

Farmaci dell'apparato respiratorio

- ✓ Farmaci per la tosse
- ✓ Farmaci mucolitici
- ✓ Farmaci per l'asma

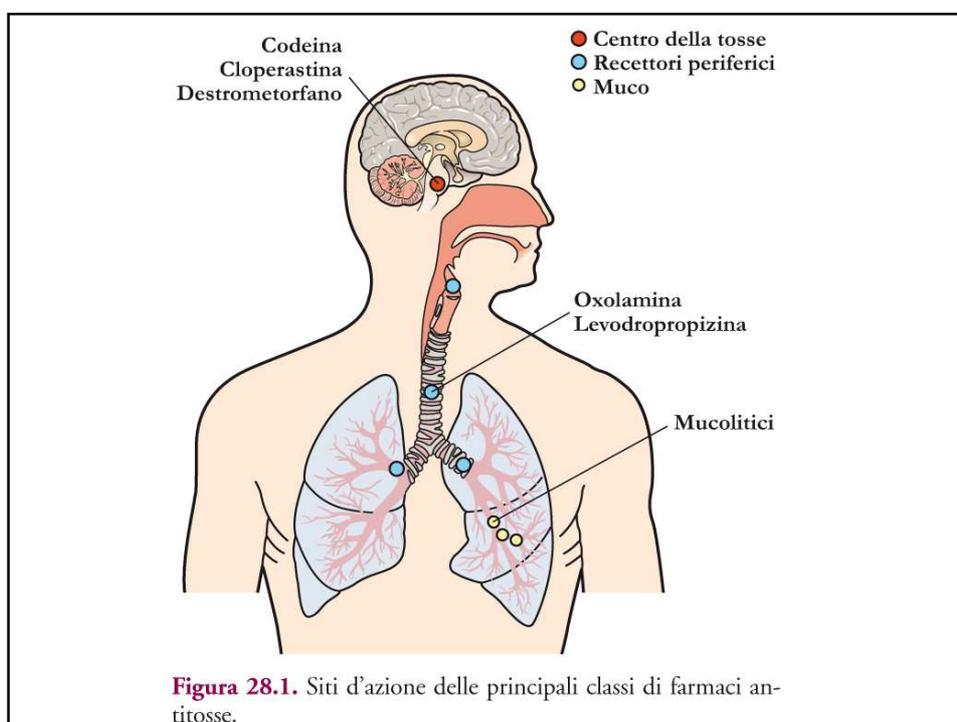


Tabella 28.1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTITOSSE

1. Farmaci ad azione centrale

a. Oppioidi

(Codeina, Diidrocodeina, Destrometorfano, Folcodina, Noscapina)

b. Non Oppioidi

(Cloperastina, Clofedianolo, Zipeprolo)

2. Farmaci ad azione periferica

a. Ad Azione Diretta

(Levodropizina, Oxolamina)

b. Ad Azione Indiretta: a) Mucoattivi, b) Broncodilatatori, c) Anestetici locali

- ✓ Destrometorfano (Vicks tosse sedativo, generico)

Isomero destrogiro di un analogo della codeina che però non si lega ai recettori degli oppioidi ma innalza la soglia di attivazione del centro della tosse

Effetto antitosse simile alla codeina ma inferiori effetti indesiderati (sonnolenza, confusione mentale)

Controindicato nei pazienti con ins. respiratoria

✓ Farmaci mucolitici

Agiscono rompendo la struttura polimerica del muco formando unità più piccole e meno viscosi

N-acetilcisteina (Fluimucil, generico)

✓ Farmaci mucoregulatori

Modificano la secrezione di muco da parte della mucosa respiratoria

Bromexina (Bisolvon)

Ambroxolo (Mucosolvan)

