

# UN NOU AGENT ANTI-ASTMATIC - NEDOCROMIL SODIUM (TILADE®). Rolul și locul său în terapia astmului

Nicoleta Bîscă\*, B. Drăgulănescu\*

## REZUMAT

Astmul este o boală inflamatorie cronică a conductelor aerifere caracterizată prin episoade recurente de wheezing, dispnee, senzație de constricție toracică, tuse, care se produc în special noaptea sau în timpul dimineții. Aceste simptome apar ca rezultat al inflamației ce conduce la limitarea fluxului de aer.

Nedocromil sodium este un nou agent anti-inflamator recomandat pentru tratamentul astmului ușor-moderat. Nedocromil sodium blochează răspunsul inflamator din conductele aerifere prin stabilizarea celulelor inflamatorii (mastocite, celulele epiteliale bronșice, macrofage alveolare) și prevenirea eliberării locale și mediatorilor inflamatori. Nedocromil sodium blochează chemotactismul și activarea celulelor inflamatorii circulante (eozinofile, neutrofile), precum și componența neurogenă a astmului.

Nedocromil sodium se administrează la adulți și copii, în doze de 2 pufuri (4 mg.) de 4 ori/zi; ameliorarea clinică se obține după 2 - 4 zile de la începutul tratamentului.

Studiile clinice cu Nedocromil sodium la pacienții astmatici au arătat: descreșterea semnificativă a numărului de zile absente de la lucru sau școală, creșterea valorilor matinale ale PEF, scăderea nevoii de medicație bronhodilatatoare.

Nedocromil sodium este sigur și eficient; poate fi considerat ca terapie de "primă linie" în astmul ușor-moderat.

**Cuvinte cheie:** Nedocromil sodium, astm.

Astmul este una dintre cele mai frecvente afecțiuni cronice întâlnite la toate vârstele. Astmul afectează 5 - 12% dintre adulți; prevalența lui este în creștere în țări ca Franța (5,5%), Spania (6,3%), Statele Unite (7,1%), Anglia (8,4%). Prevalența astmului la copii se situează între 15 - 20% și chiar mai ridicată, fapt îngrijorător care impune o nouă strategie complexă și perseverență în asistența acestei afecțiuni.

În ciuda ameliorării cunoașterii în domeniul fiziopatologiei și al tratamentului, datele cele mai recente demonstrează o creștere alarmantă a incidenței și prevalenței astmului, a severității formelor clinice, a mortalității prin astm; ca o consecință a acestor aspecte se remarcă o creștere importantă a costurilor de îngrijire și tratament pentru bolnavii astmatici. Astmul are deci un impact socio-economic deosebit; el constituie o cauză reală de absenteism din activitatea profesională pentru adulți și școlară pentru copii și ridică o serie întreagă de probleme privind reinserția socio-profesională a unor pacienți.

Ghidurile recente internaționale (GINA, 1995) și naționale care prezintă strategia globală de diagnostic și

## ABSTRACT

### Nedocromil (Tilade) a new agent for the treatment of Asthma

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways that causes recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness and cough that frequently occur at night or in the early morning. These symptoms are the result of inflammation, which leads to airflow limitation.

Nedocromil sodium is an anti-inflammatory medication for treatment of mild to moderate asthma. Nedocromil sodium blocks the inflammatory response in the airways by stabilizing inflammatory cells, by preventing release of inflammatory mediators. Nedocromil sodium blocks also the neurogenic component of asthma. Nedocromil sodium is administered by MDI, two (4 mg), inhalation four times per day. Clinical improvement occurs within 2 - 4 days.

Studies of patients receiving Nedocromil sodium have shown a significant decrease in the number of days lost from work or school, an increase of morning peak flow rates, a decrease in need for bronchodilator medications.

Nedocromil sodium is a safe and effective "first line therapy" for mild to moderate asthma.

**Key words:** Nedocromil sodium, asthma.

tratament al astmului definesc astmul ca o **boală inflamatorie cronică** a conductelor aerifere caracterizată prin episoade recurente de wheezing, dispnee, senzație de constricție toracică, tuse, care se produc în special noaptea sau în timpul dimineții; aceste simptome apar ca rezultat al inflamației ce conduce la limitarea fluxului de aer. Prezența inflamației ca mecanism fiziopatogenic central care induce declanșarea alterărilor conexe caracteristice astmului (hiperreactivitatea bronșică, remodelarea peretelui bronșic), recomandă redirecționarea tratamentului în primul rând spre terapia antiinflamatorie.

