

impiedică odihna, agravează starea congestivă a aparatului respirator, accentuează spasmul bronhilor, favorizează hemoptizia, soliciță aparatul cardiovascular (la hipertensivi, ateroscleratici, cei cu insuficiență cardiacă, aritmii, miocardite).

14.2. BAZE FARMACODINAMICE

Din punct de vedere practic tusea poate fi diminuată sau oprită complet acționând la două nivele ale arcului reflex: *centrul tusei și periferic*, pe celelalte verigi ale arcului reflex al tusei, îndeosebi pe receptorii senzitiv și pe spasmul bronșic.

1. *Inhibițiile centrului tusei* sînt: a) *opioide*, naturale (codeina, morfina); sintetice (codetina); sintetice (folcodin, dextrometoran, levopropoxifen); b) *neopioide* (clofedanol, noscapina, glaucina, butamirat, clobutinol, pentoxiverin, unele antihistaminice (cap. 10.5.1) etc.);
2. *Substanțele cu acțiune periferică* acționează prin mecanisme diferite: a) *mucilaginoasele* au proprietăți hidrofile, lubrifiază mucoasa faringiană, diminuează sensibilitatea terminațiilor nervoase; b) *antisepticele* și *descongestiaantele* nazale acționează eiotrop și patogenic; c) *anestezicele locale* diminuează iritația receptorilor; d) *expectorantele* favorizează fluiditatea sputei și eliminarea ei, diminuînd factorul iritativ local (cap. 16); e) *bronhospasmodicele* diminuează indirect iritația receptorilor (ex. prenoxidazina).

14.3. FARMACOTERAPIE

Primul tratament al tusei este cel cauzal. Trebuie combătută cu activitate tusea inutilă sau dăunătoare, cea uscată. Tusea umedă trebuie diminuată cînd este prea supărătoare, niciodată nu trebuie suprînată. Inhibiția completă a tusei în cazul unor secreții bronhice abundente poate împiedica eliminarea produselor infectate din căile pulmonare, întîrziînd vindecarea și favorizînd complicațiile. Consecințele sînt deosebit de negative mai ales în bronșita cronică și bronșiectazie. În bronșita acută și pneumoniile sînt adesea inutile. În mod curent se folosesc inhibițiile centrului tusei, care sînt și cele mai active. Dintre acestea cele optime sînt mai eficiente. Totuși, ele trebuie evitate în tusea cronică și la persoanele cu predispoziție la farmacodependență, cînd se preferă inhibițiile areoploide. Substanțele cu acțiune asupra receptorilor periferici se folosesc în cazul cînd tusea este declanșată în mod cert prin iritarea anumitor teritorii: mucilaginoase pentru mucoasa faringiană, antiseptice, descongestiaante, anestezice locale, pentru mucoasa nazală, expectorante pentru arborele bronșic. Ele pot fi folosite singure, în cazurile ușoare și se asociază cu inhibițiile centrului tusei, în cazurile mai grave. Preocent se prescriu formule complexe, obținute industrial sau magistral, care conțin asocieri de antihistive, expectorante (inclusiv mucolitice), bronhodilatatoare și fizioterapie (parasimpatolitice antihistaminice, simpatomimetice), analgezice-antipiretice, vasoconstrictoare etc. În principiu, intructi tratamentul

14.

ANTITUSIVE

14.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

Tusea este un act reflex, constituit din secuse expiratorii rapide, explozive. Ca rezultat al unei excitații de o anumită intensitate, exercitată asupra unor receptori periferici, se produce o inspirație profundă urmată de închiderea glotei. Presiunea în căile respiratorii crește mult (de la 2 la 100 mmHg). Se produc apoi, simultan, deschiderea bruscă a glotei și contracția mușchilor respiratori, cu eliminarea rapidă a aerului din pulmonii (cu o viteză pînă la 40 m/sec.), avînd ca rezultat expulzarea corpilor străini sau a materiilor aflate în căile respiratorii (exsudat, puroi, sînge). Arcul reflex implicat în tuse este format din: a) *receptori*, localizați la nivelul aparatului respirator (nas, faringe, laringe, bronhii, traheit, pulmonii, pleură) dar și în alte organe (inimă, stomac, intestin, ficat, splină, uter). De o importanță deosebită sînt „zonele tusive” de la bifurcația traheei și regiunea aritenoidă. După unele păreri iritația mucoasei bronhice nu determină direct stimularea receptorilor tusive ci ostrictia bronhiilor, aceasta producînd activarea receptorilor; b) *căi centrodiencefale*, formate din nervi aferenți producînd activarea receptorilor; c) *centri superiori*, nervi sensitivi (cutanați); d) *centrul tusei*, situat în bulbul rahidian, în apropierea centrului respirator; e) *căi centrifuge*, fibre eferente (laringeu inferior, pentru glotă, frenic, pentru diafragm, nervi intercostali). După locul de formare a impulselor declanșatoare tusea poate fi *respiratorie și extrarrespiratorie* (gastrică, cardiacă). *Tusea respiratorie* poate fi *umedă* (cu secreții care se acumulează și stimulează zonele tusive, înfîlțită în traheo-bronșită acută după primele zile, bronșită cronică, bronșiectazie, supurații pulmonare) sau *uscată* (fără secreții sau cu secreție redusă, viscoasă, aderentă, prezentă în tuberculoză înfîlțită, traheo-bronșită acută în primele zile, inflamații pleurale). După consecințele ei tusea poate fi *utilă și inutilă, dăunătoare*. După *utilitatea* produce evacuarea secrețiilor patologice, împiedicînd întîrzierea infecției și menținînd permeabilitatea căilor respiratorii. Tusea este *dăunătoare* cînd are intensitate mare, este seacă, produce durere.

tusei trebuie individualizat, astfel de formule se vor prescrie numai atunci când sînt justificate farmacodinamic și vor fi concepute asocieri magistrale pentru fiecare boală și fază evolutivă.

14.4. CODEINA

P. fiz.-chim. Metilmorfina. Se folosesc codeina bază, codeina clorhidrică și codeina fosforică. Toate sînt pulberi cristaline, albe, fără miros, cu gust amar. Baza este puțin solubilă în apă, solubilă în alcool. Sărurile sînt bine solubile în apă, mai puțin în alcool. Sol. de codeină fosforică au pH 3,0—6,0.

P. farm. Bine absorbită oral, eficacitatea fiind egală cu 2/3 din cea obținută pe cale parenterală. Biotransformată în ficat, 10% prin demetilare, cu formare de morfina, alte procente sînt trecute în produși inactivi. Excreție renală, 10% nemodificată, 37% ca glucuronid. Traversază placenta și poate produce dependență a nou-născutului. Trece în laptele matern, deprimînd sugarul.

P. farm. Efectul inhibitor al centrului tusei este de circa 3 ori mai slab decît morfina și durează 3—6 ore. Doza de 15 mg oral este activă ca antitusiv dar slab eficace ca analgezic. Nu afectează motilitatea cîilor mucoasei bronhice, diminuează secrețiile bronhice. Are acțiune analgezică mai redusă decît morfina, doza de 120 mg codeină fiind echianalgezică cu 10 mg morfina. Acțiunea atinge intensitatea maximă după 30 minute—o oră, durează 3—4 ore, potențată prin amfetamină. Efectul propriu și cel potențat prin amfetamină sînt antagonizate de reserpină. Slab sedativ. Miezul mai puțin marcat decît morfina. Acțiunile pe ap. digestiv sînt mai reduse decît ale morfinei.

P. farm. Are efect inhibitor al centrului respirator bulbar de 3—5 ori mai slab decît morfina. Doze mici (3—5 mg) nu influențează semnificativ mîinii-volumul respirator. Doze mari pot inhiba respirația. Codeina poate diminua secrețiile bronhice și favoriza spasmul bronhiilor. Doze mari pot produce constipație. Dezvoltă rar toxicomanie, după administrare prelungită. Contractții musculare, la doze mari, administrate copiilor. Greșuri amezeli, somnolență.

FARMACOTERAPIE

Tusea uscată și cea umedă, pulmonară și extrapulmonară. Este antitusivul cel mai mult folosit și considerat ca substanță de referință pentru celelalte calmante ale tusei.

FARMACOPIDEMIOLOGIE

Child. Insuficiență cardiacă, hepatică, insuficiență renală avansată, insuficiență respiratorie evidentă. *Precauții.* Se prescrie cu prudență la bolnavii cu astm bronșic și enfizem pulmonar, la care poate accentua fenomenele de insuficiență respiratorie. Prudență la copiii mici. Doze mai mari de 0,3 mg/kg pot produce convulsii la copii. Precauții la șterși, plină muncitori la masină, la înălțime.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Codenat^r. Flacon cu 20 comprimate conținînd codeină bază 15,4 mg și fenobarbital 8,5 mg. Codeine phosphatesⁿ, comprimate cu 15 mg substanță activă.

Mod de adm., posol. Codeina se administrează în doze cit mai mici, la adult 5—10 mg o dată, pentru a putea repeta la nevoie. Nu se repetă administrarea înainte de 4 ore. Doze peste 50—60 mg pot accentua tusea. Se poate asocia cu expectorante în poftuni. Este mai bine să se administreze singură, pentru a putea regla doza care produce inhibiție convensibilă a tusei fără a jena expectorația. Se folosesc diferite forme farmaceutice magistrale (pulbere, cașete, poftuni, siropuri). Doze: codeina pură (insolubilă în apă) 5—10 mg × 3—4/zi; codeina clorhidrică și codeina fosforică (solubile în apă) 10—20 mg × 3—4/zi; sirop de codeină (conține 0,2% codeină pură), 10—20 g de cel mult 4—6 ori/zi. Sol. injectabile se administrează s.c., i.m., rar i.v. Codenat^r comprimate. Adultul 1 comprimat × 3/zi. Copii 3—6 ani, 1/2—1 comprimat/zi; 7—15 ani, 1—2/zi. Codeine phosphateⁿ, ca la Codenat^r.

Prescripții magistrale. Sol. antitusivă. Rp. Codeină clorhidrică, Dionina clorhidrică aa 0,2 g, Apă dist. 20 g, D.S. Int. Cîte XX pic. de 2—4 ori pe zi. Poftune expectorantă și antitusivă. Rp. Benzoat de sodiu 3 g, Codeină fosforică 0,20 g, Sirop 30 g, Infuzie flori tel 60% ad 150 g, D.S. Int. O lingură la 3 ore.

INTERACȚIUNI

Efectul deprimant central al codeinei este potențat de *feritiazine, antihistaminice triaclice, IMAO, antihistaminice, tranchilizante, sedative, hipnotice, alcool*. Codeina potențează analgezicele. Efectele codeinei sînt scăzute de *caolin* (scade absorbția).

INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE

Aminofilină, amobarbital sodic, bicarbonat de sodiu, clorură de amoniu, fenitolina sodică, fenobarbital sodic, heparina sodică, iodura de sodiu, meticilina sodică, nitrofurantoina sodică, novobiocina sodică, pentobarbital sodic, prometazina, sulfadiazina sodică, soluții alcaline, sulfizoxazol, tiopental sodic, trometamina.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Sînge. Crește PCO₂ (T, deprimarea respirației). Ser. Pot crește amilaza, lacticedehidrogenaza, lipaza, GOT, GPT (T, spasmul sfînterului). Odi cu creșterea presiunii intracraniale.

14.5. GLAUCINA

Substanță naturală, cu acțiune de absorbție fiind dimetileterul boldinei, derivat de dibenzociclohexină. Există în *Glaucium flavum* (Papaveraceae), în speciile de *Dicentra* și *Corydalis* (Fumariaceae). Este antitussiv ușor sau puțin inferior codeinei, cu durată de acțiune mai lungă. Nu influențează respirația. Este slab sedativ, analgezic, spasmolitic, adrenergic.

hipotensiv. Nu produce constipație și farmacodependență. Doze mari de primă inimă și produc contracturi tetanice. Se folosește bromhidratul sau fosfatul în doză de 25 mg de 3—4 ori pe zi. Produsele farm. *Glaucină*^R (drajeuri cu 25 mg și sol. 2% în flacoane de 50 ml), *Bronholitină*^R, *Glau-*vent^R.

14.6. NOSCAPINA

Sin. Noscapinum (DCI), *Narcotina*, *Tusan*^T, *Noscapine*^R, *Nipaxon*^R. Alcaloid din opiu, cu structură izochinolinică. Inhibă centrul tusei, mai slab sau egal cu codeina. Este slab bronhodilatator. Nu este analgezic. Doze terapeutice deprimă slab centrul respirator bulbar. Doze mai mari stimulează apoi deprimă centrul. După administrare prelungită poate produce constipație. Nu determină toxicomanie. Indicațiile codeinei. *Cind*. Abdomen acut, constipație cronică. Interzis la copii mai mici de 5 ani.

FARMACOGRAEIE

Prep. ind. Tusan^T. Flacon cu câte 10 comprimate de 50 mg (forte) sau 10 mg (mitte).
Mod. de adm., posol. Oral. Adulți 10—20 mg X 3—4/zi. Copii 5—15 ani 2,5—5 mg X 2—3/zi.

14.7. MORFINA

A se vedea cap. 1.33.

Se utilizează ca antitusiv în mod excepțional, când tusea este deosebit de puternică și nu cedează la alte calmante, când este însoțită de dureri intense, anxietate etc. (în infarct pulmonar, fracturi de coaste, cancer pulmonar etc.). Administrare subcutanată. Adulți 10—20 mg X 1—3/zi. Copii (excepțional, 3—15 ani) 1—5 mg X 1—2/zi.

14.8. CODETILINA

Sin.: dionina. Particularități farmacodinamice și efecte adverse ca la codeină.

14.9. CLOFEDANOL

Sin.: *Clofedanolum* (DCI), *Calmotusin*^T, *Detigon*^R, *Pectolitan*^R, *Profr-tosed*^R.
P. farm. Antitusiv aproape egal cu codeina dar cu latența mai mică, durată acțiunii 2—3 ore. Slab anestezic local, parasimpatolitic, antihistaminic.
P. tox. Rar grețuri, vomă, hiposalivație, amețeli, tulburări ale vederii, somnolență, erupții, excitație, iritabilitate, halucinații.

166

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. Calmotusin^T soluție 5%, gliceroalcoolică cu ulei de anason (flacon de 10 ml).

Mod de adm., posol. Adulți 15—20 pic X 3—5/zi; copii 5—15 pic X 2—4/zi; sugari peste 6 luni 5 pic X 2—4/zi.

