

FARMACOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

1. Antitusive

Antitusivele sunt medicamente simptomatice care diminuează sau suprimă reflexul de tuse seacă, prin deprimarea centrului tusei sau prin deprimarea funcției receptorilor senzitivi de la nivelul mucoasei respiratorii.

Sunt indicate în situațiile în care tusea este dăunătoare: tuse neproductivă care obosește bolnavul, împiedică somnul (mai ales la pacienții debilitați, cardiaci), accentuează iritația mucoasei laringiene și traheo-bronșice, favorizează bronhospasmul, contribuie la dezvoltarea emfizemului (tusea cronică) sau declanșează hemoptizia.

În tusea intensă sau la tușitorii cronici se recomandă antitusivele centrale, de preferință cele care nu dezvoltă dependență. Tusea ușoară, prezentă adeseori în infecțiile căilor aeriene superioare, nu necesită de obicei administrarea de antitusive. În tusea spastică și la astmatici este indicată medicația bronhodilatatoare.

Opiul și Morfina au acțiune antitusivă prin deprimarea centrului tusei din bulb, pe lângă acțiunea analgezică majoră și cea tranchilizantă. Ele pot fi utile în situații speciale în care se dorește asocierea acțiunii antitusive cu cea analgezică și sedativă: cancer bronhopulmonar, fracturi costale, pneumotorax sub tensiune, infarct pulmonar, anevrism de aortă. Totuși, efectele adverse, mai ales riscul de dependență severă, le limitează mult utilizarea ca și antitusive. În schimb, alcaloizii din opiu și derivații acestora sunt frecvent utilizați ca și antitusive cu acțiune intensă.

Clasificare :

- Antitusive cu acțiune centrală:
 - opioide: codeina, dextrometorfan;
 - neopioide: butamirat, oxeladina;
- Antitusive cu acțiune periferică:
 - Levodropropizina;
- Antitusive cu acțiune mixtă (centrală și periferică)
 - Pentoxiverina

Antitusiv centrale opioide

◆ Codeina

Este antitusivul cel mai frecvent utilizat și considerat ca referință.

Noțiuni de farmacocinetică. Codeina are biodisponibilitate bună după administrare orală, peste 50%, datorită inactivării în proporție mai mică la primul pasaj hepatic. Aproximativ 10% este demetilată formând morfină, care este probabil responsabilă de efectul analgezic. Difuzează prin placentă și laptele matern, putând produce deprimare respiratorie și dependență la nou-născut și sugar. Are timpul de înjumătățire de 3-4 ore, este metabolizată în ficat și eliminată în principal prin urină, mai ales sub formă inactivă.

Mecanism de acțiune. Dintre toți receptorii pentru opioide, codeina are cea mai mare afinitate pentru receptorii μ , subtipul μ_2 , responsabili de efectul antitusiv. Legarea la subtipul μ_1 , ceva mai slabă, este responsabilă pentru efectele analgezice.

Acțiune farmacodinamică. Are acțiune antitusivă datorată deprimării centrului tusei din bulb, efect ce se instalează lent, în aproximativ 2 ore și se menține 6 ore. Codeina are și acțiune analgezică, dar mai slabă decât Morfina, fiind comparabilă cu cea a analgezicelor antipiretice. La acestea se adaugă și efectul slab sedativ. Efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 – 30 mg) decât efectul analgezic (30 - 60mg).

Indicații. În tusea uscată, iritativă și ca analgezic, în amestecuri antinevralgice, cel mai adesea alături de paracetamol sau ibuprofen.

Efecte adverse. Marele avantaj al Codeinei este că potențialul de a dezvolta dependență este mult mai mic decât pentru morfină. La dozele terapeutice poate produce rareori constipație, grețuri, amețeli, iar la doze mari somnolență și deprimare respiratorie. La copii cu vârsta sub 5 ani poate produce convulsii.

Intoxicația acută cu codeină apare în caz de supradozare și se manifestă prin deprimarea centrilor respiratori (cianoză, bradipnee, apnee), mioză, apatie, somnolență, chiar comă, convulsii, fenomene histaminice (edem facial, prurit, reacții urticariene, hipotensiune), vărsături, retenție de

urină, edem pulmonar (rar). Tratamentul constă în evacuare gastrică și asistarea respirației. În intoxicația gravă se folosește ca antidot naloxona.

Contraindicații. Insuficiența respiratorie severă, afecțiuni convulsive, gravide, copii sub vârsta de 5 ani. Trebuie evitate tratamentele prelungite, mai ales la persoane cu tendință la toxicomanie.

Interacțiuni medicamentoase. Efectul deprimant al codeinei este potențat de fenotiazine, antidepressive tricyclice, sedative, hipnotice, alcool.

◆ **Dextrometorfan**

Este un antitusiv cu acțiune centrală, lipsit de acțiune analgezică, derivat de sinteză al morfinei.

Mecanism de acțiune. Reduce tusea iritativă prin ridicarea pragului de stimulare a centrului tusei, prin inhibarea stimulilor căilor aferente.

Indicații. Este utilizat pentru tratamentul simptomatic al tusei uscate datorate unei iritații la nivelul laringelui, traheei sau bronhiilor.

Efecte adverse. Poate fi uneori cauză de somnolență, amețeli, confuzie, tulburări digestive. În doze mari are risc crescut de a produce toleranță și dependență.

Contraindicații. Insuficiență hepatică gravă, insuficiență respiratorie, copii sub 2 ani.

Interacțiuni medicamentoase. Medicamente care asociază accentuează depresia SNC: antidepressive, antihistaminice, opioide, sedative, hipnotice, la care se adaugă alcoolul.

1.2. Antitusive centrale neopioide

◆ **Butamirat**

Mecanism de acțiune. Este un antitusiv cu acțiune centrală și eficacitate pronunțată, având de asemenea și efect bronhodilatator.

Indicații. Tuse acută, tuse convulsivă, profilaxia tusei pre- și postoperator sau pentru manevre de diagnostic (bronhoscopie).

Efecte adverse. Sunt minore și cu frecvență redusă: greață, diaree, eritem cutanat. În caz de supradozare poate produce somnolență și hipotensiune arterială.

♦ Oxeladina

Este un antitusiv central neopioid, preferat în pediatrie.

Mecanism de acțiune. Acționează selectiv la nivelul centrilor nervoși ai tusei, fără a deprima centrul respirator și având un ușor efect eupneic.

Indicații. Tuse seacă și iritativă de diverse etiologii: rinofaringită, laringită, traheită, bronhopneumopatie, tuse convulsivă.

Efecte adverse. Este bine tolerat, nu produce somnolență sau constipație.

1.3. Antitusive periferice

♦ Levodropropizina

Mecanism de acțiune. Este un antitusiv cu acțiune periferică pe arborele traheo-bronșic, cu efecte reduse asupra SNC.

Indicații. Tratamentul simptomatic al tusei neproductive.

Efecte adverse. Grețuri, vărsături, pirozis, disconfort abdominal, somnolență, amețeli, cefalee, palpitații.

Contraindicații. Hipersecreție traheobronșică, insuficiență hepatică gravă, sarcină.

1.4. Antitusive mixte

♦ Pentoxiverina

Este un antitusiv neopioid înrudit chimic cu anestezicele locale.

Mecanism de acțiune. Pentoxiverina suprimă reflexul de tuse la nivelul SNC, dar acționează și ca antagonist asupra receptorilor muscarinici M1. Datorită proprietăților sale anticolinergice, produce relaxarea alveolelor pulmonare și scăderea producției de mucus.

Indicații. Tuse neproductivă, iritativă, de diferite etiologii, în special în bronșite și sinuzite.

Efecte adverse. Pot apărea reacții alergice.

2. Expectorante

Sunt medicamente care favorizează eliminarea secrețiilor traheobronșice, rezultatul activității celulelor mucoase și seroase ale glandelor bronșice. În stări patologice, vâscozitatea mucusului crește, devine aderent și îngreunează clearance-ul traheobronșic asigurat de mișcarea pendulară a cililor, transformându-se în factor iritativ, declanșator al tusei.

Clasificare:

În funcție de mecanismele de acțiune:

- expectorante secretolitice (mucolitice): bromhexin, ambroxol, acetilcisteina, carbocisteina, erdosteina, dornaza-alfa;
- expectorante secretostimulante: săruri de amoniu, ioduri, guaifenesina.

2.1. Expectorante secretolitice (mucolitice)

Sunt medicamente care acționează direct asupra secreției traheobronșice, fluidificând-o și favorizând clearance-ul mucociliar. Reprezintă grupa expectorantelor cele mai utilizate în: bronșita acută, bronșita cronică acutizată, pneumonie, bronhopneumonie, bronșiectazie, mucoviscidoză.

♦ Bromhexin

Este un mucolitic cu acțiune moderată.

Noțiuni de farmacocinetică. Biodisponibilitatea p.o e foarte redusă (sub 20%), datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic. Suferă procesul de biotransformare la ambroxol, metabolit activ. Are $T_{1/2}$ lung (12-24h).

Mecanism de acțiune. Stimulează activitatea lizozomilor, crescând secreția enzimelor ce hidrolizează mucopolizaharidele. Are și mecanism mucoreglator, modificând compoziția mucinei, ameliorează clereance-ul mucociliar, crește IgA și IgG în parenchimul pulmonar.

Indicații. Traheobronșite acute sau cronice, bronșiectazie, laringite, postoperator și după examen bronhologic.

Efecte adverse. Irritație gastrică, posibilă creștere a transaminazelor serice, bronhospasm după aerosoli.

Contraindicații. Ulcer gastro-duodenal.

♦ Ambroxol

Este un metabolit al bromhexinei, cu acțiune intensă și cu $T_{1/2}$ mai lung decât aceasta, cu complianță terapeutică mai bună.

Noțiuni de farmacocinetică. Absorbția p.o. este rapidă și aproape totală, dar B_d este redusă, datorită primului pasaj hepatic. Concentrațiile în țesutul pulmonar sunt mai mari decât în plasmă (după administrare injectabilă).

Mecanism de acțiune. Mucolitic mucoreglator, crește activitatea ciliară.

Indicații. Bronșite, traheobronșite și bronhopneumonii acute, episoade acute ale bronhopneumopatiilor cronice și bronșitei cronice, bronșiectazii, emfizem.

Efecte adverse. Intoleranță gastro-intestinală și bronhospasm, mai ales la pacienții astmatici, în administrare inhalatorie.

Contraindicații. Sarcina (primele 3 luni), prudență în ulcerul gastric; se va administra după masă, cu lichide.

Interacțiuni medicamentoase. În cazul administrării concomitente de antibiotice (amoxicilina, eritromicina, cefuroxim, doxiciclina) distribuția acestora în arborele traheo-bronsic este îmbunătățită. Asocierea cu medicamente iritante gastrice crește riscul de apariție a tulburărilor gastrice.

♦ Acetilcisteina

Este un mucolitic cu acțiune intensă.

Mecanism de acțiune. Prin gruparea reducătoare “tiol”, desface legăturile disulfidice S-S ale mucusului, cu formarea unor noi legături între medicament și fragmentele de mucoproteină din spută.

În intoxicația cu paracetamol acționează ca hepatoprotector prin creșterea nivelului de glutatation și împiedicarea formării metaboliților hepatotoxici ai paracetamolului.

Indicații. Este indicată în sindroame hipersecretorii cu încărcarea arborelui respirator (bronșita acută sau cronică, bronșiectazie, pneumonii,

bronhopneumonii, mucoviscidoză), la pacienții cu traheostomie, în timpul anesteziei, complicații pulmonare în urma intervențiilor chirurgicale toracice sau afecțiuni toracice posttraumatice.

În intoxicația voluntară sau accidentală cu paracetamol se administrează în perfuzie intravenoasă, în doză de 300mg/kg, administrată în 20 de ore.

Efecte adverse. Fluidificarea brutală a secrețiilor poate determina inundarea bronhiilor la bolnavii incapabili să expectoreze. Poate produce reacții de hipersensibilitate (urticarie) și necesită administrare cu prudență la astmatici, în asociere cu bronhodilatatoare, deoarece poate favoriza bronhospasmul.

Contraindicații. Criza de astm bronșic; se evită pe perioada sarcinii și alăptării.

Interacțiuni medicamentoase. Aceticisteina este incompatibilă cu antibiotice și trebuie administrată independent de acestea.

♦ Carbocisteina

Noțiuni de farmacocinetică. Are absorbție p.o. rapidă, dar Bd mică datorită primului pasaj intestinal și hepatic înalt. Se acumulează la nivelul țesutului bronhopulmonar și are $T_{1/2}$ scurt (aproximativ 2h).

Mecanism de acțiune. Este un mucolitic care ajută și la refacerea epiteliului bronșic, îmbunătățește funcționalitatea cililor bronșici și antagonizează kininele locale, implicate în procesele inflamatorii bronșice.

Indicații. În tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii care sunt însoțite de anomalii ale mucusului, în special: bronșite acute și cronice, rinite, sinuzite, laringite.

Efecte adverse. Reacții de intoleranță digestivă (greață, gastralgii, diaree).

Contraindicații. Ulcer gastro-duodenal.

♦ Erdosteina

Mecanism de acțiune. Acționează prin ruperea punților disulfurice ale glicoproteinelor, cu favorizarea fluidificării mucusului și a secrețiilor mucopurulente.

Indicații. Se folosește în afecțiuni bronhopulmonare acute și cronice: bronșită acută, pusee acute ale BPCO, bronșiectazie, astm bronșic hipersecretor. De asemenea, este indicată pentru profilaxia și tratamentul complicațiilor respiratorii după intervenții chirurgicale bronhopneumonie, atelectazie pulmonară.

Efecte adverse. Poate provoca gastralgie, greață, vărsături la doze mari.

Contraindicații. Insuficiență hepatică sau renală severă. Se administrează cu prudență în ulcerul gastro-duodenal.

♦ Dornaza alfa

Mecanism de acțiune. Enzimă proteolitică (dezoxiribonuclează) cu acțiune mucolitică, ce hidrolizează ADN-ul neutrofilelor depozitate în mucoasa pulmonară, reducând astfel vâscozitatea sputei.

Indicații. Fibroză chistică (mucoviscidoză), la pacienți cu vârsta peste 5 ani, cu capacitate vitală forțată egală sau peste 40% din valoarea așteptată.

Efecte adverse. Faringită, laringită, eritem cutanat, urticarie. La inițierea tratamentului funcția pulmonară se poate deteriora, iar expectorația poate crește cantitativ. La unii pacienți s-au dezvoltat anticorpi anti-alfa-dornază.

2.2. Expectorante secretostimulante

Sunt medicamente ce cresc activitatea secretorie a glandelor tranheobronșice, prin creșterea cantității de apă din mucus, cresc motilitatea cililor și favorizează peristaltica mucoasei bronșice. Deoarece eficacitatea lor este modestă, se utilizează asociate în diferite preparate tipizate.

♦ Sărurile de amoniu

Se folosesc în special clorura de amoniu și acetatul de amoniu.

Noțiuni de farmacocinetică. Prin biotransformare, din amoniu rezultă uree, iar acetatul intră în circuitul metabolic.

Mecanism de acțiune. Stimulează reflex secreția bronhică, având în plus proprietăți acidifiante și slab diuretice.

Indicații. Bronșite acute.

Efecte adverse. La doze mari pot produce iritație gastrică, cu vărsături și epigastralgie, precum și stimularea SNC (convulsii).

Contraindicații. Ulcer gastro-duodenal, intoxicație amoniacală, uremie, epilepsie.

Clorura de amoniu intră în compoziția Siropului expectorant.

◆ Ioduri

Iodura de sodiu și de potasiu sunt expectorante eficiente.

Noțiuni de farmacocinetică. Iodurile au o distribuție selectivă în glanda tiroidă. Eliminarea se face pe mai multe căi: renală, salivară, prin sucul gastric, bilă, secreția sudorală.

Mecanism de acțiune. Acțiunea se datorează stimulării reflexe (irită mucoasa gastrică) și directe (se elimină prin secreții) a activității glandelor secretorii din mucoasa bronșică.

Pe lângă acțiunea expectorantă, spectrul acțiunilor farmacologice mai cuprinde: influențarea funcției tiroidei, favorizarea vindecării proceselor inflamatorii cronice, proprietăți antiseptice.

Indicații. Bronșită cronică, bronșită astmatiformă, bronșiectazii, astm.

Efecte adverse. Potențial alergizant, tireotoxicoză, fenomene de iodism (congestia mucoasei nazale, laringită, conjunctivită, erupții acneiforme); soluțiile concentrate sunt iritante gastrice.

Contraindicații. Sensibilizare la iod, hipertiroidism, stări congestive pulmonare acute, ulcer gastroduodenal.

◆ Guaifenesina

Mecanism de acțiune. Poate crește secreția de fluide din tractul respirator prin reducerea tensiunii superficiale a secrețiilor bronșice, facilitând astfel expectorația; la doze mari, are în plus acțiune sedativă și miorelaxantă.

Indicații. Bronșite, traheite, laringite acute și cronice.

Efecte adverse: fenomene de iritație gastrică, sedare și somnolență la doze mari

Contraindicații: ulcer gastroduodenal, miastenie, șoferi, copii sub 2 ani.

3. Medicația antiastmatică

Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii cu manifestări clinice periodice. Componentele majore fiziopatogenice ale crizei de astm sunt: bronhospasmul, hipersecreția bronșică aderentă, obstructivă, la care se adaugă inflamația și edemul mucoasei. Aceste trei componente concură la obstrucția paroxistică a căilor respiratorii, ce declanșează criza de astm, manifestată cu: tuse, wheezing, bradipnee, torace blocat în inspir.

Mecanismul patogenic primar în astmul bronșic este reprezentat de hiperreactivitatea căilor respiratorii și a musculaturii netede bronșice, cu reacție bronhospastică puternică la stimuli obișnuiți (alergenii, infecțioși, iritanți, fum, frig, efort, etc.). Funcția musculaturii netede bronșice este controlată prin mecanisme nervoase, umorale și prin metaboliți locali. Astfel, controlul adrenergic, ce implică receptori de tip β_2 , se exercită de către adrenalina circulantă, ce provoacă relaxarea bronhiilor, mai ales a celor cu calibru mic. Pe de altă parte, controlul vagal colinergic, ce implică receptori colinergici muscarinici, se manifestă prin bronhoconstricție, mai ales la nivelul bronhiilor mari și prin creșterea secrețiilor traheobronșice. De asemenea, o serie de metaboliți formați și eliberați local, intervin în controlul funcției musculaturii netede și al activității glandelor secretorii. Mastocitele și în mai mică măsură eozinofilele, macrofagele și neutrofilele sintetizează, depozitează și eliberează asemenea substanțe. Mastocitele conțin histamină preformată și pot sintetiza: prostaglandine, tromboxani, leucotriene, factorul de agregare plachetară. Histamina, leucotrienele și prostaglandinele F sunt bronhoconstrictoare, iar prostaglandinele din seria E au acțiune bronhodilatatoare.

Dezechilibrele semnalate în astmul bronșic sunt:

- deficit de receptori β_2 – adrenergici;

- deficit de eliberare a adrenalinei, ca răspuns la hipoxie, în condiții de efort și în criza astmatică;
- predominanța controlului parasimpatic;
- sensibilitate crescută a bronhiilor la acetilcolină și histamină (de aproximativ 10 ori);
- dezechilibru între PGE_2 (bronhodilatatoare) și $\text{PGF}_{2\alpha}$ (bronhoconstrictoare).

Farmacoterapia astmului are ca scop reducerea frecvenței și a intensității crizelor prin:

- tratament de fond (între crize), cu rol profilactic, de control pe termen lung a crizelor;
- tratament în criză, cu rol de ameliorare rapidă a simptomatologiei și prevenire a complicațiilor.

Clasificare - în funcție de mecanismele patogenice ameliorate:

- Bronhodilatatoare:
 - agoniști β_2 - adrenergici;
 - antagoniști colinergici;
 - musculotrope (metilxantine);
- Antiinflamatoare:
 - corticosteroizi;
 - inhibitoare ale degranulării mastocitare;
 - antiinflamatoare nesteroidiene;
- Antileucotriene;
- Anticorpi anti-IgE.

3.1. Bronhodilatatoare

Sunt medicamente capabile să relaxeze fibrele musculare netede ale bronhiilor, crescând astfel calibrul bronșic. Acțiunea lor poate fi de tip stimulator pentru β_2 adrenergice și musculotrope sau de tip inhibitor, în cazul anticolinergicilor.

Beta-adrenergicele (Izoprenalina, Orciprenalina) sunt puțin utilizate ca bronhodilatatoare datorită efectelor cardiace nedorite (tahicardie, palpitații, crize de angor). De asemenea, alfa și beta-adrenergicele (adrenalina și efedrina) au dezavantajul efectelor adverse de tip alfa și beta-1. Adrenalina poate fi utilă în unele forme de bronhospasm ce se însoțește de edem și secreții, de exemplu la sugar.

3.1.1. Agoniștii β_2 adrenergici (simpaticomimeticele β_2)

Reprezintă medicamentele bronhodilatatoare cele mai puternice, de primă alegere, utilizate la bolnavii cu astm în toate treptele de evoluție a bolii, precum și în bronșita cronică și bronhopneumopatia cronică obstructivă.

Clasificare :

- De scurtă durată: salbutamol (albuterol), terbutalina, clenbuterol, metaproterenol, pirbuterol, fenoterol;
- De lungă durată: salmeterol, formoterol, bambuterol;
- De ultra lungă durată: indacaterol, olodaterol, vilanterol.

Noțiuni de farmacocinetică. Simpaticomimeticele β_2 cu durată scurtă de acțiune sunt bronhodilatatoare puternice, prin fixarea selectivă pe receptorii β_2 adrenergici. Acțiunea apare în aproximativ 15 minute, devine maximă în 60 - 90 minute și durează 3 - 4 ore.

Durata de acțiune a simpaticomimeticelelor cu durată lungă este de aproximativ 12 ore, probabil datorită lipofiliei ridicate, care face posibilă persistența în membrana celulară, în vecinătatea receptorului membranal.

După administrarea inhalatorie numai aproximativ 20% din substanță pătrunde până la nivelul bronhiolilor mici, iar restul de substanță este înghițită. Substanța absorbită (din aparatul respirator sau din intestin) determină niveluri plasmatice joase (de 10 - 15 ori mai mici față de administrarea orală), este metabolizată și eliminată urinar.

Mecanism de acțiune. Produc stimularea receptorilor β_2 la nivelul musculaturii netede bronșice, cu activarea consecutivă a adenilatciclazei și creșterea concentrației intracelulare de AMPc. AMPc activează proteinkinaza, care inhibă fosforilarea miozinei și diminuează concentrația intracelulară a calciului, relaxând musculatura bronșică.

Produc bronhodilație, mai ales pe bronhiile mici, la care se adaugă ameliorarea clearance-ului mucociliar și inhibarea degranulării mastocitelor pulmonare, cu împiedicarea eliberării de mediatori proinflamatori.

Indicații. β_2 adrenergicele cu durată scurtă de acțiune sunt indicate în astm bronșic intermitent ca medicație de primă alegere; astm bronșic

persistent (treapta II - III - IV) în crize, pentru cuparea simptomelor sau preventiv, înainte de expunere la aer rece, efort fizic.

Cele cu durată lungă de acțiune sunt utile în astmul bronșic persistent (formă ușoară, medie sau severă), mai ales cu crize nocturne, însă nu sunt eficiente în criza de astm bronșic. Nu se utilizează singure, ci asociate tratamentului antiinflamator de tip corticoid.

Calea orală, posibilă pentru Salbutamol, Terbutalină, Clenbuterol și Bambuterol este caracterizată prin instalarea lentă și durata mai lungă a efectului. Injectarea, de regula subcutanat sau intramuscular, este folosită relativ rar și numai pentru oprirea crizelor (salbutamol).

Majoritatea simpaticomimeticelor moderne se administrează prin inhalatie, sub formă de aerosoli, folosind flacoane presurizate dozatoare. Aerosolii pentru inhalat grăbesc apariția efectului și conferă, prin însăși calea de administrare, o oarecare bronhoselectivitate, micșorând riscul reacțiilor adverse sistemice. Se mai administrează pe cale inhalatorie și sub formă de pulbere în cazul bolnavilor care nu pot utiliza corect aerosolii. Biodisponibilitatea este mai redusă față de aerosoli, iar pulberea poate provoca uneori tuse.

Efectele adverse. Sunt de obicei mai frecvente în cazul administrării orale și mai ales injectabile, dar pot apare și în cazul administrării inhalatorii exagerate. Principalele manifestări sunt: palpitații, tahicardie, stimulare psihomotorie cu anxietate, cefalee, amețeli, tremurături ale extremităților. La unii pacienți, simpatomimeticele β_2 pot determina inițial un dezechilibru ventilație-perfuzie, cu reducerea oxigenării sângelui arterial. După utilizare prelungită a aerosolilor, se poate instala toleranța datorită scăderii numărului de receptori β_2 prin inhibarea sintezei acestora .

Contraindicații. Tahiaritmii, cardiopatia ischemică, infarct miocardic, HTA, hipertiroidism, diabet zaharat. La vârstnici se vor administra cu precauție.

3.1.2. Antagoniștii colinergici

Sunt bronhodilatatoare mai slabe decât agoniștii β_2 adrenergici, fiind folosite ca alternativă terapeutică la aceștia.

Clasificare

- Cu durată scurtă de acțiune: ipratropium
- Cu durată lungă de acțiune: tiotropium, aclidinium bromidum, glicopirionium bromidum

♦ Ipratropium

Este un analog structural al atropinei, cu efect bronhodilatator, larg utilizat actualmente în terapia standardizată a BPCO.

Noțiuni de farmacocinetică. Efectul se instalează lent, în aproximativ 30 de minute, dar se menține 8 - 12 ore. Bd sistemică, după inhalatie este foarte mică, iar concentrația plasmatică redusă justifică absența efectelor secundare sistemice la dozele terapeutice.

Mecanism de acțiune. Inhibă acțiunea acetilcolinei, previne creșterea intracelulară a concentrației de GMPc, ce se eliberează după interacțiunea acetilcolinei cu receptorii muscarinici aflați la nivelul musculaturii netede bronșice. Produce bronhodilatație de intensitate moderată, predominant asupra bronhiilor mari.

Indicații. Ca alternativă terapeutică a bronhodilatatoarelor β_2 adrenergice la bolnavii coronarieni sau la pacienții cu intoleranță la β_2 -adrenergice sau Teofilină. De asemenea, se mai recomandă în astmul bronșic psihogen și în cel cauzat de β -blocante (tip propranolol).

Este indicată în profilaxia și tratamentul bronhospasmului din BPCO, în care predomină componenta reflexă vagală de origine iritativă; preferențial în BPCO cu hipersecreție de mucus (slab influențată de β_2 -adrenomimetice) și în emfizemul pulmonar.

Efecte adverse (la doze mari). Uscăciunea gurii, tulburări de hipomotilitate gastrointestinală, retenție urinară, midriază, tulburări de acomodare vizuală, tahicardie.

Contraindicații. Se recomandă cu prudență în glaucom, adenom de prostată sau obstrucție vezicală.

♦ Tiotropium

Face parte din noua generație de anticolinergice, cu durată de acțiune mai lungă decât ipratropium, utilizat mai ales în tratamentul de întreținere al BPCO.

Noțiuni de farmacocinetică. $T_{1/2}$ foarte lung (5-6 zile) imprimă o durată lungă de acțiune (peste 24 de ore) și permite administrarea în priză unică pe zi, efectul maxim instalându-se în a treia zi.

Mecanism de acțiune. Antagonist competitiv al receptorilor muscarinici M_1 și M_3 , provoacă relaxarea musculaturii netede, având efecte bronhodilatatoare, cu ameliorarea semnificativă a funcției pulmonare.

Indicații. Tratamentul de întreținere al BPCO.

Efecte adverse. Reacții alergice, uscăciunea gurii, tahicardie, faringită, sinuzită, dificultăți de micțiune, constipație.

Contraindicații. Copii sub 18 ani. Se recomandă precauții în glaucom cu unghi îngust, hipertrofie de prostată.

♦ **Aclidinium bromidum**

Mecanism de acțiune. Bronhodilatator anticolinergic, antagonist selectiv, competitiv, al receptorului muscarinic M_3 .

Indicații. Tratamentul de întreținere al BPCO; nu există studii clinice privind utilizarea sa la pacienții cu astm bronșic.

Efecte adverse. Cefalee, rinofaringită, sinuzită, tuse.

Contraindicații. Se recomandă prudență la pacienții cu aritmii, cardiopatie ischemică instabilă, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă.

♦ **Glicopironium bromidum**

Mecanism de acțiune. Este un bronhodilatator de generație nouă, antagonist pe receptorii muscarinici M_3 .

Indicații. Tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu BPCO.

Efecte adverse. Uscăciunea gurii, rinofaringită, insomnie.

Contraindicații. Nu este indicat pentru tratamentul inițial al episoadelor acute de bronhospasm în tratamentul de urgență. Se recomandă cu precauție la pacienții cu glaucom, retenție urinară, cardiopatie ischemică instabilă, aritmii, insuficiență ventriculară stângă, insuficiență renală severă.

3.1.3. Metilxantinele (musculotrope)

Sunt medicamente cu acțiune directă pe musculatura netedă a bronhiilor, folosite ca alternativă în astmul persistent, precum și în bronșita cronică, bronhopneumopatia cronică obstructivă.

♦ Teofilina și Aminofilina

Teofilina este un alcaloid xantic înrudit cu cafeina, care relaxează musculatura bronhiilor și alți mușchi netezi, stimulează miocardul, crește diureza și excitabilitatea SNC. Deoarece este puțin solubilă, Teofilina se folosește terapeutic mai ales sub forma unui complex cu etilendiamina, Aminofilina, care are aceleași proprietăți farmacologice, dar este mai solubilă.

Noțiuni de farmacocinetică. Farmacocinetica teofilinei este foarte importantă, efectele terapeutice și toxice fiind în strânsă corelație cu concentrația plasmatică, în condițiile existenței unei variabilități individuale mari și a unui indice terapeutic mic al medicamentului. Administrată oral, sub formă de comprimate, se absoarbe repede și complet din tubul digestiv, concentrația plasmatică fiind maximă după 2 ore. Efectul terapeutic este evident la concentrații plasmatice de 10-20 $\mu\text{g/ml}$, la care reacțiile adverse sunt rare și minore. Reacțiile adverse devin frecvente pentru concentrații mai mari de 20 $\mu\text{g/ml}$ și pot fi severe, chiar letale la valori de 30-40 $\mu\text{g/ml}$ sau mai mult. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică, $T_{1/2}$ mediu fiind de 9 ore la adulți și 3-4 ore la copii. Insuficiența hepatică și insuficiența cardiacă scad mult clearance-ul și cresc considerabil valoarea $T_{1/2}$, care poate ajunge la 60 de ore.

Se recomandă monitorizare pe criteriul farmacocinetic, pe baza dozării concentrației plasmatice la pacienții cu risc!

Mecanism de acțiune. O acțiune la nivel molecular, ce apare la concentrații mici, constă în blocarea receptorilor adenozei, autacoid care inhibă eliberarea și potențează unele efecte alfa-adrenergice ale noradrenalinei. Dozele mari de teofilină inhibă fosfodiesteraza, cu creșterea consecutivă a concentrației de AMP_c în celule și modificarea echilibrului intracelular al calciului.

Pe lângă efectul bronhodilatator de intensitate mai mică decât al simpatomimeticilor, Teofilina mai are și alte acțiuni:

- stimularea centrilor respiratori bulbari, cu mărirea minut-volumului respirator;
- acțiune antiinflamatoare și imunomodulatoare;
- acțiune excitantă a SNC, producând uneori insomnie;
- acțiune cardiostimulantă, manifestată prin tahicardie și creșterea necesarului de oxigen miocardic;
- stimularea secreției gastrice;
- acțiune slab diuretică.

Indicații.

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

Efecte adverse. Pot fi digestive, de iritație și hipersecreție gastrică (grețuri, vărsături, epigastralgie, anorexie); cardio-vasculare (tahiaritmii, hTA); centrale, de stimulare (hiperexcitabilitate, anxietate, insomnie). La administrarea i.v. prea rapidă pot apare: hTA severă, aritmii, convulsii, deces subit.

Contraindicații. Sunt contraindicate pacienților cu epilepsie, infarct miocardic recent, tahiaritmii. Necesită precauții, cu reducerea dozelor, pacienții cu hipertiroidism, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, angină pectorală instabilă, ulcer gastro-duodenal, insuficiență hepatică, cei peste 50 de ani și nou-născuții.

Interacțiuni medicamentoase. Scad nivelele teofilinei: fenitoina, fenobarbitalul, carbamazepina, rifampicina, fumatul. Cresc acțiunea teofilinei: cimetidina, propranololul, eritromicina, fluorochinolonele, corticosteroizii, contraceptivele orale.

3.2. Antiinflamatoare

3.2.1. Corticoterapia

Reprezintă medicația antiinflamatoare cea mai eficientă, folosită în toate formele astmului persistent. Administrarea se poate face pe cale inhalatorie sau sistemică, de elecție fiind corticoterapia inhalatorie, deoarece permite scăderea semnificativă a dozelor și implicit a efectelor adverse.

Noțiuni de farmacocinetică. După administrarea inhalatorie, aproximativ 80% din doză ajunge în orofaringe, este înghițită, trece în tractul gastrointestinal, este absorbită și prin vena portă ajunge la ficat, unde suferă în mare parte efectul primului pasaj hepatic; o mică parte ajunge în circulația sistemică pentru a provoca efecte sistemice. În consecință, reacțiile adverse sistemice ale corticosteroizilor inhalatori, sunt mult reduse comparativ cu corticosteroizii sistemici.

Mecanism de acțiune. Medicația cortizonică inhibă acumularea macrofagelor și a PMN și deprimă activitatea fibroblaștilor, celule importante în fazele precoce, respectiv tardive ale inflamației. Glucocorticoizii inhibă fosfolipaza A₂; consecutiv este micșorată sinteza prostaglandinelor și a leucotrienelor, autacoide esențiale în patogenia biochimică a inflamației și a bronhospasmului. O altă acțiune importantă constă în favorizarea activării adenilatciclazei, acționând sinergic cu aminele simpatomimetice bronhodilatatoare.

Acțiunea lor farmacodinamică este complexă:

- imunodepresivă (diminuă sinteza de IgE);
- antiinflamatoare;
- antiexudativă (diminuă permeabilitatea membranelor);
- diminuă sinteza histaminei și a lipidelor biologic active cu rol proinflamator (prostaglandine, leucotriene și PAF);
- produc hiposecreție bronșică;
- cresc sinteza și numărul de receptori adrenergici, cu favorizarea efectelor β_2 -adrenergice.

Indicații. În astmul persistent formă ușoară, moderată, severă se folosesc ca tratament de fond corticosteroizi inhalator, iar în crizele severe și starea de rău astmatic se administrează corticosteroizi sistemic. Se utilizează de asemenea în BPCO, sarcoidoză și mucoviscidoză. Eficacitatea

terapeutică se instalează în câteva săptămâni de tratament și se manifestă prin scăderea numărului de crize astmatice diurne și nocturne, ameliorarea semnificativă a toleranței la efort, scăderea dozei de agonști β_2 adrenergici cu durată scurtă de acțiune.

Căile de administrare sunt:

- inhalator, sub formă de aerosoli (beclometazon dipropionat, budesonid, fluticason propionat, mometason, ciclesonid);
- sistemic - per os (prednison, prednisolon, metilprednisolon); i.m. (metilprednisolon acetat, triamcinolon acetat) și i.v. (hidrocortizon hemisuccinat, metilprednisolon succinat).

În cursul tratamentului sistemic, trebuie urmată o dietă hiposodată, hipoglucidică, hipolipidică și suplimentată în proteine. De asemenea, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei, glicemiei și TA.

Efecte adverse:

- a) La administrarea locală: candidoză orofaringiană, disfonie prin miopatia musculaturii corzilor vocale, tuse iritativă și bronhospasm paradoxal.
- b) La administrarea sistemică cronică: HTA, edeme, creștere în greutate, hipernatremie și hipopotasemie (retenție hidrosalină și eliminare de potasiu), fragilitate capilară și acnee. Mai rar, pot produce: ulcer gastro-duodenal, diabet medicamentos steroidic, osteoporoză (prin reducerea tramei proteice), miopatie, întârzierea creșterii la copii, scăderea rezistenței la infecții, sindrom Cushing, tulburări psihice.

Problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă deprimarea funcției corticosuprarenale, ce duce în timp la corticodependență, datorată subdozării sau inhibiției axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

Contraindicații. Psihoze, TBC pulmonar, infecții bronșice, imunosupresie, sarcină în primul trimestru, când poate produce efecte teratogene (malformații cranio-faciale, ale membrelor și cardio-vasculare).

3.2.2. Inhibitoarele degranulării mastocitare

Ele acționează prin stabilizarea membranei mastocitelor sensibilizate, cu împiedicarea eliberării mediatorilor bronhoconstricției, inflamației și anafilaxiei.

Cromoglicatul disodic (*Intal, Lomudal*) și **Nedocromilul** (*Tilade*) au în prezent utilitate limitată, doar în bronhospasmul la efort, fiind retrase de pe piață în unele țări. Eficacitatea lor este mai scăzută decât cea a dozelor mici de corticosteroizi, cu efecte secundare similare.

♦ **Ketotifenul**

Este singurul antihistaminic cu indicație specifică în astm.

Mecanism de acțiune. Inhibă eliberarea de histamină din mastocitele bronhopulmonare și formarea crescută de leucotriene; inhibă bronhoconstricția, acumularea de eozinofile și hiperreactivitatea căilor aeriene produsă de PAF; determină blocarea prelungită a receptorilor histaminergici de tip H₁ din bronhii și vase.

Acțiune farmacodinamică. Efectul antiastmatic se datorează proprietăților sale antialergice și antiinflamatoare. În plus, este și un antihistaminic H₁ și antagonist al calciului.

Indicații. Pentru profilaxia astmului bronșic alergic la tineri, dar nu influențează crizele instalate ; rinite și keratoconjunctivite alergice. Latența instalării efectului este de 1-2 săptămâni, iar eficacitatea terapeutică este maximă după 2-3 luni de tratament.

Efecte adverse. La începutul tratamentului produce frecvent somnolență și uscăciunea gurii.

Interacțiuni medicamentoase. Potențează efectul deprimantelor SNC (alcool, sedative, hipnotice).

3.2.3. Antiinflamatoare nesteroidiene

♦ **Fenspirid**

Mecanism de acțiune. Antagonizează mediatorii chimici ai inflamației responsabili de edem, hipersecreție, bronhoconstricție.

Indicații. Bronșite cronice, coriză, astm bronșic.

Efecte adverse. Somnolență, greață, dureri epigastrice, rar tahicardie moderată, urticarie.

Contraindicații. Hipersensibilitate, copii sub 2 ani, sarcină și alăptare, șoferi.

◆ Roflumilast

Mecanism de acțiune. Inhibitor al PDE – 4, enzimă implicată în metabolismul AMPc, prezent în celulele structurale și inflamatorii implicate în patogeneza BPOC.

Indicații. BPOC severă, asociată cu bronșită. Efectul apare după câteva săptămâni de tratament.

Efecte adverse. Scăderea apetitului, scădere în greutate, insomnie, grețuri, diaree.

Contraindicații. Insuficiența hepatică.

3.3. Antileucotrienele

Sunt antagoniști selectivi ai receptorilor pentru cisteinil-leucotriene Cys-LT, capabili să reducă toate cele trei componente ale obstrucției inflamatorii (bronhospasmul, edemul și hipersecreția de mucus). Sunt folosiți ca alternativă la corticoterapie, în caz de contraindicații, dar și în asociere cu aceasta. Permit diminuarea dozelor de corticoizi și un control mai bun al simptomelor în astmul sever.

◆ Montelukast

În prezent Montelukast este singurul preparat care a rămas pe piață, celelalte fiind retrase: **Zafirlukast** (*Accolate*), **Pranlukast** și **Zileuton** (*Zyflo*).

Mecanism de acțiune. Inhibă formarea leucotrienelor, prin acțiune asupra receptorilor Cys-LT. Leucotrienele își exercită efectul prin creșterea migrării neutrofilelor și eozinofilelor, agregarea neutrofilelor, monocitelor, contracția mușchilor netezi, permeabilitate capilară, aceste acțiuni ducând la bronhoconstricție, inflamație și edem.

Indicații. Este indicat în tratamentul de fond al astmului, pentru profilaxia bronhospasmului indus de efort și în astmul indus de aspirină, dar nu este eficient în criză. De asemenea, poate determina ameliorarea simptomelor diurne și nocturne ale rinitei alergice sezoniere.

Efecte adverse. Poate produce rar reacții de hipersensibilitate (prurit, urticarie, angioedem, reacții anafilactice), insomnie, agitație, greață, vărsături, mialgii.

3.4. Anticorpi anti-IgE

♦ Omalizumab

Mecanism de acțiune. Anticorp monoclonal recombinat ce se leagă de IgE, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibile pentru declanșarea cascadei alergice.

Indicații. Tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului alergic sever, persistent, la pacienți care prezintă test cutanat pozitiv la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții. Administrarea sa este recomandată la pacienții cu multiple exacerbări astmatice severe, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta-2 cu durată lungă de acțiune. Nu este indicat pentru tratamentul crizelor de astm bronșic, bronhospasmului acut sau stării de rău astmatic.

Efecte adverse. Cele mai frecvente sunt: pirexie, cefalee, dureri abdominale, la care se adaugă inflamație, eritem, durere, prurit la locul administrării.

Contraindicații. Hipersensibilitate, sarcină, alăptare.

ANTIISTAMINICELE H₁ HISTAMINA

Histamina este o amină biogenă, care la om, se formează în cea mai mare proporție în plămâni, piele și mucoasa gastrointestinală, în formațiuni granulare din mastocite și leucocite bazofile și, în proporții mai mici, în alte celule la nivel cutanat, la nivelul mucoasei gastrice, la nivel neuronal și este secretată pe măsura formării.

În condițiile existenței unor agresiuni fizice sau chimice se determină eliberarea masivă a histaminei cu fenomene patologice locale sau generale.

Acțiunea histaminei

- este principalul mediator a alergiilor de tip I, manifestând astfel un rol important în alergii și răspunsurile alergice –se eliberează prin degranulare mastocitară ca urmare a interacției antigen - anticorp (sau a unor agresiuni fizice sau chimice), și determină manifestările clinice de tip : urticaria, edemul, rinita seroasă, șoc anafilactic;

- stimulează secreția gastrică acidă (împreună cu acetilcolina și gastrina) și reglează microcirculația locală

- este un mediator important al proceselor inflamatorii;

- favorizează repararea tisulară;

- determină bronhoconstricție la nivelul arborelui traheobronșic, este un trigger redutabil al fenomenului de hiper-reactivitate bronsică.

- este un factor autacoid cu rol stimulator pe terminațiile senzitive pentru prurit și durere;

- se speculează și rolul histaminei ca mediator în transmiterea impulsului nervos la unele sinapse centrale denumite histaminergice

- la injectare intradermică determină o reacție vasculară cunoscută ca "tripla reacție": inițial apare la locul injectării o maculă eritematoasă prin arteriolodilatație, care este rapid înlocuită de o papulă însoțită la periferie de areolă roșie neregulată, aceasta putând să-și modifice dimensiunile și elevarea din planul tegumentar

Mecanismul de acțiune:

Histamina acționează prin intermediul unor receptori histaminici specifici:

- H₁: responsabili de bronhoconstricție și vasodilatație;
- H₂: responsabili de hipersecreție gastrică și vasodilatație ușoară;

- H₃: autoreceptori presinaptici cu funcție inhibitoare la nivelul unor sinapse histaminergice din SNC.

Acțiunea histaminei pe receptori specifici determina următoarele accesari ale unor mesageri secunzi:

- Prin interacțiunea cu receptorii H₁ se va activa sistemului fosfatidilinozitol/Ca²⁺;
- Prin interacțiunea cu receptorii H₃ se va determina inhibarea adenilat ciclazei.

Antihistaminicele

Definitie. Medicamentele antihistaminice sunt preparate farmaceutice care pot influența biosinteza, funcțiile și efectele histaminei. Sunt substanțe medicamentoase prototipul blocantelor de receptori H₁ reducând astfel interacțiunea histaminei cu acest tip de receptori.

Mecanismul de acțiune. Antihistaminicele H₁ acționează prin blocarea receptorilor histaminergici, H₁ cu împiedicarea consecutivă a acțiunilor histaminei, eliberată prin reacția antigen-anticorp, asupra acestor receptori. În clinică sunt utilizate pentru combaterea reacțiilor alergice de tip I din afecțiunile dermatologice, arborelui respirator, sfera ORL, unele afecțiuni cu determinare digestivă.

După modul lor de acțiune, medicamentele antialergice acestea se clasifică în:

- **medicamente antihistaminice propriu zise**, se referă la acele substanțe farmaceutice care blochează interacțiunea histaminei cu receptorii specifici H₁ cu consecințele clinice rezultate din aceasta blocare
- **inhibitoarele degranulării mastocitelor**, care împiedică eliberarea histaminei și a altor autacoide din mastocite și bazofile generate de reacția antigen-anticorp
- **corticosteroizii** au un spectru larg de acțiune în numeroase reacții alergice și autoimune datorat acțiunii lor antiinflamatoare și antilinfocitare
- **adrenalina**, antagonist fiziologic al histaminei și a altor autacoizi, este medicamentul de elecție în tratamentul șocului anafilactic precum și în combaterea crizelor de astm bronșic.

- **chimioterapicelor anticanceroase** deprimă procesul imun, prin inhibarea proliferării limfocitelor stimulate antigenic, desfasoara astfel o actiune secundara asupra histaminei. Deoarece aceste substante au o toxicitate mare, sunt utilizate strict in boli autoimune și pentru profilaxia rejetului de grefă;

Clasificarea antihistaminicelor H₁ după nucleul lor de bază:

- etilendiamine (Cloropiramina),
- etanolamine (Clemastina),
- fenotiazine (Prometazina),
- piperazine (Cetirizina) și
- piperidine (Astemizolul, Loratidina si Terfenadina).

Clasificare în funcție de prezența sau absența efectelor secundare majore:

- Generatia I-Hidroxizina, Clorfeniramina, Prometazina, Clemastina, Ketotifen
- Generatia II-Cetirizina, Loratadina, Desloratadina, Astemizol,
- Generatia III-Levocetirizina, Fexofenadina

Clasificare in functie de cronologia sintezei si introducerii pe piata; clasificarea aceasta se suprapune in mare parte peste cea anterioara:

- Antihistaminice H₁ de prima generatie sau clasice (sedative): Clorfeniramina, Dimetinden, Ciproheptadina, Clemastina, Difenhidramina, Prometazina
- Antihistaminice H₁ de generația a II-a (nesedative): Cetirizina, Levocetirizina, Loratadina, Desloratadina Astemizol, Terfenadina, Azelastina, Ebastina, Levocabastina.

Caracteristici farmacodinamice ale antihistaminice blocante H₁:

- **Prometazina** este un derivat de fenotiazina, cu un efect antihistaminic de lungă durată care se instalează lent, acțiune sedativă, antivomitivă și anestezica locală și analgesică;
- **Cloropiramina** este un antihistaminic cu efect sedativ slab, din grupa etilendiaminelor;
- **Clemastina** sunt antihistaminice cu potență mare și efect prelungit, cu actiune sedativa și anticolinergica;
- **Cetirizina**, cu structură piperazinică, **Astemizolul**, **Loratidina** și **Terfenadina**, cu structura piperidinică, sunt antihistaminice de generația a 2-a, determina un efect de lungă durată (se administrează o dată pe zi) și sunt lipsite de efectelor sedative și anticolinergice.

În practica clinică generația a III - a este asimilată la generația a II - a și sunt prezentate ca o singură generație.

Actiune farmacodinamica a antihistaminicelor H₁.

- Antihistaminică H₁ propriu-zisă -antialergică prin împiedicarea fixării Histaminei pe receptorii H₁ duc la combaterea simptomelor ce însoțesc reacțiile alergice de tip I, cele care apar cutanat , inclusiv edemele alergice ;

- Reducerea dispneei și a bronhoconstricției ca fenomene de însoțire a fenomenelor clinice din reacțiile alergice. Acțiunea antihistaminicelor H₁ vizează doar efectul Histaminei. Există medicamente din clasa blocanților de leucotriene(fie blocanți ai sintezei de leucotriene , fie blocanți ai receptorilor pentru leucotriene), care împiedică nu numai eliberarea Histaminei ci și a Serotoninei și a leucotrienelor în special cisteinil leucotrienele, mediiatori eliberați în mod egal în reacția alergică tip I.

- Reduce hipotensiunea secundară vasodilatației.

- Sedativă, la doze uzuale, produce somnolență, stare confuzivă, scăderea capacității de concentrare fiind contraindicată persoanelor cu activitate diurnă care solicită o activitate neuro-psihică deosebită..Uneori în practica clinică acest efect se poate specula fiind util în special pentru confortul nocturn al pacientului pediatric

- Antiemetizantă, prin inhibarea zonei chemoreceptoare din bulb (mai ales prometazina) și a nucleului vestibular din urechea internă având eficacitate în greață/varsăturile din răul de mișcare.

- Antitusivă, prin inhibarea bronhoconstricției (acțiune marcată pentru prometazină) cu eficacitate în tusea iritativă de etiologie alergică.

- Eupéptică (stimulează apetitul) ex.: ciproheptadina.

- unele au și efect anestezic local

1. Antihistaminice H₁ clasice (sedative)

Se caracterizează printr-un efect sedativ destul de puternic care uneori este deranjant , alteori poate fi speculat clinic în pruritul nocturn care însoțește diferite afecțiuni dermatologice; Efectul sedativ se datorează prezentei caracterului *lipofil*, astfel traversează ușor bariera hematoencefalică și determină *somnolență*. Din acest motiv de regulă se administrează seara la culcare.

♦ Dimenhidrina

Are efect sedativ puternic; se folosește pentru profilaxia răului de mișcare.

♦ Pirilamina

Are efect sedativ moderat, ajutând la instalarea somnului.

♦ Ciclizina si Meclizina

Antihistaminice H₁ cu efect sedativ slab, cu durată lungă de acțiune, folosită și pentru profilaxia răului de mișcare.

♦ Clorfeniramina

Este un sedativ slab, fiind un antialergic puternic; se poate asocia altor clase de medicamente de tip antiinflamator, bronhodilatator în managementul terapeutic al infecțiilor virale și bacteriene respiratorii

♦ Prometazina

Este un compus antihistaminic cu efect sedativ destul de puternic, care se instalează lent dar este durabil - circa 12 ore; manifesta și acțiune antiemetizantă eficientă și de asemenea anticolinergică și antiserotonergică; poate fi utilizată în combinații ca anestezic local și analgezic.

Se administrează oral, în doze de 25 mg seara la culcare având în vedere efectul sedativ; în urgențe se dau 50 mg i.m. sau în perfuzie i.v.; este folosit ca medicație preanestezică sau ca sedativ și pentru combaterea insomniei, 25-50 mg seara.

♦ Ciproheptadina

Este un antihistaminic cu cea mai marcată acțiune antiserotonergică.

2. Antihistaminice H₁ de generația a II – a

Generația a II - a, având o *lipofilie scăzută*, penetrează greu bariera hematoencefalică și au o afinitate scăzută rec. H_1 din SNC deci se constata absenta efectului sedativ și toleranța îmbunătățită comparativ cu antihistaminicele H_1 clasice, putând fi administrat și ziua;

In plus aceste medicamente permit disocierea de receptori H_1 a generației a II - a mai lentă, comparativ cu I-a generație, în consecință efectul clinic este prelungit .In plus ritmul de administrare la 12 - 24h, duce la o complianță îmbunătățită. In practica clinica de astazi, antihistaminicele H_1 clasice tind să fie înlocuite de antihistaminicele H_1 moderne, fără efect sedativ.

♦ Astemizolul

Hismanal, are structură piperidinică și efect de lungă durată; se administrează o dată /zi și nu are efecte sedative sau anticolinergice.

♦ Terfenadina

Are structură piperidinică și efect de lungă durată ce se instalează rapid.

♦ Loratadina și Desloratadina

Au structură piperidinică și efect de lungă durată.

♦ Cetirizina

Au structură piperazinică și prezintă aceleași caracteristici ca cele de mai sus.

Utilizări terapeutice ale antihistaminicelor. Sunt preparate la care se speculează în principal acțiunea antialergică însă trebuie precizat faptul că în afecțiuni alergice, efectul lor preventiv este mai intens decât cel curativ. În acest context se pot utiliza în:

- rinoconjunctivite alergice , rinite alergice, scăd pruritul ocular sau nazal, scăd lăcrimarea, scăd rinoreea.

- manifestări alergice cutanate de tip urticarie acută, dermite de contact, dermatita atopică, înțepături de insecte, alergii post-medicamentoase, alergii alimentare, prurigo endogen, eczeme dishidrotice, edem Quincke, deoarece reduc eritemul, edemul și pruritul cutanat. De fapt

aceste preparate intra in schemele terapeutice ale tuturor afectiunilor cutanate care asociaza triada eritem- inflamatie- prurit.

- sunt inefficiente singure în astmul bronșic de natura alergica dar in asociere cu alte medicamente specifice bolii pot creste eficacitatea acestora.

- profilaxia răului de mișcare ,pentru actiunea antiemetizanta

- în pediatrie în caz de agitație psihomotorie ca sedative, dar si in manifestarile alergice din urticaria alimentara.

- ca eupeptice, la copii: ciproheptadina

Efecte adverse.

Unul din efectele adverse care insoteste aceste este uneori o actiune farmacodinamica speculata clinic. Acesta este efectul lor sedativ . Toate antihistaminicele H_1 clasice au un efect sedativ, in proportii diferite, iar sedarea produsă interfere cu activitatea diurnă a pacientului și se însoțește adesea de vertij, astenie, tulburări vizuale. De aceea se va specifica intotdeauna acest fapt pacientului si se va face recomandarea utilizarii acestor preparate doar seara la culcare.

Antihistaminicele H_1 moderne (Claritina, Hismanal, Zyrtec), netrecând bariera hemato-encefalică, nu au acțiune centrala deci un se insotesc de regula de efect sedativ.

De asemenea un efect advers care apare doar la antihistaminicele H_1 clasice este cel tip anticolinergic -atropinic. Se manifestă prin uscarea gurii, relaxarea musculaturii intestinale cu consecință constipație, risc de retenție urinară, tulburări de acomodare cu apariția midriazei. Trebuie precizat insa ca acest efect este minor si in general bine tolerat de pacienti.

Stimularea apetitului care are in vedere creșterea ponderală la copii (ciproheptadina), poate fi deranjant la adultul care este nevoit sa faca terapie pe termen mai lung cu aceste produse. Rareori poate apare reacție paradoxală (*Romergan*) cu insomnie și stare de agitație neuropsihică. Cardiotoxicitatea (*Astemizol, Terfenadina*), este manifestată prin aparitia tulburări de conducere. S-a dovedit existența receptorilor H_1 în miocard, iar blocarea lor duce la prelungirea intervalului QT cu predispunerea la fenomenul de reintrare și torsada vârfului, care precede fibrilația ventriculară și stopul cardiac. Tulburările de conducere produse de Astemizol se pot menține încă câteva zile după oprirea terapiei. De aceea, pacientul cardiac va necesita o monitorizare aparte, pentru acesta,

medicamentele sus mentionate un reprezinta o contraindicatie absoluta dar se face necesara o urmarire atenta in dinamica.

Interactiuni: Antihistaminicele sunt metabolizate pe calea citocromului hepatic P450, izoenzimele P450 3A4 si P450 2D6. Asocierea antihistaminicelor cu inhibitoare enzimatic de tipul cimentidina, ketoconazol, fluconazol, eritromicina sau fluoxetina care inhibă P450 3A4sau P450 2D6 poate creste concentratiile serice ale antihistaminicelor si implicit poate creste riscurile posibilelor reactii adverse ale medicamentelor. In plus administrarea antihistaminicelor trebuie întreruptă cu 48 ore înaintea efectuării testelor cutanate de alergie, deoarece antihistaminicele pot împiedica sau diminua reacțiile pozitive la indicatorii de reactivitate dermică de aceea medical are obligatia sa atraga atentia pacientului cu privire la acest aspect.

Contraindicații.: pacienti cu hipersensibilitate la produs, adenomul de prostată (antihistaminice H₁ clasice), glaucom, sarcină, alăptare, la pacientii cu profesii etrem de solicitante din punct de vedere neuro-psihic pe parcursul zilei Pimecrolimus și tacrolimus sunt medicamente care fac parte din grupul așa-numiților *inhibitori de calcineurină*. Aceste medicamente au capacitatea de a suprima activitatea celulelor sistemului imun și de a reduce intensitatea inflamației