociază cu sedative, hipnotice.

- **La asocierea cu antidiabeticele orale poate da trombocitopenie.**



Nedocromil, Cromolin

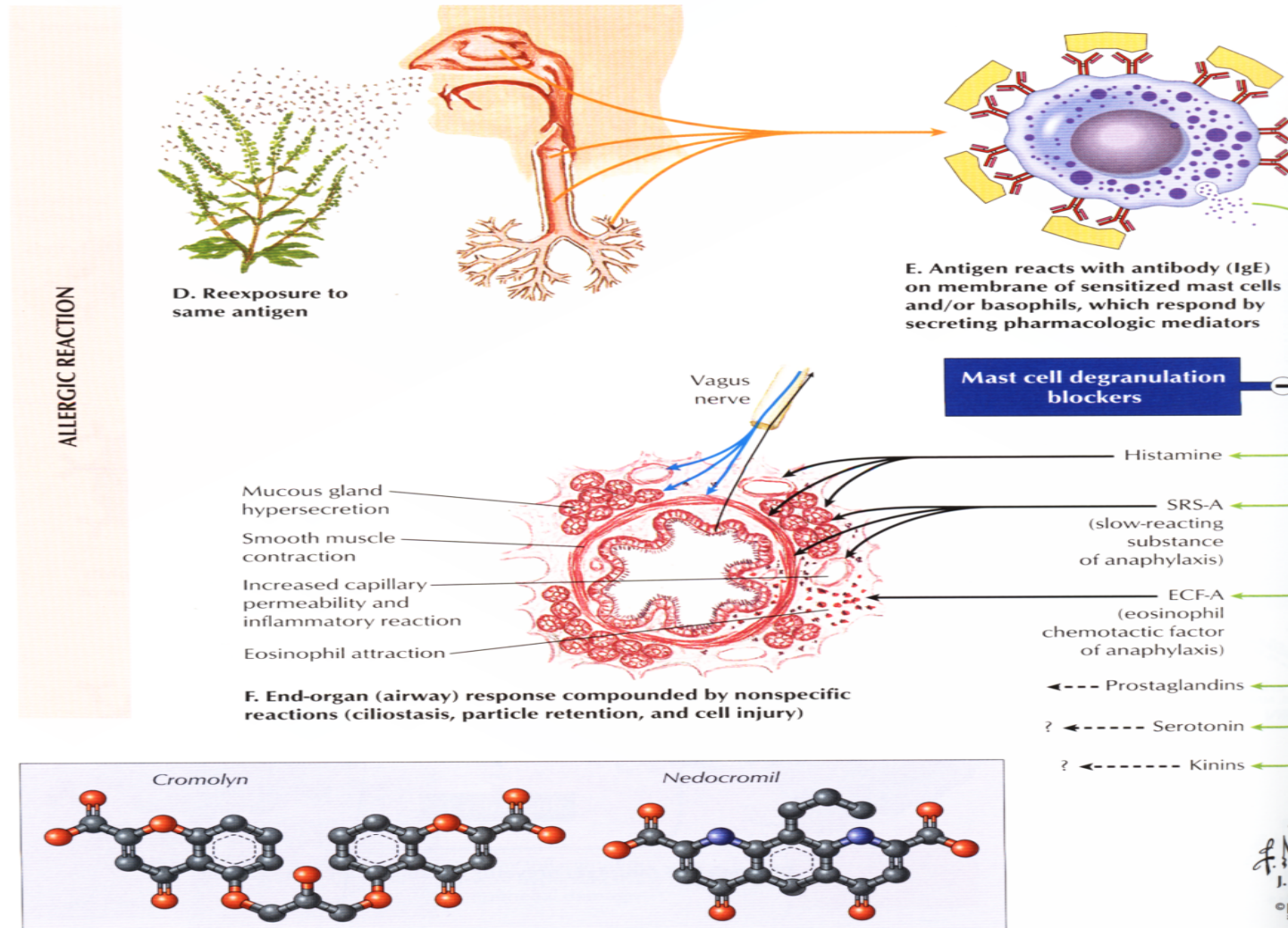


FIGURE 7-10 MAST CELL DEGRANULATION BLOCKERS

Glucocorticoizi

- Inflamația fiind elementul critic în patogenia astmului corticoterapia inhalatorie a devenit terapia de primă alegere.
- Conform **recomdandărilor GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention)** astmul este o afecțiune **inflamatorie cronică a căilor respiratorii**, în patogenia căruia intervin numeroase celule, inclusiv mastocite și eozinofile.
- Recunoașterea inflamației drept element principal al mecanismului patogenic al astmului a necesitat reconsiderarea și unificarea concepțiilor privind diagnosticul și tratamentul astmului. Ignorarea virtuților terapeutice ale corticoterapiei inhalatorii, ca și administrarea intempestivă sau insuficientă a bronhodilatatoarelor crează premisele unor eșecuri terapeutice.

Efectele corticosteroizilor topici

-efect antiinflamator locală de tip steroidian, cu încetinirea evoluției către modificări obstruative ireversibile,

-scăderea gradată a **hiperreactivității bronșice**,

-efect permisiv pe beta-stimulare adrenergică,

-inhibarea secreției bronșice cu scăderea vâscozității,

-numărul macrofagelor, mastocitelor, limfocitelor T și eozinofilelor scade.

- Corticosteroizii inhibă - **fenomenele precoce** ale procesului inflamator:
- -edem, depunere de fibrină, dilatație capilară, migrarea leucocitelor în zona inflamației și activitatea fagocitară,
- - **fenomenele tardive** ale procesului inflamator:
 - proliferarea capilară și a fibroblaștilor, depunerea de fibrină.
- **Mecanismele implicate în acțiunea antiinflamatoare:**
 - reducerea permeabilității vasculare,
 - prevenirea migrării și activării celulelor implicate în procesul inflamator,
 - inhibarea producerii, eliberării și acțiunii mediatorilor implicați în patogenia inflamației.

Mecanism molecular

- După ce străbate pasiv membrana celulară molecula de glucocorticoid se leagă de un receptor citoplasmatic specific și ajunge în nucleu unde interacționează cu ADN și proteine nucleare. În nucleu se leagă de elementul care răspunde la glucocorticoid pe ADN. Complexul hormon receptor funcționează ca un factor de transcripție. Consecutiv este activată sau inhibată expresia unor gene. Astfel este influențată sinteza lipocortinelor, citokinelor, proteazelor.
- Corticoizii **activează sinteza de lipocortină**. Aceasta inhibă activitatea fosfolipazei A_2 cu împiedicarea desfacerii acidului arahidonic din fosfolipidele membrane și inhibarea formării leucotrienelor, prostaglandinelor și factorului activator plachetar -substanțe cu proprietăți proinflamatorii și care favorizează bronhospasmul,
 - **-inhibă eliberarea locală de histamină,**
 - **-inhibă sinteza de citokine,** în special interleukina 1 și factorul de necroză tumorală din macrofage și monocite. Inhibă și citokinele responsabile de răspunsul imun,
 - **-inhibă sinteza activatorului plasminogenului** împiedicând trecerea plasminogenului în plasmină și favorizarea migrării leucocitelor la locul inflamației,
 - **-favorizează bronhodilatația beta₂-adrenergică și înlătură toleranța instalată la efectul bronhodilatator al beta-adrenomimeticelor prin creșterea sintezei de receptori beta₂-adrenergici.**
- În astm glucocorticoizii se pot administra pe cale generală (i.m., i.v., oral), dar mai ales pe cale inhalatorie.

Corticosteroizi inhalatori

- *Profilul farmacocinetic al corticoizilor inhalatori:*

- potență topică ridicată,
- biodisponibilitate sistemică redusă,
- clearance-ul metabolic sistemic rapid pentru compusul absorbit,
- după inhalare o mică proporție din doză ajunge în plămâni la locul de acțiune,
- 80 -90% este reținută în gură și faringe și apoi înghițită; proporția ajunsă în tubul digestiv este mai mică când se folosește spacer și când se clătește gura după inhalare.
- -cantitatea de glucocorticoid absorbită intestinal este în mare parte metabolizată hepatic.

- *Efecte adverse locale*

- disfonie,
- candidoză orofaringiană, incidență sub 5%, redusă prin utilizarea spacer-ului.