14.10. ALTE ANTITUSIVE INHIBITOARE ALE CENTRULUI TUSEI

Alocamidum (DCI), *sin. Depryn*^R, *Degryp*^R, *Pectex*^R, *Amicibonum* (DCI), *sin. Biotussal*^R, *Pectipront*^R, *Benproperium* (DCI), *sin. Pirexyl*^R, *Tussafug*^R, *Benzonatatum* (DCI), *sin. Tessalon*^R. Perle cu 100 mg substanță activă. Doza pentru adulți de 2—3 ori pe zi câte 1—2 perle, care se înghit întregi. *Bibenzonium* (DCI), *sin. Lysibex*^R, *Om-Tussis*^R, *Sedobex*^R, *Medipectol*^R. Sirop 0,15%. La adulți de 2—4 ori pe zi câte 1—2 linguri. Copii: 7—15 ani, 2—4 ori pe zi câte 1—2 lingurițe; 2—6 ani de 2—4 ori pe zi câte 1/2—1 linguriță. *Butamaratum* (DCI), *sin. Sinecod*^R. Drajeuri de 5 mg, sirop cu 4 mg/5 ml, soluție cu 4 mg/20 pic, drajeuri depôt de 20 mg. Adulți: 1 drajeu sau 1 lingură sirop de 4—7 ori pe zi; 1 drajeu depôt dimineața și seara. Copii: 7—15 ani, 1 drajeu sau 2 lingurițe sirop de 2—4 ori pe zi; 2—6 ani, o linguriță sirop sau 20 pic. sol. de 3—5 ori pe zi; până la 2 ani, 1/2 linguriță sau 10 pic. sol. de 3—5 ori pe zi. *Butopirinum* (DCI), *sin. Laucalon*^R, *Tact-Bex*^R, *Clobutinolum* (DCI), *sin. Biotertussin*^R, *Silomat*^R. Sol. 6%/6, drajeuri cu 40 mg și fiole de 2 ml cu 20 mg. Siropat PL^R este un produs depôt, în drajeuri cu 150 mg. Doze Siropat. Adulți 3 X 1 drajeu sau 20 pic. pe zi. Doza se poate dubla la nevoie. Siropat PL, dimineața și seara câte un drajeu. Fiolele se administrează s.c. i.m., i.v. *Cloperastinum* (DCI), *sin. Sekin*^R. Este și antispastic, antihistaminic H₁, anticolinergic. Adulți 10—30 mg de 3 ori pe zi. *Dezromethorphanum* (DCI), *sin. Romilar*^R, *Tusilan*^R, *Dimethoxanatum* (DCI), *sin. Cothera*^R, *Cotrane*^R. *Dibunat de sodiu* (DCI), *sin. Becantal*^R, *Dropropiznum* (DCI), *sin. Katril*^R, *Catabex*^R. Sirop 0,3%. Adulți o linguriță de 6—8 ori pe zi. *Drotebanolum* (DCI), *sin. Metebanyl*^R, *Hydrocodonium* (DCI), *sin. Diodid*^R. Comprimate cu 5 mg și 10 mg și fiole cu 15 mg/ml (s.c.). Adulți 5—10 mg de 1—3 ori/zi. *Levopropoxyphertum* (DCI), *sin. Letusin*^R, *Novrad*^R, *Mecysteium* (DCI), *sin. Acthiol Normethadonium* (DCI), *sin. Cophylac*^R, *Ticarda*^R. Sol. cu 10 și 20 mg/ml și comprimate cu 7,5 și 10 mg. Adulți 15—20 pic sau 1 compr. dimineața și (eventual) seara. *Orlamium* (DCI), *sin. Bredon*^R, *Broncatar*^R, *Prilon*^R, *Peutoripertium* (DCI), *sin. Toclase*^R, *Sedotussin*^R, *Tuclase*^R, *Pholcodinum* (DCI), *sin. Codisol*^R, *Copholcor*^R, *Pholte*^R, *Sanco*^R, *Triocos*^R, *Tussokon*^R, *Prenordiazin*, *sin. Libexin*^R, *Lomapect*^R, *Tibexin*^R. Antitusiv periferic, diminuând iritația traheală și bronșică, fără a suprăprima tusea. Bronhospasmodic și anestezic local. Crește volumul respirator. Durată acțiunii 3—4 ore. Oral 100 mg de 3—4 ori/zi. Fregătire pentru proceduri bronhologice 0,9—3,8 mg/kg asociat cu atropină, cu o oră înainte intervenției. *Cind*. În cazuri cu spută excesivă. *Thebaconum* (DCI), *sin. Aceitcon*^R, *Novocodon*^R.

14.1.1. PRODUSE MUCILAGINOASE

Se folosesc frunze, flori sau rădăcini de plante din care se obțin extracte (infuzii, decoctii, macerații) care se utilizează sub formă de ceai sau servesc ca vehicul la prepararea unor poțiuni. Teiul (*Tilia species*), flori, infuzie 3—6%/o, 200 ml de 1—3 ori pe zi, se bea caldă. Luminăria (*Verbascum sp.*), flori, infuzie 2—5%/o, 5—8 linguri pe zi. Pătăgăna (*Plantago lanceolata*), *P. major*, *P. media*), frunze, infuzie 1—3%/o, 200 ml de 1—2 ori pe zi. Nalbă (*Málva sp.*), flori, frunze, infuzie 1—2%/o, 200 ml de 1—2 ori pe zi. Nalbă mare (*Althaea officinalis*), rădăcina, macerație 1—3%/o, 200 ml de 1—2 ori pe zi.

15.

ANTIASTMATICE

15.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE

În arborele traheobronșic există trei elemente structurale implicate în astmul bronșic: mușchii netezi bronhiolari, mucoasa bronșică, glandele mucoase. Echilibrul funcțional al acestora este realizat îndeosebi prin controlul vegetativ. Activarea receptorilor parasimpatici (M-colinergici) determină bronhoconstricția și stimularea secreției glandelor mucoase. Activarea menționată stimulează guanilatciclaza, enzima care favorizează trecerea GTP (guanosintrifosfat) în GMPc (guanosinmonofosfatul ciclic), mesager cu efect de inhibiție a pompei de calciu, determinând creșterea ionilor de calciu disponibili pentru mecanismul contractil muscular și contracție. În domeniul adrenergic în plămâni omului există receptori β_1 și β_2 în proporție de 29 : 71 (Engel și colab., 1982). Activarea receptorilor β_2 determină relaxarea mușchilor netezi bronhiolari și inhibiția secreției mucoase. Această acțiune stimulează adenilatciclaza, enzima care favorizează trecerea ATP în AMPc (adenosinmonofosfatul ciclic), mesager cu efect de stimulare a pompei de calciu și a legării calciului în mușchii netezi (reticulul sarcoplasmic), determinând reducerea tonilor de calciu liber mioplasmic, disponibili pentru activarea mecanismului contractil muscular și deci relaxare. Creșterea AMPc se obține și prin teofilina, care inhibă fosfodiesteraza, enzima implicată în degradarea AMPc.

Reactivitatea căilor respiratorii poate fi crescută față de numeroși stimuli, în astmul bronșic, bronșita astmatiformă, sclero-emișem pulmonar, etc., silicoză. Aceasta se manifestă în primul rând prin bronhoconstricție, care determină diminuarea lumenului bronșic și dispnee. Se pot adăuga, în grade diferite, edemul și inflamația mucoasei bronhiolilor, hipersecreția glandelor, care accentuează deficietul respirator. Bronhospasmul poate fi declanșat de factori alergici (polen, praful de casă, peri de animale, lapte, medicamente), nesiderici (fumo, frig, sforț fizic, substanțe diverselor infuzii (Filip, 1983). Mecanismul hiperreactivității căilor respiratorii este complex. Diferenți factori implicați se intră în adesea, cu pondere diferită de la un bolnav la altul. În astm ar exista un deficit al sistemului β -adrenergic (Szentiványi, 1968), care antrenează un deficit al adenilatciclatei și

crează un dezechilibru în controlul vegetativ al bronhiilor, cu predominarea parasimpaticului. Sensibilitatea bronhiilor la acetilcolină și histamină este crescută de 10 ori. O agresiune alergenică la persoane cu astm alergic determină diminuarea numărului, a densității și a funcției receptorilor β -adrenergici ai limfocitelor; paralel cu creșterea hiperreactivității căilor aeriene (Koëter și colab., 1982). Dezechilibrul β -adrenergic mai poate fi produs și de infecții, medicamente. Hiperactivitatea bronșică este adesea corelată cu inflamația mucoasei. Un rol deosebit îl au în astm *bușurările imunologice*. Antigeni diversi (polen, praf, păr de animale, penne, microorganismele, acarieni, mai ales Dermatophagoides pteronyssinus, tip-sina, amilaza etc.), creează o stare de sensibilizare. În urma reacției antigenului cu anticorpii (IgE) de pe membrana mastocitelor și/sau bazofililor sensibilizate, se eliberează mediatori diversi: histamină, SRS-A (subststanța lent reactivă a anafilaxiei), ECF-A (factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei), prostaglandine, tromboxan A_2 , serotonină, kinine. Aceștia produc bronhoconstricție, edem al mucoasei, hipersecreția glandelor mucoase. Efectele lor apar la 1—2 minute după reacția antigen-anticorp, ating valori maxime la circa 15 minute și dispar după 1 1/2—2 ore. Un rol distinct îl are *factorul de activare plachetară* (PAF), produs prin activarea bazofililor dar și de macrofage, neutrofile, eozinofile, plachete. Derivă din fosfolipide cu legături eter sub acțiunea fosfolipazei A_2 . Este un puternic mediator al inflamației și astmului, cu efecte acute și de durată asemănătoare cu cele IgE dependente. Produce bronhoconstricție intensă, creșterea permeabilității vasculare, vasodilatația sistemică cu vasoconstricție pulmonară, hipotensiune sistemică (Page și Morley, 1984). În astmul alergic ar exista și un *dezechilibru între PGE₁ și PGE₂*, cu efecte de stimulare a adenilatciclazel, vasodilatație și bronhodilatație și de prevenire a liberării SRS-A și PGF_{2 α} , vasoconstricție și bronhoconstricție. Sensibilitatea bronhiilor la PGE_{2 α} este crescută de 10 000 ori în astm. În astm ar exista o creștere (de 3 ori) a activității *kalicreinei*.

Din punct de vedere etiologic-clinic se disting trei forme de astm. *Astmul extrinsec* (exogen, alergic), prezent la circa 40% din bolnavi, mai frecvent la copii și tineri. Este o reacție imună de hipersensibilitate imediată (tip I), cu apariție la 10—20 minute de la contactul cu alergenul specific. Alergenii, identificabili prin teste cutanate, pătrund pe cale respiratorie sau pe alte căi și determină crize de bronhospasm cu wheezing și dispnee. Bolnavii au în antecedente manifestări atopice (eczemă, rinită alergică). Anticorpii reaginici specifici (tip IgE) sunt crescuți. Bolnavii răspund bine la medicamente și la hiposensibilizare specifică. Prognosticul este bun. *Astmul intrinsec* (endogen) frecvent peste 40 de ani nu are etiologie factori alergici evidenți, este adesea de cauză infecțioasă. Uneori acționează și factori favorizanți de la nivelul aparatului respirator (mucoasa nazală, sinusuri, polipi, faringe, laringe, bronhii) sau factori diverși (săr rece, efort, stress). Alergenii nu pot fi evidențiați, IgE nu sunt crescute. Boala are tendință de agravare progresivă. Bronhodilatoarele sunt mai puțin active, corticosteroidii mai activi. *Astmul mixt*, o formă oarecum intermediară, are statură astmatică, formă clinică severă, rezistentă la terapia curentă. Alte forme oarecum intermediare, necesitând tratament intensiv imediat, tip III (frecvent prin sensibilizare la *Aspergillus fumigatus* și cu reacții

induzită, la 4—8 ore de la contactul cu alergenul specific), astmul cronic, hipersensibilitate la aspirină, bronșita cronică astmatiformă. În stabilirea diagnosticului trebuie avut în vedere că fiecare bolnav are o asociere proprie a mai multor factori patologici, printre care predispoziția ereditară la alergii, funcția respiratorie, mediul familial, statutul psihosocial, constituția psihică (Teiramaa, 1983).

15.2. BAZE FARMACODINAMICE

Medicația antiastmatică cuprinde trei grupe principale de medicamente: a) *bronhodilatatoare* (simpatomimetice, parasimpatolitice, musculoitrope); b) *inhibitoare ale degranulării mastocitelor* (cromoglicat disodic, ketotifen); c) *antiinflamatoare* (corticosteroidi).

15.3. FARMACOTERAPIE

Tratamentul astmului bronșic este complex și trebuie strict individualizat. Nu poate fi aplicată o formulă general valabilă. În principiu, se poate vorbi de un *tratament al crizei de astm*, în care se aplică o *medicație predominant simptomatologic-patogenică* și un *tratament de fond* sau de bază al terenului astmatic, în care predomină *medicația etiotropă și patogenică*. În *criza de astm ușoară și medii medicamentele de elecție* sunt β_2 -adrenomimetice în aerosoli (salbutamol, terbutalin, fenoterol). Alternativă, teofilina i.v., izoprenalină sau orciprenalină aerosoli. În prezența unui bronhospasm intens, care împiedică pătrunderea aerosolilor în căile respiratorii se fac injecții i.v. lente sau s.c. În *criza intensă* se impune aminofilină i.v. sau corticosteroidi oral pentru perioade scurte. *Crizele severe* (cu dispnee persistentă, refractară la bronhodilatație, neliniște, tahicardie peste 110/minut) și status astmaticus impun internarea în spital. Medicamente de elecție teofilina i.v., corticosteroidi inj. Alternativă, simpatomimetice. Alte măsuri terapeutice se asociază curent (corectarea hipoxiei, acidozei, refacerea echilibrului hidro-electrolitic, antibiote, cardiotonice etc.). În *tratamentul de fond*, medicamente de elecție sunt teofilina oral, simpatomimetice oral (atenție la dozele totale zilnice dacă bolnavii primesc și aerosoli, în principiu, se folosește o singură formă de administrare a adrenomimeticeilor, aerosoli sau oral). Ca alternative, inhibitoarele degranulării mastocitelor, aerosoli sau oral). Ca alternative, Adesea este necesar tratament asociat cu două sau trei medicamente. Asocierea NU se va face în formule fixe. *Tratamentul de fond* se administrează în toate cazurile de astm bronșic, începând cu cele care fac crize ușoare și medii frecvente. El poate contribui la reducerea dozelor și frecvenței administrărilor inhalatorii de β_2 -adrenomimetice, la creșterea și menținerea unui grad de confort al bolnavilor între crize. Răspunsul la bronhodilatație este diferit, de la efecte f. bune la bolnavi cu hiperreactivitate bronșică și bronșită obstructivă cronică, la lipsa de efect în emfizem avansat panacinar cu spută mîmurnă în astmul bronșic, în funcție de particularitățile fiecărui caz pot fi necesare și alte medicamente. *Expecorante* (cap. 16), când secreta bronșică este viscoasă, aderentă, stagnând în căile respiratorii și constituind un factor iritativ care lubrefine bron-

hoconstrictia. Se obține fluidificarea și favorizarea eliminării secreției. *Chimioterapie* (cap. 16) și *antibiotice* (cap. 1.2—5), pentru combaterea infecției. *Inhibitoare ale sistemului nervos central*, bromuri (ex. bromura de calciu, 1—2 fiole pe zi), magneziu (ex. sulfat de magneziu, 1—2 fiole pe zi), amitriptilină (la bolnavi cu sindrom depresiv, având și acțiune anticolinergică, antihistaminică și de inhibare a fosfodiesterazel). Uneori sînt utile *hiposenzibilizante* și *vaccinoterapie*.