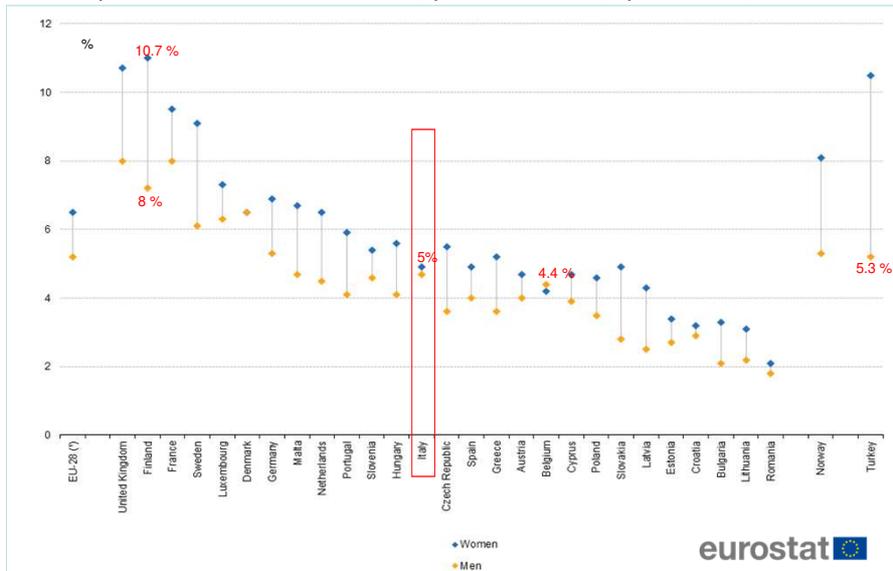
Patologie dell'apparato respiratorio

- Asma: Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree associata ad un aumento della reattività bronchiale e all'ostruzione reversibile delle vie respiratorie
- Sintomi dell'asma: respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e limitazione nell'espiazione, tosse, specialmente notturna e mattutina, ostruzione delle vie aeree che è spesso reversibile, infiammazione delle vie aeree

Asma e BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva)

- L'OMS stima che i pazienti affetti da patologia asmatica siano oltre 235 milioni e che 64 milioni siano quelli con BPCO, responsabile del 6% delle cause di morte nel mondo, pari a oltre 3 milioni di persone.
- aumento della prevalenza di asma in Italia dal 2004 (3,0%) al 2014 (6,7%). Questa malattia interessa tutte le fasce d'età e presenta forti variazioni territoriali, in quanto è molto legata a fattori ambientali

Europa 27- Prevalenza di Asma, per tutte le età, per sesso, anno 2014



Eurostat Last update: 10-11-2016 http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory_diseases_statistics
Note: Greece: not available. The figure is ranked on the share of the total population reporting that they suffer from asthma.
(*) Estimates.

Fattori di rischio

Figura 1-2. Potenziali fattori di rischio dell'asma

FATTORI INDIVIDUALI

Genetici, per esempio,

- atopia
- iperreattività bronchiale

Obesità

FATTORI AMBIENTALI

Allergeni

- Degli ambienti domestici: acari domestici, animali a pelo lungo (cani, gatti, topi), scarafaggi, funghi, muffe, lieviti
- Degli ambienti esterni: pollini, funghi, muffe, lieviti

Infezioni respiratorie (principalmente virali)

Sensibilizzanti professionali

Fumo di tabacco

- Fumo passivo
- Fumo attivo

Inquinamento atmosferico

Dieta

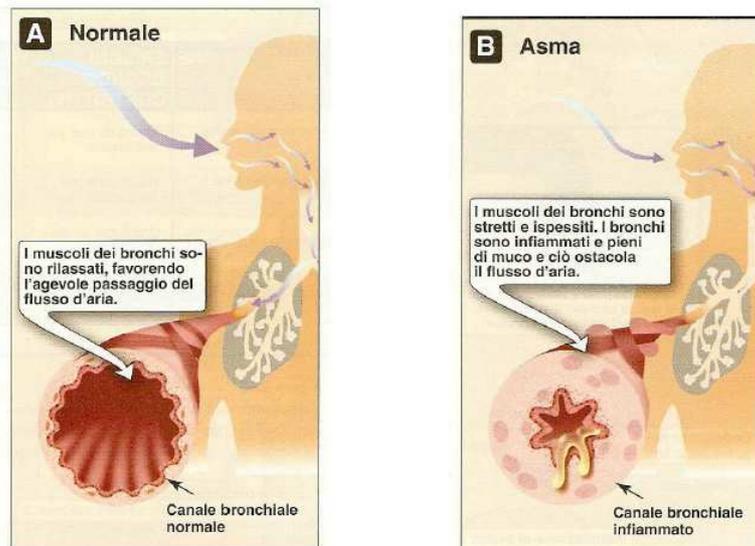
Asma e BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva)