- *Reacții sistemice minore* la doze mici. Totuși s-au descris la doze mari

osteoporoză, cataractă uneori, în cazul tratamentelor prelungite. Purpura a fost descrisă la doze mari de beclometazonă. Întârzierea în creștere este greu de separat de efectul bolii sau de efectul tratamentului.

Mod de administrare. Exemple de glucocorticoizi inhalatori

- Pentru administrarea pe cale inhalatorie a corticosteroizilor se folosesc:
 - - **flacoane presurizate dozatoare (pMDI - pressurized metered dose inhaler).**
 - La acestea se preferă atașarea dispozitive de expansiune, spacers, în special în cazul dozelor mari de corticosteroizi inhalatori, pentru a se reduce frecvența candidozei orofaringiene ca efect advers.
 - - **dispozitive cu pulbere uscată (DPI - dry powder inhaler),** cu doze multiple, de tip Diskhaler (pentru beclometazona dipropionat, fluticazona propionat), Turbuhaler (pentru budesonid), Diskus/Accuhaler (pentru fluticazona propionat).
 - - **dispozitive de nebulizare de tip pneumatic** sau cu jet, pentru budesonid sau fluticazonă, pentru copii cu vârste mici, adulți cu astm sever, corticodependent.
- **Glucocorticoizi administrați inhalator în astmul bronșic**
- **-beclometazona dipropionat 800 -1500 μ g/zi în 4 prize.**
- **-budesonida,**
- **-dexametazonă izonicotinat,**
- **-flunisolida,**
- **-fluticazona 100 -250 μ g de 2 ori pe zi,**
- **-triamcinolon acetonid, ciclesonid**

Corticosteroizi

- Dacă simptomele astmului apar frecvent sau persistă bronhospasmul cu bronhodilatatoare se începe tratamentul cu corticosteroizi inhalator.

In formele severe se administrează corticosteroid oral (expl. 30 mg/zi prednison timp de 3 săptămâni).

După ameliorare se introduce tratamentul cu corticosteroid inhalator și se reduce treptat doza orală

In cazul pacienților cu forme mai ușoare de astm tratamentul este de la început cu un corticosteroid inhalator.

In cazul pacienților cu un control inadecvat al simptomelor la doze standard de corticosteroid este mai utilă asocierea unui β_2 –agonist cu durată de acțiune lungă (salmeterol, formoterol) decât dublarea dozelor.

Beta₂ agoniștii par a crește efectele locale pulmonare ale corticosteroizilor inhalatori, dar nu efectele sistemice.

Corticosteroizi inhalatori în astm

**Inflamația element
critic în astm**

Corticosteroizi:

**-acțiune
antiinflamatoare**

**-efect permisiv pe beta
stimulare**

**-scăderea reactivității
bronșice**

**-inhibarea secreției
bronșice, scăderea
vâscozității sale**

**-scade nr. de macrofage,
mastocite, limfocite T,
eozinofile**

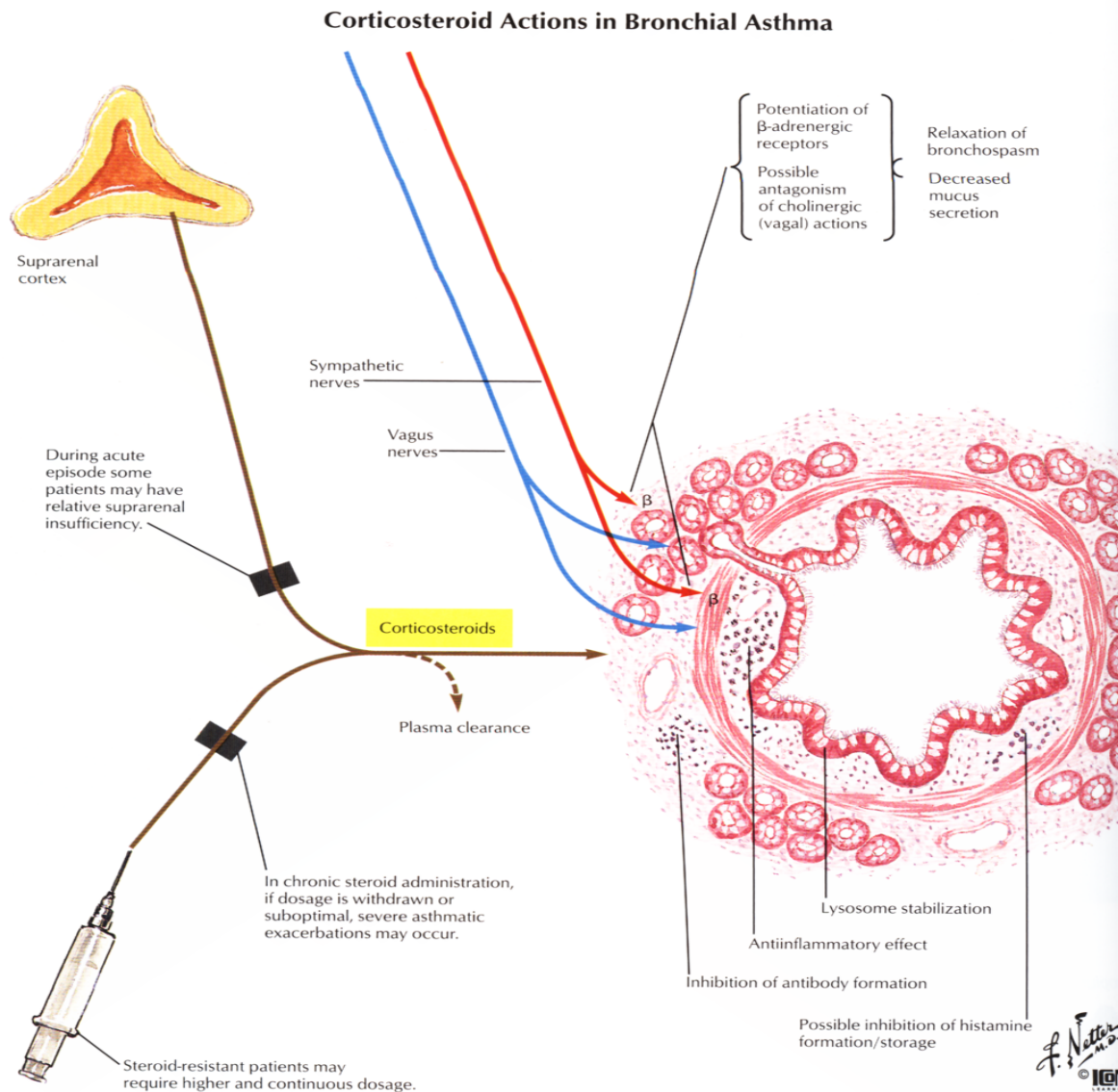
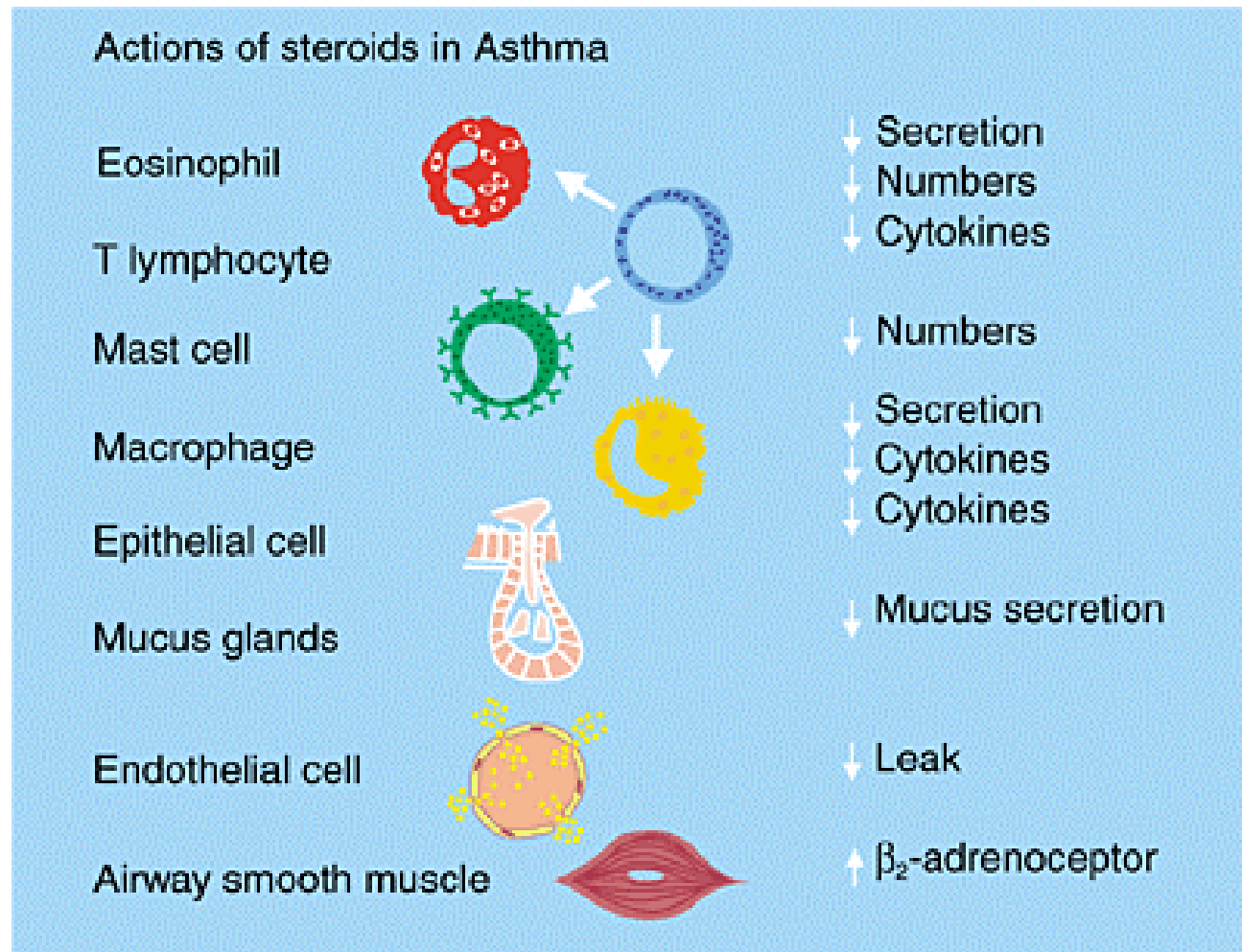
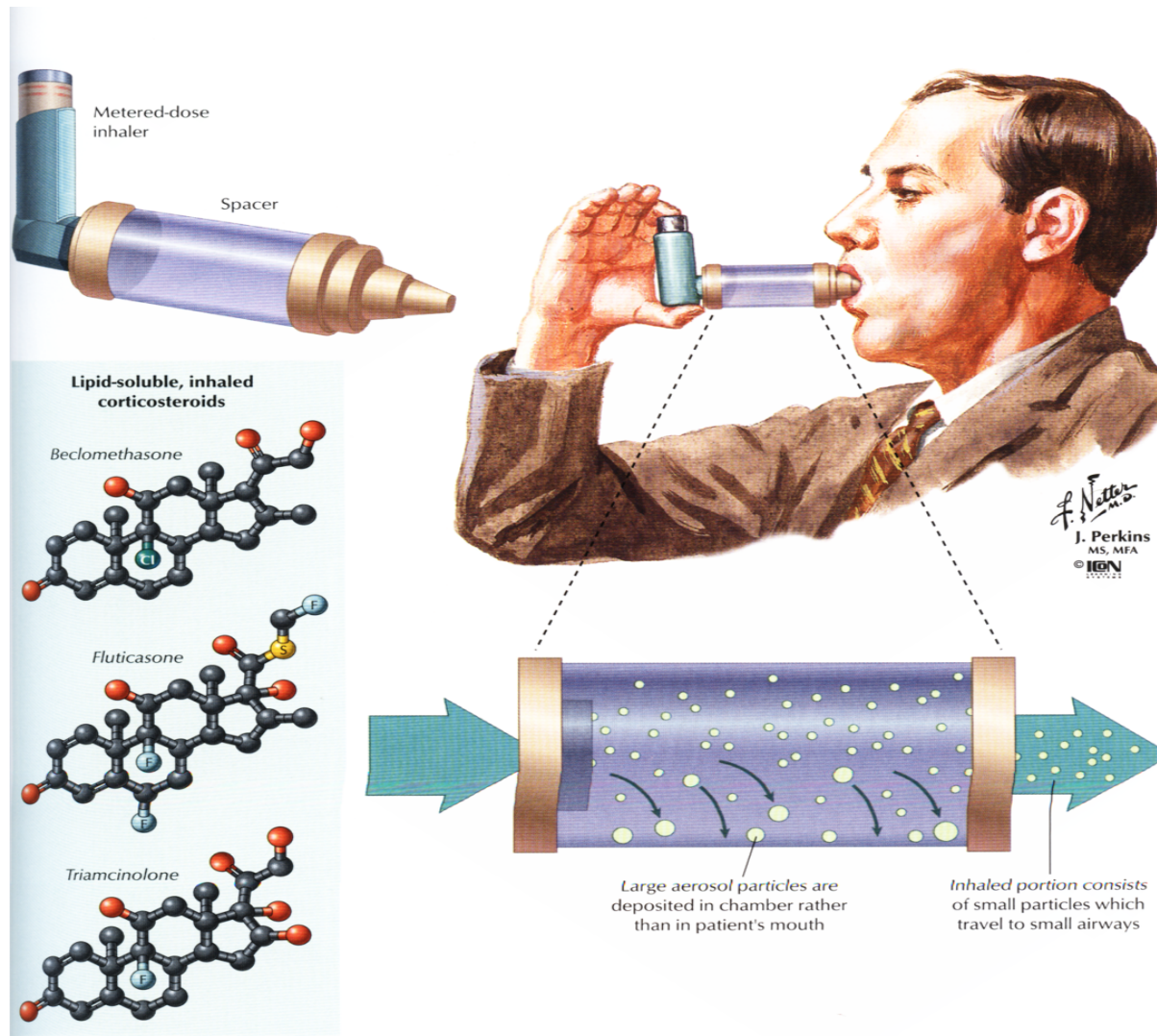


FIGURE 7-18. CORTICOSTEROIDS

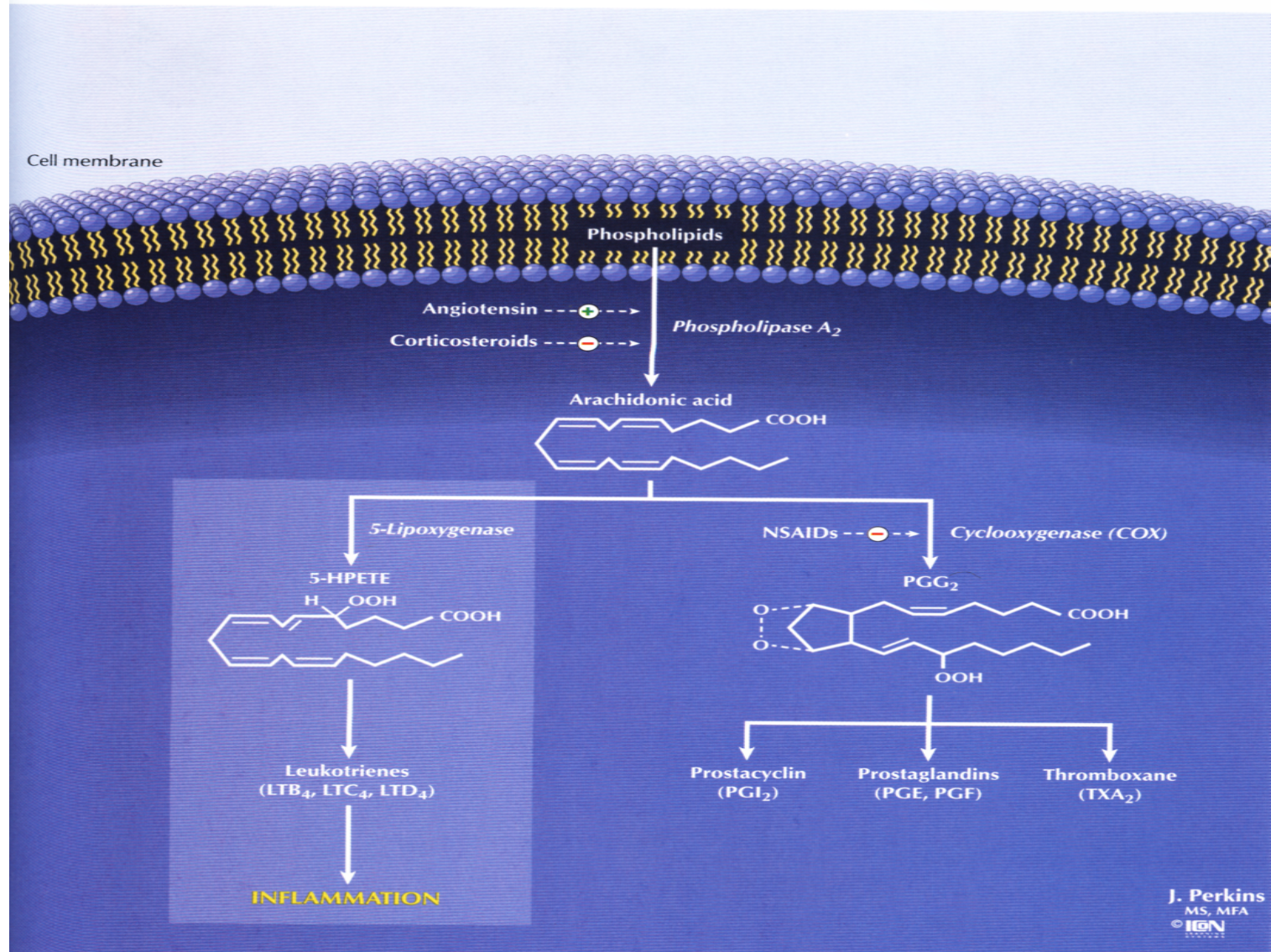
Acțiunea corticosteroizilor pe celulele implicate în patogenia astmului



