Farmacologia clinică

Farmacologia clinică

- cuprinde toate aspectele stiințifice ale studiului medicamentelor la om, vizând cercetarea, elaborarea și aplicarea în practica medicală a medicamentelor noi, precum și optimizarea tratamentului medicamentos la om, prin determinarea valorii clinice a medicamentelor si celor mai bune modalități de utilizare a lor.
- **Farmacologia clinică oferă baza stiințifică pentru aspectele generale a unei terapii medicamentoase raționale, sigure și eficiente.**
- **Scopul principal al FC este argumentarea administrării medicamentelor, de a crea o gândire terapeutica stiintifica, ceea ce va avea ca rezultat prescrierea adecvată a medicamentelor, prin selectarea raţională.**

Parametri farmacocinetici

- **Biodisponibilitatea (B)** - Cantitatea substanţei active din doza administrată într-o anumită formă medicamentoasă, ce ajunge în sistemul sanguin sau la locul acţiunii şi viteza acestui proces.

  B = Cpo/Civ x 100%

- **Volumul aparent de distribuţie (Vd)** volumul ipotetic al lichidului biologic din organism necesar pentru distribuirea uniformă a substanţei medicamentoase în concentraţie egală cu cea plasmatică.

  El se caracterizează astfel: Vd = D/ Co

- **Concentraţia plasmatică** (Cpl) - exprimă disponibilul (cantitatea) de medicament capabil să provoace efect farmacologic

➢ Cpl minimă

➢ Cpl maximă

➢ Css - concentraţia plasmatică în echilibru (staţionară stabilă)

➢ Cpl tox - concentraţia plasmatică toxică

Parametri farmacocinetici

- **Timpul de împjumătăţire (T1/2)** -timpul necesar scăderii la jumătate a concentraţiei de medicament în plasmă

  T1/2 = 0,693 x Vd/Clpl
- **Coeficientul de eliminare (Ke)** - Cantitatea sau procentul de substanţă din doza administrată ce se elimină din organism în 24 ore
- **Clearance-ul (Cl)** - este o măsură a vitezei de eliminare (V) a unei substanţe medicamentoase, relativ la concentraţia medicamentului (c) în lichidele biologice: **Cl = V/ C**

❖ **Clearance-ul plasmatic(Clp)**

❖ Clearance-ul sistemic total (Clt) – Clh+Clr+Clor

❖ Clearance-ul renal

❖ Clearance-ul renal – Cl metabolic + Cl biliar

MONITORINGUL TERAPEUTIC AL MEDICAMENTELOR(MTM)

- MTM – se bazează pe corelaţia dintre FC şi FD medicamentelor pentru selectarea dozei indviduale şi schemei de utilizare a anumitei forme medicamentoase pentru ca concentraţia medicamentului (M) şi metaboliţilor lui în sânge, ţesuturi, lichidele biologice să nu fie mai mici ca concentraţia terapeutică minimă şi mai mari ca cea toxică minimă.

Concentraţia terapeutică depinde de:

1) parametrii FC:

- absorbţie (biodisponibilitatea şi/sau bioechivalenţa);
- distribuţia (Vd, cuplarea cu proteinele → fracţia liberă a M);
- epurare: biotransformare (Clt= Clh+Clr+Clorg) şi eliminarea (T0,5, kel).

2) parametrii FD:

- efectul maxim în organ sau ţesut;
- sensibilitatea ţesuturilor la M.

INDICAŢIILE MTM

1. bolnavii în stare gravă (sunt necesare doze mai mari de M pentru a atinge efectul terapeutic ce poate duce la micşorarea diapazonului terapeutic şi riscul RA → de ex., antibiotice, citosttaice etc.);
2. jugularea stărilor acute (sunt necesare iniţial doze mai mari (de atac), apoi se trece la dozele de întreţinere → de ex., glicozidele cardiace, anticonvulsivantele, preparatele hormonale etc.);
3. utilizarea preparatelor cu diapazon terapeutic mic (de ex., glicozidele cardiace,
4. aminoglicozidele, metilxantinele, antiaritmicele etc.)
5. utilizarea preparatelor cu RA vital-periculoase (de ex., inhibarea centrului respirator → anestezicele generale, anticonvulsivantele, tranchilizantele etc.);
6. folosirea M de durată pe fondalul maladiilor organice grave (de ex., antihipertensivele,antianginoasele, atiepilepticele, antiparkinsonienele etc. → pot fi dereglări ale metabolismului cu acumularea M sau metaboliţilor cu creşterea efectelor sau RA).