Hiposenzibilizarea specifică se realizează prin tehnici cunoscute cu ar. tigenul respectiv, evidențiat prin teste cutanate sau/si teste de provocare bronșică. Rezultatele sînt favorabile mai ales în afecțiunile recente. Printre produsele folosite pentru hiposenzibilizare, menționăm: Migen[®] (extract de Dermatophagoides pteronyssinus, în 6 fiole seringă s.c. cu 4, 10, 25, 60, 150 și 400 u. alergene Noon pentru tratament de bază și 6 fiole seringă s.c. cu 400 u. alergene Noon pentru tratament de întreținere); Pollinex[®], Alavac-Pr, Alpyral-G[®], Conjuvac[®], Norisen[®], Spectralgen[®] (extracte de polen). *Hiposenzibilizarea nespecifică* se poate încerca cu histamina legată de γ -globuline, în preparate de tip histagiobina, care acționează stimulînd producerea de globuline fixatoare de histamină (cap. 10.7). *Vaccinoterapie*. Se folosește: *autovacxin*, preparat din flora secreției bronșice; *vaccin polymicrobian*. Uneori se obțin efecte favorabile cu preparate din genul produsului Paspap[®], condiționat în fiole cu 0,2 ml amestec antigenic preparat din autolizat polymicrobian și fungic (Staphylococcus aureus și albus, Streptococcus viridans și haemolyticus, Diplococcus pneumoniae, Neisseria catarrhalis, Haemophilus influenzae, Candida albicans). Se administrează intradermic, o fiolă la 3—5 zile, în seri de 10 fiole. Este contraindicat în tbc, insuficiență hepatică, renală, cardiacă, endocardită.

15.4. FARMACOEPIDEMILOGIE

Medicamente contraindicate la astmatici. Corelate cu *terenul alergic*, peniciline, cefalosporine. Prudență pentru sulfamide, aspirină. Corelate cu *insuficiența respiratorie*, benzodiazepine, barbiturice, fenotiazine, morfină, antitusive. În legătură cu *bronhospasmul*, beta-adrenolitice.

15.5. SIMPATOMIMETICE BRONHODILATOARE

Pentru datele de farmacologie a se vedea cap. 11.2. Simpatomimeticele (adrenergice) produc vasoconstricție (receptori alfa), stimulare cardiacă (receptori beta₁), bronhodilație (receptori beta₂). Ca bronhodilatatoare se disting trei grupe: a) *Simpatomimetice cu acțiune de tip α și β -adrenomimetice*, adrenalina, efedrina (cap. 2.5.3). Au fost mult folosite în trecut astăzi sînt depășite. b) *Substanțe β -adrenomimetice neselctive* (β_1 și β_2), generația I-II-a⁴), Isoprenalina, Orciprenalina, Isoetarinum (DOI). Numotac[®]. Au efecte adverse frecvente, mai ales cardiace. Utilizarea lor este nejustificată. c) *Substanțe β -adrenomimetice selective* („generația III-a⁴”), salbutamol, terbutalina, fenoterol. Sînt singurele simpatomimetice antiastmatice care prezintă interes real terapeutic. Stimularea receptorilor prin simpatomimetice determină stimularea activității adenilciclazelor.

zintă implicată în transformarea ATP în AMPc, cu creșterea acestuia din urmă, avînd efect bronhodilatator și de inhibare a degranulării mastocitelor. Alte mecanisme ale adrenergicelor sînt ameliorarea clearance-ului mucociliar, scăderea reactivității bronșice, efecte sinergice cu corticosteroizii în reducerea inflamației și edemului căilor respiratorii. Excesul de β -adrenergice determină scăderea numărului receptorilor specifici de pe membranele celulare și apariția unei stări refractare la aceste substanțe (tahifilaxie). Corticosteroidii restabilesc reactivitatea bronhiilor (Bretz și colab., 1983). În tahifilaxia β -adrenergică se observă alterarea răspunsului la AMPc (Hoffman și colab., 1980). Uneori se ajunge la efecte paradoxale, cu bronhoconstricție intensă și chiar stare de rău astmatic (Conolly și colab., 1971). Creșterea pH-ului, consecutivă hiperventilației, înălbăște efectul bronhodilatator al adrenalinei și isoprenalinei (Baisset, 1971). Pentru simpatomimetice *cafea de administrare* cea mai importantă este în *aerosoli*. Dozele pe această cale reprezintă 10—20% din cele sistemice, fiind mai bine tolerate. Se pot folosi fie fiacoane presurizate dozatoare, fie nebulizare cu soluții diluate în ser fiziologic sau prediluate. Flaconele presurizate oferă avantajul ușurînei administrării, dozajului exact și a efectului imediat, dar necesită sincronizarea inspirului profund cu emferea medicamentului, ceea ce nu poate fi realizat de copil, vîrstnic, artrozic. Nebulizarea nu necesită această sincronizare, o ședință durează 10—15 minute și permite o mai bună pătrundere a medicamentului în căile respiratorii, dar implică o instalație specială, existentă de obicei numai în unități sanitare. Dacă aerosolii cu simpatomimetice nu dau rezultate satisfăcătoare la un tratament corect aplicat trebuie revazută schema terapeutică (inclusiunea de medicamente cu alt mecanism de acțiune). Nu se asociază *simpatomimetice între ele*. Administrarea simpatomimetecelor în aerosoli este indicată în crize de dispnee și wheezing ușoare și medii, înaintea unor eforturi, stări tensionale, dimineața la trezire sau seara pentru a ușura drenarea căilor respiratorii și a diminua tusea. Călea orală de administrare a simpatomimetecelor este urmată de efecte mai slabe, cu o latență mai lungă (efect maxim la 1—2 ore), fiind inutilizabilă în criza de astm. Se folosește pentru *tratamentul de fond* și la *preșcolari*, care nu pot utiliza aerosolii. Efectele adverse sînt mai frecvente (hiperexcitabilitate, insomnie, tahicardie, palpitații, tremor). În ultimii ani au apărut preparate farmaceutice cu simpatomimetice în *pulbere*, care se administrează *înhalator*, ca și cromoglicatul. Principalele efecte adverse ale adrenomimetecelor sînt stimularea cardiacă, nervozitate, tremurături. Eficacitatea și efectele lor adverse sînt comparabile, în dozele adecvate) și mai ales prin potența farmacodinamică (reflectată în dozele adecvate) și prin durată de acțiune. De aceea o atenție deosebită trebuie acordată *repecării intervalului dintre administrări și limitării numărului de administrări zilnice*. Niciodată nu se va inhala mai mult de 4 doze la o administrare. Bolnavii trebuie instruiți atent asupra acestor date (a se vedea detaliu la monografia fiecărei substanțe).

INTERACȚIUNI ALE SIMPATOMIMETECILOR BRONHODILATOARE

Beta-adrenoliticele scad efectul bronhodilatator (nu se folosesc la astmatici). Teofilina favorizează aritmii și necroza cardiacă (experimentală).

15.5.1. IZOPRENALINA

Sin. Isoprenalinum (DCI), Izoproterenol, Bronhodilatant, Aludrin, Aleudrin, Euspiran, Isadrin, Isuprel, Novodrin.

P. fiz.-chim. Se folosește clorhidratul, pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar (toxic), bine solubil în apă. Se colorează la aer, lumină și în mediul alcalin.

P. farm. Absorbție sublinguală variabilă, cu apariția de efecte sistemice mai frecvente decât după aerosoli. Eficacitate redusă după administrare orală (inactivare în intestin și în ficat). Proporțiile relative absorbite oral: parenteral sînt 1 : 300. Efectul se instalează în 5—15 minute și durează 1 1/2—3 ore.

P. fîzn. Efecte predominant β -adrenomimetice cu acțiune neselectivă (β_1 și β_2) evidente la nivelul bronhiilor, aparatului cardiovascular, tubului digestiv. Bronhodilatator de 2—10 ori mai intens decât adrenalina. Prine vine sau înlătură bronhospasmul produs de simpatomimetice, histamină, șoc anafilactic. Crește capacitatea vitală. Efecte inotrop, cronotrop, dromotrop și batmotrop pozitive. Crește minuț-volumul și consumul de oxigen al miocardului. Scade rezistența vasculară periferică, mai ales în teritoriul renal, mezenteric, femural, efect util în insuficiența circulatorie periferică de tip hipertonic. La om produce hipertensiune sistolică (prin creșterea debitului cardiac) și hipotensiune diastolică. Scade tonusul și mobilizează tubului digestiv, mai slab decât adrenalina. Stimulează SNC. Mobilizează lipidele (efect de 10 ori mai intens decât noradrenalina).

P. toxic. Produce frecvent reacții adverse. Stimularea inimii se manifestă deseori prin palpații, tahicardie, dureri precordiale, extrasistole. Datorită stimulării SNC poate produce hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie, cefalee, tremurături ale extremităților. Administrarea repetată poate fi urmată de apariția toleranței. Reacțiile adverse sînt mai reduse după aerosoli și în condițiile unei dozări riguroase.

FARMACOTERAPIE

În criza de astm bronșic efectele sînt mai slabe decât ale simpatomimeticele care au urmat izoprenalinei (salbutamol, fenoterol). Pentru tratamentul de fond în astm bronșic (între crize) izoprenalina are eficiență redusă, acțiunea sa bronhodilatatoare fiind de scurtă durată. Util în bronșite cronice astmatiforme, emfizem pulmonar cu fenomene de bronhospastice. Se folosește ca stimulator al inimii în bloc cardiac din insuficiență circulatorie acută și hipertensiune este utilă ca adjuvant în cazurile cu debit cardiac diminuat. În tulburările hemodinamice din insuficiență renală și în timpul dializei. În embolia pulmonară.

FARMACOEPIDEMOLOGIE

Cînd. Stare de rău astmatic. Acidoză. În tireotoxicoză și la bolnavi cu afecțiuni cardiace organice și aritmii, stimularea suplimentară a inimii prin izoprenalină poate produce aritmii grave, uneori letale. În cardiopatia ischemică izoprenalina poate accentua deficitul de irigație miocardică, precipitînd sau agravînd durerea precordială sau determinînd oprirea

inimii. Nu se administrează la copii sub 7 ani, la care accidentele grave (prin supradozare) sînt mai frecvente.

Precuții. Diabet, vîrstnici, ateroscleroză, hipertensiune art. În șocul hipovolem ic izoprenalina se administrează numai după medicația de substituție (dextransi, gelatină) sau sînge.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Bronhodilatant: comprimate cu 10 mg substanță activă, în flacoane cu 20 compr.; flacoane cu 6,5 ml soluție pentru aerosoli. avînd 0,5 g substanță activă %. *Novodrin*^N (VEB Berlin-Chemie, RDG), fiole de 1 ml cu 0,2 mg izoprenalină.

Mod de adm., posol. Pentru tratamentul astmului bronșic, comprimatele se administrează sublingual. Din aerosoli, într-o ședință se inhalează circa 0,1—0,5 ml. La nevoie doza (comp. sau aerosoli) se poate repeta la 4 ore, fără a depăși 6 doze în 24 de ore. Concomitent cu fluxul de aerosoli, se face o inspirație profundă și se menține substanța inhalată cît mai mult posibil. După administrarea de aerosoli acțiunea maximă se manifestă la circa 4—5 minute și durează aproximativ 1 1/2—3 ore. Pentru tratamentul și profilaxia stopului cardiac se administrează fiole: s.c sau i.m., 1 ml sol. (0,2 mg); i.v. 0,1—0,3 ml sol. (0,02—0,06 mg). Mai bine, 1 ml sol. izoprenalină se diluează cu 9 ml sol. glucoză 5% și se inj. i.v. 1—3 ml sol. diluată. Intracardiac (în urgențe) 0,05—0,1 ml sol. (0,01—0,02 mg). În hipertensiunea arterială, insuficiența circulatorie acută (de tip hipertonic) se administrează perfuzie venoasă cu o soluție avînd 0,2 mg izoprenalină/100 ml glucoză 5%, într-un ritm de 1 ml/min. (sub controlul efectului hemodinamic). Se va urmări frecvența cardiacă, nedepășindu-se 120/minut. Se va efectua controlul eeg.

INTERACȚIUNI

Nu se asociază cu *adrenalina* și alte *simpatomimetice* (accentuarea efectelor stimulative cardiace). *Propranololul* și alte *beta-adrenolite* scad efectele izoprenalinei. *Antidepresivele tricyclice* cresc efectele ambelor medicamente. *Alcoolul* scade efectul izoprenalinei. Asocierea cu *cafeina* și *băuturi* care o conțin produce stimularea accentuată nervoasă și cardiacă.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Plasmă. Cresc catecolaminele (C). *Ser.* Pot fi crescute AGL (D, efect egal cu adrenalina), bilirubina, glucoza și GOT (L, la 1 mmol/l metode automate), glucoza (D, mai slab decât adrenalina). *Urină.* Reate cresc adrenalina (C). Pot scădea filtrarea glomerulară (D), volumul (L, efect antidiuretic prin intermediul ADF).

15.5.2. ORCIPRENALINA

Sin. Orciprenalinum (DCI), Metaproterenol, Alupent[®], Astmopent[®], Metaprel[®].

P. farm. Absorbție bună sublinguală și în aerosoli. Din tubul digestiv se absorbte mai bine decât izoprenalina, proporțiile relative orale: parenteral fiind 1 : 7. Durata acțiunii 1—5 ore, latența 5—6 minute.

P. fân. Efect bronhodilatator egal sau puțin inferior izoprenalinei dar de durată mai lungă. Efecte cardiovascularare asemănătoare izoprenalinei dar mai reduse ca intensitate.

P. fkoz. Reacțiile adverse sînt mai ales cardiace, mai puțin intense și mai rare decît la izoprenalină. Doze mari pot produce grețuri și constipație. După administrare orală produce relativ frecvent tremurături.

FARMACOTERAPIE

În criza de astm bronșic este activă mai ales sub formă de aerosoli. Comprimatele, administrate sublingual, au efecte mai slabe în criză decît aerosolii dar sînt utile în tratamentul de fond, administrate de 3—4 ori pe zi. Afectiuni bronho-pulmonare cu manifestări astmatiforme (bronșită cronică, scleroemfizem, silicoză, bronșiectazie, tbc, neoplasm). În bronhoscopie și bronhografie. Se folosește și asociat cu alte medicamente în aerosoli, pentru a favoriza pătrunderea acestora în căile respiratorii.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Ca la izoprenalină.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. *Alupen*^R (Boehringer-Ingelheim, RFG): flacoane cu 20 ml sol. 20%, pentru aerosoli; comprimate cu 20 mg substanță activă, în tuburi cu 20 compr.; flacon spray cu 300 doze și 0,75 mg pe doză; fiole cu 0,5 mg/ml. Particulele de aerosoli au un diametru mediu de 3 microni. *Astmopent*^N (Polfa, R. P. Polonă): tub cu 20 compr. de 20 mg; flacon cu sol. 1,5% pentru aerosoli; flacon spray de 20 ml cu 300 doze.