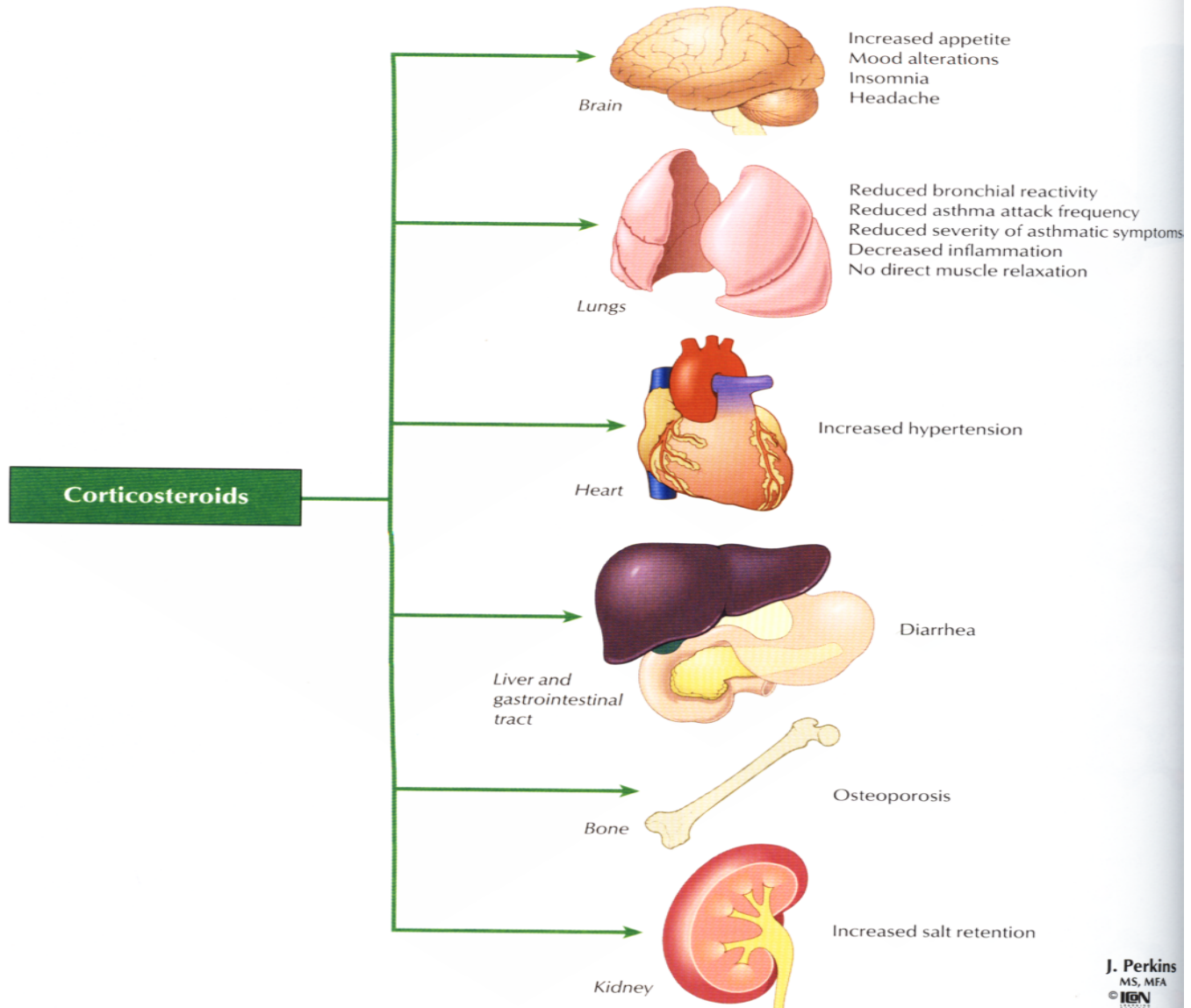
Administrarea inhalatorie a corticosteroizilor