Biopsia bronșică și lavajul bronhoalveolar au demonstrat că și în astmul ușor sau asimptomatic există tendința de dezvoltare a inflamației active în conductele aerifere; în unele cazuri, astmul persistent evoluează spre alterări fibrotice (remodelare). Pentru toți acești pacienți, un medicament antiinflamator poate influența evoluția bolii. De aceea ghidurile pentru asistența astmului recomandă introducerea precoce a terapiei antiinflamatorii, sugerând că strategia terapeutică curentă bazată în special pe beta 2 agoniști nu este capabilă să controleze adecvat astmul. De

\*Dr. Nicoleta Bîscă, Dr. Bogdan Drăgulănescu - Institutul Clinic de Pneumoftiziologie "Marius Nasta", București

altfel, studii recente arată că agenții antiinflamatori din clasa cromonelor au demonstrat un control global mai bun al bolii decât folosirea regulată a beta 2 agonștilor.

**Cromonele (sodium cromoglicat și nedocromil sodium)** reprezintă o clasă de medicamente nesteroidiene cu acțiune antiinflamatorie, care controlează simptomele astmatice. Ele sunt utilizate în tratamentul de lungă durată al astmului, dar nu acționează ca medicație "reliever".

Cromonele au acțiune inhibitorie asupra procesului inflamator, intervenind în diferite etape ale dezvoltării acestuia; ele blochează răspunsul astmatic precoce și tardiv la acțiunea alergenului, diminuează hiperreactivitatea bronșică și au o acțiune supresivă asupra inflamației neurogene. În astm cromonele sunt utilizate pentru tratamentul profilactic, cu condiția administrării lor regulate.

Cromonele protejează împotriva diferiților stimuli indirecti ai bronhoconstricției (efort, poluare atmosferică).

Cromonele sunt indicate în astmul de efort la copii, mai ales la cazurile care nu răspund la beta 2 agonști inhalatori.

Cromonele sunt eficiente în special în formele ușoare de astm.

Efectele secundare dezvoltate de cromone sunt foarte rare. Cromoglicatul sodic este un medicament sigur, bine tolerat; totuși modul de prezentare sub formă de pudră uscată poate determina iritația faringelui, tuse, wheezing ocazional (care poate fi prevenit prin administrarea inițială a unui beta 2 agonist). Foarte rar Cromoglicatul poate produce urticarie tranzitorie sau eozinofilie pulmonară datorită hipersensitivității față de medicament.

Nedocromil sodium are un gust amar, dar care poate fi ameliorat prin asocierea mentolului.

Cromonele sunt considerate ca medicamente "de primă alegere" la copiii astmatici, în special datorită lipsei efectelor adverse.

## Nedocromil sodium (Tilade)

Nedocromil sodium (Tilade® Rhone - Poulenc Rorer) constituie o alternativă la medicația antiinflamatorie convențională pentru tratamentul astmului ușor și moderat.

**Farmacocinetica:** inhalarea a 4 mg (2 pufuri) Nedocromil sodium produce o concentrație maximă plasmatică de 3 mcg/l în 20 min; fiecare puf eliberează 1,75 mg Nedocromil; 0,25 mg rămân în inhaler. Timpul de înjumătățire pentru Nedocromil sodic administrat pe cale inhalatorie este de mai puțin de 4 ore; are o disponibilitate de 8 - 17% pentru o doză inhalată și, respectiv, pentru doze multiple. Nedocromil sodium este eliminat complet și nemodificat prin urină (64%) și scaun (36%) în 96 ore de la administrare. Calea orală sau intravenoasă nu este eficientă pentru tratamentul astmului.

**Farmacodinamie:** Nedocromil sodium este o pyranokinolonă a cărui mecanism de acțiune nu este în întregime cunoscut. Nedocromil sodium are un efect benefic în terapia astmului prin intervenția lui în multiple etape din patogeniza răspunsului astmatic.

Astfel, primul eveniment biochimic în cadrul răspunsului astmatic îl constituie activarea celulelor locale (rezidente) din conductele aerifere sub acțiunea stimulilor imunologici (antigeni) sau neimunologici (infecții virale, stimuli fizici, chimici).

Nedocromil sodium inhibă eliberarea histaminei și a prostaglandinei D<sub>2</sub> din mastocite, inhibă activarea altor celule din conductele aerifere (macrofage, celule epiteliale

bronșice) precum și eliberarea subsecvențială a mediatorilor.

Nivelul următor al proceselor din cadrul răspunsului astmatic implică atracția și activarea celulelor inflamatorii circulante. Nedocromil sodium inhibă chemotactismul eozinofilelor și al neutrofilelor, blochează activarea eozinofilelor, a neutrofilelor, a plachetelor și eliberarea mediatorilor inflamatori.

Nedocromil sodium are efecte asupra componentei neurogene a răspunsului astmatic care implică sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente din conductele aerifere, proces ce are ca rezultat eliberarea neuropeptidelor inflamatorii și stimularea consecutivă a bronhoconstricției. Nedocromil sodium inhibă eliberarea acestor neuropeptide, prevenind apariția simptomelor astmatice.

**Activitatea antiinflamatorie a Nedocromil sodium:**

Cercetări recente sugerează că patogeniza wheezing la copii și a astmului la adult recunosc un mecanism celular comun. Introducerea unor metode noi, mai complexe de diagnostic, au dus la schimbări majore în modul de percepție a astmului ca fiind mai degrabă o boală inflamatorie a conductelor aerifere în care eozinofilele joacă un rol mai important, decât alterarea exclusivă a funcției mușchiului neted bronșic.

Fiberoptic bronhoscopia, lavajul bronhoalveolar, biopsia de mucoasă bronșică au permis examinarea directă a conductelor aerifere și au adus argumente obiective privind dezvoltarea procesului inflamator chiar în formele cele mai ușoare de boală, proces care nu poate fi, uneori, controlat în totalitate numai de bronhodilatatoare.

Prin urmare astmul nu este considerat ca o manifestare a unor episoade izolate de bronhospasm ci, ca o alterare inflamatorie cronică a conductelor aerifere caracterizată prin exacerbarea tusei, wheezing, constricției toracice, dificultății în respirație; aceste simptome sunt reversibile spontan sau sub tratament dar, uneori, pot fi severe sau chiar fatale. Analiza lichidului din lavajul bronhoalveolar prin metode de imunohistochimie și microscopie electronică, a confirmat ca mastocitele și eozinofilele sunt celulele majore efectoare ale răspunsului inflamator, chiar în absența unei atopii evidente.

Date recente arată că Nedocromil sodium intervine prin mecanismul său de acțiune asupra celulelor implicate în dezvoltarea procesului inflamator în formele mai ușoare de astm, blocând evoluția alterărilor celulare responsabile de apariția simptomelor astmatice. Astfel, Nedocromil sodium:

- inhibă eliberarea citokinelor de către mastocitele activate, având o acțiune supresivă asupra răspunsului inflamator tardiv (LAR-late asthmatic response) și a hiperreactivității bronșice (HRB);

- previne dezvoltarea HRB la 3 - 24 ore după acțiunea alergenului;

- inhibă eliberarea TNF $\alpha$  din mastocitele activate, factor implicat alături de IL-4 în apariția moleculelor de adeziune (ICAM-1, E-selectin), responsabile de recrutarea eozinofilelor;

- suprimă influxul de eozinofile la 24 și 48 ore (în timpul dezvoltării reacției astmatice tardive), influx dependent de eliberarea citokinelor în timpul reacției astmatice precoce (EAR-early asthmatic response);

- blochează chemotactismul crescut al eozinofilelor (indus de IL-8, IL-3, GM-CSF) și adeziunea eozinofilelor;

- previne activarea eozinofilelor;

- blochează eliberarea proteinei eozinofil-cationice (ECP), o proteină cu proprietăți citotoxice care apare în cursul LAR prin degranularea eozinofilelor și determină alterări importante ale epitelului bronșic prin mecanism citotoxic; prezența unui nivel crescut de ECP în ser și în lichidul din

lavajul bronhoalveolar la pacienții astmatici, are semnificația severității și continuității procesului inflamator, ECP fiind considerată un marker important al inflamației și al răspunsului la tratamentul aplicat;

- inhibă migrarea eozinofilelor din vasele sangvine în țesuturi
- inhibă creșterea concentrației de histamină în astmul de efort

Tabel I

### Studii comparative privind acțiunea unor agenți antiinflamatori sau bronhodilatatori în astmul ușor și moderat (J.M. Keenan, 1994):

Medicament	Acțiunea						
	Astm de efort	HRB	EAR	LAR	Efecte antiinflamatorii	Debutul efectului	Doze
Nedocromil (Tilade)	++	+++	++	+++	+++	3 - 4 zile	2 - 3/zi
Steroid inh.	-	+++	-	+++	++++	3 - 4 săpt.	2 - 3/zi
Cromolyn	++	++	++	++	++	3 - 4 săpt.	4/zi
$\beta_2$ agonist	+++	-	+++	-	-	3 - 4 min.	la nevoie

- fără efect; ++ efect moderat; +++ foarte eficient; ++++ cel mai eficient

Nedocromil sodium s-a dovedit a fi eficient în toate etapele procesului inflamator, având în plus avantajul apariției efectelor benefice numai după 3 - 4 zile de la începerea tratamentului.

În ceea ce privește acțiunea Nedocromil asupra răspunsului astmatic precoce (EAR) și tardiv (LAR), precum și asupra hiperreactivității bronșice (HRB), s-a demonstrat că la subiecții sensibilizați și netratați corespunzător, provocarea indusă de inhalarea alergenului produce EAR și LAR în paralel cu răspunsul bronhoconstrictor progresiv la stimuli nespecifici. Răspunsul astmatic precoce rezultă din activarea mastocitelor și eliberarea mediatorilor specifici: histamina,  $PGD_2$ ,  $LTC_4$ .

În cadrul LAR se produce:

- creșterea importantă a numărului de eozinofile și neutrofile activate;
- migrarea mastocitelor spre epiteliul bronșic, eliberarea citokinelor ( $TNF\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6);  $TNF\alpha$  și IL-4 sunt implicate în producerea și prezența moleculelor de adeziune (ICAM-1, E-selectin) în endoteliul microvascular, care sunt răspunzătoare de recrutarea selectivă a eozinofilelor;
- creșterea numărului de celule T,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ;
- creșterea infiltrației celulare cu leucocite.

Mastocitele joacă un rol important în orhestrarea acestui răspuns astmatic prin creșterea transcripției de citokine și generarea de noi produși: IL-3, IL-10, IL-13, GM-CSF, SCF, care prin prezența lor, determină continuitatea răspunsului alergic inflamator, asigurând perpetuarea inflamației.

În evoluția acestor mecanisme celulare intervine acțiunea antiinflamatoare a Nedocromil sodium:

- prin inhibarea eliberării mediatorilor (citokine) din mastocitele activate. Nedocromil previne dezvoltarea LAR și a HRB;
- prin suprimarea influxului de eozinofile la 24 și 48 de ore de la acțiunea alergenului, Nedocromil sodium determină dereglarea căii ce ar putea conduce la declanșarea LAR, chiar în prezența citokinelor eliberate în timpul EAR.

#### Efectele Nedocromil sodium asupra expresiei clinice și funcționale a inflamației aerifere:

- Nedocromil sodium ameliorează HRB măsurată prin creșterea  $PD_{20}$  VEMS (concentrația de histamină sau methacolină care determină scăderea VEMS

cu cel puțin 20% față de valorile inițiale)

- Nedocromil sodium determină ameliorarea funcției pulmonare, evaluată prin creșterea valorilor PEF și VEMS și reducerea variațiilor diurne ale PEF;
- Nedocromil ameliorează simptomele astmatice persistente diurne și nocturne (wheezing, dispnee, tuse) reduce nevoia de bronhodilatatoare.

#### Poziția terapeutică a Nedocromil sodium (indicații clinice și doze)

Nedocromil sodium este util în:

- astmul intermitent ușor și moderat;
- astmul de efort;
- la pacienți astmatici care au nevoie de terapie bronhodilatatoare cel puțin de 3 ori/săptămână
- la astmatici cu simptome nocturne mai frecvente de o dată/lună.
- la pacienți la care nu se pot elimina din schema terapeutică corticosteroizii; adăugarea Nedocromil permite reducerea cu succes a dozei de corticosteroizi și chiar, în unele cazuri, înlocuirea treptată a acestora.

Nedocromil sodium se poate administra la adulți și la copiii mai mari de 2 - 3 ani.

Doza inițială: 2 pufuri (4 mg) MDI x 4/zi; doza zilnică maximă = 16 mg.

Dacă starea clinico-funcțională a pacientului este controlată și stabilă timp de 2 - 4 săptămâni, se poate scădea doza la 2 pufuri x 3/zi, sau 2 pufuri x 2/zi.

#### Toxicitate și efecte secundare

Nedocromil sodium este foarte bine tolerat; efectele lui secundare sunt rare, ușoare și tranzitorii. Se menționează:

- gust amar sau neplăcut, dar mai puțin de 3% dintre pacienți renunță la utilizarea lui din această cauză;
- tuse la 7% din cazuri;
- cefalee - 6%
- greață - 4%
- iritație gastrică - 5,7%

#### Studii clinice privind eficiența clinico-funcțională a Nedocromil sodium în terapia astmului:

Nedocromil sodium este utilizat în țări din Europa și Statele Unite din anul 1986. Se citează în literatura de specialitate mai mult de 145 de studii clinice care au inclus aprox. 8500 pacienți cu forme ușoare și moderate de astm, tratați cu Nedocromil sodium vs. placebo. Au fost de asemenea efectuate studii comparative Nedocromil vs.

beclometazona dipropionat, care au arătat eficacitate comparabilă a celor două medicamente în astmul ușor.

Studii comparative Nedocromil vs. Cromoglicat disodic au demonstrat o eficacitate mai mare pentru Nedocromil, evaluată prin reducerea simptomelor astmatice și creșterea mai importantă a valorilor PEF. Nedocromil este eficient chiar dacă este administrat doar de două ori pe zi, spre deosebire de Cromoglicat, care trebuie să fie administrat în 4 prize zilnice. Nedocromil asociat cu corticosteroidi inhalatori permite reducerea dozei de steroizi cu păstrarea ameliorării scorului clinic și a funcției ventilatorii. În plus, spre deosebire de Cromoglicat, care necesită o perioadă de 1 - 2 luni de tratament continuu pentru a se obține o îmbunătățire a condiției clinice, cu Nedocromil efectele pozitive apar numai după 3 - 4 zile de la începutul tratamentului.

Rezultatele studiilor clinice efectuate la adolescenți și adulți (12 - 74 ani) au arătat efecte clinice semnificative statistic asupra simptomelor diurne și nocturne (ameliorarea scorului clinic), normalizarea funcției pulmonare, influențarea pozitivă a medicației concomitente, permițând reducerea sau îndepărtarea bronhodilatatoarelor (beta 2 agoniști, teofilina retard).

Se pare că Nedocromil sodium controlează astmul ușor-moderat la fel, sau chiar mai eficient decât bronhodilatatoarele administrate permanent. Astfel, Nedocromil în doza de 4 mg x 4 sau x 2/zi, adăugat la pacienți simptomatici tratați cu corticosteroidi inhalatori și/sau beta 2 agoniști oral, determină ameliorarea semnificativă a scorului clinic total, reducerea semnificativă a folosirii nocturne a beta 2 agoniștilor.

Nedocromil sodium a permis reducerea cu aprox. 31% a dozelor înalte de corticosteroidi inhalatori, păstrând sau chiar determinând ameliorarea semnificativă a valorilor PEF și scăderea variațiilor diurne ale acestui parametru funcțional.

Studii clinice efectuate la peste 1000 de copii astmatici mai mari de 3 ani, cu o durată a bolii variabilă între 8 și 52 săptămâni și care au fost tratați cu doze cuprinse între: 2 x 4 mg. și 4 x 4 mg. Nedocromil, au arătat de asemenea rezultate favorabile:

- ameliorarea semnificativă a scorului total de simptome (wheezing, tuse, simptome nocturne)
- scăderea severității simptomelor
- diminuarea nevoii de beta 2 agoniști
- creșterea numărului de zile asimptomatice
- normalizarea funcției pulmonare
- reducerea HRB

Profilul de siguranță al Nedocromil sodium este foarte bun. Nedocromil este bine tolerat de către copiii astmatici, are o acceptabilitate mare, efectele adverse sunt rare și ușoare.