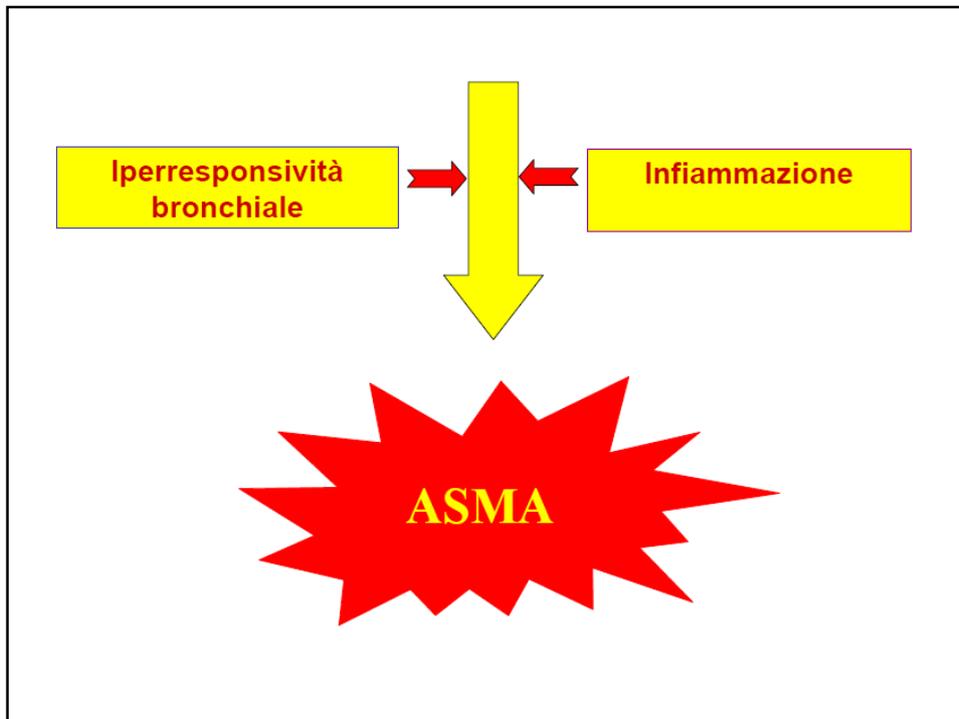
- Nell'asma l'ostruzione indotta prevalentemente da broncospasmo e dall'infiammazione della parete bronchiale ha decorso variabile ed è totalmente o parzialmente reversibile, sia spontaneamente che in risposta ai farmaci
- nella BPCO, invece, si osserva un'ostruzione persistente ad andamento cronico e di solito una progressione dei sintomi ostruttivi
- Le due condizioni possono essere presenti, anche contemporaneamente, nel quadro di una sindrome combinata delle due patologie

GRADI DI SEVERITA' DELL'ASMA



Confronto tra i bronchi di un individuo normale e di un individuo asmatico





Terapia dell'asma

- ✓ Obiettivo: controllo dei sintomi
- ✓ Come?
 - ✓ Scegliendo i farmaci appropriati in base allo step di gravità
 - ✓ Assumendo i farmaci a lungo termine
 - ✓ Educando il paziente ad autogestire la propria condizione
 - ✓ È consigliato un uso progressivo a “gradini” della Terapia con i farmaci
- ✓ Lo scopo è di raggiungere il controllo dell'asma con la minore quantità possibile di farmaco

Farmaci per l'asma

- Broncodilatatori:
 - Agonisti β_2 adrenergici (breve o lunga durata)
 - Anticolinergici muscarinici
 - Teofillina
- Antagonisti leucotrieni
- Anti-infiammatori:
 - Glucocorticoidi

La terapia con farmaci

TERAPIA FLESSIBILE PER UNA MALATTIA VARIABILE



OBIETTIVO: CONTROLLO DELL'ASMA

Tabella 3.2.7c. Antiasmatici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2017