Corticosteroizi: effect antiinflamator



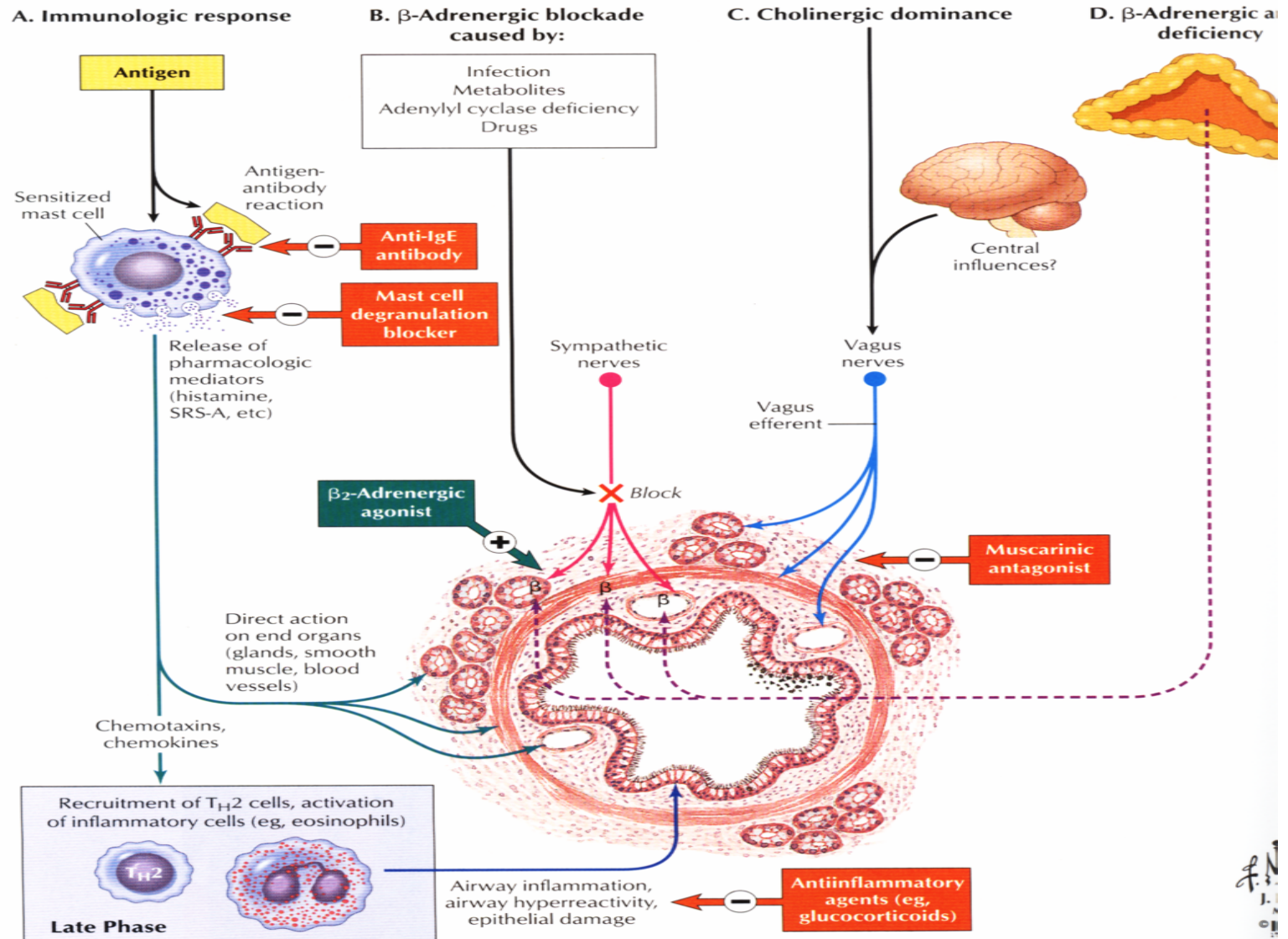
Corticosteroidi: efecte farmacodinamice



Tinte terapeutice în astmul bronsic

RESPIRATORY SYSTEM

A5



ANTILEUCOTRIENE

- **Blocarea mediatorilor inflamatiei**
pornind de la **antihistaminicele H-1** de a doua generație, **antiPAF**, **inhibitori FLAP**, **inhibitori ai 5-lipoxigenazei**, **antagoniști ai acțiunii leucotrienelor la nivelul receptorilor**, **antiproteaze** și până la **anticitokine**.

The Arachidonic Acid Pathway

Membrane phospholipids

Phospholipase A₂

Arachidonic Acid

*5-Lipoxygenase
activating protein (FLAP)*

Cyclooxygenase

5-Lipoxygenase

**Prostaglandins
Thromboxanes**

Other Inflammatory
Diseases (e.g. arthritis)

Leukotrienes

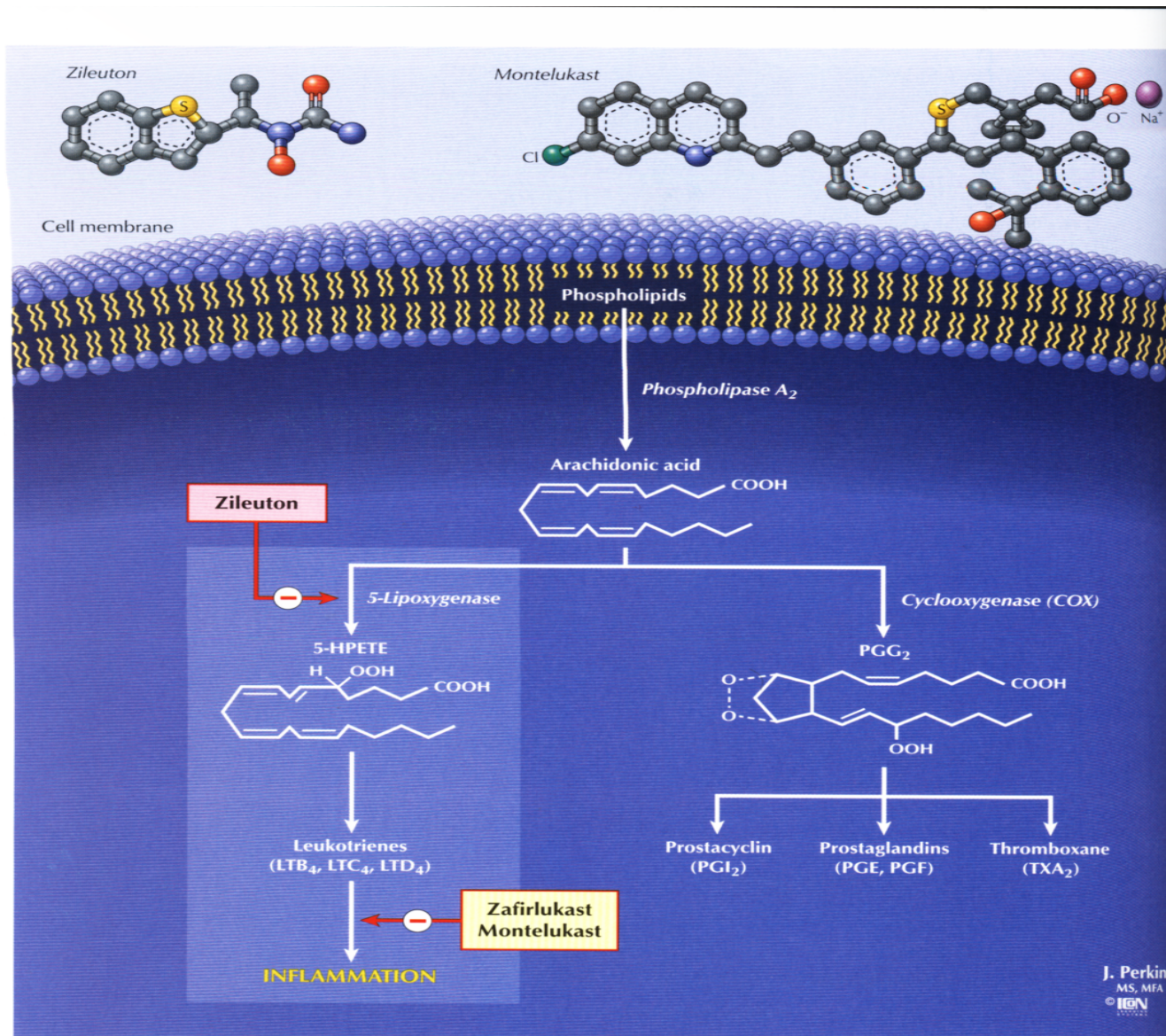
LTC₄, LTD₄, LTE₄

(cysteinyl LTs)

Asthma

LTB₄

Antileucotriene



Antagoniști ai leucotrienelor

- Din acidul arahidonic pe calea lipoxigenazei se formează leucotriena B_4 (LTB_4) și cisteinil-**leucotrienele sau sulfopeptid-leucotrienele** (**LTC_4 , LTD_4 , LTE_4**).

Cisteinil-leucotrienele interacționează cu receptori specifici **$CisLT_1$ și $CisLT_2$** .

Leucotrienele- implicate în patogenia astmului.