## Locul și rolul Nedocromil sodium în terapia astmului. Concluzii

Conform cu programul internațional GINA, 1995 (ghidul privind strategia globală pentru asistența astmului), Nedocromil sodium reprezintă una dintre cele trei categorii de medicație "controller". Nedocromil sodium este singurul agent topic cu proprietăți anti-alergice și antiinflamatorii. El protejează împotriva bronhoconstricției induse de stimuli specifici sau nespecifici.

Nedocromil sodium este recomandat de preferință pentru tratamentul astmului ușor persistent caracterizat prin:

- simptome astmatice mai mult de 1 - 2 ori/săpt.
- simptome nocturne mai mult de 2 ori/lună
- exacerbări mai rare, dar care pot afecta somnul și/sau activitatea zilnică
- valori ale VEMS și PEF mai mari de 80% din prezis
- variabilitatea PEF cuprinsă între 20 - 30%

Efectele Nedocromil sodium în astmul ușor-moderat se datorează acțiunii inhibitorii ale acestui agent terapeutic asupra eliberării citokinelor din mastocite; Nedocromil inhibă de asemenea activarea eozinofilelor, activarea senzorilor din terminațiile nervoase și eliberarea consecutivă a neuropeptidelor.

Nedocromil diminuează HRB, scade severitatea simptomelor astmatice, normalizează sau ameliorează funcția pulmonară.

Efectele favorabile ale Nedocromil apar după numai 3 zile de tratament. De aceea Nedocromil poate fi considerat ca terapie de întreținere de "primă linie" în astmul ușor. Adăugarea la terapia de întreținere a 4 mg. Nedocromil de 2 ori/zi, determină scăderea nevoii de medicație curentă bronhodilatatoare (reducerea sau substituirea teofilinei retard sau a beta 2 agoniștilor), cu ameliorarea și menținerea controlului astmului.

Nedocromil sodium este eficient și sigur; ca aditiv la medicația curentă în astmul ușor-moderat, permite flexibilitatea terapiei antiastmatice.

## BIBLIOGRAFIE

1. R. Aalbers, H.F. Kauffman, H. Groen, G.H. Koeter, J.G.R. de Monchy: The effect of Nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 87: 993 - 1001
2. L. Armenio, G. Baldini, M. Bardare, A. Boner, R. Burgio, G. Cavagni, M. La Rosa, F. Marcucci, M. Miraglia, M.R. Pulejo, R. Ronchetti, M. Verini, A. Vierini, A. Vierucci, M. P. Villa: Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma, *Arch. Dis. Child* 1993, 68: 193 - 7
3. P.J. Barnes, S.T. Holgate, L.A. Laitinen, R. Pauwels: Asthma mechanism, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium, *Report of a workshop held in Whistler, British Columbia, Canada*, 18 - 19 May 1995
4. P.J. Barnes, S. Godfrey: Asthma therapy, 1998
5. K. Ch. Bergmann, C.P. Bauer, A. Overlack: A placebo-controlled Blinded Comparison of Nedocromil Sodium and Beclomethasone Dipropionate in Bronchial Asthma, *Lung* 1990, *Suppl.* 230 - 239
6. B. Callaghan, Nin Chi Teo, L. Clancy: Effects of Addition of Nedocromil Sodium to Maintenance of Bronchodilator Therapy in the Management of Chronic Asthma, *Chest*, 101/3, March, 1992, 787
7. P. Creticos, J. Burk, L. Smith, R. Comp, P. Norman, S. Findlay: The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995: 95: 829 - 36
8. E. Crimi, U. Orefice, F. DeBenedetto, V. Grassi, V. Brusasco: Nedocromil sodium versus theophylline in the treatment of reversible obstructive airway disease, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 74, no. 6, June 1995

9. G.D. Harper, P. Neill, A.S. Vathenen, J.B. Cookson, P. Ebden: A comparison of inhaled beclomethasone dipropionate and nedocromil sodium as additional therapy in asthma, *Respiratory medicine* (1990), 84, 463 - 469

10. Hoshino K. Kawasaki, A. Mizushima Y., Oosaki R., Yano S., Kobayashi M.: Comparison of the effects on bronchial hyperresponsiveness of antiallergic agents and beclomethasone dipropionate in long-term bronchial asthma, *Allergy* 1993, 48: 196 - 201

11. S.T. Holgate: The efficacy and therapeutic position of nedocromil sodium, *Respiratory medicine* (1996), 90, 391 - 394

12. W. Jones: Quality of life, symptoms and pulmonary function in asthma: long term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial, *Eur. Respir. J.* 1994, 7, 55 - 62

