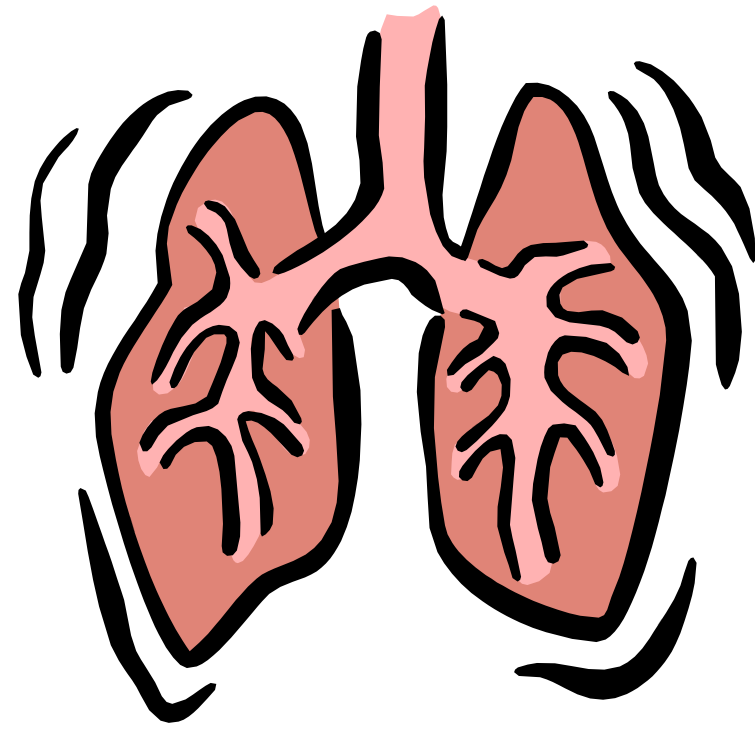
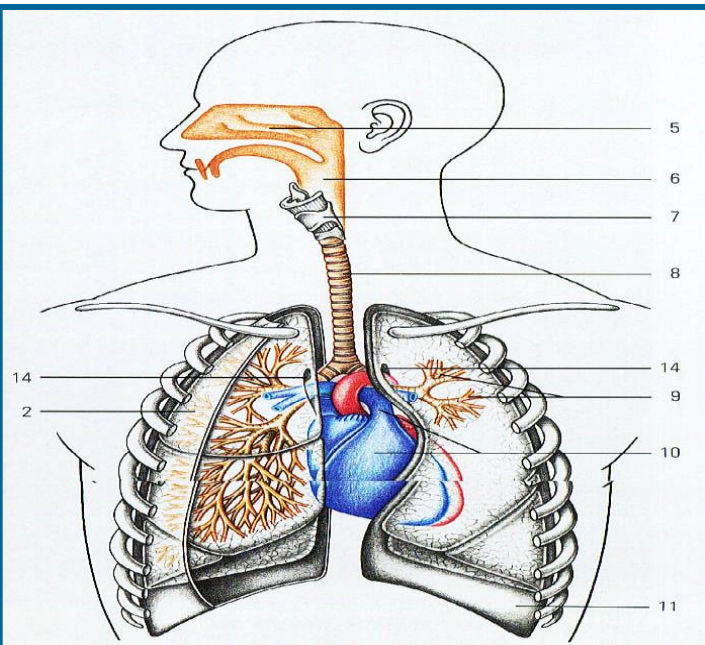


PREPARATELE cu acțiune asupra sistemului respirator



Grupele de preparate



▶ **ANTITUSIVELE**

▶ **EXPECTORANTELE**

▶ **PREPARATELE UTILIZATE ÎN
ASTMUL BRONȘIC**

▶ **MEDICAȚIA EDEMULUI PULMONAR**

▶ **ANALEPTICELE RESPIRATORII**

▶ **PREPARATELE SURFACTANTULUI**

ANTITUSIVELE

I. Cu acțiune centrală

A. Opioidele: codeină, etilmorfină, hidrocodonă, folcodină, levopropoxifen, **dextrometorfan**, noscapină, metadonă

B. Neopioidele: glaucină, **oxeladină**, clofedanol

C. Sedativele: H1-antihistaminicele etc.

II. Cu acțiune periferică

A. Specifice: prenoxdiazină, **butamirat**,

B. Nespecifice: expectorantele, anestezicele locale, umectantele, mucilaginoasele, antisepticele și decongestionantele nazale, bronhodilatatoarele

III. Cu acțiune mixtă: benzonat, benbroperină

IV. Preparate combinate: stroptusină, **bronholitină**, redol, hexapnevmină, codipront, benadril N, tussamag cu codeină etc.

V. Preparate vegetale: bronhicum elixir N, **doctor MOM**, pertusin, nedelix etc.

Antitusivele opioide

- ▶ influențează direct asupra centrului tusei din zona dorsolaterală a bulbului cu inhibarea lui și liniștirea tusei neproductive și implicațiilor psiho-afective ale tusei supărătoare.
- ▶ ↑ vâscozitatea secrețiilor bronșice,
- ▶ ↓ peristaltismul bronhiilor și motilitatea cililor,
- ▶ pot favoriza bronhospasmul.

Codeina:

- ▶ efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) ca cele analgezice (120 mg);
- ▶ efectul ↑ proporțional cu doza (până la 60 mg);
- ▶ acțiunea se dezvoltă peste 2 ore, durează 4-6 ore

Dextrometorfanul:

- ▶ are un efect antitusiv de durată medie (3-6 ore);
- ▶ este lipsit de acțiune analgezică;
- ▶ nu deprimă respirația și motilitatea cililor respiratorii;
- ▶ nu prezintă risc de dependență medicamentoasă.

Antitusivele opioide

Indicațiile – sunt indicate în tusea:

- ▶ uscată, iritantă;
- ▶ în cancer inoperabil;
- ▶ în fracturi de coastă;
- ▶ în pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar;
- ▶ în anevrisme de aortă;
- ▶ convulsivă.

Contraindicațiile și precauțiile. Utilizate ca antitusive, mai frecvent impun prudență în:

- ▶ astm bronșic, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie;
- ▶ insuficiență hepatică,
- ▶ copii sub 5 ani.

Antitusivele opioide

- ▶ **Reacțiile adverse** - în cazul folosirii ca antitusive mai frecvent pot fi responsabile de:
- ▶ **greață, constipație, creșterea presiunii intrabiliare;**
- ▶ **convulsii la copii.**
- ▶ **la doze mari, pot fi similare, cu cele ale analgezicelor opioide;**

Antitusivele neopioide centrale

Farmacodinamia

- ▶ o parte din acestea manifestă un efect similar codeinei;
- ▶ pot manifesta un efect anestezic local și bronhodilatator;
- ▶ principalele avantaje constau în absența pericolului de dependență medicamentoasă;
- ▶ efectul antitusiv este de durată moderată (circa 4 ore);
- ▶ se utilizează practic după aceleași indicații ca și antitusivele opioide;
- ▶ riscul reacțiilor adverse, caracteristice antitusivelor opioide este cu mult mai mic.

ANTITUSIVELE PERIFERICE SPECIFICE

Prenoxdiazină (libexina)

- ▶ Efect anestezic local, antitusiv, spasmolitic

Indicațiile: tusea în:

- ▶ infecții acute virale respiratorii;
- ▶ bronșite acute și cronice;
- ▶ bronhopneumonii;
- ▶ astm bronșic;
- ▶ emfizem pulmonar;
- ▶ înainte de bronhoscopie.