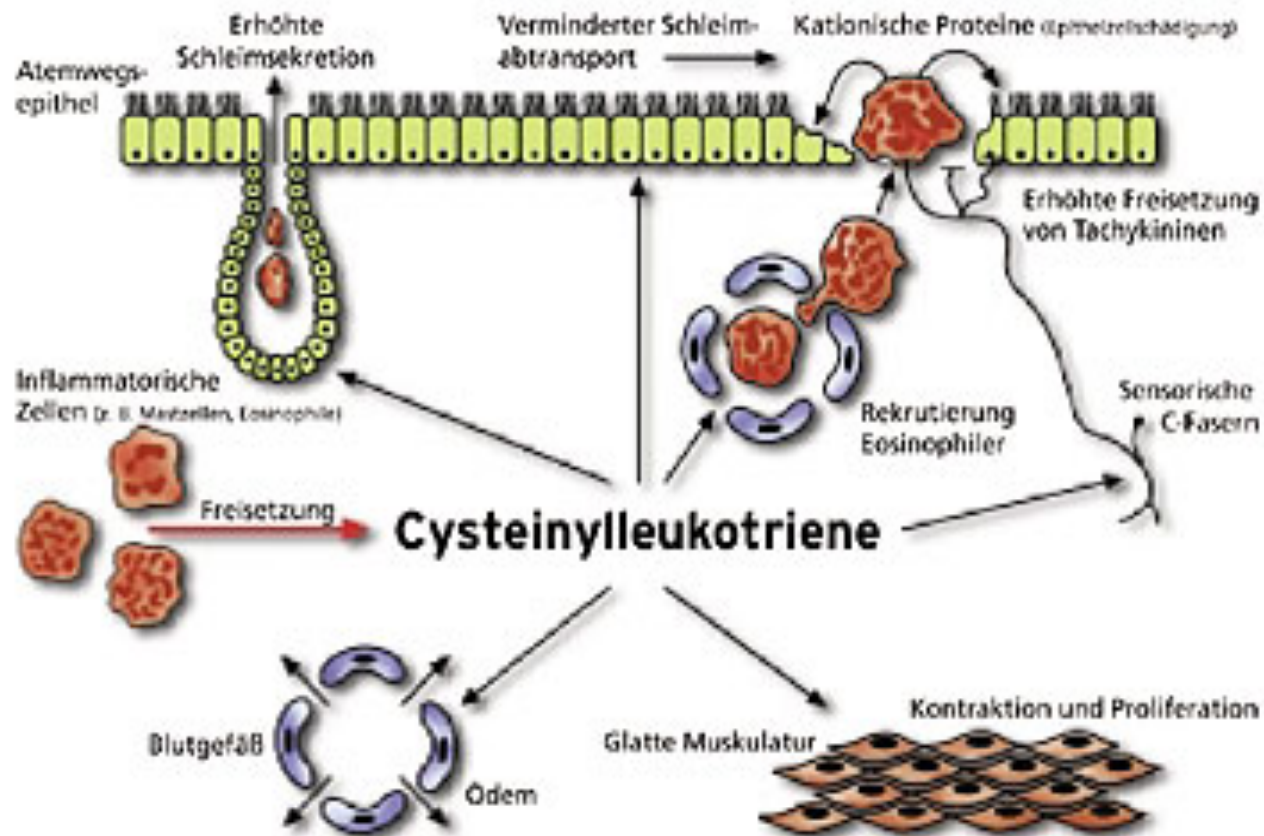
LTB_4 este un puternic chemoattractant al neutrofilelor, iar LTC_4 și LTD_4 produc bronhospasm, edem mucos și hipersecreție de mucus, cresc reactivitatea bronșică.

- antagoniști ai leucotrienelor ca

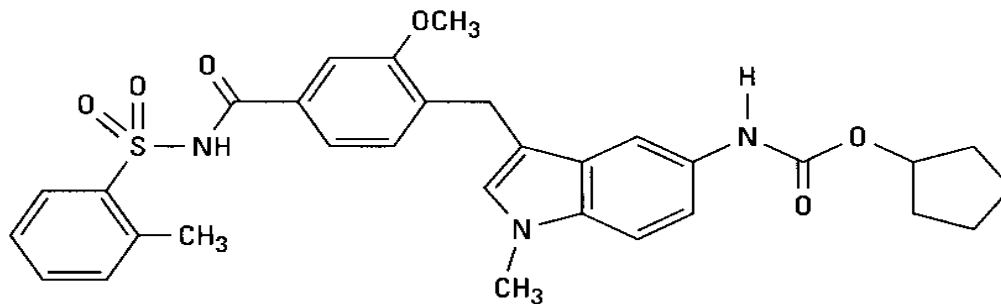
montelukast, zafirlukast, pranlukast, iralukast, tomelukast dintre care unii s-au impus în forme ușoare și medii de astm→ antagoniști ai receptorilor $CisLT_1$

Cysteinil-leucotriene

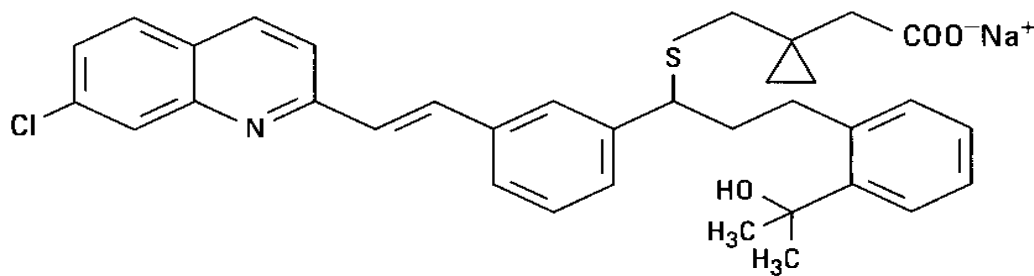
Angriffspunkte der Leukotriene



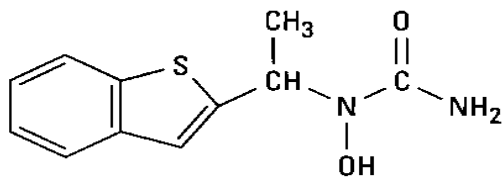
Structura chimică a antileucotrienelor



Zafirlukast

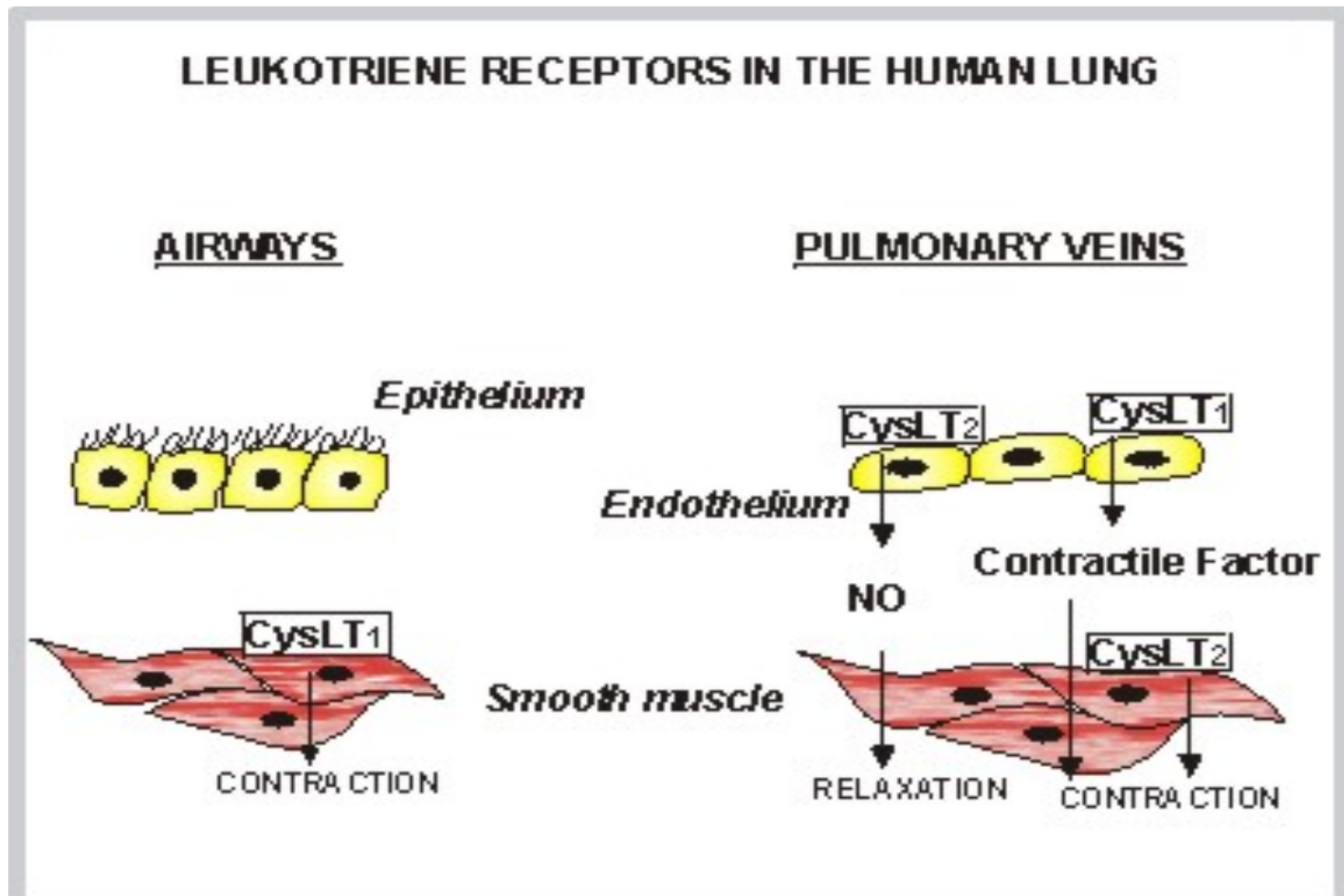


Montelukast



Zileuton

Receptorii cys-leucotrienelor



Antagoniști ai leucotrienelor

• ***Administrați pe cale orală determină:***

• **Prevenția bronhospasmului indus de triggeri (alergeni, aer rece, efort fizic, acid acetilsalicilic, PAF),**