EFICACITATEA MEDICAMENTELOR

Depinde de:

- complianţa pacientului (doza prescrisă → doza administrtă; respectarea regimului de dozare; erori în administrare);
- particularităţile FC şi FD
- vârstă, sex, masa corporală;
- interacţiunile medicamentoase;
- factorii genetici;
- maladiile individuului

PARTICULARITĂŢILE FARMACOCINEICE

- **disciplina pacientului (oscilaţiile mari ale concentraţiiei M pot fi cauzate de erori în administrare sau nerespectarea regimului de dozare);**
- **gradul şi viteza de absorbţie din locul administrării;**
- **dereglările de absorbţie (în cazul pacienţilor disciplinaţi);**
- **clirensul M (modificarea funcţiilor organelor → ficat, rinichi etc.);**
- **volumul de distribuţie (Vd → fracţia liberă şi cuplată în sânge şi ţesut);**
- **perioada de înjumătăţire (T0,5).**

PARTICULARITĂŢILE FARMACODINAMICE

- **efectul farmacologic maxim:**
- **corelaţia cu Cpl a M (nu este liniară);**
- **variaţii individuale a efectului maxim;**
- **efectele maxime ale diferitor acţiuni ale unui M nu vor fi realizate la aceeaşi Cpl.**
- **sensibilitatea organelor ţintă**
- **Cpl a M la care se obţine 50% din efectul maxim;**
- **Particularităţile individuale (fiziologice, farmacogenetice etc.).**
- **corelaţiile doză → efect,**
- **particularităţile de vârstă (copii, adulţi, vârstnici).**

INTERPRETAREA REZULTATELOR MTM

Interpretarea rezultatelor determinării Cpl a M depinde de factorii ce influenţează Clirensul medicamentului:

- **doză (doza prescrisă, frecvenţa administrării, calea de administrare);**
- **caracteristice absorbţiei (timpul Cmax, administrarea harnei, activitatea pacientului);**
- **particularităţile distribuţiei (cuplarea cu proteine, timpul necesar distribuţiei, concentraţia de echilibru (determinată peste 3 T0,5 la administrarea sistematică a M));**
- **starea funcţională a organelor de epurare.**

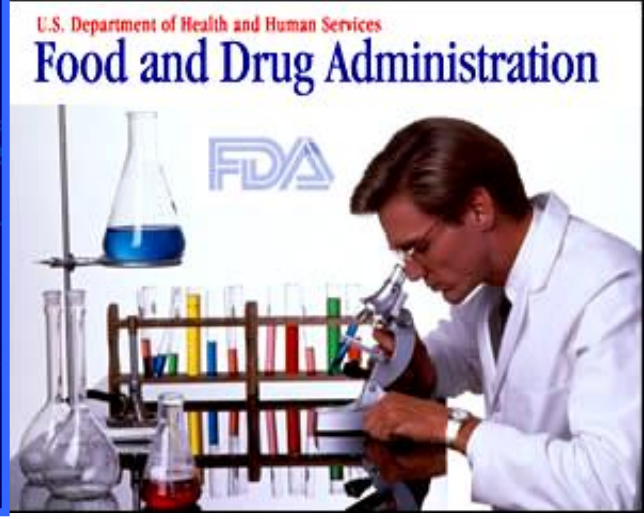
Cu ce ne tratăm?

- **Preparate originale**
- **Preparate generice (djenerice, reproduse)**
- **Preparate biologice şi biosimilare;**
- **Preparate orfane**
- **Alte preparate reprezentată de:**

1) preparate tradiţionale – cele care nu pot fi referite la originale sau generice. Prin acestea se pot înţelege preparatele în care se folosesc componenţi naturali cu o concentraţie oarecare a substanţei active, ce se utilizează în practica medicală peste 30 ani;

2) prepaarte combinate, imunobiologice şi vegetale;

În cadrul anchetării despre existenţa preparatelor originale şi generice şi deosebirile între le cunosc 20% din pacienţi, 60% medici şi 75% farmacişti.