13. J. M. Keenan: Nedocromil: A New Agent for the Treatment of Asthma, *Clinical Pharmacology*, 1994

## GHID TERAPEUTIC ÎN INFECȚIA HIV

**ELISABETA-OTILIA BENEĂ**, cu participarea:

*Augustin Cupșa, Adrian Streinu-Cercel, Mariana Mărdărescu, Dan Duiculescu, Sorin Petrea, Gabriel Colțan.*

*Editat de: Merck-Sharp-Dohme. București, 1998, 102 pag.*

Ghidul terapeutic în infecția HIV - după cum se afirmă în introducere, reprezintă în ultimă instanță o parte integrantă a Programului Național de Luptă Anti-SIDA al MS în perioada 1998 - 2000. Evoluția datelor statistice înregistrate de Ministerul Sănătății indică foarte clar că, în România, infecția cu HIV și boala SIDA au tendința de extindere. Deși s-au înregistrat rezultate foarte bune în oprirea transmiterii infecției prin „seringă” și prin transfuzii de sânge, HIV continuă să se răspândească pe cale sexuală, și începe să se alinieze „căilor vest-europene de transmitere”, la utilizatorii de droguri, precum și pe cale verticală, de la femeia gravidă la copil.

Ghidul este structurat în 4 secțiuni principale: chimioterapia antivirală; monitorizarea infecției HIV; strategia antiretrovirală; tratamentul și profilaxia principalelor infecții oportuniste asociate HIV/SIDA.

**Capitolul I** prezintă pe larg chimioterapicele antiretrovirale actuale, grupate după modul de acțiune în 2 mari categorii: inhibitorii reverstranscriptazei virale și inhibitorii ai proteazei virale.

**Inhibitorii reverstranscriptazei**, la rândul lor cuprind 2 subgrupe: analogii nucleozidici și inhibitorii nenucleozidici. Principalii analogi nucleozidici sunt: **zidovudina** (ZDV) - Retrovir-GlaxoWellcome; **didanosina** (DDI) - Videx-Bristol Myers Squibb; **zalcitabina** (DDC) - Hivid - Roche; **stavudina** (d4T) - Zerit - Bristol Myers Squibb; **lamivudina** (3TC) - Epivir - GlaxoWellcome. Toate produsele sunt înregistrate în România.

Inhibitorii nenucleozidici ca nevirapina, delavirudina, lovirida și altele nu sunt înregistrați în țara noastră.

A doua categorie de chimioterapice antiretrovirale, a **inhibitorilor de protează** includ:

**saquinavir** (SQV) - Invrase - Roche; **ritonavir** (RTV) - Norvir - Abbot; **indinavir** (IDV) - Crixivan - Merck Sharp Dohme, toate înregistrate.

Pentru toate preparatele sunt indicate: mod de acțiune, proprietăți farmacocinetice, reacții adverse, prezentare, doze, preț de cost, fenomenul de rezistență virală și alte date de prospect.

**Capitolul II** prezintă monitorizarea infecției HIV prin investigații de laborator nespecifice și specifice, acestea din urmă fiind reprezentate de determinarea **markerilor imunologici** și a **markerilor virali**, elemente semnificative pentru diagnostic și urmărirea terapiei.

**Capitolul III** cuprinde strategia terapeutică antiretrovirală: criteriile de instituire; principii generale; terapia „de primă intenție”; scheme terapeutice diferențiate; scheme profilactice etc.

**Capitolul IV** dezvoltă pe larg tratamentul și profilaxia principalelor infecții oportuniste asociate cu HIV/SIDA, determinate de bacterii, micobacterii, fungi, protozoare, virusuri, fiind vorba de pneumonii, meningoencefalite, infecții digestive, cutanate, ale părților moi, parazitoze și altele.

Ghidul, conceput sintetic dar totodată exhaustiv, cuprinde datele aduse la zi (1998); materialul este prezent concis în numeroase tabele și algoritmi, fiind ușor de utilizat în practică. Referințele bibliografice sunt din ultimii 3 ani.

Volumul nu trebuie să lipsească de pe masa oricărui medic, indiferent de specialitate, având în vedere amploarea problemei infecției HIV/SIDA în patologia generică, în prezent, în țara noastră.

*Prof. dr. MIRCEA ANGELESCU*