• **inhibă faza acută (musculară) a bronhospasmului alergic, inhibă bronhospasmul indus de efort fizic, inhalare de PAF, dioxid de sulf (agent poluant), aspirină,**

• **îmbunătățesc funcția pulmonară, acțiune aditivă bronhodilatației dată de salbutamol,**

• **efect protector mai slab asupra fazei tardive (faza inflamatorie) a bronhospasmului alergic,**

• **inhibă creșterea permeabilității vasculare la nivel pulmonar și creșterea funcției macrofagelor consecutive stimulării alergice,**

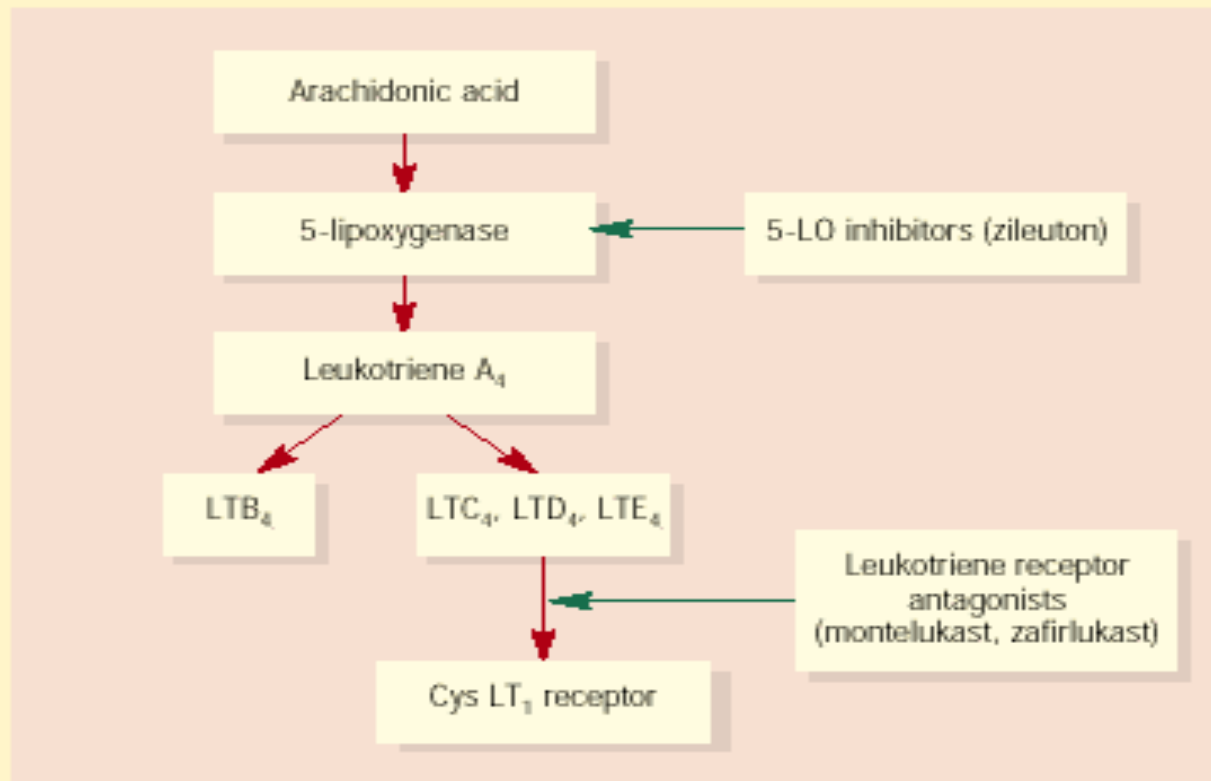
• **diminuă influxul celulelor inflamatorii spre căile respiratorii după instilarea de alergen în căile respiratorii,**

• **scad hiperreactivitatea bronșică a bolnavilor de astm,**

• **la astmaticii cu sensibilitate la aspirină reduc reacțiile care apar la administrarea de aspirină și îmbunătățesc controlul în totalitate al astmului.**

Antileucotriene

FIGURE 1



Two classes of leukotriene modifiers. Inhibitors of leukotriene synthesis interfere with the action of 5-lipoxygenase (5-LO). Leukotriene receptor antagonists block the binding of leukotrienes to cysteinyl leukotriene T₁ receptors, thereby blocking the response to the leukotrienes C₄, D₄, and E₄.

Antagoniști ai leucotrienelor

- Antileucotrienele au efecte **bronhodilatatoare, antiinflamatoare și imunomodulatoare.**

Ei ținesc porțiunea de IgE care se leagă de receptori specifici de pe mastocite. Zafirlukastul inhibă influxul bazofilelor și limfocitelor spre căile respiratorii induse de alergen la astmatici.

- Clinic antagoniștii leucotrienelor au **efect în astmul ușor și moderat**, cu ameliorarea FEV1, a scorului de simptome, reducerea exacerbărilor și scăderea necesarului de antiastmatice. Pot exercita efecte favorabile pe funcția pulmonară chiar și în prezența glucocorticoizilor.
- Se administrează oral de 1-2 ori/zi. **Montelukastul se administrează oral 10 mg odată pe zi. Zafirlukastul se administrează în doză de 20 mg de 2 ori pe zi.**
- Toxicitate redusă. S-au raportat creșteri sporadice și tranzitorii ale transaminazelor serice, tulburări gastrointestinale, cefalee.
- În general sunt metabolizați hepatic și pot exista interacțiuni cu inhibitori ai citocromului P450.