Preparate originale şi genrice

Preparat original

- **Preparat original** – *preparat sintetizat pentru prima dată, inovativ, în premieră pus pe piaţă de producător sau deţinătorul de patent, substanţa sau substanţele active ale cărui sunt protejate de patent pe un anumit termen şi într-un anumit spaţiu, ce a trecut tot ciclul de cercetări, eficacitatea şi inofensivitatea căruia au fost bine studiate în cercetări preclinice, clinice şi postmercheting, completate cu standardele tehnologice de producere şi controlul calităţii, iar pentru elaborarea, studiul preclinic şi clinic, producerea, promovarea şi punerea pe piaţă s-au cheltuit enorme resurse intelectuale şi materiale, fiind cel mai potrivit pentru studii comparative pentru generice.*

Preparatele originale:

- prezintă o inovaţie în medicină, o noutate clinică;
- cheltuieli mari de cercetare şi dezvoltare;
- durată mare, în medie 15 ani, de cercetare şi dezvoltare;
- protejarea de patent (10-25 ani, în medie 11 ani), dreptul atestat legal care protejează un medicament nou pentru o perioadă determinată de timp împotriva producerii şi copierii acestuia de alte companii farmaceutice;
- eficacitate şi inofensivitate demonstrată în studii clinice randomizate, multicentrice, comparative, de durată pe un număr mare de pacienţi cu criterii foarte stricte de apreciere;
- asigură reproducerea efectelor;
- control dur al calităţii;
- program extensiv de studii clinice;
- experienţă clinică vastă (inclusiv studii post-marketing);
- are metode stricte de control al calităţii.

Preparat generic (reprodus)

- **Preparat generic** – *preparat reprodus, similar cu originalul după substanţa activă sau combinaţia acestora, doză, forma medicamentoasă, calea de administrare, puterea de acţiune, proprietăţile farmacologice, indicaţii, contraindicaţii, reacţii adevrse, pus pe piaţa farmaceutică fără licenţa companiei producătoare a originalului după expirarea patentului sau altor drepturi exclusive şi ce tinde să fie interschimbabil cu preparatul original.*

Originalul şi genericul trebuie:

- **să conţină unul şi acelaşi component activ;**
- **să fie administrat pe aceiaşi cale;**
- **să posede aceiaşi putere de acţiune;**
- **să manifeste activitate farmacologică similară;**
- **să aibă acelaşi grad de purificare;**
- **se poate deosebi după componenţa impurităţilor (trebuie să fie inerte), dar care nu întotdeauna sunt aşa**

(Максимов М.Л. , 2013).

Produsele generice:

- **producţie ieftină: fără cercetare şi dezvoltare;**
- **puţine experienţe proprii;**
- **puţine date comparative;**
- **studiul de bioechivalenţă pe 12-36 subiecţi;**
- **“cursa pentru preţuri”.**

reieşind din problemele corelaţiei dintre originale şi generice sau generice, recomandă a subdiviza genericele în două categorii:

- A – preparatele, eficacitatea terapeutică a cărora este similară cu originalul sau preparatele recomandate de OMS;
- B – medicamentele care din anumite cauze nu pot fi considerate echivalente terapeutic cu preparatele de comparaţie

OMS a înaintat un şir de cerinţe faţă de generice

- **absenţa protecţiei patentate;**
- **preţ relativ mic;**
- **prescrierea şi eliberarea sub DCI;**
- **practic corespunderea totală originalului după componenţă (adjuvantele pot fi diferite);**
- **corespunderea articolelor farmacopeice;**
- **confirmarea calităţii la înregistrare prin documente ce denotă că preparatul a fost produs cu respectarea regulelor GMP;**
- **preparatul corespunde cerinţelor de calitate;**
- **dispune de o instrucţiune adecvată;**
- **manifestă eficacitate terapeutică similară (deci este valabil pentru a substitui) cu produsele ce se află pe piaţă.**