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ% 17-16	DDD/1000 ab die	Δ% 17-16
Beta2 agonisti in associazione	8,72	4,4	13,5	3,9
Broncodilatatori - anticolinergici	3,18	-7,8	6,4	-1,7
Antinfiammatori - cortisonici inal.	2,29	-5,1	6,2	-5,6
Broncodilatatori - beta2 agonisti	0,87	-13,2	4,7	-9,6
Altri antiasmatici	0,61	18,3	0,1	17,6
Antagonisti dei recettori leucotrienici	0,48	-4,0	2,0	-2,0
Broncodilatatori - teofillinici	0,07	-9,1	0,6	-11,9
Antinfiammatori - cromoni	0,02	-13,8	0,1	-13,8
Antiasmatici	16,25	-0,6	33,6	-1,8
salmeterolo/fluticasone	2,71	-14,4	3,8	-14,2
beclometasone/formoterolo	2,08	8,2	3,2	7,4
tiotropio	1,67	-18,0	3,0	-12,9
fluticasone/vilanterolo	1,61	31,2	2,6	25,8
beclometasone	1,22	-8,0	3,4	-8,0
budesonide/formoterolo	1,03	1,4	1,3	4,3
aclidinio	0,68	4,6	1,2	5,1
omalizumab	0,60	18,9	0,1	25,8
glicopirronio	0,58	-3,5	1,1	-1,9
montelukast	0,48	-2,6	2,0	-1,4

Beta2 agonisti

- Stimolano selettivamente i recettori beta2 adrenergici della muscolatura bronchiale, determinando un aumento dell'AMPc endocellulare indispensabile per la risoluzione del broncospasmo
- Alle dosi terapeutiche l'azione sui recettori beta1 è trascurabile

VALUTAZIONE PER L'UTILIZZO DI β_2 -AGONISTI

- Il relativo contributo del broncospasmo rispetto alla componente infiammatoria;
- La via di somministrazione (per inalazione, orale, parenterale);
- Causa scatenante l'asma (esercizio fisico, esposizione ad allergeni, infezioni);
- Durata del broncospasmo;
- Età.

Agonisti β_2 -adrenergici per inalazione		
Principio attivo	Nome commerciale	Confezione
A breve durata d'azione (1-3 h)		
<u>Isoprenalina</u> : non selettiva		
<u>Rimiterolo</u> : selettivo		
Ad azione intermedia (3-6 h)		
<u>Salbutamolo</u>	<i>Ventolin</i> <i>Broncovaleas</i> <i>Salbufax</i> <i>Aerotec</i> <i>Volmax</i>	erogatore dosato 100 μ g, f 100-500 μ g erogatore dosato 100 μ g, f 200 μ g autohaler dosato 100 μ g autohaler dosato 100 μ g cp 4-8 mg turbohaler 0.5 mg
<u>Terbutalina</u>	<i>Bricanyl</i>	turbohaler 0.5 mg
<u>Fenoterolo</u>	<i>Dosberotec</i> <i>Duovent</i>	erogatore dosato 100-200 μ g, soluz per inal 0.1% erogatore dosato 100 μ g+ 40 μ g di ipratropio bromuro, fialoidi per aerosol 1.25mg+0.5mg erogatore dosato 400 μ g
<u>Bitolterolo</u>	<i>Asmalene</i>	erogatore dosato 400 μ g
<u>Reproterolo</u>	<i>Broncospasmine</i>	erogatore dosato 0.5 μ g
A lunga durata d'azione (>12 h)		
<u>Formoterolo</u>	<i>Foradil</i> <i>Eolus</i> <i>Oxis</i>	erogatore dosato 12 μ g, cp 12 μ g polvere per via inalatoria erogatore dosato 12 μ g, cp 12 μ g polvere per via inalatoria turbohaler 4.5-9 μ g
<u>Salmeterolo</u>	<i>Serevent</i> <i>Salmetedur</i> <i>Arial</i>	Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g

EFFETTI COLLATERALI DEI β_2 -AGONISTI

- Effetti cardiovascolari: tachicardia e palpitazioni;
- Tremore muscolare per attivazione dei recettori β_2 sulla muscolatura scheletrica;
- Effetti metabolici:
 - ✓ ipokaliemia (aritmie);
 - ✓ iperglicemia;
 - ✓ aumento corpi chetonici e lattati nel plasma.

