

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

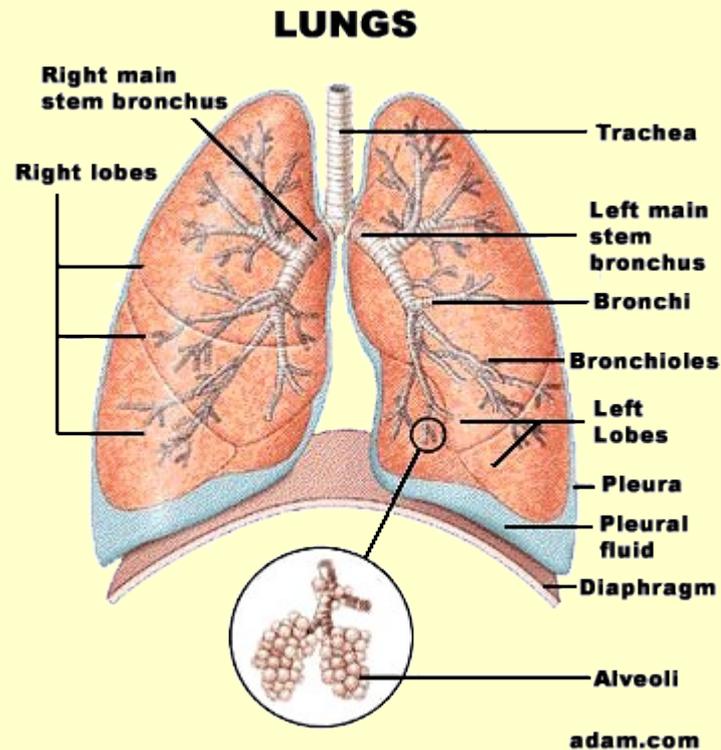
Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

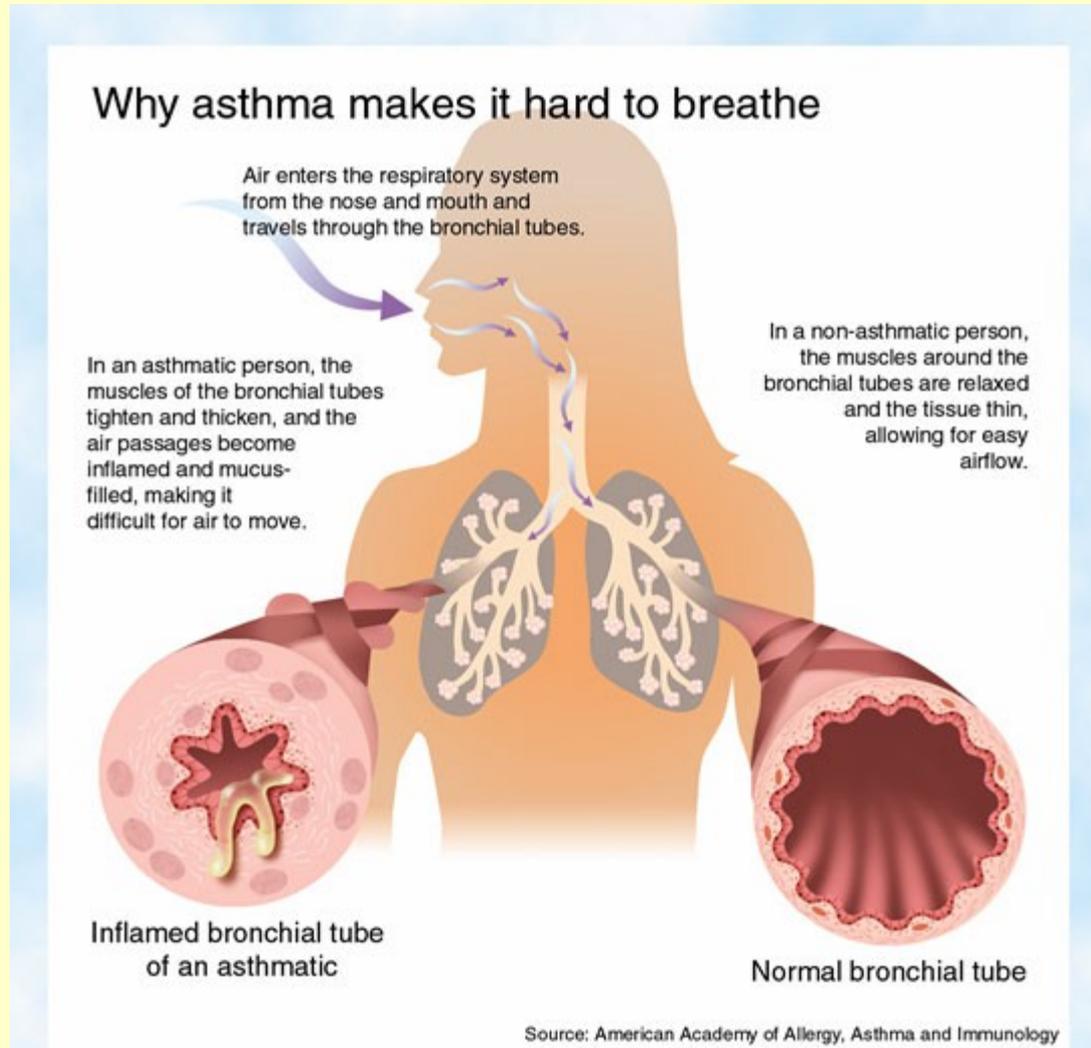
Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)



FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)



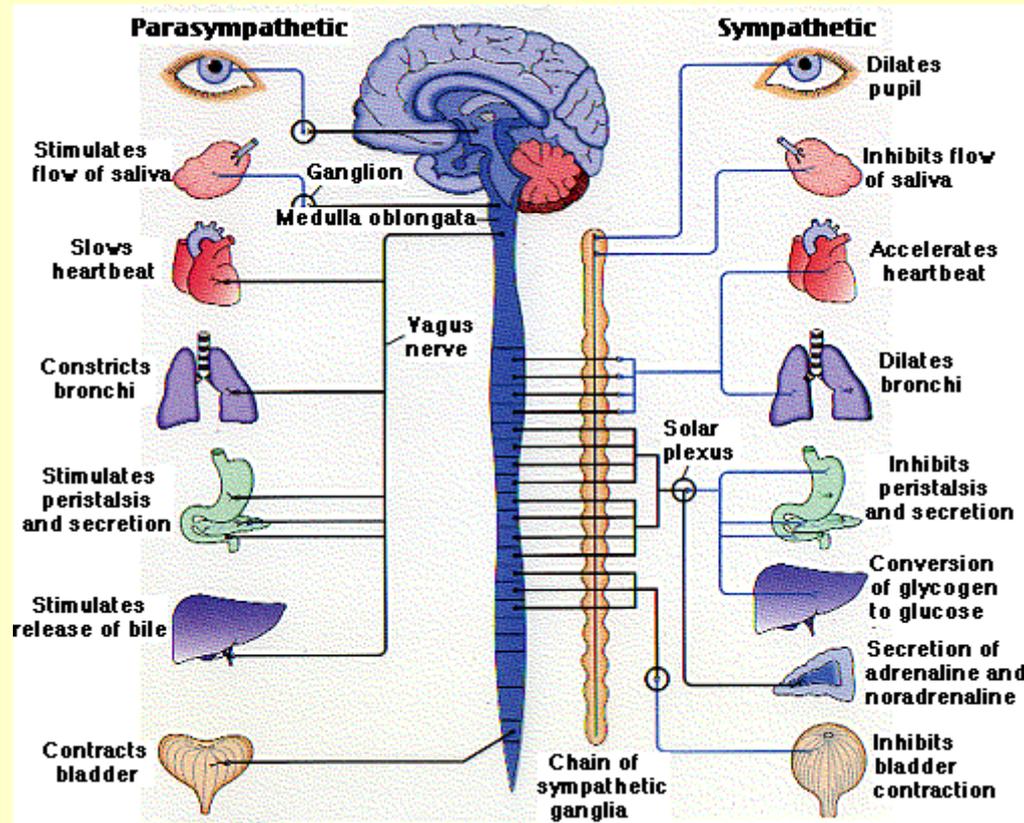
Broncodilatatori

Beta-agonisti

Farmaci anti-muscarinici

Teofillina

SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO



Sistema muscarinico

Sistema catecolaminergico

Sistema catecolaminergico polmonare

- Fibre simpatiche presenti nei vasi bronchiali, in ghiandole ma assenti in muscolatura bronchiale
- NPY è rilasciato insieme alla noradrenalina e potenzia gli effetti a sul circolo polmonare
- Effetti rilassanti mediati da adrenalina circolante: β -bloccanti non broncocostringono in normale
- Concentrazione plasmatica di adrenalina è aumentata ma non modulata nell'asmatico
- I recettori β_2 sono anche inibitori sul rilascio di ACh
- Anticolinergici (ipratropium, ossitropium) utili nel trattamento del broncospasmo da β -bloccanti
- Alterata funzionalità dei recettori β_2 (pre- e postsinaptici) nei pazienti asmatici cronici

SIMPATICOMIMETICI DIRETTI NON SELETTIVI

Adrenalina

sia α che β

Uso: anestesia locale
gravi reazioni allergiche
arresto cardiaco

Noradrenalina

prevalentemente α

Uso: nessuno

Dopamina

a basse concentrazioni: D1 di vasi renali,
mesenterici e coronarici

a concentrazioni medie: anche β_1 e effetti indiretti

a concentrazioni alte: anche α_1 e 5HT: vasocostriz.

Uso: stati a bassa gettata cardiaca con
compromessa funzione renale: shock
ipovolemico, cardiogeno

SIMPATICOMIMETICI INDIRETTI

Amfetamina

Attivo in SNC anche su sistemi D e 5HT

Uso: psicostimolante
riduzione dell'appetito
attention deficit hyperactivity disorders

Tiramina

AGONISTI BETA NON SELETTIVI

Isoproterenolo

β -selettivo solo a basse concentrazioni
Uso: bradicardia grave e arresto cardiaco

Dobutamide

isomero (-): potente agonista α_1