Resursele financiare în procesul de elaborare a preparatelor originale şi generice

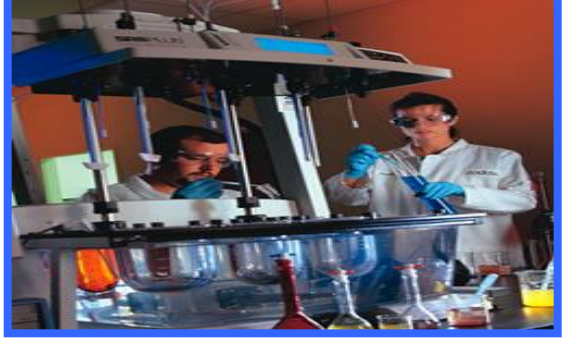
	Original		Generice	
I etapă	Ideea ştiinţifică şi argumentarea ei	15 %	Nu se efcetuează	0%
II etapă	Sinteza ţintită sau screeningul întâmplătăr		Nu se efcetuează	
III etapă	Elaborarea procesului tehnologic	15%	Adaptarea procesului tehnologic Sub producerea proprie	5-10%
IV etapă	Elaborarea metodelor de control analitic		Validarea metodelor De control analitic	
V etapă	Studiul preclinic	15%	Nu se efcetuează	0%
VI etapă	Studiul clinic de faza I, II, III	22-25%	Изучение биоэквивалентности	30-40%
VII etapă	Înregistrarea, rpoducerea În serie, rpomovarea pe Piaţă, reclama	27-30%	Înregistrarea, rpoducerea În serie, rpomovarea pe Piaţă, reclama	50-60%
	?	Cheltuieli sumare		?

Standard internaţional

- **Genericul – preparat medicamentos cu echivalenţă farmaceutică, biologică (farmacocinetică) şi terapeutică cu originalul**
- **După expirarea patentului la original genericul poate fi pus pe piaţă în baza unui dosar de înregistrare mai simplificat şi a BIOECHIVALENŢEI**

Bioechivalenţa (OMS)

Două medicamente se consideră bioechivalente, dacă sunt echivalente farmaceutic, au o biodisponibilitate egală şi la utilizarea în doză unică asigură aceeaşi eficacitate şi inofensivitate



Bioechivalenţa farmaceutică

- **prevede că genericul conţine aceeaşi substanţă activă în cantităţi şi în formă medicamentoasă similare, precum şi corespunde unora şi aceloraşi sau standarde similare**

Excipienţii se pot deosebi de original, dar pot influenţa:

- **stabilitatea, solubilitatea şi alţi parametri farmaceutici,**
- **incidenţa şi profilul reacţiilor adevrse,**
- **interacţiunile medicamentoase**
- **eficacitatea clinică.**

Din aceste considerente este important de a compara şi aprecia componenţa şi cantitatea excipienţilor în preparatele generice şi corespundera lor datelor farmacopeei cu originalul

Bioechivalenţa terapeutică.

- FDA anual revede lista preparatelor cu prescripţie şi OTC, permise pentru marcheting (Cartea orange). FDA consideră preparatele echivalente terapeutic după următoarele criterii:
- sunt echivalente farmaceutic;
- sunt echivalente farmacocinetic;
- sunt permise pentru utilizare ca eficiente şi inofensive;
- au marcarea corespunzătoare;
- se produc după regulile GMP

Preparate biofarmaceutice sau bioterapeutice

Preparate biologice

Agenția Europeană a Medicamentului definește

produsele biologice - medicamente care conțin una sau mai multe substanțe active produse sau obținute dintr-o sursă biologică. Substanțele active din medicamentele biologice sunt mai mari și mai complexe decât cele din medicamentele non-biologice, iar organismele vii sunt singurele care pot reproduce această complexitate.

Unele medicamente biologice sunt reproduceri ale unor substanțe deja prezente în corpul uman, precum proteinele, insulina, hormonul de creştere şi eritropoietinele.

Altele sunt obținute prin procesare din sânge uman, organe și țesuturi de animale, cum ar fi vaccinurile și ADN-ul recombinat.