Butamirat (sinecod)

- ▶ Efect antitusiv, expectorant, bronholitic și antiinflamator moderat

Indicațiile:

- ▶ Tusea puternică de orice origine, inclusiv perioada pre- și postoperatorie;
- ▶ tusea convulsivă

ANTITUSIVELE MIXTE

Benproperină (pectipront)

- ▶ Efect antitusiv (mixt), bronhodilatator

Indicațiile:

- ▶ Tusea neproductivă;
- ▶ tusea în bronșita acută și cronică;
- ▶ tusea în gripă;
- ▶ tusea în maladiile căilor respiratorii (infecțioase, inflamatorii).

EXPECTORANTELE

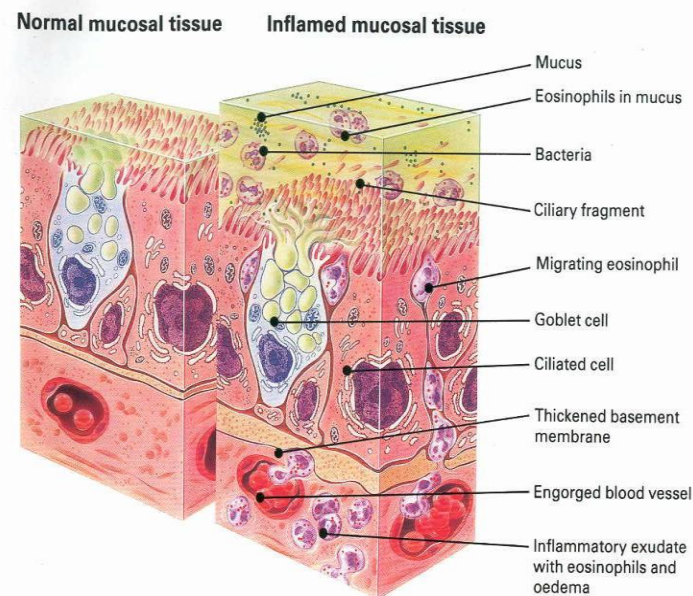
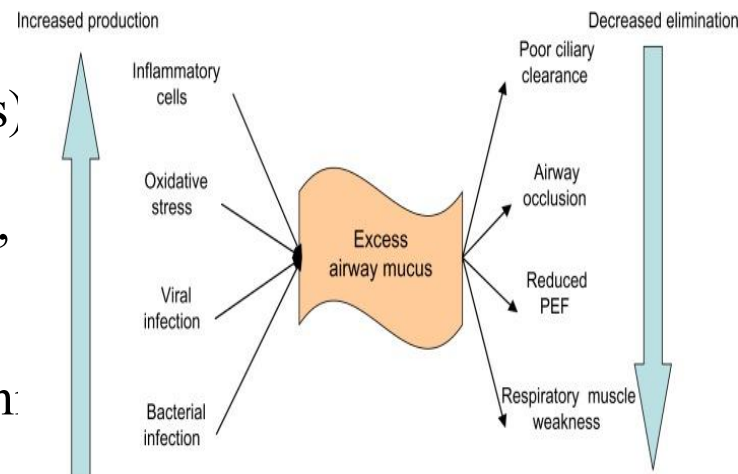
A. Secretostimulatoare:

1. Cu acțiune reflexă:

- ▶ **infuzia sau extractul** de linte lanceolată (termopsis), tămăioară, nalbă mare, ipecă, lemn dulce, primula,
- ▶ licorina clorhidrat, mucaltina, substanțele zaharoase, sucul de licviriță;

2. Cu acțiune directă sau mixtă:

- ▶ **iodurile:** iodura de potasiu și sodiu; sărurile de amoniu (clorura, acetatul și carbonatul de amoniu);
- ▶ **sărurile de natriu** (benzoatul de sodiu, hidrocarbonatul de natriu);
- ▶ **uleiuri volatile** (de anason, eucalipt etc.),
- ▶ **produsele vegetale** (ceai pectoral, specii pectorale etc. sub formă de infuzii);
- ▶ **derivații de guaiacol** (guaifenezina, gaiacol sulfonat de potasiu etc.);
- ▶ **diverse** (pertusina, terpinhidrat etc).



EXPECTORANTELE

▶ Secretolitice:

▶ Prin mecanism:

▶ **biochimic:** enzimele proteolitice (dezoxiribonucleaza, tripsina, streptokinaza etc.)

▶ **chimic:** derivații tiolici (acetilcisteina, carbocisteina, erdoosteina) și ambroxol, bromhexina;

▶ După efectul clinic expectorantele pot fi subdivizate în:

▶ **preparate ce cresc preponderent volumul sputei**, îndeosebi conținutul hidric (fluidifiante) – secretostimulantele cu acțiune reflexă și directă sau mixtă;

▶ **ce micșorează preponderent vâscozitatea sputei:** enzimele proteolitice și derivații tiolici;

▶ **ce reduc preponderent adeziunea sputei:** bromhexina, ambroxolul.

Expectorantele cu acțiune reflexă

- ▶ **conțin alcaloizi și glicozide saponinice → ce irită mucoasele;**
- ▶ **în doze terapeutice irită mucoasa gastrică și/sau cavității bucale (produsele zaharoase, sucul de licviriță), → reflector activează slab centrul vomei ce ↑ secreția glandelor salivare, gastrice și bronșice (seroase);**
- ▶ **dezvoltă un reflex care ↑ tonusul vagusului, → ↑ secreția bronșică, preponderent componentul lichid, și are loc transudarea plasmei;**
- ▶ **↑ secreția bronșică, peristaltismul bronșic și motilitatea cililor → eliminarea secrețiilor, care devin mai lichide, abundente.**

Expectorantele cu acțiune reflexă

se indică în:

- ▶ bronșite acute
- ▶ bronhopneumonii;
- ▶ bronșiectazii, astm bronșic

Contraindicațiile.

- ▶ formele deschise de tuberculoză;
- ▶ abces, cancer pulmonar și alte maladii cu risc de hemoragii;
- ▶ maladii organice ale SNC, cordului, vaselor;
- ▶ ulcer gastric și duodenal (licorina, preparatele de linte lanceolată, ipeca);
- ▶ graviditate;
- ▶ alergii la plantele respective.

Expectorantele cu acțiune directă sau mixtă

Farmacodinamia

- ▶ **la administrarea internă, prin iritarea mucoasei gastrice, se stimulează reflector secreția traheo-bronșică;**
- ▶ **componentii activi (ionii, eterii, aldehidele, alcaloizii, acizii, bazele, cetonele, terpenele etc.) se absorb, apoi se elimină prin secretul glandelor bronșice, cresc volumul lui, în primul rând a apei, fluidificând și sporind eliminarea secrețiilor;**
- ▶ **preparatele din plante conțin cantități importante de polizaharide sub formă neschimbată, urmând apoi să fie eliminate parțial prin glandele bronșice cu creșterea neînsemnată a secretului lichid;**
- ▶ **exercită de asemenea acțiune emolientă, mucilaginoasă, antiseptică și antiinflamatoare;**
- ▶ **iodurile au un efect fluidificant mai important. sunt eficiente la administrare perorală și locală.**

EXPECTORANTELE CU ACȚIUNE DIRECTĂ SAU MIXTĂ

indicate în:

- ▶ bronșite cronice, bronșite astmatice;
- ▶ bronșite acute și cronice;
- ▶ astm bronșic;
- ▶ traheite;
- ▶ abces pulmonar;
- ▶ bronșiectazii.

Contraindicațiile.

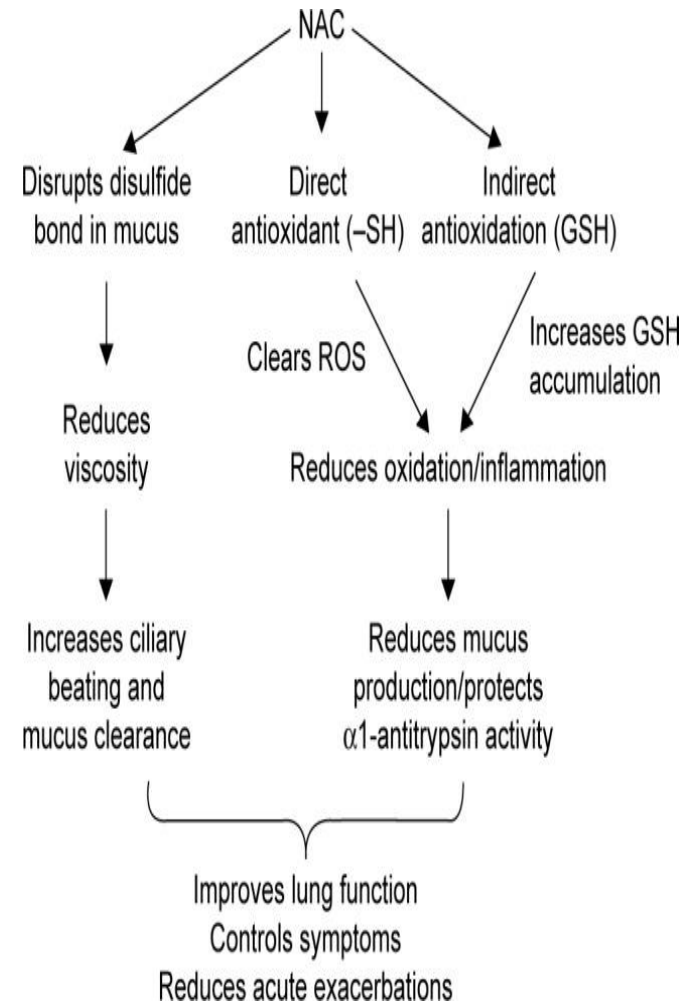
- ▶ procese inflamatorii acute ale căilor respiratorii superioare și plămânilor;
- ▶ tuberculoză;
- ▶ maladii renale cu insuficiență renală
- ▶ boala ulceroasă.

Secretoliticele

Acetilcisteina, carbocisteina

Mecanismul de acțiune

- ▶ grupele tiolice, desfac punțile disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos, formând noi legături S-S între remediu medicamentos și fragmentele de mucoproteină → ↓ vâscozitatea expectorației și se ↓ proporțiile fragmentelor structurale ale mucusului.

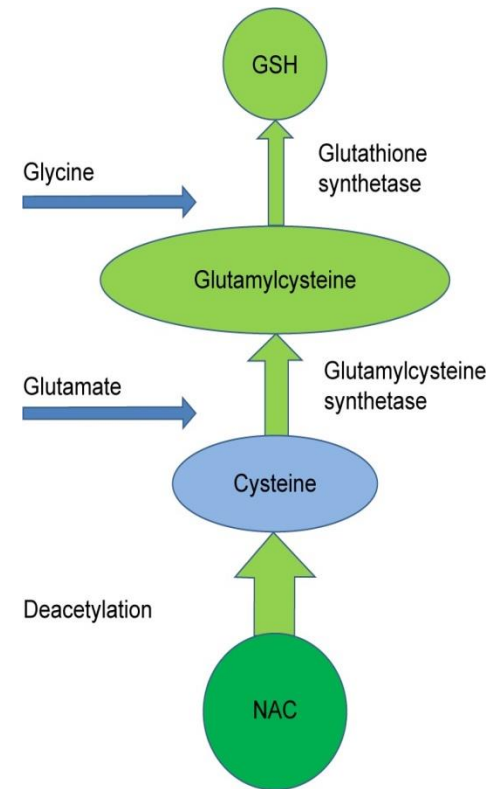


Secretoliticele

Acetilcisteina, carbocisteina

Efectele

- ▶ **Efect mucolitic:** stimulează secreția celulelor mucozice, ce contribuie la liza fibrinei;
- ▶ **Efect antioxidant:**
 - ↑ sinteza glutationului cu efect detoxicant, îndeosebi în intoxicația cu paracetamol;
 - protejează de acțiunea unor factori agresivi (radicalii liberi, metaboliții reactivi ai oxigenului) responsabili de dezvoltarea inflamației acute și cronice în pulmonii;
- ▶ **Efect antiinflamator**
- ▶ diminuează parțial toleranța la nitrați.



Secretoliticele

Acetilcisteina, carbocisteina

Indicațiile

- ▶ astm bronșic;
- ▶ infecții bronhopulmonare;
- ▶ bronșite, traheite, bronșiolite ;
- ▶ bronhopneumopatii cronice obstructive;
- ▶ efectuarea bronhoscopiei;
- ▶ bronșectazii;
- ▶ atelectază pulmonară, cauzată de obstrucție;
- ▶ mucoviscidoză.

Contraindicațiile

- ▶ ulcer gastroduodenal în acutizare;
- ▶ graviditatea;
- ▶ sensibilitate la preparat;
- ▶ hemoptizie.

Reacțiile adverse:

- ▶ greață, vomă, diaree (rar);
- ▶ hemoragii nazale;
- ▶ zgomot în urechi;
- ▶ urticarie;
- ▶ la inhalare - iritarea căilor respiratorii, tuse, bronhospasm, stomatită;
- ▶ dureri retrosternale. (mesna).

Bromhexina, ambroxol

Mecanismul de acțiune

- ▶ Bromhexina se transformă în ambroxol,
- ▶ stimulează activitatea celulelor seroase cu ↑ componentului seros al mucusului.
- ▶ ↑ activitatea celulelor Klarc, inclusiv lizozomilor, se elimină hidrolazele ce scindează componenții proteici, mucopolizaharidele mucusului, cu ↓ vâscozității și adeziunii sputei.
- ▶ activarea cililor și transportului mucociliar.

Efectele:

- ▶ ↑ formarea surfactantului endogen care asigură:
 - stabilitatea celulelor alveolare în timpul respirației (acțiune tensioactivă);
 - reglarea proprietăților reologice ale secretului bronșic;
 - ameliorarea transportului și eliminării sputei;
- ▶ posedă de asemenea o acțiune antitusivă slabă.

Bromhexina, ambroxol

Indicațiile

- ▶ traheite acute și cronice;
- ▶ bronșite acute și cronice;
- ▶ bronșiectazii;
- ▶ pneumoconioze;
- ▶ perioada pre- și postoperatorie;
- ▶ astm bronșic;
- ▶ mucoviscidoză;
- ▶ bronhoscopie;
- ▶ tuberculoză.

Contraindicațiile

- ▶ I trimestru al gravidității;
- ▶ lactație;
- ▶ sensibilitate la preparat.

Reacțiile adevrse:

- ▶ se suportă în general bine;
- ▶ greață, vomă, acutizarea ulcerului;
- ▶ creșterea nivelului transaminazelor;
- ▶ reacții alergice cutanate;
- ▶ edem angioneurotic;
- ▶ bronhospasm la inhalare la astmatici;
- ▶ uneori uscăciune în gură și rinofaringe.

Preparatele utilizate în astmul bronșic

I. Bronhodilatatoarele

- ▶ **Alfa-beta-AM:** epinefrina, efedrina;
- ▶ **Beta-AM:**
- ▶ **Beta1și beta-2-AM:** izoprenalina, orciprenalina;
- ▶ **Beta-2-AM:** salbutamol, fenoterol, terbutalina, salmeterol, clenbuterol, formoterol, indacaterol, vilanterol, olodaterol
- ▶ **M-CB:**
- ▶ **Neselective:** atropina, metociniu, platifilina;
- ▶ **Selective:** ipratropiu, oxitropiu, tiotropiu, aclidiniu, umeclidiniu.glicopironiu
- ▶ **Metilxantinele:** teofilina, aminofilina, dipropfilina

Preparatele utilizate în astmul bronșic

- ▶ **II. Preparate cu acțiune antiinflamatoare, antialergică și bronhodilatatoare:**
- ▶ **Glucocorticoizii:**
- ▶ **Sistemici:** hidrocortizon, prednisolon, metilprednisolon, dexametazona;
- ▶ **Inhalatori:** beclometazona, budesonid, fluticazona, flunisolid;
- ▶ **Inhibitorii degranulării mastocitelor:** cromoglicat disodic, nedocromil, ketotifen;
- ▶ **Antileucotrienele:**
- ▶ **Inhibitorii 5-lipooxigenazei** (sintezei): zileuton;
- ▶ **Blocantele receptorilor:** zafirlucast, montelukast

Preparatele utilizate în astmul bronșic

III. Preparate combinate

Beta-2-AM + M -CB:

- ▶ ipratropiu+fenoterol (berodual);
- ▶ formoterol+aclidiniu;
- ▶ vilanterol+umeclidiniu,
- ▶ indacaterol+glicopironiu;
- ▶ Ipratropiu+salbutamol,

Beta-2-AM+GC:

- ▶ salmeterol+fluticazonă, vilanterol+fluticazona;
- salmeterol+budesonid; formoterol+budesonid,
- formoterol+beclometazonă,

Beta-2-AM+GC+M-CB:

- vilanterol+fluticazonă+umeclidiniu
- ▶ Tiotropiu+salmeterol+fluticazonă

Bronhodilatatoarele

Beta-2-AM

- ▶ **De durată scurtă (0,2-2 ore):**
 - ▶ **Epinefrină, izoprenalină**
- ▶ **De durată medie (4-6 ore):**
 - salbutamol, fenoterol, terbutalină;
- ▶ **De durată lungă (12 ore):**
 - Salmeterol, formoterol, clenbuterol;
- ▶ **De durată ultralungă (24 ore):**
 - Indacaterol, Vilanterol, Olodaterol,

Beta-2-AM în astmul bronșic

Efectele farmacodinamice

prin β_2 – adrenergică:

- ▶ bronhodilatație;
- ▶ vasodilatație;
- ▶ relaxarea miometrului;
- ▶ stimularea musculaturii striate;
- ▶ inhibarea eliberării histaminei prin reacția Ag + Ac.

prin β_1 – adrenergică:

- ▶ - stimularea cardiacă.

prin β - adrenergică:

- ▶ stimularea psihomotorie.

prin α -adrenergică:

- ▶ vasoconstricție;
- ▶ bronhoconstricție slabă.

Beta-2-AM în astmul bronșic

- ▶ dilată bronhiile, îndeosebi cele de calibru mic;
- ▶ ↓ sau înlătură bronhospasmul provocat de histamină, acetilcolină, alergeni, efort;
- ▶ ↑ secreția ionilor de clor și apei în secretul bronșic;
- ▶ ameliorează clearance-ul mucociliar;
- ▶ ↓ eliberarea de histamină și alte substanțe proinflamatorii din mastocite, produsă de reacția Ag + Ac;
- ▶ ↓ rezistențele pulmonare;
- ▶ ameliorează probele spirometrice și funcția ventilatorie a plămânilor;
- ▶ ↓ presiunea bioxidului de carbon în sângele arterial;
- ▶ provoacă vasoconstricție alfa-adrenergică cu decongestionarea mucoasei ce contribuie la dezobstruarea bronhiilor.

Beta-2-AM în astmul bronșic

Indicațiile

Preparatele inhalatoare:

- ▶jugularea acceselor de astm bronșic ușoare sau de gravitate medie;
- ▶profilaxia acceselor de astm bronșic
- ▶tratamentul de fond;
- ▶testarea inițială a eficacității β 2-AM.

Preparate pentru administrarea internă:

- ▶tratamentul de fond al astmului bronșic;
- ▶profilaxia crizelor;
- ▶la ineficacitatea β -AM inhalatorii.

Parenteral (s/c; i/m; i/v)

- ▶jugularea crizelor grave;
- ▶status astmatic.

Beta-2-AM în astmul bronșic

Reacțiile adverse

- ▶ Tahicardie și aritmii
- ▶ Ischemia miocardului (și chiar infarct miocardic)
- ▶ Agitație, neliniște, anxietate
- ▶ Cefalee, amețeli
- ▶ Tremorul fin al degetelor mânilor
- ▶ Toleranță
- ▶ Micșorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial
- ▶ Greață, vomă, constipație
- ▶ distrucția epiteliului ciliat
- ▶ Crește cantitatea de acizi grași și secreția insulinei

PREPARATELE UTILIZATE ÎN ASTMUL BRONȘIC

M-colinoblocantele selective

- ▶ De durată scurtă (4–6 ore):
 - Ipratropiu, oxitropiu
- ▶ De durată lungă (12 ore):
 - Aclidiniu
- ▶ De durată ultralungă (24 ore):
 - tiotropiu, glicopironiu, umeclidiniu

M-colinoblocantele în astm

- ▶ dilată bronhiile cu diametru mare și mediu;
- ▶ inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite;
- ▶ la utilizarea îndelungată preîntâmpină hipertrofia musculaturii netede a bronhiilor și hiperplazia glandelor mucoasei bronșice;
- ▶ efect bronholic la bolnavii cu maladii cronice obstructive în timpul acutizării;
- ▶ pot potența efectul β -adrenomimeticelor;
- ▶ pot ↓ secreția bronșică (îndeosebi atropina), cu ↑ vâscozității și ↓ activității cililor și transportului mucociliar.

M-colinoblocantele în astm

Indicațiile

- ▶ Bronhopneumopatia obstructivă cronică;
- ▶ astm bronșic, forma ușoară sau medie, îndeosebi în asociație cu maladii cardiovasculare;
- ▶ profilaxia bronhospasmului în intervențiile chirurgicale;
- ▶ pregătirea căilor respiratorii înainte de administrarea antibioticelor, mucoliticelor, glucocorticoizilor;
- ▶ bolnavii ce nu răspund la β 2-AM sau ele sunt contraindicate;
- ▶ bronhospasm la efort fizic, la inhalarea aerului rece, gazelor, prafului etc.

Glucocorticoizii în astm

Efectele:

- ▶ efectul antiinflamator;
- ▶ efectul antialergic față de reacțiile de tip imediat și întârziat;
- ▶ favorizarea bronhodilatației β 2-adrenergice;
- ▶ ameliorarea transportului mucociliar.

GC i/v se indică în:

crize grave sau statusul astmatic;

GC intern se nindică în:

astmul bronșic refractar la bronhodilatatoare, glucocorticoizii în aerosol, cromoglicatul disodic;

GC inhalatori se indică în:

tratamentul de fond și profilaxia crizelor;

Glucocorticoizii în astm

Reacțiile adverse ale GC inhalatori:

- ▶ **candidoză orofaringiană**, care este, de regulă, minoră (5-20%) și poate fi evitată prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului înainte de mese. La nevoie se fac gargarisme cu nistatină;
- ▶ **răgușeală trecătoare**, trebuie luată în considerație la pacienții cu profesiile respective (profesori, cântăreți, etc.);
- ▶ **alergia pielii, pleoapelor, nasului**, care se poate preîntâmpina prin spălarea după inhalații;
- ▶ la utilizarea îndelungată se **pot acutiza gastritele**. pot fi senzații de usturime,
- ▶ **iritarea mucoasei cavității bucale, faringelui**;
- ▶ uneori se poate **constata bronhospasm paradoxal**;
- ▶ **inhibiția cortico-suprarenalelor** la doze majore (peste 2mg/zi).

Metilxantinele în astm bronșic

- ▶ **Preparate obișnuite:** teofilina, aminofilina, diprofilina
- ▶ **Preparate retard:**

Pentru 12 ore

- ▶ teo-dur, teotard, retafilin, durofilin, unilair, teograd, teopec, teobilong
theo SR spofilin retard

Pentru 24 ore

- ▶ teo-24, teodur-24, unifil, eufilong, dilatran

Mecanismele de acțiune:

- ▶ Inhibă neselectiv PFE (îndeosebi III și IV);
- ▶ Blocarea receptorilor adenozinici (A1 și A2);
- ▶ Inhibarea fosfoinositid-3-kinazei;
- ▶ Blocarea influxului Ca în musculatura netedă;
- ▶ Activarea histon deacetilazelor (enzime implicate în reglarea expresiei genelor)

Farmacodinamia metilxantinelor

- ▶ bronhodilatație directă musculotropă
- ▶ ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari
- ▶ stimularea clearanceului mucociliar;
- ▶ ↑ contractilității diafragmului cu atenuarea senzației de oboseală la respirație
- ▶ atenuarea senzației de dispnee și ↑ toleranței la efortul fizic
- ▶ efect antiinflamator la nivelul mucoasei bronșice
- ▶ ameliorarea circulației și ↑ capacității de efort

Alte efecte ale metilxantinelor.

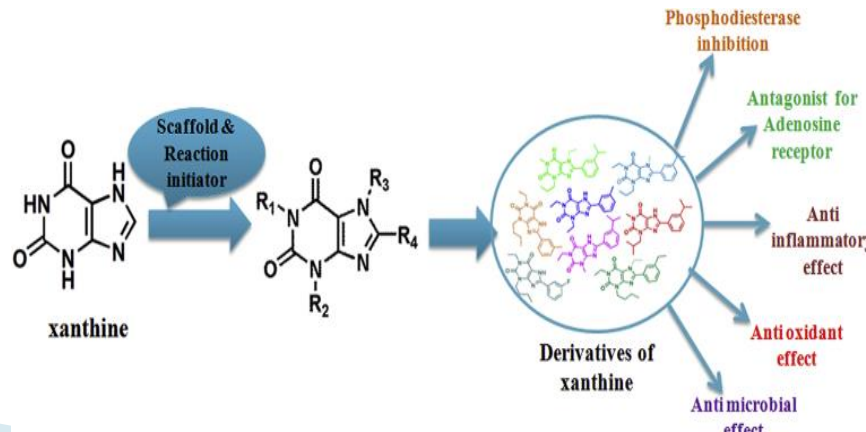
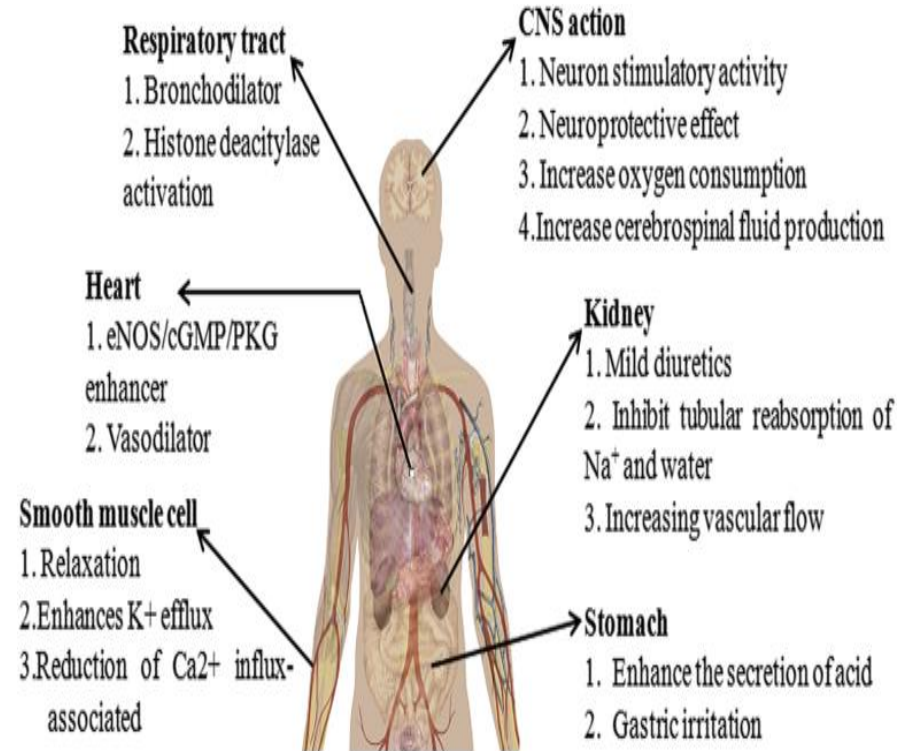
Efecte hemodinamice:

- ▶ ↑ contractilității miocardului;
- ▶ ↓ presarcinii și presiunii de umplere;
- ▶ efect cronotrop pozitiv;
- ▶ vasodilatație periferică;
- ▶ ↓ vâscozitatea sângelui..

SNC – efect psihostimulator

Tubul digestiv – stimulează secreția sucului gastric și enzimelor digestive;

Rinichii – efect diuretic slab prin creșterea filtrației și micșorarea reabsorbției Na+.



Indicațiile metilxantinelor

În astmul bronșic:

- ▶ **preparatele pentru administrare orală** – profilaxia sau tratamentul de durată a crizelor, ce nu pot fi controlate prin β -AM, glucocorticoizi, cromoglicat disodic;
- ▶ **preparatele pentru administrare intravenoasă:**
- ▶ **crizele astmatice grave ce nu cedează la adrenomimetice și glucocorticoizi i/v;**
- ▶ **starea de rău astmatic, ce nu cedează la adrenomimetice și glucocorticoizi i/v.**

Alte indicații:

- ▶ **ca stimulator al respirației (de tip Cein-Stokes);**
- ▶ **apnoe la nou-născuții prematuri;**
- ▶ **edem pulmonar acut;**
- ▶ **migrenă;**
- ▶ **tratamentul complex al dereglărilor circulației cerebrale;**
- ▶ **tratamentul complex al insuficienței cardiace, edemelor de origine cardiacă și renală.**

Metilxantinele

Contraindicațiile:

- ▶ sensibilitate la metilxantine;
- ▶ tahicardie, tahicardie paroxistică;
- ▶ extrasistolie ventriculară frecventă;
- ▶ hipotensiune arterială marcată;
- ▶ infarct acut de miocard;
- ▶ epilepsie;
- ▶ boala ulceroasă.

Precauțiile

- ▶ hipo- sau hipertensiune arterială;
- ▶ afecțiuni cardiace;
- ▶ afecțiuni hepatice;
- ▶ hipertiroidism;
- ▶ la vârstnici;
- ▶ la copii mici.

Reacțiile adverse ale metilxantinelor

La concentrații serice de 15-20 $\mu\text{g/ml}$:

- ▶ anorexie, greață, vomă, gastralgii (datorită acțiunii iritante și centrale);
- ▶ senzații de palpitații;
- ▶ tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn.

La concentrații 20-35 $\mu\text{g/ml}$

- ▶ tahicardie marcată, tahiaritmii;
- ▶ hiperventilație;
- ▶ gastralgii, activarea ulcerului;
- ▶ insomnie, neliniște, cefalee, excitație;
- ▶ greață, vomă;
- ▶ accese de convulsii.

La concentrații peste 35 $\mu\text{g/ml}$

- ▶ simptome de hipoxie a creierului;
- ▶ inhibiție;
- ▶ convulsii;
- ▶ aritmii cardiace;
- ▶ insuficiență cardio-pulmonară;
- ▶ hiperglicemie.

INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Mecanismul de acțiune.

- ▶ Inhibă fosfodiesteraza cu cumulara de AMPc → la ↓ influxului ionilor de Ca în celulă sau stimularea efluxului lor din celulă sau depozitarea în depouri intracelulare, cu reducerea activității funcționale a celulelor-țintă. → la ↓ eliberării histaminei și leucotrienelor din mastocite și celulele participante la inflamație;
- ▶ pot influența reactivitatea bronșică, indiferent de acțiunea asupra mastocitelor, manifestată prin preîntâmpinarea bronhospasmului indus de diferiți factori chimici, efort fizic etc;
- ▶ pot inhiba unele efecte ale factorului de agregare plachetară (FAP) → care poate contribui la acumularea eozinofilelor în plămâni și provoca bronhospasm;
- ▶ pot ↓ permeabilitatea vaselor mucoasei și ↓ accesul alergenului și stimulilor nespecifici către musculatura netedă și terminațiunile nervoase

INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR

Indicațiile

- ▶ astmul extrinsec sau alergic (atopic), îndeosebi la copii și pacienții de vârstă tânără;
- ▶ bronșita cronică obstructivă;
- ▶ astmul bronșic la efort fizic;
- ▶ rinita alergică;
- ▶ conjunctivita și keratita alergică;
- ▶ alergia alimentară;
- ▶ mastocitoza sistemică și tulburări gastro-intestinale.

Contraindicațiile:

status astmatic;
hipersensibilitate la preparat;
precauțiile
timpul gravidității și lactației;
la copii până la 5 ani (forma inhalatorie);
respectarea strictă a regimului de dozare.

INHIBITOARELE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR – reacțiile adverse

Cromoglicat disodic:

- ▶ simptome de iritare a căilor respiratorii cu tuse, bronhospasm (se înlătură prin beta-adrenomimetice);
- ▶ greață, gust neplăcut;
- ▶ artralгии;
- ▶ reacții alergice (urticarie, rar reacții anafilactice sau anafilactoide);
- ▶ infiltrație pulmonară cu eozinofile;
- ▶ dizurie.

Ketotifen:

- ▶ mai frecvent la începutul tratamentului, prezintă; sedare, somnolență; xerostomie; greață, anorexie, epigastralгии, constipație;
- ▶ rareori amețeli;
- ▶ ocazional – creștere în greutate.

Nedocromil:

- ▶ cefalee, greață, gust amar, discomfort abdominal, care sunt minore și tranzitorii.

ANTILEUCOTRIENELE CA BRONHODILATATOARE.

Farmacodinamia

- ▶ blochează bronhoconstricția atât în faza imediată, cât și tardivă;
- ▶ inhibă bronhospasmul indus de efort, aerul rece și salicilați, precum și întrerup mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronșic cu reducerea infiltratului eozinofilic și neutrofilic;
- ▶ influențează migrarea eozinofilelor cu ↓ acestora în sângele periferic;
- ▶ ↓ efectele inflamației la nivelul mușchilor netezi bronșici cu ↓ hipertrofiei lor;
- ▶ ↓ hipertrofia glandulară cu ↓ secreției de mucus și a obstrucției bronșice.

ANTILEUCOTRIENELE CA BRONHODILATATOARE.

Indicațiile.

- ▶ **tratamentul astmului cronic la adulți și la copii peste 6 ani:**
 - 1) **terapie de I linie în astm persistent cu următoarele condiții:**
 - **pacienți cu astm ușor sau moderat, ce nu au răspuns la cromoglicat disodic, nedocromil sau corticoizi inhalatori;**
 - **pacienți cu astm moderat sau sever ce prezintă efecte secundare la doze mari de corticosteroizi inhalatori;**
 - **pacienți ce nu cooperează la tratament inhalator;**
 - **pacienți ce la doze mari de corticoizi inhalatori nu sunt suficient controlați și/sau nu tolerează preparate de teofilină sau bronhodilatatoare cu acțiune lungă;**
 - 2) **astmul indus de acidul acetilsalicilic și cel de efort dacă nu este răspuns la cromoglicat și beta-adrenomimetice.**

Stimulantele bulbare (analepticele respiratorii)

remedii ce reflector sau direct stimulează centrul respirator și cardiovascular

CLASIFICAREA

Cu acțiune predominant centrală

- Cafeină benzoat sodică
- Pentetrazol
- Bemegrid
- Etimizol
- Camfor
- Sulfocamfocaină

Cu acțiune periferică

- Cititon
- Lobelină

Cu acțiune mixtă

- Niketamidă
- Carbogen



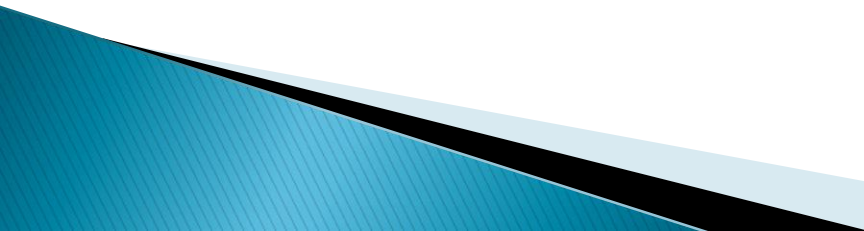
Analepticele respiratorii

- ▶ Excita SNC la nivel subcortical si bulbar
- ▶ Indice terapeutic mic
- ▶ Durata mica de acțiune (2–3 ore)

Indicațiile

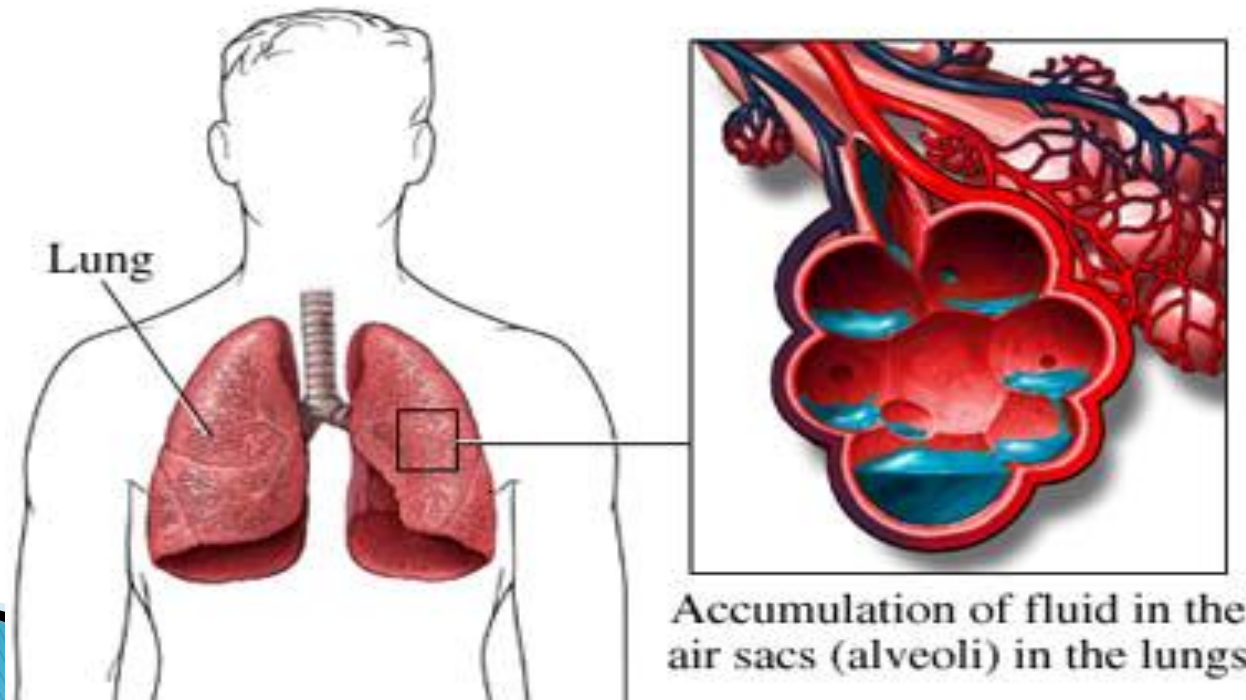
- ▶ Asfixia nou- născutului;
- ▶ Bronșite cronice obstructive;
- ▶ După anestezia generală (grabesc trezirea și stimulează respirația);
- ▶ Intoxicații ușoare cu barbiturice și opioide.

Etimizol

1. Excită centrul respirator, ↑ frecvența și amplituda respirației.
 2. ↓ tonusul musculaturii netede
 3. ↑ secreția corticoliberinei și corticotropinei cu eliberarea GC → efect antiinflamator și antialergic.
 4. Efect bronhodilatator și imunomodulator.
 5. ↑ sinteza surfactantului
 6. Acțiune nootropă
 7. ↑ moderat tonusul miocardului
 8. coronarodilatație
 9. Efect antiagregant
- 

Medicatia edemului pulmonar

- ▶ *edemul pulmonar* este un sindrom dispneizant acut determinat de extravazarea de lichid in spatiul interstitial si alveolar pulmonar.



Medicatia edemului pulmonar

Preparate ANTISPUMOASE

- ▶ vapori de alcool etilic 30–40% prin mască la pacienții în comă sau 70–90% prin cateter la bolnavii cu cunoștință;
- ▶ antifomsilanul – soluție alcoolică 10% câte 0,6–1 ml în inhalații.

COMBATEREA DISPNEEI

Analgezice opioide:

- ▶ Morfină, fentanil, talamonal, trimeperidină

Inlaturarea aritmiilor

- ▶ **Antiaritmice: lidocaina, procainamidă, verapamil**

Inlaturarea bronhospasmului

(bronhodilatatoare) - Aminofilina 2,4%-10 ml i/v

Combaterea hipoxiei si dereglarilor acido-bazice

-Inhalatie de O₂

-Oxiburat de Na

-Bicarbonat de Na

Ameliorarea lucrului cordului

Glicozide cardiace: strofantină (0,05%) corglicon (0,06%), digoxina

MICȘORAREA PERMEABILITĂȚII ALVEOLO-CAPILARE

**H1-antihistaminice – difenhidramină, quifenadina;
glucocorticoizi – hidrocortizon, prednisolon, dexametazona**

DESHIDRATAREA PULMONARĂ ȘI MICȘORAREA VOLUMULUI SÂNGELUI CIRCULANT

Furosemid acid etacrinic.

MICȘORAREA PRESIUNII ARTERIALE ÎN HIPER- SAU NORMOTENSIUNE

**ganglioblocante – trepiriu iodid; azametoniu bromid; hexametoniu;
 α -adrenoblocante – fentolamină, proroxan;
nitroprusiat de sodiu;**

În hipotensiune

- 1) Alfa-AM: fenilefrină; norepinefrină dopamină;**
- 2) substinenții plasmtici – dextran 40, 70; hidroxietilamidon.**

Preparatele surfactantului pulmonar

Surfactantul pulmonar:

- complex lipoproteic care acoperă suprafața epiteliului alveolar și este situat la interfața aer – glicocalex.
- este sintetizat de alveolocite de tip II (AII), depozitate în corpuri lamelare și secretat în spațiul alveolar.
- cea mai importantă proprietate - capacitatea sa de a reduce tensiunea superficială la limita fazelor aier/lichid și de a preveni atelectazia alveolelor în timpul expirației, asigurând astfel mecanica respirației.
- aceste proprietăți sunt asigurate în principal de fosfolipide, dintre care principalele sunt fosfatidilcolinele, îndeosebi dipalmitilfosfatidilcolina.

Surfactantul izolat din lichidul de lavaj bronhoalveolar al animalelor conține:

- **Lipide (90%)**, inclusiv: 10-20% lipide neutre și colesterol, 80-90% fosfolipide (FL). FL: 70-75% fosfatidilcolina (FC) (60-65% este dipalmitoilfosfatidilcolină (DPFC)); 10% este fosfatidilglicerol (FG); cantități mici de fosfatidiletanolamină, fosfatidilserină, fosfoinozotide și sfingomielină.
- **10% proteine.** - jumătate constituie patru grupe de proteine asociate surfactantului (PAS): PAS A, PAS B, PAS C și PAS D.
- PAS B și PAS C – proteine hidrofobe mici;
- PAS A și PAS D - proteine hidrofile mari

Preparatele surfactantului:

I. Naturale:

A. Nemodificate:

- ✓ alveofact;
- ✓ surfactant-BL;
- ✓ salfarctant (infasurf)

B. Modificate:

- Surfactant TA (Surfacten);
- Beractant (Survanta);
- Poractant alfa (Curosurf) ;
- Surfactant HL10

C. Umane:

- surfactant-HL;
- fluid amniotic.

II. Sintetice:

- ❖ pumactant (ALEC);
- ❖ colfosceril (exosurf);
- ❖ Lucinactant
(Sinapultide, Surfaxin);
- ❖ Lusupultide
(Venticute).

Indicațiile preparatelor surfactantului

Deficiența și/sau modificările calitative ale surfactantului au fost descrise în:

- ❖ **sindromul de detresă respiratorie neonatal,**
- ❖ **sindromul de leziuni pulmonare acute,**
- ❖ **sindromul de detresă respiratorie acută la adulți,**
- ❖ **pneumonia,**
- ❖ **atelectazie,**
- ❖ **fibroza cistică a pancreasului,**
- ❖ **alveolită fibroasă idiopatică,**
- ❖ **leziuni ale plămânilor prin radiații,**
- ❖ **astm bronșic,**
- ❖ **bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC),**
- ❖ **sarcoidoză, tuberculoză etc.**

Surfactantul și SARS-CoV-2

- Infecția virală și distrugerea celulelor alveolare atrag celulele imune cu o reacție inflamatorie exudativă alveolară excesivă și interstițială.
- Furtuna de citokine și chemokine determină distrugerea țesutului pulmonar cu dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută severă (SDRA).
- SARS-CoV-2 intră în celule prin receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), extrem de exprimat pe suprafața apicală a epiteliiilor căilor respiratorii, îndeosebi celulele alveolare de tip II cu distrugerea lor.
- Deteriorarea celulelor alveolare de tip II reduce drastic producția de surfactant pulmonar și secreția în spațiul alveolar, urmată de atelectazie datorată disfuncției surfactantului pulmonar care reduce în continuare complianța pulmonară ⇒ o oxigenare redusă a sângelui, pneumonie, fibroză pulmonară, edem, diminuarea regenerării ⇒ la insuficiență respiratorie.
- SARS-CoV-2 induce distrugerea celulelor alveolare de tip II și produce o limfocitopenie cu eliberare masivă de citokine ⇒ duce la insuficiență pulmonară și deces în cazurile severe de pacienți cu COVID-19.

Surfactantul și SARS-CoV-2

- ❖ **Fracția lipofilă a surfactantului pulmonar are proprietăți antiinflamatoare la aplicarea intratraheală în pulmoni, cu reducerea TNF- α și IL-6, care sunt crescute la pacienții cu COVID-19 grav afectați.**
- ❖ **Efectele benefice ale terapiei cu surfactant la pacienții cu SDRA asociați cu COVID-19 sunt de conceput, mai ales atunci când sunt aplicate la începutul strategiei de tratament împotriva insuficienței pulmonare.**
- ❖ **Datorită datelor insuficiente a efectelor antiinflamatoare și de protecție a plămânilor și a nevoii urgente de terapie de susținere a plămânilor, se poate propune tratamentul adjuvant al pacienților cu pneumonie COVID-19 pe terapii intensive cu surfactanți pulmonari naturali în plus față de standardul actual de tratament cu terapie intensivă SDRA.**
- ❖ **Dovezile actuale sugerează că acest lucru ar crește oxigenarea sângelui, ar reduce edemul pulmonar și ar ameliora reacția inflamatorie excesivă găsită în autopsiile pulmonare ale pacienților cu COVID-19.**

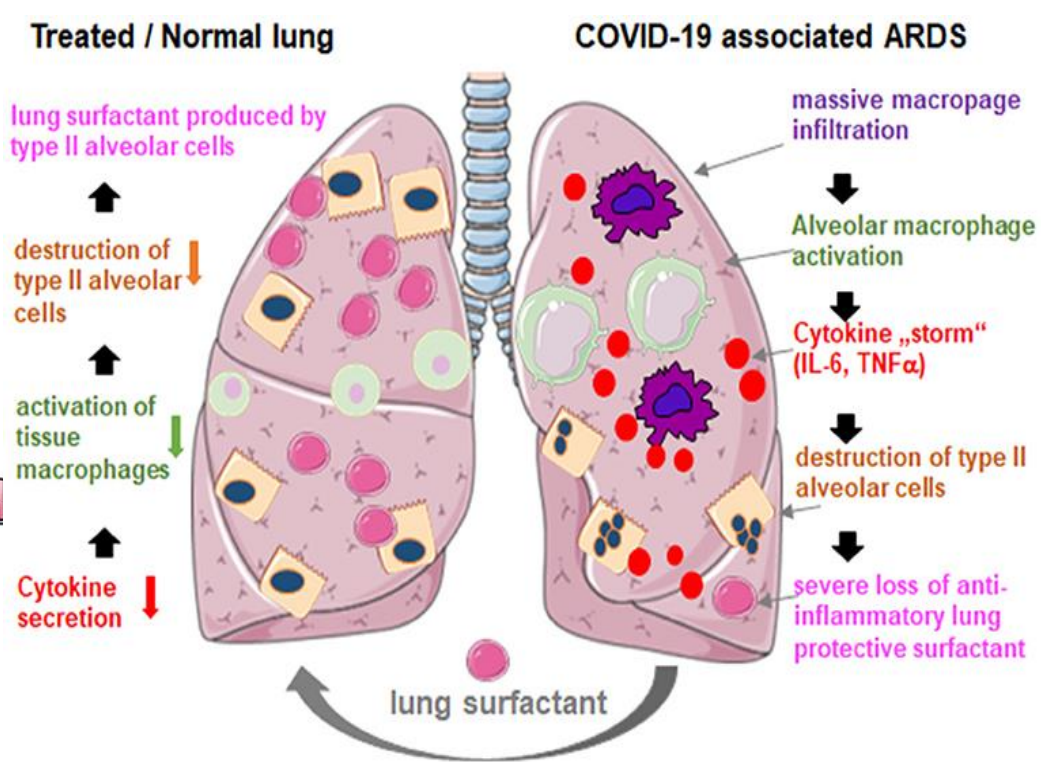
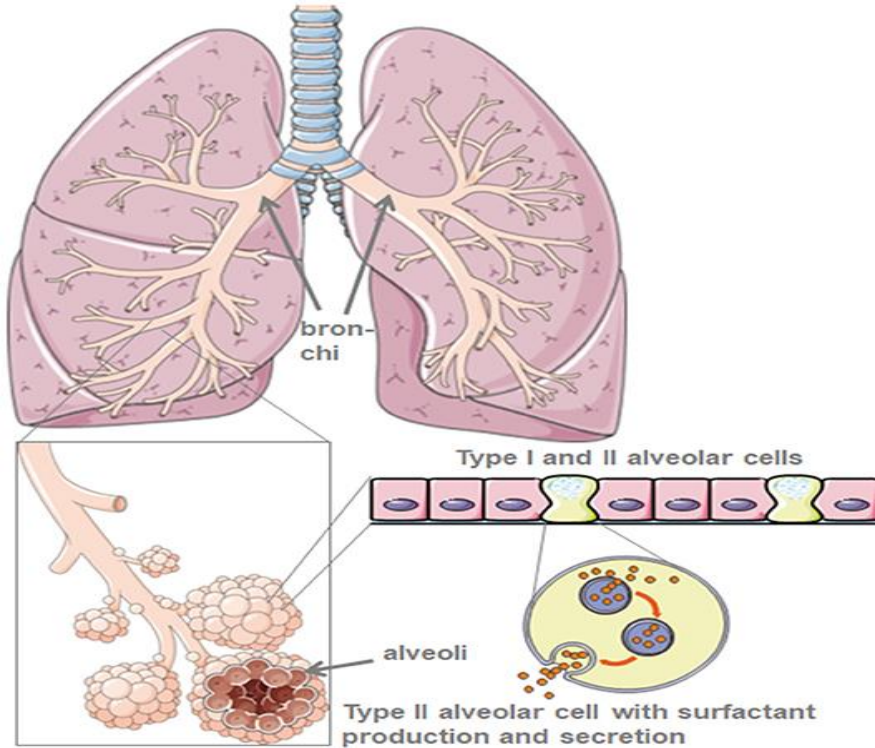


Figura 1. Modelul morfologiei pulmonare și alveolare. Surfactantul pulmonar este produs de celulele alveolare de tip II.

Figura 2. Mecanismul hipotetic al surfactantului pulmonar aplicat extern pentru protecția pulmonară în SDRA sever asociat COVID-19. SDRA asociat COVID-19 se caracterizează prin infiltrare masivă de macrofage, activarea macrofagelor alveolare tisulare și o potențare a producției de citokine în plămâni („furtuna” de citokine), ceea ce duce la distrugerea celulelor alveolare de tip II care produc surfactanți, ceea ce agravează situația prin pierderea surfactantului pulmonar antiinflamator, anti-fibrotic. Surfactantul exogen poate reduce inflamația și astfel poate restabili supraviețuirea pulmonară.