isomero (+): potente antagonista α_1 e agonista β
Uso: trattamento acuto di scompenso in cardichirurgia
o da infarto (emivita 2 min)

AGONISTI BETA2 SELETTIVI

Metaproterenolo

Terbutalina

Albuterolo (Salbutamolo)

Uso: asma

Ritodrina

Uso: ritardare travaglio prematuro

Complicanze

Ansia e tremori muscolari (sia SNC che SNP): iniziare con bassi dosaggi

Tachicardia (no in asma grave)

Riduzione pO₂ atriale per vasodilatazione del territorio polmonare

Aumento nel sangue di glucosio, lattato, FFA

Riduzione nel sangue di K⁺

Tolleranza

ASMA

NON SOLO ALLERGIA E MASTOCITI

NON SOLO FARMACI AGONISTI BETA

Reattività bronchiale:

ruolo protettivo nei confronti del parenchima polmonare

-Maggior predisposizione a gravi risposte infiammatorie in pazienti con ridotta reattività bronchiale (es. trattamento cronico con agonisti β_2)



Sistema colinergico polmonare

- Fibre colinergiche dalla trachea ai bronchioli terminali con densità decrescente
- Innervazione di ghiandole e muscolatura liscia; no in vasi ed epitelio
- Recettori postsinaptici su cellule muscolari lisce: M3

Negli asmatici il tono bronchiale è aumentato

- Aritmie sinusali notturne, alterazioni del ritmo da Valsalva)
- Riflessi stimolati da terminazioni sensitive più esposte, anche da riniti, reflusso gastro-esofageo

Reattività bronchiale e controllo del rilascio di Ach:

Inibito da recettori presinaptici M2 e β e da VIP

Antimuscarinici aspecifici incrementano rilascio di ACh, agonisti specifici M2 (pilocarpina) lo inibiscono: controllo di broncospasmo riflesso

Ipotesi di alterazione di M2 causata da agenti ossidanti, neuroaminidasi, antagonismo allosterico da parte della proteina basica degli eosinofili

M1 gangliare facilita trasmissione parasimpatica: pirenzepina in asma non-allergica

$-\beta$ -bloccanti possono causare broncospasmo severo

RECETTORI MUSCARINICI

TABELLA 19.1

Nome	M1	M2	M3	M4	M5
Localizzazione	SNC (corteccia ippocampo), gangli cellule parietali gastriche	atri, tessuto di conduzione, SNC (presinaptico)	ghiandole esocrine muscoli lisci endotelio	SNC polmone utero	SNC
Agonisti	ACh, CCh, McNA433	ACh, CCh	ACh, CCh	ACh, ?	ACh, ?
Antagonisti	pirenzepina ?	metoctramina	esaidrosiladifenolo	tropicamide	
selettivi	AFDX116 gallamina				
Meccanismo di trasduzione	IP3,DAG	cAMP attiva canale K+	IP3,DAG	cAMP	IP3,DAG
Proteine G	Gq/G11	Gi/Go	Gq/G11	Gi/Go	Gq/G11

--

CCh = carbacolo; DAG = diacilglicerolo; IP3 = inositoltrifosfato

AGONISTI MUSCARINICI

EFFETTI SU MUSCOLATURA LISCIA:

contrazione da IP3 e depolarizzazione in intestino, vie aeree, vescica (detrusore) e occhio (ciliare e costrittore pupilla)

Su pareti vasali: rilassamento da EDRF sono presenti i recettori endoteliali ma mancano terminazioni colinergiche nei vasi; ipotensione con tachicardia riflessa

Uso clinico: atonia intestinale (betanecolo)
ritenzioze urinaria
miotico per glaucoma ad angolo stretto (pilocarpina)

EFFETTI CARDIACI: bradicardia SA
AV: rallentamento conduzione
inotropismo (-)
Atrio: aritmie da rientro

Uso clinico: stimolazione vagale per frenare tachicardie sopraventricolari parossistiche

EFFETTI SU SECREZIONI: aumento salivazione e secrezione acida gastrica

ANTIMUSCARINICI

Alcaloidi	Atropina	<i>Atropa belladonna</i>
	Scopolamina	<i>Scopolia carniolica</i>
		<i>Hyoscyamus niger</i>
Sintetici	Propantelina	
	Pirenzepina	
	Oxitropio	
	Ipatropio	

EFFETTI

Occhio Midriasi, cicloplegia, fotofobia

Sistema cardiocircolatorio Bradicardia (centrale) seguita da tachicardia

Secrezioni e muscolatura liscia del sistema gastro-intestinale
antispastici

SNC Scopolamina: sedazione, confusione, amnesia;
Atropina e tutti: eccitazione, allucinazioni, psicosi, amnesia; problemi in anziani e pazienti psichiatrici
Alterazioni della memoria da farmaci dovute spesso ad attività atropinica

TOSSICITA' Accidentale da farmaci
Alimentare
Più grave in bambini (Cute e mucose secche-Allucinazioni, comportamento bizzarro, confusione, delirio- Alterazioni della memoria- Tachicardia- Aumento temperatura

Trattamento Fisostigmina

USI CLINICI DEI F. ANTIMUSCARINICI

- Oculistica: esame del fondo (omatropina, ciclopentolato, tropicamide),
trattamento di iriti, iridociclititi, cheratiti
- Anestesia -Medicazione pre-anestetica solo se anestetico è irritante
-Controllo da effetti muscarinici di neostigmina per recupero da curaro
- Ipermotilità gastrointestinale: antispastici; pericolo di ritenzione urinaria in
prostatici
- Antiulcera: pirenzepina
- Decongestionanti: gli anti-H1 hanno spesso forte attività anti-muscarinica
SNC In Morbo di Parkinson e ancor più in sindrome da antipsicotici
(prociclidina, triexifinidil, benzotropina, biperidene)
Mal di moto: Scopolamina (le afferenze eccitatorie al nucleo vestibolare
sono colinergiche, quelle inibitorie sono adrenergiche: combinazioni migliori sono
rappresentate da farmaci che combinano attività atropinica+dopaminergica)

SISTEMI INIBITORI NON-ADRENERGICI NON-COLINERGICI (iNANC)

NO (ossido d'azoto o nitrossido) è l'antagonista funzionale dell'ACh
Possiede effetti sia bronchiali che vascolari

VIP (Vaso Intestinal Peptide) è liberato da fibre iNANC e rilascia la muscolatura bronchiale

Il sistema VIP-ergico (fibre e recettori) svanisce con il diminuire del calibro bronchiale: VIP non ha effetti sui bronchioli

In asmatici VIP si riduce: degradazione da enzimi di cellule infiammatorie?

INIBITORI FOSFODIESTERASI (PDE)

Teofillina, aminofillina

Teoricamente agiscono perché aumentano livelli di cAMP per inibizione di enzima che lo degrada

In realtà i farmaci soprariportati agiscono anche su recettori adenosinici

Effetto: potente dilatazione muscolatura liscia anche vasale (particolarmente nel territorio polmonare)

Esistono diverse isoforme di PDE che possono essere tessuto-specifiche

Alcuni farmaci inibiscono selettivamente le PDE cardiache: sono inotropi-positivi

Farmaci che inibiscono selettivamente PDE vasi: Viagra

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

MUCOLITICI

Carbocisteina

Mecisteina cloridrato

I mucolitici vengono a volte prescritti per favorire l'espettorazione riducendo la viscosità delle secrezioni.

L'uso regolare di questi farmaci potrebbe essere di qualche utilità nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva che soffrono di esacerbazioni particolarmente gravi.

L'inalazione di vapore con drenaggio posturale rappresenta invece una buona terapia espettorante nelle bronchiectasie e in alcuni casi di bronchite cronica.

INALAZIONI AROMATICHE

Tradizionalmente, l'uso di inalazioni contenenti sostanze volatili come l'eucaliptolo è molto diffuso

Anche se il vapore contiene una quantità minima di prodotto, favorisce la respirazione di aria umida calda che dà spesso una sensazione di conforto ai pazienti con bronchite

evitare l'uso di acqua bollente per il rischio di scottature.

SEDATIVI DELLA TOSSE

Oppiacei: codeina
 destrometorfano

Anti-istaminici sedativi
 difenidramina

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

Farmaci per il controllo dell'infiammazione

Corticosteroidi

Efficaci nel trattamento dell'asma

Non utilizzati per BPO

Preferibile somministrazione regolare per via inalatoria (alte dosi)

Effetti anti-infiammatori visibili dopo 3 giorni

Cromoglicato

Inibizione degranolazione mastocitaria e attivazione neutrofili (?): trattamento preventivo

Se inalato mezz'ora prima è efficace nella prevenzione dell'asma indotta dall'esercizio fisico

Inutile durante attacco asmatico

ANTAGONISTI RECETTORI LEUCOTRIENI

Montelukast, Zafirlukast

Trattamento in associazione con corticosteroidi o da soli

In asma da esercizio fisico o rinite

Inutile in asma in cui già vi è trattamento polifarmacologico ad alte dosi

Non usare durante attacco acuto

Trattamento dell'asma cronica negli adulti e nei bambini

Trattamento **d'urgenza** con prednisolone

Asma cronica: adulti e bambini in età scolare

Livello 1: somministrazioni occasionali di broncodilatatori

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno (fino a 1 volta al giorno).

Livello 2: terapia regolare inalatoria preventiva

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno più terapia regolare con corticosteroidi cromoglicato

Livello 3: corticosteroidi ad alte dosi per inalazione o corticosteroidi a dosi standard per inalazione più beta 2 agonisti a lunga durata d'azione per inalazione

Trattamento dell'asma cronica negli adulti e nei bambini

Livello 4: corticosteroidi ad alte dosi per inalazione più terapia regolare con broncodilatatori

più cicli sequenziali di uno o più tra

- beta 2 agonisti a lunga durata d'azione per inalazione
- teofillina orale a rilascio modificato
- ipratropio bromuro o, nell'adulto, oxitropio per inalazione
- cromoglicato o nedocromil

Livello 5: terapia regolare con corticosteroidi per bocca

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno con terapia regolare con corticosteroidi ad alte dosi per inalazione

Riduzione progressiva

Riconsiderare il trattamento ogni 3-6 mesi; in situazioni ben controllate è possibile iniziare una riduzione progressiva; se il trattamento è iniziato da poco tempo dai livelli 4 o 5 (o prevede corticosteroidi per bocca) è possibile iniziare la riduzione dopo poco tempo; in altri casi è necessario un periodo di stabilizzazione di 1-3 mesi o un periodo più lungo prima di iniziare la riduzione

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma non controllata negli adulti

- Eloquio normale
- Pulsazioni <110/minuto
- Frequenza respiratoria < 25 atti/ minuto
- Picco di flusso > 50% del previsto o più

Trattamento

Salbutamolo nebulizzato 5 mg o terbutalina nebulizzata 10 mg.

Monitorare la risposta dopo 15-30 minuti dalla nebulizzazione.

Se il picco di flusso è il 50-75% del previsto o più:

prednisolone orale 30-60 mg poi proseguire con il trattamento normale.

In alternativa se il picco di flusso è superiore al 75% o più:

proseguire con il trattamento normale.

Follow up

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma acuta grave negli adulti

- Difficoltà nell'eloquio
- Pulsazioni > o uguale a 110/minuto
- Frequenza respiratoria > o uguale a 25 atti/ minuto
- Picco di flusso < o uguale a 50% del previsto o più

Trattamento

Ossigeno 40-60%, se disponibile.

Salbutamolo nebulizzato 5 mg o terbutalina nebulizzata 10 mg.

Prednisolone orale 30-60 mg o idrocortisone ev 200 mg.

Monitorare la risposta dopo 15-30 minuti dalla nebulizzazione.

Se persiste un qualsiasi segno di asma acuta:

organizzare il ricovero ospedaliero;

in attesa dell'ambulanza ripetere la somministrazione di beta2 agonisti con l'aggiunta di ipratropio bromuro 500 µg;

• o somministrare terbutalina sottocutanea (o salbutamolo);

• o somministrare aminofillina ev lenta 250 mg (**importante** non va somministrata se il paziente assume già teofillina orale).

Follow up

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma potenzialmente letale negli adulti

- Rumori respiratori assenti
- Cianosi
- Bradicardia o grave astenia
- Picco di flusso < 33% del previsto o più

Organizzare il ricovero IMMEDIATO in ospedale.

Trattamento

Prednisolone orale 30-60 mg o idrocortisone ev 200 mg (subito).

In ambulanza con nebulizzatore a ossigeno.

Beta 2 agonista nebulizzato (se il nebulizzatore non è disponibile somministrare 2 spruzzi di beta 2 agonista e ripetere 10-20 volte) con ipratropio bromuro nebulizzato;

- o terbutalina sottocute (o salbutamolo);
- o aminofillina ev lenta 250 mg (**importante** non somministrare se il paziente assume già teofillina per bocca).
- RIMANERE CON IL PAZIENTE FINO ALL'ARRIVO DELL'AMBULANZA

Segni di asma acuta nei bambini

Asma acuta grave

- sete d'aria, con difficoltà di eloquio e di alimentazione;
- frequenza respiratoria >50 atti/minuto (> o uguale a 40/minuto sopra i 5 anni);
- pulsazioni >140 battiti/minuto (> o uguale a 120 battiti/minuto sopra i 5 anni);
nei bambini più piccoli, uso della muscolatura respiratoria accessoria;
nei bambini più grandi, picco di flusso < o uguale a 50% del previsto o più.

Caratteristiche di attacchi potenzialmente letali

- cianosi, rumori respiratori assenti, scarsi sforzi respiratori;
- astenia grave;
- agitazione o ridotti livelli di coscienza;
- nei bambini più grandi, picco di flusso <33% del previsto o più.

Attacchi acuti o esacerbazioni in età pediatrica

Attacchi lievi/moderati

- beta 2 agonisti a breve durata d'azione con inalatore predosato con distanziatori a grande volume (e mascherina nei più piccoli), fino a 10 spruzzi (1 spruzzo ogni 15-30 secondi); in alternativa, somministrare con nebulizzatore ogni 3-4 ore;
- se la risposta è positiva (riduzione della frequenza respiratoria, riduzione dell'utilizzo della muscolatura respiratoria accessoria, miglioramento comportamentale), ripetere la somministrazione di beta 2 agonisti per inalazione ogni 3-4 ore; considerare la possibilità di raddoppiare il dosaggio dei corticosteroidi per inalazione;
- se dopo 12 ore è ancora necessaria la somministrazione di beta 2 agonisti a intervalli di 3-4 ore, iniziare un ciclo di prednisolone orale per 1-3 giorni (meno di 1 anno d'età 1-2 mg/kg al giorno; 1-5 anni 20 mg al giorno).

In caso di mancata risposta o di recidiva entro 3-4 ore:

- disporre il ricovero ospedaliero immediato;
- aumentare la frequenza di somministrazione dei beta 2 agonisti (quanto necessario);
- iniziare la somministrazione di prednisolone orale;
- iniziare la somministrazione di ossigeno con maschera facciale.