La nivel mondial, viețile a peste 350 de milioane de pacienți au fost îmbunătățite datorită tratamentelor cu medicamente biologice

Preparate biosimilare

- medicamentele biosimilare, create pentru a fi similare cu medicamentul biologic existent („medicament biologic de referință”), dar nu identice.
- biosimilarele nu sunt echivalente cu medicamentele generice, care au structuri chimice mai simple și sunt considerate identice cu medicamentele lor de referință.
- Agenția Europeană a Medicamentului nu recomandă utilizarea interschimbabilă a medicamentului biosimilar cu cel biologic de referință, îndemnând la consultarea cu medicul
- pot exista diferenţe între biosimilar și biologicul de referință, ca urmare a naturii lor complexe şi a metodelor de producere.
- Pentru a putea fi aprobat, biosimilarul trebuie să dovedească faptul că variabilitatea lui şi eventualele diferenţe faţă de medicamentul său de referinţă nu afectează siguranţa sau eficacitatea utilizării lui

Preparate biofarmaceutice

Biopharmaceuticals	Products	Indication(s)	US patent status	EU patent status
Genentech	Nutropin™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	Expired
Abbott	Abbokinase™ (eudurase urokunase)	Ischemic events	Expired	Expired
Eli Lilly	Humulin™ (recombinant insulin)	Diabetes	Expired	Expired
Genzyme	Ceredase™ (algucerase)	Gaucher disease	Expired	Expired
Astra Zeneca	Streptase™ (streptokinase)	Ischemic events	Expired	Expired
Biogen/Roche	Intron ATM (IFN-alfa-2b)	Hepatitis B and C	Expired	Expired
Serono	Serotim™ (somatropin)	AIDS wasting	Expired	NA
Eli Lilly	Humatrope™ (somatropin)	Growth disorders	Expired	NA
Amgen	Epogen™, Procrit™, Epres™ (erythropoietin)	Anemia	Expired	Expired
Roche	NeoRecormon™ (erythropoietin)	Anemia	NA	Expired
Genetech	TNKase™ (tenecteplase TNK-tPA)	Acute myocardial infarction	Expired	Expired
Inter Mune	Actimmune™ (IFN-gamma-Ib)	CGD, malignant obsteopetrosis	Expired	Expired
Genetech	Alteplase™ (tPA)	Acute myocardial infarction	Expired	Expired
Chiron	Proleukin™ (IL-2)	HIV	Expired	Expired
Amgen	Neupogen™ (filgrastim G-CSF)	Anemia, leukemia, neutropenia	Expired	Expired

*The main reason of biosimilars development is the expiry of patent protection for many biological medicines. CGD: Chronic granulomatous disease; G-CSF: Granulocyte colony stimulating factor; tPA: Tissue plasminogen activator; IL: Interleukin; IFN: Interferon

RECOMANDĂRI DE ACȚIUNE

1. Creșterea gradului de informare despre medicamentele biologice
2. Prescrierea medicamentelor biologice trebuie să se facă în continuare pe denumire comercială
3. Substituția automată în farmacie nu este recomandată, medicamentele biologice putând fi substituite doar sub supravegherea directă și cu consimțământul medicului
4. Schimbarea tratamentului de către medic necesită existența unor ghiduri clare care să precizeze condițiile în care să fie făcută modificarea
5. Accesul pe lista de medicamente compensate a medicamentelor biosimilare trebuie să se facă în urma unui proces simplificat de evaluare a tehnologiilor medicale
6. Farmacovgilența și trasabilitatea sunt esențiale pentru siguranța pacienților aflați în tratament cu medicamente biologice, fiind necesare registre de pacienți cât mai funcționale
7. Este necesară folosirea unui nume unic pentru fiecare medicament biosimilar, pentru o mai bună identificare a acestora
8. Este necesară transparența totală în disponibilitatea informațiilor pentru medicamentele biosimilare în Rezumatul Caracteristicilor Produsului
9. Este necesară informarea completă a pacienților asupra medicației biologice pe care o primesc și consultarea acestora pentru orice modificări ale terapiei

Medicamente OTC (over-the-counter)

- Medicamente care se eliberează *fără prescripţie medicală* şi pot fi utilizate ca *automedicaţie.*
- Rol important il are *consilierea pacientului* de către farmacist.
- Scopul consilierii vizează *controlul şi ghidarea* ştiinţifică şi raţională a automedicaţiei, în interesul pacientului.