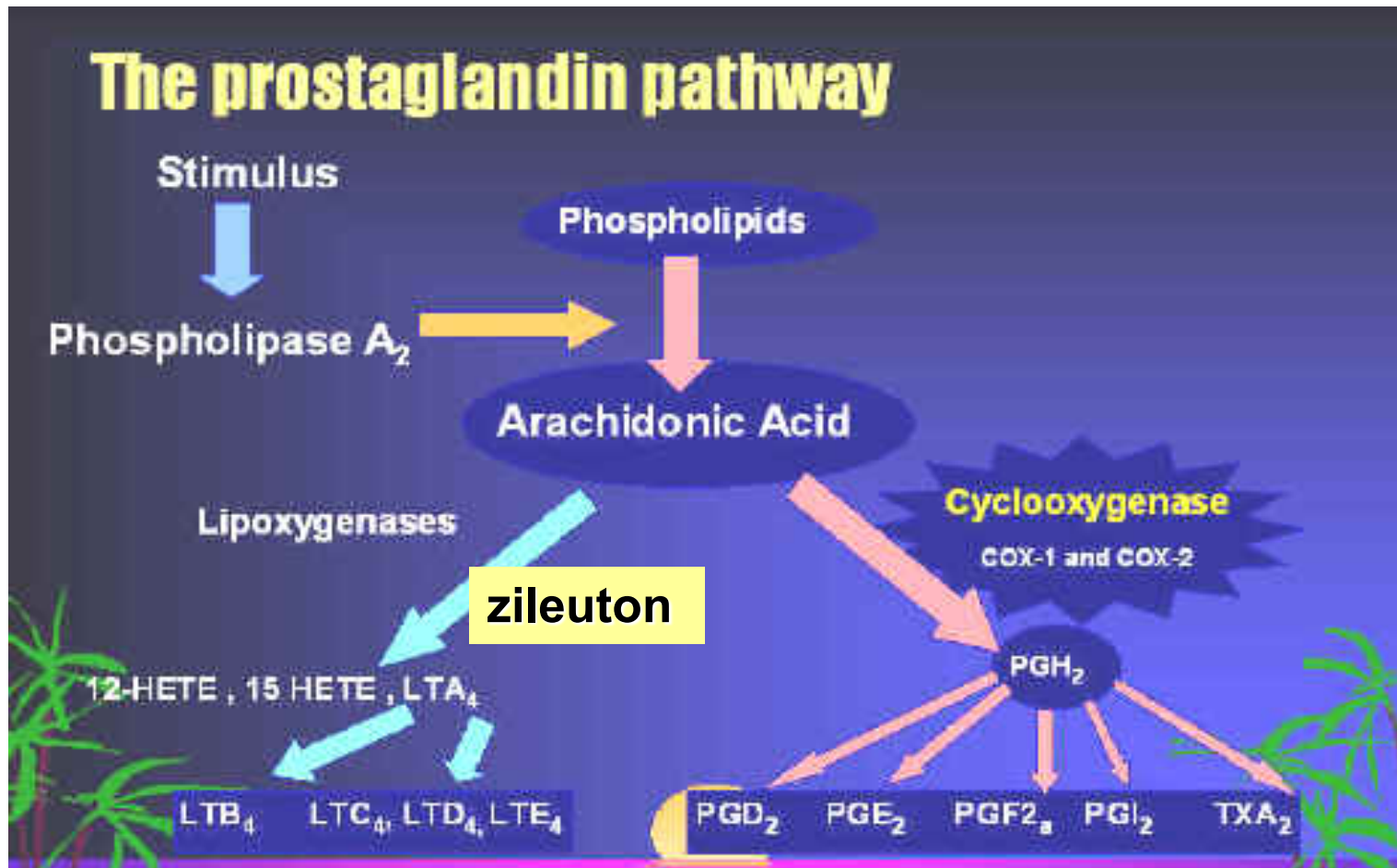
Inhibitori ai lipoxigenazei

- Sunt substanțe care inhibă sinteza leucotrienelor, atât a LTB₄ cât și a cisteinil-leucotrienelor. Compusul care posedă acest mecanism este zileutonul.

- **Zileutonul administrat oral determină:**

- -efect protector împotriva bronhospasmului indus de aerul rece,
- -inhibă bronhospasmul indus de efort fizic, aspirină, diminuează simptomele nazale,
- -ameliorează funcția respiratorie și scade necesarul de beta-2 agonist,
- -ameliorează simptomele nocturne și obstrucția bronșică la bolnavi cu astm nocturn, asociat cu scăderea leucotrienelor din lichidul de lavaj bronhoalveolar și din urină,
- -efect antiinflamator, evidențiat prin scăderea eozinofilelor din lichidul de lavaj bronșic și din sângele periferic,
- -inhibă permeabilizarea vaselor mici la nivelul căilor respiratorii prin alergeni,
- -nu este eficient în provocarea alergică și în scăderea reactivității bronșice.

CALEA DE SINTEZA A EICOSANOIZILOR



Zileuton

- Administrat oral în astm ușor și moderat zileutonul în doză de 400-600 mg de 4 ori pe zi ameliorează VEMS-ul, scade necesarul de beta-2 agonist și reduce frecvența exacerbărilor. Scade necesarul de glucocorticoid oral în astmul sever, corticodependent, sensibil la aspirină.
- Efectele adverse sunt reduse. Ocazional prezintă hepatotoxicitate.
- Zileutonul se metabolizează prin sistemul citocromului P450. Există posibilitatea unor interacțiuni la acest nivel.

ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-IgE

- Ei țintesc porțiunea de IgE care se leagă de receptori specifici de pe mastocite și alte celule inhalatorii.

- **Omalizumab**

- Este primul “medicament biologic” aprobat în terapia astmului. Anticorp monoclonal umanizat recombinant antiIgE. IgE se leagă de omalizumab și nu se mai leagă de receptorii de pe mastocite și bazofile și deci se împiedică producerea reacției alergice într-o etapă extrem de precoce.

- Administrarea omalizumabului la astmatici scade IgE până la valori nedetectabile și reduce răspunsul bronhospastic la antigen.

- După inj. sc are un peak plasmatic la 7 – 8 zile. Eliminarea complexului omalizumab – IgE se întâlnește în RE hepatic.

- Administrat sc sau iv reduce severitatea astmului, reduce necesarul de corticosteroid, îmbunătățește simptomele nazale și conjunctivale în rinita și conjunctivita alergică perenă sau sezonieră.

- Se utilizează în astmul alergic moderat persistent la adulți și copii peste 12 ani. Nu este eficace în exacerbări sau în staus astmaticus.

Table 1
Pharmacological Management Strategies for EIA

Medication	Adult Dose	Onset of Action
Short-acting beta-2 agonists		
Albuterol (Proventil, Ventolin)	2 puffs (0.18 mg) 15 min before exercise, 2 puffs Q 4 – 6 hr or PRN	<5 min
Bitolterol (Tornalate)	1 puff (0.37 mg) 15 min before exercise, 1 – 2 puffs Q 4 – 6 hr or PRN	<5 min
Metaproterenol (Alupent)	2 puffs (1.3 mg) 15 min before exercise, 2 – 4 puffs Q 4 – 6 hr or PRN	<5 min
Pirbuterol (Maxair)	1 puff (0.2 mg) 15 min before exercise, 1 – 2 puffs Q 4 – 6 hr or PRN	<5 min
Terbutaline (Brethaire)	2 puffs (0.4 mg) 15 min before exercise, 2 – 4 puffs Q 4 – 6 hr or PRN	<5 min
Long-acting beta-2 agonists		
Formoterol (Foradil)	1 capsule (12 mcg) by inhalation 15 min before exercise*	
	Chronic dosing: 1 capsule (12 mcg) by inhalation BID	5 – 30 min
Salmeterol (Serevent)	2 puffs (0.42 mg) 30 – 60 min before exercise or 2 puffs BID	10 – 30 min
Salmeterol (Serevent Diskus)	1 puff (0.05 mg) 30 – 60 min before exercise or 1 puff BID	10 – 30 min
Mast cell stabilizers		
Cromolyn (Intal)	2 puffs (1.6 mg) 10 – 15 min before exercise, 2 – 4 puffs QID	3 – 4 weeks
Nedocromil (Tilade)	2 puffs (3.5 mg) QID	1 week
Inhaled corticosteroids		
Beclomethasone (Qvar)	1 – 2 puffs (40 – 160 mcg) BID	3 – 4 weeks
Budesonide (Pulmicort Turbuhaler)	1 – 2 puffs (200 – 400 mcg) QID to BID	3 – 4 weeks
Flunisolide (Aerobid)	2 puffs (500 mcg) BID	3 – 4 weeks
Fluticasone (Flovent)	1 – 2 puffs (44 – 220 mcg) BID	3 – 4 weeks
Fluticasone (Flovent Diskus)	1 – 2 puffs (100 – 250 mcg) BID	3 – 4 weeks
Fluticasone/salmeterol (Advair)	1 puff (100 – 500 mcg/50 mcg) BID	3 – 4 weeks
Mometasone (Asmanex Twisthaler)	1 – 2 puffs (220 – 440 mcg) QD HS or BID	3 – 4 weeks
Triamcinolone (Azmacort)	2 – 4 puffs (200 – 400 mcg) BID	3 – 4 weeks
Anticholinergics		
Ipratropium (Atrovent)	2 puffs (36 mcg) QID	15 – 30 min
Ipratropium/albuterol (Combivent)	2 puffs (36 mcg/180 mcg) QID	15 – 30 min
Tiotropium (Spiriva)	1 puff (18 mcg) QID	15 – 30 min
Leukotriene antagonists		
Montelukast (Singulair)	1 tablet (10 mg) QHS	3 – 4 hr
Zafirlukast (Accolate)	1 tablet (20 mg) BID	30 min
Zileuton (Zyflo)	1 tablet (600 mg) QID	1 – 3 hr
Second-generation antihistamines		
Cetirizine (Zyrtec)	1 – 2 tablets (5 – 10 mg) BID	1 – 3 hr
Desloratadine (Clarinex)	1 tablet (5 mg) QD	1 – 3 hr
Fexofenadine (Allegra)	1 capsule (60 mg) BID	1 – 3 hr
Loratadine (Claritin)	1 – 2 tablets (10 – 20 mg) QD	1 – 3 hr
Anti-IgE monoclonal antibody		
Omalizumab (Xolair)	Dose based on serum IgE given subcutaneously Q 4 wks	1 – 2 hr

* Do not combine with chronic formoterol therapy for asthma. Source: Reference 15