Mod de adm., posol. Comprimatele se administrează perlingual, îndeosebi pentru tratamentul de fond. În criză efectele comprimatelor nu sînt todeauna satisfăcătoare. Doza, la adulți, un comprimat de 3—4 ori pe zi. Copiii: 0,5 mg/kg/doză, maximum 20 mg/doză: 1—3 ani, 1/4—1/3 comprimat de 3—4 ori pe zi; 3—9 ani, 1/3—1/2 comprimat de 3—4 ori pe zi; peste 9 ani, doza de la adulți. Repetare după 6 ore. În criză sînt utili aerosolii. Se folosește soluția 1,5—2%, făcîndu-se 10—15 inspirații (0,65 mg care se repetă la nevoie de 1—2 ori la interval de 5 minute. *Doza urmată toare nu se va aplica decît după minimum 3—4 ore.* Maximum 6—10 doze în 24 ore. În acest interval, dacă reapare criza, se vor folosi alte antiastmatice. *Cel mult un flacon la 3 luni.* Copii peste 5—6 ani 1—2 doze (0,75—1,5 mg), o dată, repetate la 4 ore. Unii autori recomandă folosirea la copii numai după 12 ani.

INTERACȚIUNI

Asocierea cu simpatomimetice și anhidrepresive trichicice mărește efectele medicamentelor asociate. *Beta-adrenoliticile și alcoolul scad efectele oroprenalinei.* Orciprenalina diminuează efectele hidralazinei.

15.5.3 SALBUTAMOL

Sin. Salbutamolium (DCI), Albuterol, Aerolin^R, Bentrin^R, Proventil^R, Sulfanol^R, Salbutan^R, Ventilan^R, Ventolin^R

P. fctn. Absorbție bună orală. Administrat în aerosoli are latența de 4—6 minute, durată de acțiune de 3—6 ore și eliminare renală, 60—80% din doza administrată, excretate în 24 ore. După injectare i.v., 78% se elimină în urina din 24 de ore (73% nemodificat, 27% ca metaboliți inactivi).

P. fctm. Acțiune electivă pe receptorii β_2 adrenergici. Are efecte reduse cardiace și vasculare (acțiunea vasodilatatoare periferică este de circa 10 ori mai slabă decît la izoprenalină). Pe cale inhalatorie 0,2 mg salbutamol este mai activ și cu durată mai lungă decît 1,5 mg orciprenalină și 1 mg isoprenalină (Riding și colab., 1970). Toccolitic, vasodilatator periferic.

P. fkoz. Tremurături (mai ales la vîrstnici și la doze mari). Produce umori la animale (Finkel, 1978). Tahicardie, agitație, transpirații profuze, amețeli, grețuri, vomă.

FARMACOTERAPIE

Astm bronșic. Rezultate superioare se obțin prin asocierea salbutamol-cromoglicat. Bronșita cronică astmatiformă. În obstetrică, iminența de travaliu prematur, distocie dinamică, hiperkinezie în travaliu, tocoliză precezariană, profilaxia contracțiilor în timpul intervențiilor pe uter gravid.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cind. Stare de rău astmatic, hipertensiune arterială, insuf. cardiacă, tahiaritmie, tireotoxicoză, diabet. Nu se asociază cu halotan. *Preca.* Că tocolitic, numai sub supraveghere medicală în spital. Se controlează pulsul și tensiunea art. la mamă, ritmul cardiac fetal.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. *Salbutamol*^N (Polfa), comprimate de 2 mg și 4 mg; sirop cu 2 mg/5 ml; flacon spray dozator cu 200 inhalatii și 0,1 mg/doză; soluție pentru aerosoli cu 5 mg/ml; fiole i.m. și s.c. cu 0,5 mg/1 ml; fiole i.v. perfuzie cu 0,5 mg/5 ml.

Mod de adm., posol. Adulți și copii peste 12 ani, oral în bronșita cronică astmatiformă 2—4 mg de 3—4 ori pe zi. Repetare după 6 ore. Spray în criza de astm, 1—2 inhalatii, care se pot repeta numai după 4 ore (maximum 8 doze pe zi). Copii oral, 0,15 mg/kg/doză; maximum 4 mg/doză. Inj. 2—12 ani, 1—2 mg de 3—4 ori pe zi. La copii peste 5—6 ani 1—2 doze (0,1—0,2 mg) o dată, repetate după 4 ore. Calea injectabilă se folosește numai sub supraveghere medicală. Pentru indicațiile ginecologice se fac perfuzii lente cu soluții obținute din 5 fiole à 0,5 mg (=2,5 mg) în 200 ml glucoză 5%. Se introduce 30—40 picături pe minut (=15—20 μ g/minut). Tocoliză se obține în circa 15 minute. Perfuzia se continuă circa 2 ore, sub supraveghere. La nevoie se face tratament de întreținere cu o fiolă de 0,5 mg/ml, i.m. de 4 ori pe zi sau un comprimat de 2 mg, sublingual de 3 ori pe zi.

15.5.4. FENOTEROL

Sin. Fenoterolum (DCI), Berotec^R.

P. fctn. Acțiune utilă în aerosoli, cu absorbție și efecte generale reduse. După administrarea pe cale pulmonară concentrația sanguină este de circa 100 de ori mai mică decât pe cale orală sau parenterală. Efectul apare în 4—5 minute și durează circa 4—8 ore.

P. fctm. Efect electiv pe receptorii β_2 -adrenergici bronhiolari. Efecte reduse asupra inimii (stimulare), mușchilor netezi vasculari, intestinali. Relaxează miometrul (efect tocolitic).

P. ftoz. Efecte adverse rare: tahicardie, palpitații, anxietate, tremurături ale extremităților, amețeli, astenie, cefalee, transpirații, hiperglicemie.

FARMACOTERAPIE

Criza de astm, bronșită astmatiformă, alte afecțiuni cu bronhospasm (fbc, silicoză, bronșiectazie, neoplasm). Este util și ca tratament de fond, pentru a preveni criza sau a mări intervalul dintre crize. Ca tocolitic este activ în nașterea prematură.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Berotec^R (Boehringer-Ingelheim, RFG); flacon spray dozator de 15 ml cu 300 doze unice și 0,2 mg pe doză; compr. cu 2,5 mg sirop cu 2,5 mg/ml; soluție orală cu 5 mg/ml (1 ml=20 pic.).
Mod de adm., posol. Doza cu 0,2 mg de aerosoli se inhalează cu o priză. Dacă după 5 minute efectul nu este evident, se repetă inhalarea.

O nouă doză nu se va administra mai repede de 3 ore (maximum 12 doze pe zi). La adulți se pot administra în medie 3 prize pe zi, la copii de vârstă școlară 1—2 doze (0,2—0,4 mg) odată, repetate după cel puțin 4 ore. Oral, adulți, 2,5—5 mg de 3 ori pe zi. Copii, 0,11 mg/kg/doză, maximum 5 mg/doză. Repetare după 6 ore.

Asocieri admise. Antibiotice, mucolitice, corticosteroizi, alte bronhodilatatoare, oxigen. Aceste asocieri se folosesc și pentru a favoriza pătrunderea în interiorul arborelui respirator.

15.5.5. TERBUTALINA

Sin. Terbutalinum (DCI), Brethine^R, Bricanyl^R. Condiționat în: compr. cu 0,25 mg, sirop cu 1,5 mg pe 5 ml; fiole cu 0,5 mg/ml; soluție pentru aerosoli cu 10 mg/ml; flacon spray dozator cu 400 doze și 0,25 mg/doză. Adulți și copii peste 15 ani, 1—2 compr. sau 2—3 lingurițe sirop de 2—3 ori pe zi; 1—2 inhalatii spray la 4 ore (maximum 6 doze pe zi); 1/2 fiolă s.c. de 2—4 ori pe zi. O injecție cu 0,25 mg terbutalină poate fi repetată la nevoie, după 15—30 minute. Nu se va administra mai mult de 0,5 mg în 4 ore. Copii 0,075 mg/kg/doză, maximum 5 mg/doză, cu repetare la 6 ore. 7—15 ani 1 compr. sau 1—2 lingurițe sirop de 2—3 ori pe zi. 7 ani, 1/2 compr. sau 1/2—1 linguriță sirop de 2—3 ori pe zi. Unii autori recomandă la copii de 12—15 ani, un comprimat (2,5 mg) de 2 ori pe zi și contraindică prescrierea terbutalinei la copii sub 12 ani. Copii peste 5—6 ani aerosoli 1—2 doze (0,25—0,5 mg) odată, repetate la 4 ore. După administrarea orală produce frecvent tremurături. Inj. s.c. poate determina stimularea cardiacă (Finkel, 1978).

178

15.5.6. ALTE SIMPATOMIMETICE ANTIASTMATICE

Toate sînt substanțe beta₂-adrenomimetice selective. *Bitoterolum (DCI), sin. Tornalate^R.* Este un prodrug, hidrolizat în plămîn, eliberînd colterol, cu efect bronhodilatator, prin mecanism β -adrenergic (Kemp, 1983). Latența 5 minute, efect maxim la 30—60 minute, durată 4—8 ore. În aerosoli, 0,37 mg odată, 2 inhalatii la 8 ore. *Carbuterolum (DCI)* sin. Bronsecur^R. Oral 2 mg de 3 ori pe zi. Inhalatii 100—200 μ g de 4—6 ori pe zi. *Clenbuterolum (DCI), sin. Contraspasmin^R, Spiropent.* Este și secretolitic și antiatergic. *Hexoprenalinum (DCI), sin. Ipradol^R;* comprimate 0,5 mg; fiole 0,005 mg; sol. pentru inhalatii 0,025%; flacon dozator de aerosoli cu 0,2 mg/doză. Adulți, 1—2 compr. de 3 ori pe zi; 1—3 fiole i.v.; 1—2 doze de aerosoli de cîteva ori pe zi. *Pirbuterolum (DCI), sin. Exireja^R, Procterolum (DCI), sin. Meptin^R, Onskul^R.* Cpr. de 50 și 100 μ g, 1—2 pe zi. *Reproterolum (DCI), sin. Bronchodil^R, Bronchospasmin^R, Rtmterolum (DCI), sin. Pulmadil^R, Asmaten^R, Ritodrinum (DCI), sin. Pre-Par^R, Yutopar^R.*

15.6. PARASIMPATOLITICE (ANTICOLINERGICE)

Prin blocarea receptorilor M-colinoreactivi și micșorarea GMPc intracelular au efect bronhodilatator, în general de intensitate moderată. Cu excepția ipratropium-ului, celelalte anticolinergice scad secreția bronșică, și cresc vîscozitatea și pot produce blocarea bronhiilor, mai ales la copii. Se folosesc atropina pentru acțiune sistemică și unii derivați de sinteză pe cale inhalatorie.

15.6.1. ATROPINA

A se vedea cap. II.5.6. La omul normal nu influențează tonusul mușchilor bronhici. Relaxează acești mușchi dacă sînt contractați. Acțiunea bronhodilatatoare a atropinei este mai slabă decît a simpatomimeticeilor și scopolaminei. Efectul în criza de astm este redus. Se folosește numai în tratamentul de fond al astmului bronșic și mai ales în bronhospasmul din bronșite cronice, asociată frecvent cu alte bronhodilatatoare. În aerosoli sulfatul de atropină (2 mg la adult, 0,05—0,1 mg/kg la copii) produce bronhodilație maximă cu efect semnificativ după cîteva minute dar cu o latență mai lungă decît simpatomimeticeile și cu durată de 4—6 ore.

15.6.2. ALTE ANTIASTMATICE ANICOLINERGICE

Debrotrinum (DCI), sin. Brontine^R, Ipratropium (DCI), sin. Atrovent^R, Normosecretol^R. Preferat la bolnavi cu bronșită cronică obstructivă cu hipersecreție de mucus, puțin influențată de β -adrenomimetice. Efectul apare la 30—60 minute și durează 3—4 ore. În administrare de durată (80 μ g pe zi) are efecte asemănătoare cu salbutamol (800 μ g pe zi) sau terbutalină (2 mg pe zi) (Mann și colab., 1985). Flacon dozator de aerosoli, o inhalatie are 0,02 mg. De 3—4 ori pe zi cîte 2 inhalatii, după care se poate dubla la nevoie. Produce rar efecte adverse anticolinergice.

179

15.7. BRONHODILATOARE MUSCULOTROPE

Relaxează mușchii netezi bronhioolari prin efect pe substratul contractil. Cea mai largă utilizare o au teofilina și aminofilina, numite și mefi. Alte substanțe se folosesc limitat.

15.7.1. TEOFILINA ȘI AMINOFILINA

Sin. Pentru aminofilină: *Aminophyllinum* (DCI), Euphyllin[®], Diaphyllin[®], Carena[®], Diprophyllin[®], Ethophyllin[®], Inophyllin[®].

P. fiz.-chim. Teofilina este o bază xantică, dimetilxantina. Se folosește mai rar teofilina ca atare și frecvent aminofilina (teofilinetildiamină) care conține 78—84% teofilină anhidră. 1,27 g aminofilină este echivalentă cu 1 g teofilină. Ambele sînt pulberi cristaline, albe, cu gust amar. Solubilitate în apă, teofilina 1/180, aminofilina 1/5. Soluția apoasă de aminofilină are pH 9,2—9,6.

P. farm. Aminofilina are absorbție bună prin mucoasa digestivă. Teofilina este mai puțin absorbită decît aminofilina. Absorbția digestivă este întîrziată, uneori diminuată, de prezența alimentelor. Concentrații sanguine maxime după o oră de la ingestie și la 2—4 ore de la administrare intrarectală. Legare de proteinele plasmatiche 10—15% mai redusă la nou-născuți și la cirozi. După injecție i.v. se realizează echilibrul între plasmă și tesuturi în circa 1/2 oră. Biotransformare hepatică în proporții mari cu prelungirea marcată a timpului de înjumătățire în insuficiența hepatică (pînă la 60 ore). T_{1/2} în general între 3—9 ore. La adult valori medii 6 ore (3 ore la fumători). T_{1/2} poate crește cu pînă la 100% în insuficiența cardiacă, la 30 ore—15 zile la prematuri. T_{1/2} diferă și după calea de administrare: 2 ore după i.v.; 4—6 ore după administrare orală; 10—12 ore pe cale rectală. Eliminare renală, netransformată (10%) și metabolizată. Trece în laptele matern, traversează placentă.

P. farm. Relaxează mușchii bronhici mai ales cînd sînt contractați, producînd mărirea capacității vitale. În alcaloză acțiunea bronhodilatatoare a teofilinei și aminofilinei este crescută în acidoză scade net (Baissel și al., 1971). Stimulează centrul respirator bulbar, crește amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii. Ameliorează contractilitatea și diminuează mobilitatea cililor a mușchilor diafragm (Aubier, 1981). Stimulează motilitatea ciliară, favorizînd eliminarea secrețiilor bronhice. Durata acțiunii teofilinei administrată oral variază de la un bolnav la altul, între limite relativ mari. La aceasta se adaugă și diferențele dependente de preparatele administrate. Pentru a regia corect ritmul administrării se poate recurge la determinarea concentrației substanței în serul sanguin sau în salivă. Concentrația serică utilă este 0,01—0,02 mg/ml (Wilson și Phillips, 1978). Acțiune relaxantă directă asupra mușchilor netezi vasculari. Arterele coronare sînt dilatate rezultînd creșterea debitului sanguin coronar cu cel puțin 50%. Crește travaliul cardiac și consumul de oxigen al miocardului în mai mică măsură decît creșterea debitului coronar. Este un bronhodilatator mai slab decît nitroglicerina dar are durată mai mare și scurt timp. Crește rezistența arterială, numai în injecții intravenoase și pentru a fluxului de sînge cerebrală, atît la oameni normali cît și la bolnavi cu

hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă. În hipertensiunea arterială acest efect este urmat de scăderea presiunii lichidului cefalo-rahidian, cu efecte favorabile în cefaleea hipertensivilor. Mecanismul de acțiune al teofilinei este complex. Inhibă fosfodiesteraza, enzima implicată în degradarea (inactivarea) AMPc. Rezultă creșterea adenilatului ciclic intracelular, ceea ce produce bronhodilație, stimulare cardiacă, efecte stimulatorie centrale. De asemenea este scăzută degranularea mastocitelor și eliberarea mediatorilor bronhoconstrictori. Teofilina modifică și permeabilitatea membranelor pentru ioni de calciu.

P. tox. Teofilina are un indice terapeutic mic. La concentrații serice peste 0,02 mg/ml apar frecvent efecte adverse, care devin grave la 0,03—0,04 mg/ml. Efecte adverse digestive (grețuri, epigastralgii, vărsături după ingestie, iritația mucoasei rectale după supozitoare), nervoase (hiperexcitabilitate, cefalee, insomnie, anxietate, confuzie) circulatorii (hipotensiune, palpitații, aritmii). Administrarea i.v. rapidă produce efecte mai grave: hipotensiune arterială marcată, aritmii cardiace, convulsii, deces subit. Copiii prezintă o sensibilitate particulară la teofilină, doze mai mari de 20 mg/kg/24 ore sau prize mai frecvente decît la 8 ore ducînd la apariția unor efecte toxice intense la nivelul SNC (hiperexcitabilitate, logoree, stări confuzionale, convulsii), aparatului digestiv (vărsături, hematemeză), ap. circulator (tahicardie). Au fost semnalate cazuri letale.

FARMACOTERAPIE

Teofilina și derivații ei formează tratamentul de bază al bronhospasmului, atît în criza acută cît și în tratamentul de întreținere. Se folosește în astm bronșic cu crize frecvente, la bolnavi care nu pot utiliza simpatomimetice din cauza efectelor adverse, la vîrstnici. La asmatoci cu insuficiență cardiacă și cardiopatie ischemică, avînd efecte favorabile și în aceste afecțiuni. În tratamentul de fond al astmului și al bronșitei astmatice determină evitarea crizelor, mărirea intervalului dintre ele și diminuarea intensității și duratei acestora. Preparate retard administrate seara pot asigura liniștea nocturnă și la trezire.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Hemoragie cerebrală, infarct miocardic acut, epilepsie, insuficiență renală acută. Nu se fac inj. i.v. cu teofilină în soc anafilactic. Precauții. Intrucît clearance-ul teofilinei este scăzut la bolnavii peste 50 de ani, dozele de întreținere vor fi cu 25% mai mici. Precauții și doze mai mici decît cele medii la cardiaci, hipertensivi, hipertiroiziem, renali, hepatici, ulceroși. La toți bolnavii inj. i.v. se fac foarte lent. Doze mari la începutul tratamentului se administrează numai dacă anterior nu s-a administrat un preparat de teofilină de cel puțin 6—8 ore.

FARMACOGRAFIE

Prep. farm. ind. Miofilin[®]: flacon cu 10 comprimate de 100 mg, fiolă de 2 ml (pentru copii) și de 10 ml (pentru adult) cu soluție apoasă injectabilă de aminofilină 2,4%, conținînd respectiv 0,95 g și 0,24 g aminofilină. Sol. inj. are pH 8,2—9,2. Astoflin[®], flacon cu 125 ml sol. pt. inj. Intern conținînd teofilină 0,89%, cafeină 0,939%, salkifiat de sodiu 0,5% doză de potasiu 1,8%.

Mod de admin., posol. Pentru tratamentul de fond se administrează fiilnă anhidră la adulți și 3—7 mg/kg la copii, repetate la 6—8—12 ore. Preparatele cu acțiune prelungită, preferate pentru tratamentul de fond, permit 2 administrări zilnice. Există diferențe mici între concentrațiile serice terapeutice și cele care produc efecte adverse și răspunsuri invizibile la persoane diferite, datorită particularităților de absorbție și biotransformare. De aceea se va începe cu doze mici care vor fi crescute gradat, în funcție de acțiunea obținută și de toleranță. În general, cazurile grave necesită concentrații sanguine mai mari. Cel mai corect este să se adapteze posologia în funcție de greutate pentru a se obține repede (în 48 ore) concentrații eficiente (Bourin și colab., 1981). Astfel, în 24 ore se administrează: 8 mg/kg la persoane cu masă musculară redusă, bătrâni, slăbiți; 10 mg/kg la cei cu masă musculară normală; 12 mg/kg la cei cu masă musculară dezvoltată. La fumători, doze mai mari și mai multe prize zilnice. Ținând seama de efectul iritant gastric al teofilinei, administrarea orală a tuturor preparatelor se face după mese. În crize care nu se rezolvă cu simpatomimetice în aerosoli și în stare de rău astmatic se injectează, la adulți, 1—2 fiole odată i.v. lent (în 10—15 minute, mai bine în perfuzii de 30 minute) (i.v. este singura cale parenterală, datorită efectului iritant local). La copii 0,025—0,10 g de 2—3 ori pe zi. În stare de rău astmatic teofilina poate fi administrată și în perfuzii i.v., diluată în sol. glucozată izotonă, în doză de 1—2 g/zi. Se pot folosi și aerosoli în tratamentul parenteral se va ține seamă că nivelurile sanguine eficiente de teofilină (10—20 μg/ml) se realizează în medie, la adult, cu o doză inițială i.v. de 5—6 mg/kg (=250—500 mg), urmată de o doză de întreținere de 0,5—0,9 mg/kg/oră, în perfuzie (0,7 mg la fumători și 0,2 mg la cei cu insuficiență hepatică sau cardiacă) sau 3 mg/kg i.v. la fiecare 8 ore (în 24 de ore nu se vor depăși 2 g. La copii se injectează inițial i.v. lent (în 15 minute) 4—6 mg/kg. Pentru întreținerea concentrației eficiente se administrează apoi 4 mg/kg la fiecare 6 ore. Pentru perioade scurte de tratament se poate folosi calea rectală, în supozitoare cu 250—500 mg sau oclisme cu 600 mg teofilină în 30 ml apă, administrată lent, în picături. Calea rectală nu este utilă în criza acută dar poate fi folosită seara pentru efect util în cursul nopții.

Astmofoag. Adulți și copii peste 7 ani, 2—3 lingurițe pe zi. Copii de 4—7 ani 1—2 lingurițe pe zi. Se va ține seama de conținutul în iod, fiind contraindicat la cei cu sensibilizare la acest element, copii sub 7 ani, fenomene dispeptice, nefrită acută, hipertiroidie, tuberculoză pulmonară evolutivă.

INTERACȚIUNI

Efectele teofilinei sînt accentuate de **alopurinol** (inhibă metabolismul teofilinei, crește T 1/2 cu 25%, scade clearance-ul cu 21%), **antiacide** (vorzează absorbția), **cimetidină** (crește T 1/2 cu 60—73% și scade clearance-ul cu 39%), **eritromicină** (la copii astmatici reduce clearance-ul cu 26% și crește cu 40% concentrația serică de echilibru), **furosemid** (nu în bolus crește concentrația serică a teofilinei prin reducerea volumului distribuit), **hidrocortizon** (i.v. în bolus și apoi doze de întreținere creșt rapid concentrația serică a teofilinei și toxicitatea ei), **probenecid** (crește

T 1/2 cu 68%), **tiabendazol** (crește concentrația serică a teofilinei cu 100%), **vaccinul influenței** (scade eliminarea teofilinei), **simpatomimetice** (artirali și necroză cardiacă), **propranolol**, **pancuronium** (artirali), **lincomicină**, **lo-mustină**, (toxicitate), **prolerandomitîn** (toxicitate) **Fumatul**, **barbituricele**, **fenitoină**, **carbamazepina** diminuează efectele teofilinei (inducție enzimatică). **Teofilina** scade efectele litului, **propranololului**. Asocierea teofilinei cu **noscapina** poate produce tulburări hepatice cu icter și creșterea transaminazelor serice.

INCOMPATIBILITĂȚI ÎN SOLUȚIE PENTRU AMINOFILINA

ACTH, cefalotina, clindomicina, cloramfenicol hemisuccinat, clorpromazina, codeina, fenitoina, fenobarbital, eritromicina lactobionat, hidralazina, hidroxizina, insulina, meperidina, metadona, meticilina, morfina, papaverina, penicilina G, rolitetraciclina, procaína, proclorperazina, prototazina, sol. acide, sulfafurazol, tetraciclina, vit. B complex, vit. C. La pH sub 8 se formează cristale de tiofilină. În soluția de glucoză aminofilina (0,45 g/l) este stabilă 2 zile la 25° și pH între 3,5—8,6.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Pentru **teofilină**. Ser. Cresc. ac. uric (L, metoda cu fosforungstat), barbiturice (L, spectru u.v. identic), bilirubina (L). Urina. Cresc ac. uric (Lu), catecolaminele (D), proteine (T, la doze mari). Fecale. Poate deveni pozitivă reacția pentru hemoragii oculte (T).

Pentru **aminofilină**. Sînge. Scade timpul de coagulare (D). Plasma. Cresc catecolamidele (D, după i.v.). Ser: Crește ac. uric (L, met. Bitriet) Urină. Cresc adrenalina și noradrenalina (D, pînă la de 3 ori, respectiv de 2 ori după inj. i.v.). Sumarul urinei poate prezenta fenomene de iritație renală (T).

Determinarea spectrofotometrică a concentrațiilor serice de teofilină indică valori scăzute în prezența de barbiturice, fenitoină, paracetamol, alopurinol, fenilbutazonă, dicumarol și valori crescute în prezența de hidroxizina, tiamină, furosemid, sulfatazol, probenecid, cafeină. Salicilații împiedică determinarea menționată.

ALTE ANTIASMATICE DERIVATE DE TEOFILINĂ

Diprophyllinum (DCI), sin. Dihydroxypropyltheophyllinum, Glyphyllinum, Coronar[®], Neutraphyllin[®], Solutyllin[®], Theal[®], Neothyllin[®], Etamiphyllinum (DCI), sin. Millophyllin[®], Propriphyllinum (DCI), sin. Brontyl[®], Spantyl[®], Neofyllin[®], Purophyllin[®], Spasmolysin[®]. Fiole de 2 ml cu 300 mg, o fiolă × 2—3/zi, i.v., l.m. Aceste produse par a fi tolerate mai bine decît teofilina dar eficacitatea este inferoară și au utilizare restrînsă.

15.8. INHIBITOARELE DEGRANULARII MASTOCITELOR

Acțiune stabilizantă a membranei mastocitelor, împiedicînd eliberarea mediatorilor bronhospasmodici. În mod curent se folosesc cromoglicat de sodiu și ketotifen.

15.8.1. ACID CROMOGLICIC ȘI CROMOGLICATUL DISODIC

Sîn. *Acidum cromoglicicum* (DCI), Disodium cromoglycate, Cromolyn, Natrii cromoglicicas, Lomudal^R, Intal^R, Inostrat^R, Lomupren^R, Nebulacrom^R, Opticron^R, Rhinocrom^R.

P. fiz.-chim. Pulbere albă, gust slab amar, higroscopică, solubilă în apă 1/20.

P. farm. Puțin absorbit digestiv. Administrat inhalator ca pulbere, circa 80% este reținut în plămîni și este repede absorbit, cu picul plasmatic la 15 minute. Apoi este eliminat, netransformat, urinar și biliar. $T_{1/2}$ 90 min. Cea mai mare parte din cantitatea inhalată (80—87%) este înghițată și eliminată prin scaun, netransformată, în 3 zile.

P. farm. Împiedică eliberarea de autacoide stimulative ale contracției bronhice din mastocitele sensibilizate. Nu influențează ventilația pulmonară la normali, nici receptorii adrenergici. Nu este bronhodilatator, antihistaminic, antispasmodic sau antiinflamator. Nu influențează simptomele alergice din astm.

P. farm. Inhalarea pulberii uscate produce rar spasm bronșic (se compară cu simpatomimetice), tuse, laringită, grefuri, vome, cefalee, amețelă. După administrări repetate poate produce agravarea astmului, erupții cutanate, infiltrat pulmonar cu eozinofile, edem Quincke, șoc.

FARMACOTERAPIE

Efect mai ales preventiv și în tratamentul de fond în astmul alergic, astmul de efort, bronșită astmatiformă. Efectul se instalează în 10—15 zile în astmul sezonier administrarea trebuie începută cu 1—2 săptămîni înaintea apariției alergemului specific. Amelorează respirația, scade frecvența și intensitatea crizelor, diminuează consumul de bronhodilatatoare și corticosteroidi. Nu este util pentru criza acută de astm bronșic, nici pentru status astmaticus. Copiii cu astm beneficiază de cromoglicat în procent mai mare decît adulții. Rinita alergică. Keratoconjunctivita alergică. Efecte variabile în hipersensibilitatea la aspirină, alergia digestivă și colita ulceroasă. Poate fi asociat, la nevoie, cu antibiotice, bronhodilatatoare, corticosteroidi.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Intal^R, Lomudal^R, capsule și fiole cu cîte 20 mg sub stantă activă.

Mod de adm., posol. Aerosol, 20 mg pe doză. Inițial 4 prize pe zi (la 4—6 ore). În cazuri grave prize la 3—4 ore (8—6 capsule pe zi). Tratamentul de întreținere 2—3—4 prize zilnice (la 12—8—6 ore). La copil peste 5 ani, doza de la adult. Se inhalează direct pulberea din capsule, cu ajutorul unui dispozitiv special (spînhaler, turbo-inhalator), înalt în ambalajul produsului. Dacă inhalarea pulberii produce bronhospasm sau cîteva minute înaintea ei se administrează un simpatomimetic în aerosol. Soluția din fiole se administrează sub formă de aerosol. Tratamentul trebuie aplicat 4—8 săptămîni pentru a putea aprecia eficacitatea. Dozurile care nu beneficiază de dozele menționate după prima săptămîna se poate dubla cantitatea administrată. Atenție! Produsul *Intal^R* *Norad^R* este condiționat în capsule cu 10 mg cromoglicat disodic. Se adm.

nistrează numai în rinite alergice, folosind dispozitivul special, cîte 2 capsule la 6 ore interval. În oftalmologie soluție 2% în sacul conjunctival. Pentru alergie digestivă, oral 200 mg de 4 ori pe zi, înainte de mese. La copii peste 2 ani 100 mg de 4 ori pe zi.