CONDIŢII PENTRU ACCESUL PE LISTA DE PRODUSE OTC

- **Siguranţa** (un OTC este sigur atunci când are o incidenţă scăzută a reacţiilor adverse în cazul folosirii adecvate, ca şi un potenţial redus de nocivitate, care ar putea rezulta în urma abuzului cauzat de larga disponibilitate);

- **Eficacitatea** (un OTC este eficace atunci când produce efecte benefice unui procent semnificativ din populaţie în cazul folosirii corecte, cu atenţionarea pacientului privind utilizarea necorespunzătoare).

Autotratamentul

- pro
- Economia timpului şi
- finanţelor pacientului;

Contra

- pericolul neadresării la timp la medic →
- risc major de complicaţii a maladiei;
- Risc major de reacţii adverse la utilizarea neadecvată a medicamenhtelor

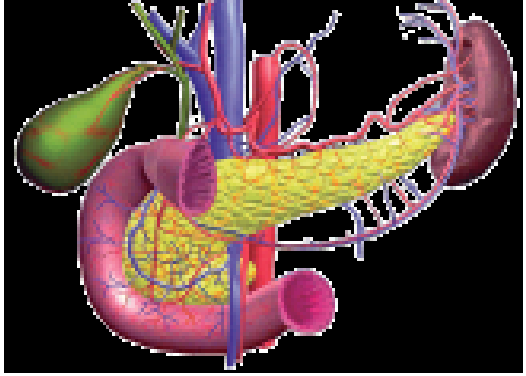
MALADII RARE
ŞI
PREPARATE ORFANE

Preparate orfane

Criteriile de acordare a statutului de «preparat orfan»:

- Medicament destinat pentru diagnosticul, profilaxia sau tratamentul maladiilor cu pericol vital sau cu grad important de invalidizare care se întâlnesc cu o frecvenţă de 5 persoane la 10 000 populaţie.
  - Direcţia prioritară a sistemului de sănătate.
  - Se consideră că există circa 7000 (5000-8000) de maladii rare, iar preparate pentru tratament doar 200-300

Preparate orfane



Glybera (UniQure)

– tratamentul maladiei Biurgher-Griutţ (cost -1,6 mln$ cu eficacitate pentru 5-7 ani);

- Tratamentul deficitului lipoprozeinlipazei (cost – 1,1 mlnEuro la cură sau 53000 euro);

Eculizumab(soliris) :

- Tratamentul Hemoglobinuriei paroxismale nocturne şi Sindromului hemolitic-uremic atipic (pe an - 440000 $);

- **Elaprasa** (Idursulfaza) = 375000$ tratamentul sindromului Hanter
- **Naglazim** (Galsulfaza sau N-acetilglucozamin - 4-sulfataza) = 365000 $ -tratamentul mucoviscidozei tip VI (sindrom Maroto-Lami) (deformări grave ale oaselor şi afectarea cordului);

SCHEMA LUCRĂRII INSTRUCTIV-DIDACTICE (MICROCURAŢIA PACIENŢILOR)

- **Prenumele şi numele, vârsta, profesia bolnavului**
- **Diagnosticul de bază (complicaţii, bolile asociate)**
- **Tabloul clinic şi evoluţia maladiei**
- **Tratamentul precedent** (enumeraţi în ordine cronologică preparatele utilizate de pacient, eficacitatea lor şi reacţiile adverse)
- **Datele examenului clinic** (enumeraţi modificările depistate după organe şi sisteme, datele paraclinice, de laborator şi instrumentale, recomandările medicilor consultanţi)
- **Analiza tratamentului.**
- **Observaţia zilnică**
- **Concluzia** (propuneţi planul d-voastră de investigaţii şi tratament, argumentând elecţia celor mai eficiente şi inofensive medicamente, dozelor şi regimului de dozare, căilor de administrare şi asocierilor posibile).
- **Selectarea medicamentului P** în baza criteriilor (eficacitate, inofensivitate, accesibilitate şi cost) pentru formularul personal.