✓ Parasimpaticolitici (anticolinergici)

Agiscono bloccando i recettori muscarinici del sistema nervoso autonomo parasimpatico

Oltre a indurre broncodilatazione possono aumentare la viscosità del muco

Spesso usati in associazione con un beta2 agonista

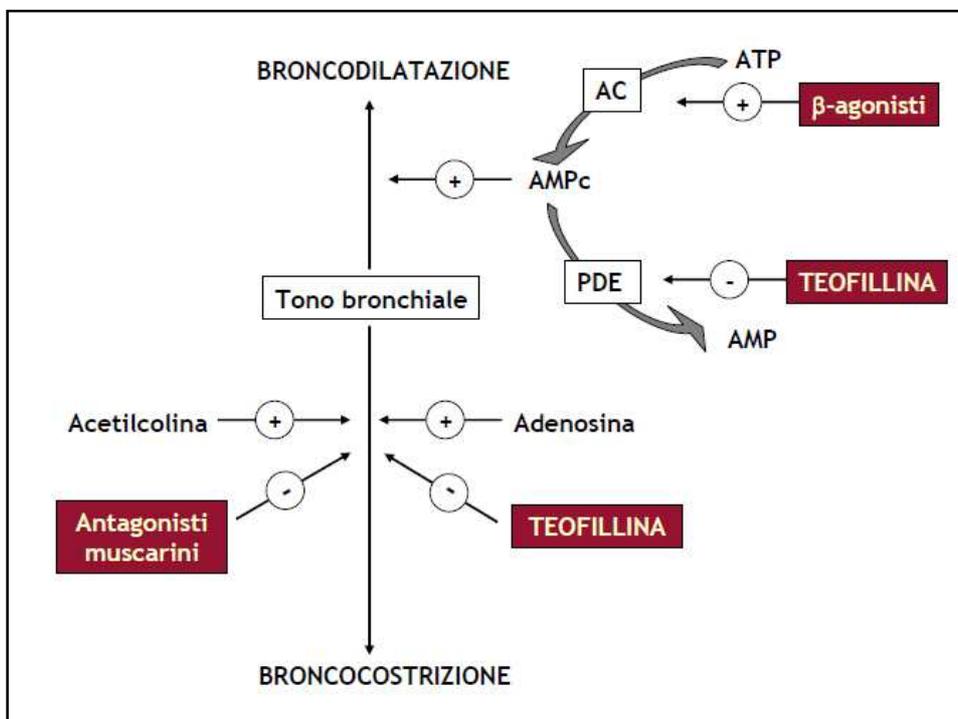
Ipratropio bromuro (Atem)

Tiotropio bromuro (Spiriva)

Ossitropio bromuro (Oxivent)

ANTICOLINERGICI

Principio attivo	Nome commerciale	Confezioni
<u>Ipratropio bromuro</u>	Atem®	erogatore dosato 20 μ g soluzione aerosol 0.025%
	Atrovent UDV®	fialoidi monodose aerosol 0.25 mg
	Berva®	erogatore dosato 20 μ g + salbutamolo 100 μ g
	Rinovagos®	soluzione aerosol 0.025% spray nasale
<u>Oxitropio bromuro</u>	Oxivent®	erogatore dosato 0.02 mg erogatore dosato 100 μ g



TEOFILLINICI MECCANISMO D'AZIONE E ATTIVITA'

- Inibizione della fosfodiesterasi
- Antagonismo con adenosina
- Mobilizzazione del Ca^{++}
- Inibizione del rilascio di sostanza P e tachichinine
- Aumento della *clearance* muco-ciliare
- Azione analettica cardiaca e vasodilatante
- Aumento della diuresi
- Eccitazione del S.N.C.
- Stimolazione del respiro

TEOFILLINICI REAZIONI AVVERSE

- **Apparato cardiovascolare:**
Cardiopalmo, tachicardia, aritmie, ipotensione, collasso, shock, ipertensione arteriosa
- **Apparato gastrointestinale:**
Anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, ematemesi, melena
- **Sistema nervoso:**
Cefalea, ansietà, irritabilità, agitazione, insonnia, tremori, convulsioni

XANTINE				
Principio attivo	Nome Commerciale	Via orale	Via parenterale	Via rettale
<u>Aminofillina</u>	Tefamin	cnf 200 mg	f240 mg ev, f240-450 mg im	supp 360 mg
	Aminomal	cnf 200 mg	f240 mg ev, f350 mg im	supp 350 mg
	Euphyllina			
<u>Teofillina anidra</u> (rilascio prolungato)	Frivent	cp 400-600 mg		
	Unidur	cp 400-600 mg		
<u>Teofillina anidra</u> (rilascio lento)	Theo-dur	cp 200-300 mg		
	Theolair SR	cp 250-350 mg		
	Euphyllina	cp 200-300 mg cnf 250 mg		
	Teonova	scir 100-200- 300 mg/5 ml		
<u>Teofillina anidra</u> (elisir)	Tefamin elisir	elisir 1.58%		
	Aminomal-elisir	elisir 0.67% fialoidi 25 ml 0.67%		
<u>Teofillinato di lisina</u>	Paidomal	cp 100 mg gocce 40 mg/ml		