15.8.2. KETOTIFEN

Sîn. *Ketotifenum* (DCI), Zaditen^M.

P. fiz.-chim. Derivat de benzocicloheptatofen.

P. farm. Bine absorbit digestiv. Legat 75% de proteinele serice. Difuziune bună cu concentrații înalte în ficat, rinichi, plămîni. Traversază placenta. Eliminarea urinară 60%, cea mai mare parte în 24 ore. Indeseobi ca derivați glucuronici.

P. farm. Efect stabilizant asupra membranei mastocitelor și bazofililor, inhibînd degranularea acestor celule și deci eliberarea de mediatori ai crizei de astm, indeseobi leucotiene (Tomioka și colab., 1979). Inhibă bronhoconstricția indusă prin SRS (slow reacting substances) (Piper și colab., 1981). Antihistaminic H₁ pronunțat, slab anticolinergic și antiserotoninic. Antagonist al calciului (Lowe și colab., 1980). Anulează și previne tahiflaxia la izoprenalină (Bretz și colab., 1983), efect apropiat ca intensitate de cel al dexametazonului. Acest efect de restabilire a răspunsului la izoprenalină este blocat de propranolol. În tratament de 6 luni la copil, nu influențează somatotropina, glicemia, tireostimulina, prolactina (Dolecek și colab., 1984).

P. farm. Somnolență, rareori intensă, necesitînd oprirea tratamentului. La aceste cazuri se poate încerca o singură priză seara. Alteori poate diminua în timp. Creșterea în greutate, mai evidentă la unii copii. Hiposalivație, greață.

FARMACOTERAPIE

Tratament de fond în astm alergic sau cu componentă alergică, în rinită alergică (Langrick și Wallace, 1982). Efecte bune în reacțiile asmatice cronice de aspirină (Delaney, 1983), în manifestările alergice (rinită, conjunctivită, astm) induse de polen (Businco și colab., 1984), în alergiile digestive (Neffen și colab., 1980). Eficacitatea atinge valori maxime după cîteva săptămîni pînă la 2—3 luni de tratament. Ea este comparabilă cu a cromoglicatului. Unii bolnavi care sînt refractari la unul din cele două medicamente pot răspunde favorabil la celălalt. Într-un studiu dublu orb în astmul bronșic, Ketotifen a avut eficacitate egală cu cromoglicatul. Influențarea corticoterapiei a fost însă diferită, Ketotifen permițînd servajul la 69,2%, cromoglicatul la 28,6% (Clauzel și colab., 1980). Poare fi util în urticarie cronică, asociat cu terbutalina (Sahan și colab., 1983).

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Contraindicat în primele 3 luni de sarcină, alăptare, copil înainte de vîrstă de 30 luni. *Precauții* la conducători auto și activități profesionale ce solicitare neuromotorie. *Tratamentele anastmatice* prescrie arterelor se continuă și eventual se reduce lent. *Atenție* indeseobi la gluco-corticoidi

FARMACOGRAFIE

Prod., farm. ind. *Zaditen*[®] (Sandoz-Wander, Elveția), flacon cu 30 sau 60 compr. de 1 mg. Flacon de 100 ml cu sirop având 1 mg/5 ml.

Mod de adm., posol. Oral. Adulți cite un comprimat dimineața și seara, după masă. Dacă este necesar doza se poate dubla. Copii peste 3 ani de 2 ori pe zi cite 0,025 mg=0,125 ml sirop pe kgcorp sau: 14—18 kg 2X2 ml (0,8 mg pe zi); 19—25 kg 2X3 ml (1,2 mg pe zi); 26—35 kg 2X4 ml (1,6 mg pe zi); peste 36 kg 2X5 ml (2 mg pe zi).

INTERACȚIUNI

Ketotifen potențează efectul alcoolului, sedativelor, hipnoticelor, anti-histaminicelor, altor deprimante SNC. Asocierea cu anti-diabetice orale (sulfoniluree, biguanide) poate produce trombozic.

ALTE INHIBITORE ALE DEGRANULĂRII MASTOCITARE

Bufofinam (DCI), în aerosoli, 1 mg de 4 ori pe zi. *Doxantrazol*, oral 200 mg de 3 ori pe zi. *Xanoxic acid* (Sodium Xanoxate) (DCI), în aerosoli. *Ozatomidum* (DCI), sin. Tinsel[®]. Este și antihistaminic H₁. Oral 30—60 mg de 2 ori pe zi.

15.9. CORTICOSTEROIZI

Baze fiz. chim. A se vedea cap. I.16. Dintre produsele cu acțiune generală se folosesc mai ales corticosteroidii de semisinteză pe cale orală (prednison, superprednol), hidro cortizon hemsuccinat și ACTH injectabil. Ca antiastmatice se folosesc și produse administrate local, în aerosoli, pe clometazon dipropionat, dexametazon izonicotinat.

P. fctm. A se vedea și cap. I.16. Preparatele administrate local se absorb în cantități mici la nivelul mucoasei bronhice având, în general, efecte sistemice reduse. Circa 80% din cantitatea conținută în aerosoli ajung în stomac, prin deglutiție secundară, de unde se absoarbe. Beclometazon dipropionat este metabolizat în monopropinat activ. Hidroliza se face în ficat și în plămân. Nu se acumulează în țesutul bronhopulmonar. Beclometazonul neesterificat are acțiune slabă. Izonicotinatul de dexametazon este lent metabolizat.

P. fctm. În astm bronșic mecanismul de acțiune al corticosteroidilor este complex. Inhibă procesele exsudative, diminuează permeabilitatea membranelor, scad fenomenele inflamatorii, deprimă sinteza histaminel și acțiunea imunodepresivă, inhibă secreția mucoasă bronșică și-i scade viteză, stimulează formarea adenilciclaizei, favorizează efectele beta-adrenergice și crește numărul receptorilor beta-adrenergici, inhibă de gradarea AMPc și efectele PGF₂ (bronhoconstrictoare).

P. fctm. Pentru reacțiile adverse la corticosteroidii sistemici (vezi cap. I.16. Preparatele administrate local (inhalator) produc unora efecte adverse generale însă de intensitate mică, dozele absorbite fiind reduse. Aceste doze nu influențează sau au efecte slabe pe teste alergologice, ciclul micturial al secreției hidro cortizonului sau testul la metoprolol (care evidențiază diminuarea activității axului hipofizo-hipotalamo-supra-

renal). Izonicotinatul de dexametazon produce efecte sistemice mai intense decît beclometazon dipropionat. Efectele acestor doze sînt adesea asemănătoare cu administrarea generală a corticosteroidilor, în schema „o doză la două zile“. În mod concret, doze zilnice inhalate sub 0,8 mg nu au efect dăunător asupra suprarenalelor. Inhibarea activității suprarenalelor apare la doze peste 1 mg/zi (20 inhalatii). Mai frecvent aceste preparate produc unele efecte adverse caracteristice. Circa 3/4 din bolnavii tratați prezintă culturi orale de *Candida* pozitive. Între 5—13% din bolnavii fao candidoze orofaringiene și fenomene de laringită. Aceste afecțiuni pot fi tratate cu comprimate de amfotericin, dar rezultatele sînt favorabile nu-mai dacă se reduce doza de steroid inhalat la 0,1—0,2 mg/zi. Steroidii inhalatori pot produce atrofia mucoasei respiratorii. În timpul și după trecerea de la administrarea corticosteroidilor sistemici la cei inhalatori se poate produce moartea prin insuficiență suprarenală acută. Se va ține seama că corticosteroidii sistemici produc inhibiția suprarenală, care poate dura luni de zile, în această perioadă bolnavii fiind f. susceptibili la stress, crize grave de astm etc.

15.9.1. FARMACOTERAPIE

Corticosteroidii sistemici se folosesc în crize intense de astm bronșic, în cele care nu cedează la alte antiastmatice, în status astmaticus. *Pe cale inhalatorie corticosteroidii nu se folosesc niciodată în crize de astm bronșic ci numai în tratamentul de întreținere.* Eficacitatea este uneori comparabilă cu a prednisonului administrat oral. Indicația principală a preparatelor inhalatori o constituie corticodpendența la astmatici. Unii bolnavi pot reduce doza de steroid cu efect sistemic, alții (50—70%) pot ajunge să renunțe complet la administrarea generală. În primul caz reducerea se va face lent, la 8—14 zile, gradat, după 1—2 săptămîni de administrare asociată (sistemic + aerosoli) și sub control clinic și spirometric. Niciodată nu se va întrerupe brusc steroidul sistemic, existînd pericolul decesului prin insuficiență suprarenală acută. Consecutiv reducerii steroidului sistemic pot reapare afecțiuni alergice nepulmonare (rinite, eczeme). Cînd oprirea administrării corticoterapiei orale nu este posibilă, se poate reduce tohuși posologia. Recăderile astmatice impun reluarea temporară a administrării orale. O infecție a căilor respiratorii sau nasului în timpul tratamentului cu corticosteroidii inhalatori trebuie tratată imediat cu antimicrobiene. O altă indicație caracteristică a aerosolilor de corticosteroidii o reprezintă cazurile de astm sever, la bolnavi care nu primesc corticosteroidii sistemici dar care nu răspund la teofilina, cromoglicat și la desensibilizare specifică. Corticosteroidii nu sînt utili în bronșita cronică și emfizem. Pentru a obține beneficiul maxim aerosolii trebuie administrați cu regularitate. Ameliorările apar după 3—7 zile. Corticosteroidii inhalatori pot fi utili și în rinita alergică, cînd alte medicamente nu dau rezultate satisfăcătoare.

15.9.2. FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Vezi cap. I.16. Corticosteroidii nu vor fi administrați în formele usoare și medii de astm. Corticosteroidii pe cale inhalatorie sînt contra-

Indicați în status astmaticus, tbc pulmonar, infecții bronhice. Nu se va conta pe aerosoli în cazurile cu hipersecreție bronșică, când mucusul bronșic blochează căile pulmonare. Se vor evita la bolnavii la care există riscul de activare a micozelor pulmonare, la astmatici cu bronșiectazie sau cu incompetență imunologică, în primul trimestru al sarcinii.

15.9.3. FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Vezi și cap. 1.16. *Beclomethasonum dipropionat* (DCI), sin. Aldecin^R, Beclorfort^R, Beclvent^R, Beconase^R, Vanceril^R, Viarex^R, etc. cotide^R, condiționat în flacon spray dozator, cu 0,05 mg pentru o doză, 200 de doze pe flacon. *Dexamethasonum-21 isonicotinat* (DCI), sin. Astistar^R, Auxilison^R, Vorenvet^R, Auxison^R, condiționat în flacon dozator spray cu 0,125 mg pentru o inhalatie, un flacon avind 150 doze.

Mod de admin., posol. În crize foarte grave și în starea de rău astmatic se începe cu hemisuccinat de hidro cortizon, 100—200 mg i.v., repetate la 2—6 ore, până la obținerea unui efect satisfăcător (1—2 g/24 ore) sau 50—200 mg, în perfuzie i.v., timp de 6—8 ore. Se administrează zilnic o perfuzie, până la încetarea crizelor. Se continuă cu prednison sau prednisolon oral, 30—40 mg/zi, doza medie, la nevoie până la 60—80 mg/zi timp de 4—5 zile, după care doza se reduce treptat, în decurs de 7—14 zile. În crizele grave se poate începe cu prednisolon 40—60 mg/zi, reducându-se progresiv, imediat ce apar ameliorări. Efecte bune se obțin cu 0,6 mg/kg/zi pentru o perioadă de până la 2 săptămâni (Weble, 1986). Doza de întreținere este 5—10 mg zilnic sau 10—15 mg la fiecare 2 zile. Și această doză va întrerupe cât mai curând posibil. Dacă este necesară o administrare prelungită de corticosteroizi se poate recurge la preparate inhalatorii: Lycopii, hidro cortizon i.v., inițial 7 mg/kg. Apoi 7 mg/kg/zi. În 2—4 prize Prednison sau prednisolon, oral 2 mg/kg/zi, eventual până la 60 mg/zi. Doza de întreținere 5—10 mg/zi sau la fiecare 2 zile. În aerosoli, cu inhalatie orală. *Beclometason*, la adulți și copii peste 12 ani, câte 2 inhalatii de câte 0,05 mg de 3—4 ori pe zi. La nevoie doze mai mari dar cel mult 20 inhalatii (1.000 μg). Copii 6—12 ani o inhalatie de 2—3 ori pe zi, fără a depăși 10 inhalatii pe zi (500 μg). În inhalatii nazale, la adult și copil în medie 50 μg în fiecare nară, de 4 ori pe zi. Când apare ameliorarea se încearcă reducerea dozei. *Dexametazon*, se administrează la adult câte 2 inhalatii de 3 ori pe zi, inițial. La nevoie se poate ajunge la 8x2 inhalatii pe zi. Doza medie de întreținere 2 inhalatii de 3—5 ori pe zi. La copii peste 6 ani o inhalatie de 5 ori pe zi. În inhalatii nazale în medie 20 μg în fiecare nară de 4 ori pe zi. Pentru a ușura pătrunderea aerosolilor în nivelul bronhiolilor se poate inhala un β₂-adrenormimetic cu 10 minute înaintea corticosteroizului. În rinita alergică se face inhalatie nazală.

15.9.4. ALȚI CORTICOSTEROIZI ÎN AEROSOLI

Flunisolidum (DCI), sin. AeroBid^R, Aerosoli cu 0,25 mg/doză, 2 inhalatii de 2 ori pe zi. *Triamcinolon acetomid* sin. Azmacort^R, Aerosoli cu 0,1 mg/doză; 2 inhalatii de 3 ori pe zi.

Bibliografie

- AUBIER M. și colab. — N. Engl. J. Med., 1981, 305, 249. MELLIS C. M. — Austral. Prescr., 1984, 7, 48. ALPERS J. H. — Austral. Prescr., 1984, 7, 73. ADVENIER C. — Rev. Med., 1973, 18, 1161. BAISSET A., MONTASTRUC P., TRAN M. A. — Therapie, 1971, 26, 755. BURNEA D., MORGENSTERN H. — Produse farmaceutice, 1976, 37, FUCHS E. — Des Medizinische Prisma, 1977, 2, FINKEL M. — Br. Med. J., 1978, 1, 649. GEORMANEANU M., ROȘIANU-WALTER ANNELESE — Produse farmaceutice, 1977, p. 13. KUMAGAL A., TOMIOKA H. — Triangle, 1979, 19, 75. OKESON G. C., DIVERTIE M. B. — Mayo Clin. Proc., 1970, 45, 361. POOLE G. W. — Hexagone, 1976, 4, 16. POPESCU C., PIRVULESCU P. — Med. Int. (Buc), 1971, 21, 721. RIMNICEANU R. — Viata med., 1973, 20, 363. SEROPIAN E. — în Medicină internă, sub red. I. Bruckner, vol. I, Ed. Medicală, Buc., 1979. WEISS E. B. — Clinical Symposia Ciba, 1975, 27, 1—2. WILSON A. F. și colab. — Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1978, 18, 541. KEMP J. P. — J. Asthma, 1983, 20, 445. RIDING și colab. — Br. J. Dis. Chest., 1970, 64, 37. SZENTIVANZI A. — J. Allergy, 1968, 42, 203. WEBB J. R. — Brit. med. J., 1986, 292, april 19. BOURIN M. și colab. — Ther., 1981, 36, 707. CONOLLY M. E. și colab. — Brit. J. Pharmacol., 1971, 43, 32. BREYZU și colab. — Triangle, 1983, 23, 103. KOETER G. H. și colab. — Europ. J. resp. xirs., 1982, 63 (suppl.), HOFFMAN B. B. și colab. — Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1983, ENGEL G. și colab. — Ther., 1982, 37, 541. TEIRAMAA M. D. — Spectrum, 1983, 26, 1. PĂUN R., POPESCU I. GR. — în Tratat de Medicină internă, sub red. A. Păun, vol. 1, Ed. Medicală, Buc., 1983. FILIP V. — Produse farm., 1983, nov. 16. BUSINCO și colab. — Curr. ther., Res., 1984, 35, 239. SAIHAN E. M. și colab. — Brit. J. Derm., 1983, 109, suppl. 24, 31. DOLECEK R. și colab. — Pharmatherapeutica, 1984, 3, 588. CLAUZEL A. M. și colab. — Proy. med., 1980, 48, 78. PAGE C. P., MORLEY J. T. Serie sur l'asthme, 1984, 10, 17. TOMIOKA H. și colab. — Allergy, 1979, 14, 313. MANN J. S. și colab. Brit. J. Dis. Chest., 1985, 79, 209. LOWE D. A. și colab. — Prog. Resp. Res., 1980, 14, 134. PIPER P. J. și colab. — cit. de Craps L. P. și colab. Resp., 1984, 45, 411. LANGRICK A. F., WALLACE M. G. — Brit. J. Clin. Pract., 1982, 36, 312. DELANEY J. C. — Clin. Allergy, 1983, 13, 247. NEFFEN H. și colab. — Allergol. Immunopathol., 1980, 8, 97. MARCHÉ J., HUGUES F. C. — Ther., 1977, 32, 81.

EXPECTORANTE

16.1. BAZE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

Secreția mucoasă bronșică. Este formată din 95% apă, electroliți și multă cantitate al activității celulelor glandulare mucoase și seroase și din transudat. Mucusul conține glicoproteine acide (acid sialic, sulfamucină) (40% din mucina totală) și neutre (fucomicină) (60% din mucina totală). Transudatul conține imunoglobuline G și A, fibrinogen (Nagy, 1984). Moleculele glicoproteice sunt legate între ele prin numeroase punți de hidrogen (sulf, hidrogen, calciu), fie electrofizice. Glicoproteinele sunt lubrifiante în acizi și alcool. Viscositatea lor diminuează în mediu slab alcalin. Cu acțiunea agenților chimici, mecanici, bacterieni. Când viscozitatea crește, mucusul este aderenț, nu mai poate fi împins spre faringe, jănănd activitatea glandelor și cililor, acționează ca un factor iritativ, declanșând tusea. Scăderea viscozității sau lichifierea secreției bronșice contribuie la înlăturarea ei mai ușoară, având drept rezultat realizarea de condiții mai bune de activitate a glandelor mucoase și a cililor. Reglarea activității secretorii fiziologice a aparatului respirator ar fi sub controlul unui centru mucokinetic din bulb. Acesta primește aferențe de la nivelul mucoasei ap. respirator și stomacului (Ziment, 1982).

Sputa. Este produsul evacuat din căile respiratorii prin tuse. Conține secreția mucoasă bronșică, exudate patologice, celule (leucocite, eritrocite, microorganismele, componente ale parenchimului pulmonar), salivă, secreții nazală și faringiană. Cantitatea de spută este redusă în tbc incipient, congestie pulmonară, bronșita uscată, pneumonii incipiente. Ea este abundentă în bronșita acută și cronică, bronșectazie, abces pulmonar, pulmonar. Sputa este denumită și expectorație, termen folosit și pentru acțiunea de eliminare a sputei. Hipersecreția de mucus protejează epitelul bronșic de infecții.

Cili. Mucosa respiratorie umană conține, în trahee și bronhii, epitelii pseudostratificat, columar, ciliat. Suprafața luminală a unei celule ciliare are circa 200 cili. Lungimea unui cil este de circa 6 μ și diametrul

de 0,3 μ . Cili au o mișcare pendulară prin care asigură transportul continuu al filmului de secreție mucoasă bronșică spre faringe. Aceasta este principala componentă a clearance-ului traheobronșic, acțiune întărită de mișcările peristaltice ale bronhiolilor. Ajunsă în faringe secreția bronșică este înghițită inconștient. Dacă este în cantitate mai mare decât cea fiziologică secreția declanșează tusea, cu eliminarea ei în exterior, dacă bolnavul știe sau poate să tusească. În caz contrar o înghițe. Clearance-ul traheobronșic normal este de 19,2 \pm 1,6 mm/minut (Nagy, 1984).

Infecțiile mucoasei respiratorii indeosebi cele virale, determină la început scăderea producerii de mucus, urmată în 24 de ore de necroza și desquamarea celulelor ciliate. Microorganismele pot pătrunde prin mucus până la celulele epiteliale. Inhibiția cililor crește susceptibilitatea la infecții. În bronșita cronică diminuează transportul mucusului ca și în hipovitaminoza A. Dintre substanțele endogene acetilcolina stimulează producerea de mucus și protejează ciliii contra efectelor inhibitorilor ale vaporilor iritanți. Noradrenalina, adrenalina stimulează ciliii și accentuează transportul de mucus la unele specii. Dopamina și histamina nu au efect. Serotonina crește activitatea cililor. Cationii anorganici au același efect, intensitatea lui crescând cu valența. Bazele au efect redus, în timp ce adizii sunt inhibitori. Dintre substanțele exogene betaadrenergicele și teofilina stimulează ciliii, α -adrenolitice, anticolinergicele și antagoniștii serotoninei diminuează mișcarea cililor. Lidocalina și procaina în concentrații mici nu inhibă activitatea cililor dar determină mișcări neordonate, cu reducerea capacității de transport a mucusului. Tetracaina și dibucaina în concentrații mici stimulează ciliii, fără a produce incoordonare. La concentrații mari ciliii sunt inhibați. Printre substanțele ciliotoxice, care inhibă activitatea acestora, trebuie menționate fumul de țigară, alcoolul, formaldehida, benzenul, acetona, ac. formic și acetic.

16.2. BAZE FARMACODINAMICE

Expectorantele produc fluidificarea sputei prin modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției viscoase bronșice, mărirea secreției glandelor bronșice, stimularea mecanismelor de eliminare a sputei (mișcările cililor, peristaltismul bronhiilor). Fluidificarea sputei are ca rezultat eliberarea celulelor glandulare și îmbunătățirea activității acestora, deblocarea cililor și favorizarea mișcării lor pendulare, ușurarea eliminării sputei.

Clasificare. Se face ținând seama de mecanismele de acțiune. A. *Acțiune asupra glandelor bronșice* (stimulante ale secreției bronșice, secretor stimulante). a) *Prin mecanismul răz. direct și reflex.* Medicamentele se administrează oral și se elimină la nivelul glandelor bronșice (mecanism direct). Totodată produc iritarea nespecifică a receptorilor din mucoasa gastrică, influențând indirect secreția bronșică (reflex vago-vagal). Sunt substanțe volatile (amoniac și săruri de amoniu) și sublimabile (benzozol de sodiu, ioduri, derivați de galacol — guaifenesina, galecolulfonat de sodiu). În același mod ar acționa unele produse vegetale expectorante (ceai anabronștic, ceai pectoral, specles pectoralis). b) *Prin mecanism reflex.* Se administrează oral, acționează iritant nespecific, la nivelul mucoasei gastrice determinând reflex, creșterea secreției bronșice (saponine,

ipeca). B. *Acțiune asupra secreției bronhice (bronhosecretolitice)*. Se admi-
nistrează de obicei local, în aerosoli, alteori oral. Sînt posibile mai multe
mecanisme de acțiune. a) *Mecanism biochimic*, enzime proteolitice (trip-
sina, alfa-chimotripsina) (cap. I.20); b) *mecanism chimic*, mucolitice, de
modificare a structurii glicoproteinelor din mucină (acetilcisteina, brom-
hexina); c) *Mecanism fizico-chimic*, agenți tensoactivi (tiloxapol).

16.3. FARMACOTERAPIE

Indicația principală a expectoranțelor o constituie afecțiunile pulmo-
nare cu secreție bronșică redusă, viscoasă, aderentă, care nu poate fi eli-
minată ușor, constituind un factor iritativ declanșator de tuse și un factor
favorizant al persistenței și accentuării proceselor infecțioase și inflama-
torii. În principiu, expectoranțele se administrează singure. Se pot asocia
cu: a) antibiotice și chimioterapice, în cazurile de infecții medii sau grave,
care nu cedează fără această medicație; b) antitusive, în cazurile cu tuse
intensă, chinuitoare. Se va urmări ca antitusivele să nu inhibe complexul
reflexiv tusei în acest caz obținându-se efecte nefavorabile, prin imple-
dicarea eliminării sputei infectate. Pentru aceasta antitusivele se va
administra în doze care diminuează parțial tusea. Pentru a putea regla do-
zele antitusivelor, în fiecare caz, este util ca acestea să se prescrie sepa-
rat, nu în aceeași formulă cu expectoranțele. Alte asocieri, cu anticoliner-
gice, bronhodilatatoare, antihistaminice, analgezice-antipiretice, vasocu-
strictoare, uneori chiar cu antiinflamatoare, bromuri, hipnotice, sînt ale-
sea nejustificate farmacologic, nu permit o dozare corectă a ingredientelor,
pot produce efecte adverse, motive pentru care trebuie evitate. O metodă
terapeutică cu *valoare expectorantă reală* este hidratarea secrețiilor bron-
hice. Aceasta se obține pe cale intratorică file a vaporilor de apă calzi, în
a aerosolilor dintr-o soluție izotonă sau ușor hipertonică, caldă, de clorură
de sodiu sau bicarbonat de sodiu. Hidratarea se poate obține și oral, prin
ingestia a circa 3 l apă în 24 ore.

16.4. AMONIAIACUL ȘI SĂRURILE DE AMONIU

P. *fiz.-chim.* Se folosesc: a) clorura de amoniu, substanță cristalină,
albă, hidrosolubilă, cu gust sărat, înțepător; b) acetat de amoniu, substanță
cristalizată, albă, higroscopică, bine solubilă în apă, cu gust sărat, miros
de acid acetic; c) spirit (licoare) amoniacal(ă) anisat(ă), lichid limpede, in-
color sau slab gălbui, cu miros de amoniac(ă) anisat(ă), conținând amoniac,
ulei de anason, alcool, apă.
P. *farm.* Absorbție bună digestivă. Ionul amoniu este transformat în
urée. Clorul din clorura de amoniu acționează ca un anion fix în spațiul
hidric ale organismului și se elimină renal. Anionul acetat intră în cir-
culul metabolic.

P. *farm.* Toate substanțele menționate acționează expectorant datorită
amoniacului prin mecanism direct și reflex. Acetatul de amoniu stimu-
lează slab secreția sudorată. Clorura de amoniu este diuretică și acțio-
nărilor. Toate produsele sînt stimulatoare ale SNC.

P. *fiz.* La doze mari produce iritația mucoasei gastrice, grețuri, vomă,
epigastralgie, stimularea SNG pînă la convulsii, cefalee, stări confuzionale.
FARMACOTERAPIE
Bronșită acută și subacută.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cind. Insuficiența respiratorie, renală și hepatică avansate, ciroză he-
patică, epilepsie, eclampsie, gastroduodenită, ulcer gastroduodenal, aci-
doză.

FARMACOGRAFIE

Prod. *farm. ind.* Diurocarol[®], flacon cu 50 drajeuri, conținînd 400 mg
clorură de amoniu și 150 mg acid benzoic. Sirop expectorant[®], flacon de
125 ml cu clorură de amoniu 0,50% și extract pectoral fluid 20%.

Mod de administr., posol. Clorura de amoniu în doze de 0,3—1 g odată,
0,5—3 g/zi, în pulbere simplă sau compusă și în poțiuni. Acetat de amo-
niu, 2—5 g/zi, în poțiuni. Licoare amoniacală anisată, 1—2 g/zi în poțiuni
Diurocarol[®]: la adulți 2—10 drajeuri pe zi; la copii, numai peste 3 ani,
1/2—3 drajeuri/zi. Sirop expectorant[®]: adulți, 4—6 linguri pe zi; copii
1—3 ani, 2—4 linguri pe zi; 3—7 ani, 2 linguri de 2—4 ori pe zi; 7—
15 ani, 3—4 linguri pe zi.

Prep. *magistrale*. Rp. Acetat de amoniu 5 g, Benzoat de sodiu 3 g,
Sirop codeină 30 g. Infuzie specii pectorale 5% ad 150 g D.S. Int. O in-
gură la 3—4 ore.

16.5. BENZOAT DE SODIU

P. *fiz.-chim.* Pulbere cristalină, albă, cu gust dulceag, bine solubilă
în apă.

P. *farm.* Expectorant prin acțiune directă (se elimină în parte prin
secreția bronșică) și reflexă (irită mucoasa gastrică prin ac. benzoic eli-
berat în mediul acid). Slab antiseptic.

P. *fiz.* Dureri epigastrice, grețuri, colici abdominale.

FARMACOTERAPIE

Trăne-bronșită acută, laringită, bronșectazie, abces pulmonar, tbc
pulmonar cronic.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Cind. Gastrică.

FARMACOGRAFIE

Prod. *farm. ind.* Siropal[®], flacon de 125 ml sirop cu benzoat de sodiu
și galacolsulfonat de potasiu (floco) câte 2,3 g%, tinct. acenit. 0,8 g%
Sirop de patlagină[®], flacon cu 125 ml sirop cu benzoat de sodiu 2,5%
extract de patlagină fluid 10%.

Mod de admin., posol. Benzoatul de sodiu, oral, 1—4 g/zi, fracțional (0,25—0,5 g o dată), în pulberi compuse, poțiuni. Doze mai mari pot genera reflexul tusei. La copii 0,1—0,25 g/an de vîrstă. *Strogat*: adulți 3—5 linguri pe zi; copii peste 2 ani, 1—2 lingurițe pe zi. *Siroap de pătlăgîr*: adulți 4—6 linguri pe zi; copii 4—6 lingurițe pe zi.

16.6. IODURI

P. fiz.-chim. Se folosesc iodurile alcaline. Iodura de sodiu, pulbere microcristalină, albă, delicvescentă, bine solubilă în apă. Iodura de potasiu, cristale incolore, cu gust sărat-amar, miros de iod, bine solubile în apă.
P. farm. Absorbție digestivă bună, difuziune în toate țesuturile, în concentrații mai mari în tiroidă. Excreție renală dar și în salivă, suc gastric, bilă, secreție sudorală.

P. farm. Expectoranți prin mecanism direct și reflex. Secreția bronșială este viscozitate redusă, pînă la consistență apoasă. Activează procesul catabolic, îndeosebi pentru proteine, măresc coeficientul respirator, simulează țesutul limfoid, favorizează resorbția inflamațiilor cronice.
P. farm. Fenomene de iodism cu congestia mucoasei nazale, laringită conjunctivă, acnee. Capacitate alergizantă.

FARMACOTERAPIE

Bronșită cronică, astm bronșic (între crize) îndeosebi în cazurile cu spută viscoasă, bronșită astmatiformă, scleroemfizem pulmonar.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Persoane sensibile la iod. Stări congestive acute pulmonare, febrili, bolnavi cu spute hemoptice, tuberculoză evolutivă, hipertiroidă, gastrită, ulcer gastroduodenal, insuficiență cardiacă. Se recomandă prevenția în sezonul rece.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Armofig^r (vezi cap. 15.7.1).
Mod de admin., posol. Iodură de sodiu și iodură de potasiu, oral, 0,3—1,5 g/zi, în poțiuni, soluții. Nu se prescriu în pulberi (sînt delicvescente) lapte și se administrează după masă.

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Ser. Pot crește T₁ (T, tireotoxicoză). *Urină.* Cresc 17-hidrocorticosteroizi (L, met. Reddy, Jenkins, Thorn)

16.7. GUAIFENESINA

Sin. *Guaifenesinum* (DCI), *Treoid^r*, *Micocain^r*, *Ambenyl^r*, *Dimotane^r*, *Eryphen^r*, *Guaiauran^r*, *Micocain^r*, *Resyl^r*, *Robitussin^r*.

P. fiz.-chim. Glicerilgalaicol. Cristale albe, solubile în apă 1/33. Sol. 20% are pH 5—7.

P. farm. Repede absorbită din tubul digestiv, cu picul plasmatic după 15—30 minute. Rapid metabolizată și excretată în urină. T_{1/2} o oră. Dîșpare din sînge după 8 ore.

P. farm. Prin fluidificarea sputei ameliorează ventilația pulmonară și diminuează efectul iritativ al secreției vîscoase determinînd răirea și diminuarea tusei. Are și acțiune miorelaxantă, diminuează mișcările spontane și tonusul mușchilor striati, scade intensitatea hipertoniiei și convulsivilor. Deprimă neuronii de asociație din căile polisinaptice medulare, producînd relaxarea mușchilor striati fără a influența cunoștința. Are slabă acțiune franchilizantă, analgeică, anticonvulsivantă, de potențare a barbituriceilor, de scădere a adezivității plachetare. Latența 15—30 minute. Efect maxim după administrare constantă 5—7 zile.

P. farm. Iritații digestive, hiporexie, grețuri, vomă. Somnolență. Hipotonie musculară. La doze mari produce paralizie flască începînd cu membrele posterioare și moarte prin oprirea respirației.

FARMACOTERAPIE

Laringite, traheite, bronșite.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Gastroduodenite, ulcer gastro-duodenal.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Treoid^r: flacon cu 40 comprimate de 100 mg. flacon cu 100 ml sirop 20%; flacon cu 20 ml soluție glicero-alcoolică 100%.

Mod de admin., posol. Adulți: comprimate 2—6/zi, sirop 2—4 linguri/zi, soluție 100% cîte 20 picături de 2—6 ori pe zi. La copii peste 5 ani se prescrie siropul 1/2—1 linguriță de 2—4 ori/zi. Administrările nu se repetă mai repede de 3 ore. Efectul expectorant este ameliorat prin ingestia concomitentă a 1,5—2 litri lichide în 24 ore (Atenție la contraindicările acestei recomandări!).

INFLUENȚAREA TESTELOR DE LABORATOR

Ser. Poate scădea ac. uric (T₁). *Urină.* Poate crește 5-HEAA (L). Modifică colorația în teste pentru ac. vanilmandelic (L).

16.8. GAICOLSULFONAT DE POTASIU

Sin. Trocol. Cristale albe, solubile în apă, soluția fiind slab alcalină. Expectoranți prin acțiune directă și reflexă.

FARMACOTERAPIE

Bronșită acută și cronică, traheită, traheobronșită.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Sirogal^r (cap. 16.5). *Tablete contra tusei pentru copii*, cutii cu 100 comprimate conținând: gaiacolsulfonat de potasiu 0,1 g, pulbere de beladona 0,01 g; pulbere de licvirăția 0,2 g.

Mod de admn., posol. Gaiacolsulfonat de potasiu oral, 0,5—2 g/zi, în pulberi, cașete, poțiuni, sirop. *Tablete contra tusei^r*, câte 1/2—1 1/2, comprimat pe zi.

16.9. PRODUSE VEGETALE EXPECTORANTE

Ceaiul antibronșitic, ceaiul pectoral, speciile pectoralis. Primele două se folosesc sub formă de infuzie 2%, al treilea ca decoct 5—10%, din care se bea câte 200 ml de 2—3 ori pe zi. Sînt recomandabile în tratările bronșitelor acute, forme ușoare, necomplicate.

16.10. SAPONINE

Heterozide, avînd un aglicon (sapogenină) triterpentic. Au caracter acid, sînt greu solubile în apă, mai solubile în mediu alcalin. Cu apă dau soluții coloidale care la agitare produc o spumă persistentă. Se folosesc saponinele din *Radix Primulae*, *Radix Saponariae*, *Radix Senegae*. Nu se absorb din tubul digestiv. Doze mici, administrate oral, produc o stimulare nespecifică a mucoasei gastrice determinînd, prin mecanism reflex, creșterea și fluidifierea secreției bronșice. După administrare orală, la doze mari, apar grețuri, vomă, diaree. Introduse i.v. rapid, produc paraliză centrului respirator, convulsii asfixice, necroza endotelului vascular. Să determine iritații, necroze, supurații. În contact cu singele produc hemoliză.

FARMACOTERAPIE

Bronșită acută și cronică, bronșită astmatiformă, astm bronșic. În bronșita cronică se va limita administrarea la cîteva zile, pentru a evita efectele adverse digestive.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Gastrită, enterită, colită, ulcer gastroduodenal.

FARMACOGRAFIE

Se prescriu magistral. Oral. Decoct 1—3% pentru adulți și 0,5—1% pentru copii, din rădăcina de *Primula officinalis* (ciubotica cucului). Se poate folosi decoctul ca atare, 100 ml de 2—3 ori pe zi sau ca vehicul în poțiuni magistrale.

16.11. IPECA

Rădăcina plantei *Uragoga ipecacuanha*. Conține alcaloizi 2—3% (em) și pina — 70% din totalul alcalozilor, cetelina, psihotrina), o saponină, glicozid.

cozizi etc. Reprezentant al grupei expectorante-emetice. Efect expectorant prin mecanism complex: stimulează reflex secreția glandelor mucoase și fluidifică expectorația; stimulează mușchii bronhiolari; excită slab centrul respirator. Alte efecte: vomitiv (la doze mari), slab hipotensiv. Iritant pentru mucoase (strănut, tuse spastică, crize astmatiforme, conjuncție), iritarea mucoasei gastrice).

FARMACOTERAPIE

Bronșită, traheită, abces pulmonar.

FARMACOEPIDEMILOGIE

Cînd. Virtnici, cardiaci, ateroscleroză avansată, gastro-enterocolită, ulcer gastro-duodenal.

FARMACOGRAFIE

Preparate utilizate. Pulbere de rădăcină de Ipeca. Tinctura (10% rădăcină). Sirop de ipeca (10% tinctură). Pulberea Dower (conține cîte 10% pulbere de opiu și pulbere de ipeca în lactoză 80%)

Mod de admn., posol. Pulberea de rădăcină, pe cale orală: doze de 50—200 mg/zi, singură sau în pulberi compuse; sub formă de infuzie 0,2—0,5%, ca vehicul în poțiuni magistrale, 3—5 linguri pe zi. Tinctura 0,5—1 g/zi. Sirop 10—20 g/zi. Pulberea Dower 0,3—0,5 g de 2—3 ori pe zi.

16.12. ACETILCISTEINA

Sin. *Acetylcysteinum* (DCI), *Airbron^r*, *Flumucil^r*, *Lysomucil^r*, *Mucosolv^r*, *Mucomyst^r*, *Mucolair^r*.

P. fiz.-chim. Acid acetilamino-2 mercapto-3 propionic. Solubil în apă, soluția avînd miros de hidrogen sulfurat și fiind ușor oxidabilă. Colorarea roz a soluțiilor nu influențează efectul mucolitic.

P. fctn. Absorbție prin mucoase. Biotransformată parțial în organism cu formare de sulfat și taurină. Excreție renală a metabolizilor.

P. fctn. Prin grupul sulfhidric conținut reduce legăturile disulfidice din mucoproteine. Acțiunea mucolitică este influențată de concentrația substanței active și de pH. Efect de fluidificare, intens la pH peste 7,5 (slab alcalin). Volumul secreției bronșice poate crește, aceasta devenind lichidă. Nu influențează mucoasele, creșterea, greutatea corpului, ficatul și hematopoeza.

P. fctn. Grețuri, Rinită, stomatită. Bronhospasm (mai frecvent la astmatici, se va întrerupe administrarea), hemoptizie.

FARMACOTERAPIE

Accumularea secreției mucoase bronșice după necroză, în complicații pulmonare postoperatorii, afecțiuni bronhopulmonare acute și cronice, examen bronhologic, atelectazie, mucoviscidoză. La bolnavi cu tuse insuficientă, la care acetilcisteina a produs fluidificarea și creșterea secreției bronșice.

bice este necesară uneori aspirația, pentru a se păstra permeabilitatea alveolară și a căilor respiratorii. În laborator pentru fluidificarea sputei în vederea examenului microbiologic.

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Prudență la astmatici, insuficiență renală, respiratorie, vîrstnici. Dacă este necesară administrarea la astmatici, se va asocia obligatoriu cu bronhodilatatoare.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Mucosolvin[®] (Veb Berlin-Chemie, RDG), fiole de 2 ml cu 0,4 g acetilcisteină (sare de sodiu).

Mod de admîn., posol. În aerosoli, 2—5 ml sol. 20%, de 3—4 ori/zi. Efecte optime cu particule de 1 μ . Durata unei ședințe 15—20 minute. Dacă volumul secreției bronhice crește foarte mult, se reduce frecvența administrărilor și doza. Insulație directă, în caz de traheostomie sau bronho-scopie, cu 1—2 ml sol. 10—20%, la fiecare 1—4 ore. În infecții pulmonare supurative se poate asocia cu diferite antibiotice. Există și comprimate cu 0,2 g acetilcisteină, 3 pe zi.

Asocieri interzise: eritromicină, tetracicline, oleandomicină. Întrucît acetilcisteina reacționează cu fierul, cuprul, cauciucul, aparatele folosite la administrare vor fi confecționate din sticlă, materiale plastice, aluminiu, crom, oțel.

16.13. BROMHEXIN

Sin. Bromhexinum (DCI), Brofimen[®], Bisolvon[®]
P. fiz.-chim. Derivat de ciclohexilmetilamină. Derivat sintetic al vasei-apă. Se degradează la lumină.

P. farm. Absorbție digestivă cu picul plasmatic după o oră. Excreție predominant renală, în mare parte ca metaboliți. Unul din metaboliți, ambroxol, este activ și utilizat ca atare (Mucosolvan[®]).
P. farm. Crește activitatea lizozimilor, mărind secreția enzimelor care hidrolizează mucopolizaharidele. Scade viscozitatea secreției bronhice și favorizează mișcările ciliilor, crește imunitatea la IgA și IgG în parenchimul pulmonar, crează condiții favorabile restabilirii permeabilității vaselor pulmonare.

P. fiziol. Grefuri, iritație gastrică, creșterea transaminazelor serice.

FARMACOTERAPIE

Traheobronșite simple și astmatice, cu emfizem, bronșiectazie, pneumoconioză, laringite, postoperator și după examenul bronhologic (pentru profilaxia complicațiilor la nivelul aparatului respirator).

FARMACOEPIDEMIOLOGIE

Prudență la astmatici. Dacă este necesară administrarea bromhexinei, se va asocia cu bronhodilatatoare. În ulcerul gastro-duodenal poate agrava evoluția.

FARMACOGRAFIE

Prod. farm. ind. Brofimen[®], comprimate cu 8 mg bromhexin, soluție uz intern 0,2%, *Bromhexin[®]* (Veb Pharm — R.D.G.), flacon cu 20 ml soluție 0,4%, conținând 4 mg/ml; cutie cu 40 drajeuri de 4 mg.

Mod de admîn., posol. Comprimate: adulți 8—16 mg de 3—4 ori pe zi; copii peste 10 ani 4—8 mg de 3 ori pe zi; copii între 5—10 ani, 4 mg de 3—4 ori pe zi; copii între 1—4 ani, 4 mg de 2 ori pe zi. Soluție pentru administrare orală: adulți și copii peste 10 ani câte 4 ml \times 3/zi; copii între 5—10 ani câte 2 ml \times 3/zi; copii între 1—4 ani câte 20 picături \times 3/zi; sugari câte 10 pic. \times 2—3/zi. Există și soluție 2% pentru aerosoli: adulți și copii peste 10 ani câte 2 ml \times 2—3/zi; copii între 5—10 ani câte 1 ml \times 1—2/zi; copii între 1—4 ani câte 10 pic. \times 2/zi.

16.14. ALTE EXPECTORANTE

Carbocisteinum (DCI), mucolitic, sin. Carboximetilcistein, Mucodyne[®], Pulmoclaste[®], Rhinathiol[®], Siroxyl[®]. Condiționat în: spray nazal, soluție apoasă 2%, 3—4 administrări pe zi; sirop 5%, oral, 2—3 linguri pe zi la adulți, 1—4 lingurițe la copii; capsule cu 375 mg substanță, 2 capsule de 2—3 ori pe zi. *Mesnum* (DCI), mucolitic, mercaptoetan sulfonat de sodiu, sin. Mistabron[®], Mucofluid[®]. Fiole cu 600 mg/3 ml Inhalafli (aerosoli) 600—1 200 mg de 1—4 ori pe zi. *Tyloxapolam* (DCI), sin. Superinone[®], Triton WR 1339[®], Alevaire[®] Alevaire[®] soluție 0,125% cu glicerină 5% și bicarbonat de sodiu 2%. Alevaire forte[®], sol. 1,25%. Desface legăturile electrolitice ale mucoproteinelor. Se administrează ca aerosoli, în inhalatii, soluția diluată în ședințe lungi (minimum 20 minute), cea concentrată în administrări intermitente, de 10—20 minute.

Bibliografie

HARNAPP G. O., GOTTSCHALK B. — Inform. Arzte u. Apoth., 1968, 9, 290. LIEBERMAN J. — Amer. J. Med., 1970, 49, 1. MEDICIT T. C., RADJELOVIC P. — J. Int. Med. Res., 1979, 7, 434. NAGY G. — Ther. Hung., 1984, 32, 6. NICOLAESCU M., RACOVEANU C. — Viața med., 1973, 20, 113. WEBB W. R. — J. thorac. cardiovasc. Surg., 1962, 44, 330. ZIMENT I. — Med. Trib., 1982, 22, 66.