Analiza tratamentului.

- **CIPROFLOXACINA** o fluorchinolonă de I generaţie cu un spectru relativ larg, dar cu o influenţă mai importantă asupra florei gram- şi agenţilor atipici ai bronhopneumoniilor (Chlamidia, Legionella, Mycoplasma), localizaţi intracelular, dar cu un efect mai slab (după CMI) asupra florei gram+, inclusiv Str. pneumoniae.
- Asocierea preparatului la cefazolină este recomandată de protocoalele clinice şi o consider argumentată prin faptul că pacienta suferă şi de BPOC, în cazul acutizării căreia se poate asocia infecţia bacteriană, preponderent gram-.
- Concomitent s-a constatat că pacienta la domiciliu recurge la folosirea condiţionerului în caz de temperaturi ridicate ale mediului (constată salturi tensionale), fapt ce ne sugerează că în etiologia infecţiilei respiratorii pot avea un rol şi agenţii atipici.
- Astfel, din punct de vedere al spectrului de acţiune această asociere permite de a acoperi spectrul posibil de agenţi patogeni, în cazul când nu avem determinat agevtul patogen şi sensibilitatea lui.
- Asocierea dintre cefazolină şi ciprofloxacină, din punct de vedere a mecanismului de acţiune şi efectului antibacterian, se poate considera argumentată deoarece cefazolina exercită un efect bactericid asupra m/o în faza de multiplicare, iar ciprofloxacina – efect bactericid asupra m/o în faza de multiplicare şi repaus.
- Calea de administrare este adecvată, deoarece ciprofloxacina asigură o biodisponibilitate înaltă la administrarea internă. Regimul de dozare este adecvat reieşind din T0,5.
- Preparatul penetrează bine în pulmoni (concentraţii de 5-8 ori mai mari ca în ser), inclusiv intracelular datorită Vd mare, unde sunt localizaţi agenţii atipici. Cuplarea cu proteinele este puţin importantă (nu prezintă pericol de interacţiuni la acest nivel).
- Ciprofloxacina se elimină preponderent prin rinichi sub formă neschimbată, ce necesită a monitoriza funcţia renală şi la necesitate a efectua corecţia regimului de dozare (reieşind şi din probabilitatea efectelor adverse, deşi rare, asupra rinichilor – cristalurie, hematurie, nefrită interstiţială).

Analiza tratamentului.

- **AMBROXOL un mucolitic cu influenţă preponderentă asupra vâscozităţii şi adezivităţii sputei prin stimularea activităţii celulelor seroase, celulelor Klarc, lizoozmilor cu eliberarea hidrolazelor ce scindează compuşii proteici, mucopolizaharidele mucusului cu ameliorarea transportului muco-ciliar. În acest caz volumul sputei creşte mai puţin considerabil, dar se ameliorează proprietăţile reologice ale sputei, fapt constatat şi la pacientă când eliminarea sputei a crescut până la 60-80 ml, care se elimina cu mult mai uşor. Acest efect al preparatului s-a manifestat pe deplin în condiţiile clinicii, deoarece efectul manifest stabil se dezvoltă peste 2-3 zile, timp în care pacienta a iniţiat utilizarea ambroxolului în ambulator.**
- **EUFILINA (aminofilina) un bronholitic metilxantinic efectul datorat antagonismului cu receptorii adenozinici şi, parţial şi discutabil, prin blocada neselectivă a fosfodiesterazelor preponderent de tip III şi IV, cu o specificitate mai mare faţă de musculatura nedetă a bronhiilor. În eficacitatea clinică poate fi importantă şi capacitatea de a stimula transportul mucociliar, creşterea lucrului diafragmului cu diminuarea senzaţiei de sufocare şi creşterea toleranţei la efortul fizic, precum şi manifestarea unui efect antiinflamator la nivelul mucoasei bron şice.**

MULŢUMESC PENTRU ATENŢIE