Corticosteroidi inalatori

- Migliorano la funzionalità polmonare
- Riducono l'iperresponsività bronchiale
- Riduce i sintomi
- Riduce numero e gravità delle esarcebazioni
- Prevenzione del danno polmonare a lungo termine responsabile di broncocostrizione irreversibile
- Migliorano la qualità della vita

✓ Glucorticoidi

Agiscono inibendo l'enzima fosfolipasiA2 e di conseguenza la formazione di acido arachidonico e la sua successiva conversione in leucotrieni e prostaglandine

Riducono l'edema e il numero degli attacchi asmatici

Beclometasone (Clenil, +salbutamolo Clenil Compositum)

Fluticasone (Flixotide Fluspiral)

Budesonide (Aircort, + formeterolo Symbicort)

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI INDESIDERATI DEI CORTISONICI

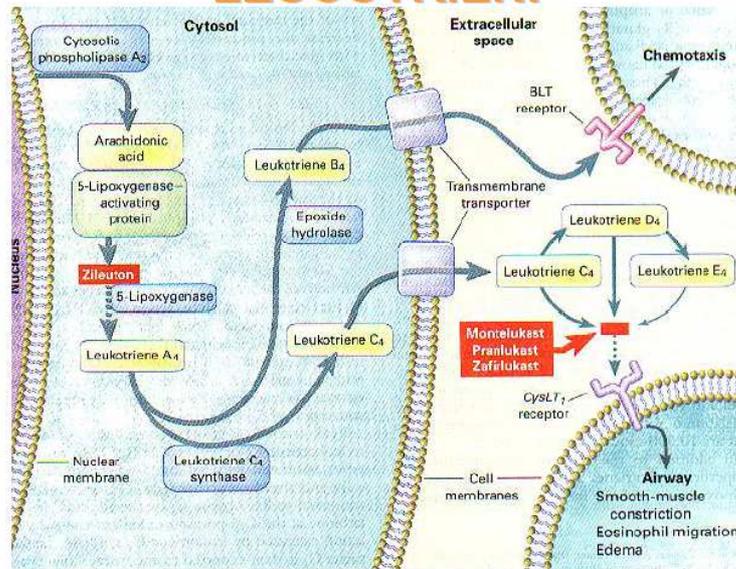
Cortisonici sistemici

- Osteoporosi
- Arresto della crescita
- Ritardo della pubertà
- Effetto diabetogeno
- Obesità con *facies lunare*
- Atrofia cutanea
- Cataratta
- Virilismo e turbe mestruali
- Disturbi psichici
- Ipertensione arteriosa
- Ritenzione sodica e idrica

Cortisonici inalatori

- Candidosi oro-faringea
- Disfonia

FARMACI AGENTI SUI LEUCOTRIENI



✓ Antagonisti dei leucotrieni

I leucotrieni sono autacoidi importanti nella patogenesi dell'asma. Derivano dall'acido arachidonico

I farmaci antagonisti bloccano i recettori dei leucotrieni

Forte azione broncodilatatrice. Frequente uso in età pediatrica

Montelukast (Singulair)

Zafirlukast

Zileuton inibisce la sintesi dei leucotrieni

Anticorpi monoclonali nella terapia dell'asma

TABELLA 1. Trattamenti con farmaci biologici attualmente disponibili per l'asma grave in età pediatrica in Italia con la relativa via di somministrazione, età di utilizzazione e target molecolare

FARMACO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	ETÀ DI UTILIZZAZIONE	TIPO DI FARMACO
Omalizumab	s.c.	> 6 aa	anti-IgE mAb
Mepolizumab	s.c.	> 12 aa	anti-IL-5 mAb

TABELLA 2. Indicazioni all'utilizzazione di Omalizumab

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con:

- asma allergico grave persistente
- test cutaneo o di reattività in vitro positivi a un aeroallergene perenne
- ridotta funzionalità polmonare (FEV1 <80%)
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute
- assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria

Bambini (da 6 a <12 anni di età) come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con:

- asma allergico grave persistente
- test cutaneo o di reattività in vitro positivi a un aeroallergene perenne
- frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripetute
- assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria