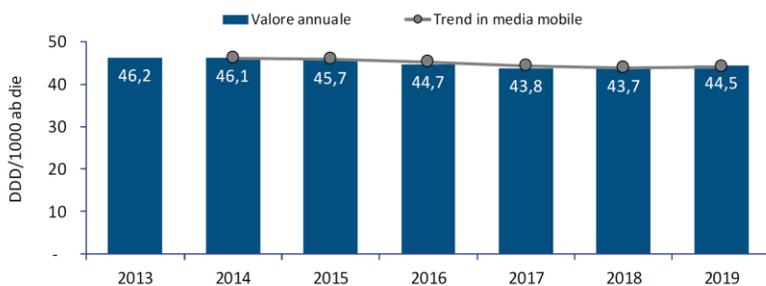


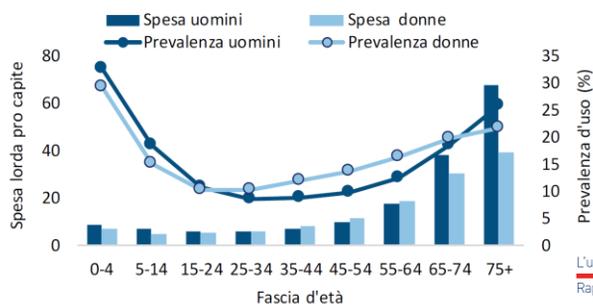
## Farmaci dell'apparato respiratorio

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

1



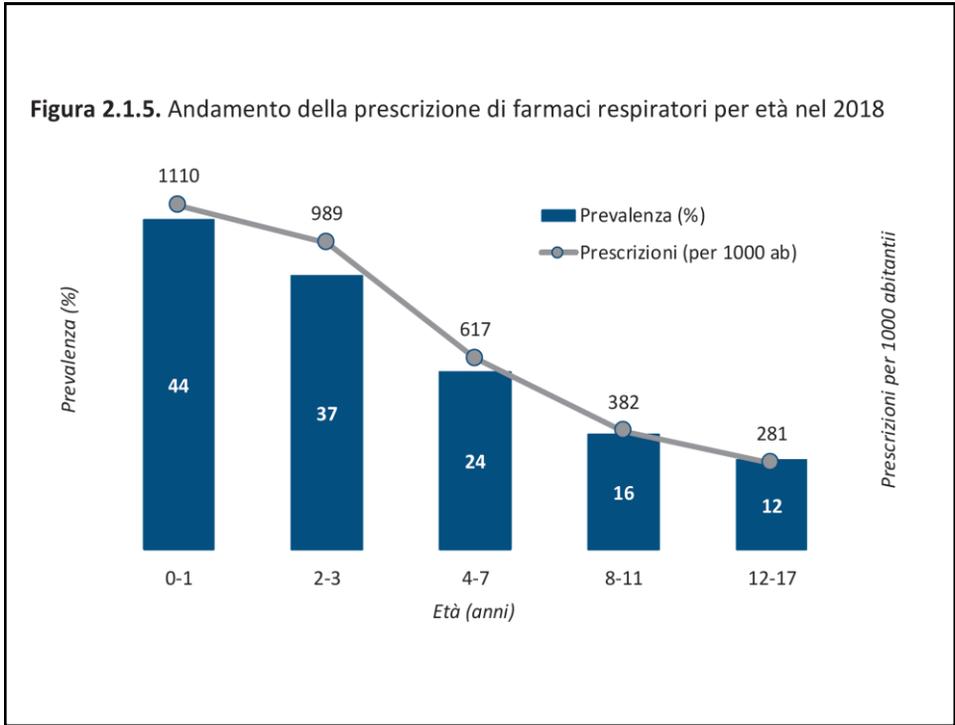
Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2019 (Figura e Tabella)



L'uso dei Farmaci in Italia  
Rapporto Nazionale. Anno 2019

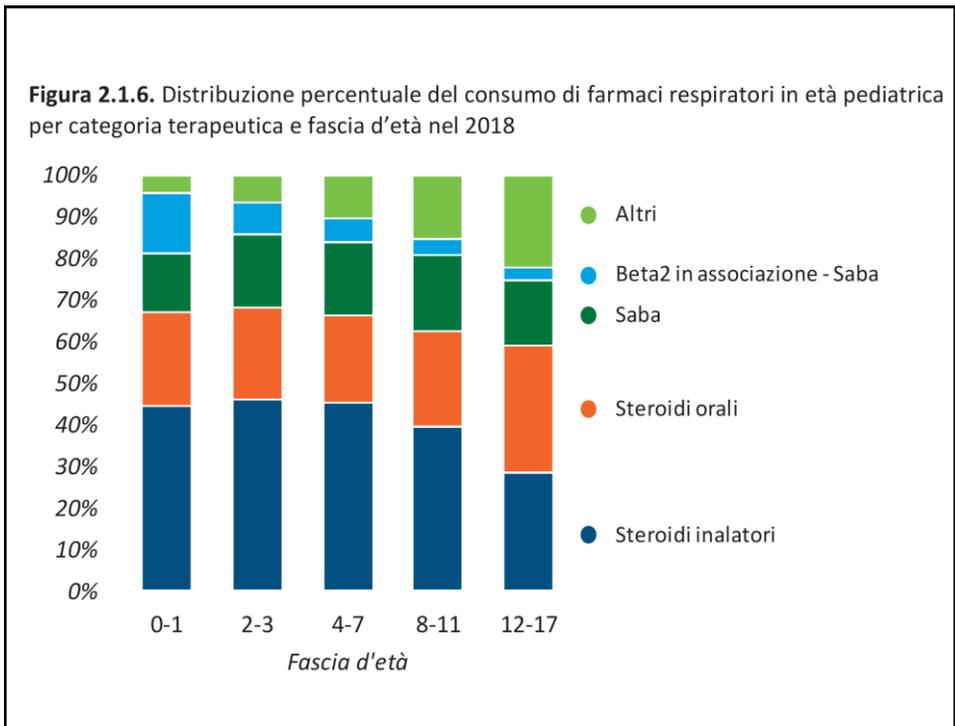
2

**Figura 2.1.5.** Andamento della prescrizione di farmaci respiratori per età nel 2018

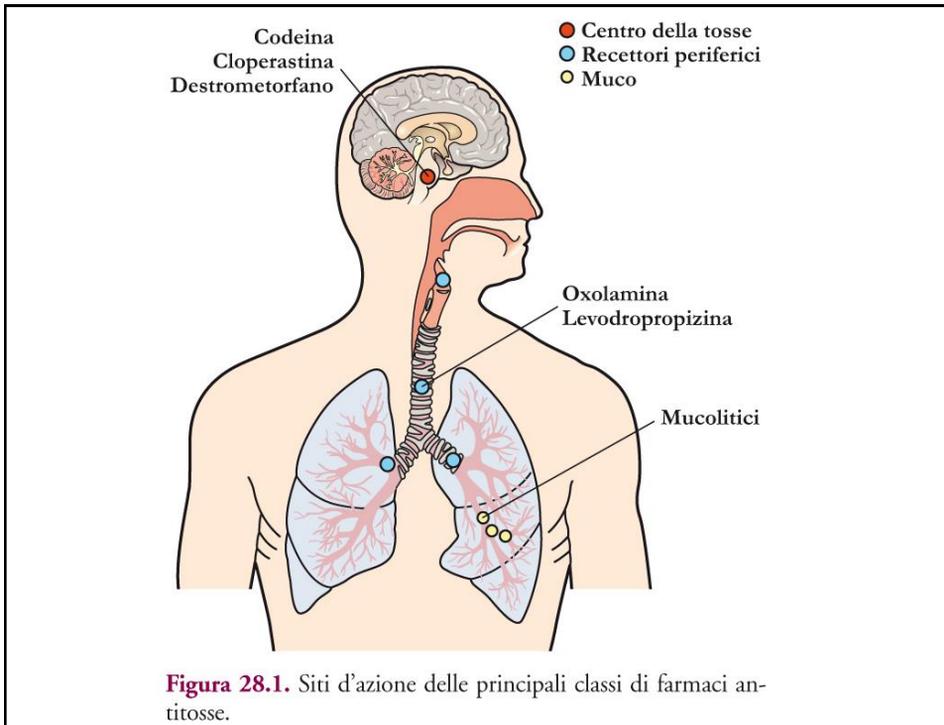


3

**Figura 2.1.6.** Distribuzione percentuale del consumo di farmaci respiratori in età pediatrica per categoria terapeutica e fascia d'età nel 2018



4



5

**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*

6

## Antitussigeni

- ✓ **Destrometorfano** (generici, Vicks tosse®, Bisolvon®, Formitrol®, ecc.)

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 insufficienza respiratoria

- ✓ **Cloperastina** (Fluimucil tosse sedativo®, Seki®, Privituss®, ecc.)

La cloperastina è sprovvista di attività oppioide, agisce direttamente sul centro della tosse, è sprovvista di attività anestetica locale, non deprime il centro del respiro, può dare sonnolenza e secchezza della bocca

7

## ✓ Farmaci mucolitici

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

**Acetilcisteina** (generico, Fluimucil®, Mucison®, Broncohexal®, Mucomucil®, ecc. )

## ✓ Farmaci mucoregulatori

Modificano la secrezione di muco da parte della mucosa respiratoria

**Bromexina** (generico, Bisolvon®, Flutoxil®, ecc.)

**Ambroxolo** (generico, Fluibron®, Mucosolvan®, ecc.)

8

## **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

9

## **Asma e BPCO (broncopneumopatia cronica 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

10

## 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

11

## Asma e BPCO (broncopneumopatia cronica 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

12

## BPCO: BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva

- La **BPCO**, malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da **sintomi respiratori cronici** e da una **limitazione persistente al flusso aereo** (semplificata in **ostruzione bronchiale**), dovuti ad alterazioni delle vie aeree e/o alveolari generalmente causate da una significativa *esposizione a particelle nocive o gas*.
- La limitazione cronica al flusso aereo è causata da:
  - **malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva)** e da
  - **distruzione parenchimale (enfisema)** commiste in misura variabile nei diversi Pazienti
- L'ostruzione bronchiale non è completamente reversibile ed è generalmente evolutiva.

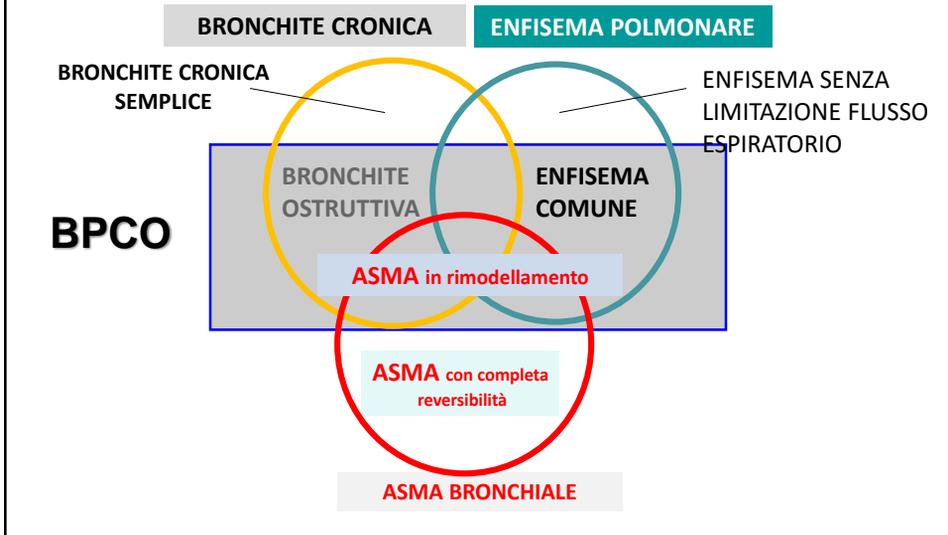
13

## BPCO: carico sociale

- A livello mondiale, la BPCO è responsabile di 4 morti al minuto e secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS):
  - **la BPCO sarà la terza causa di morte entro il 2020**, seconda solo a malattie cardiovascolari e tumori;
  - oltre 2 milioni di persone l'anno muoiono primariamente per BPCO (3 milioni nel 2012 = 6% tot).
- **LG GOLD 2018: 384 milioni nel 2010 (prevalenza globale 11.7%)** con 4.5 milioni di decessi annui nel 2030 per BPCO e comorbidità
- **In Italia, si stima che esistano circa 6 milioni di soggetti con BPCO**, che costituisce una delle prime cause di ricovero in ospedale e causa circa **20.000 morti l'anno**, con costi sociali ed umani enormi

14

## BPCO e sindromi ostruttive: diagramma di Venn



15

## BPCO ... e/o asma ?

### BPCO

fumo di sigaretta

**Inflammatione bronchiale**  
Linfociti T CD8+  
Neutrofili

*irreversibile*

riduzione del flusso aereo espiratorio

### ASMA

allergeni,  
sostanze sensibilizzanti

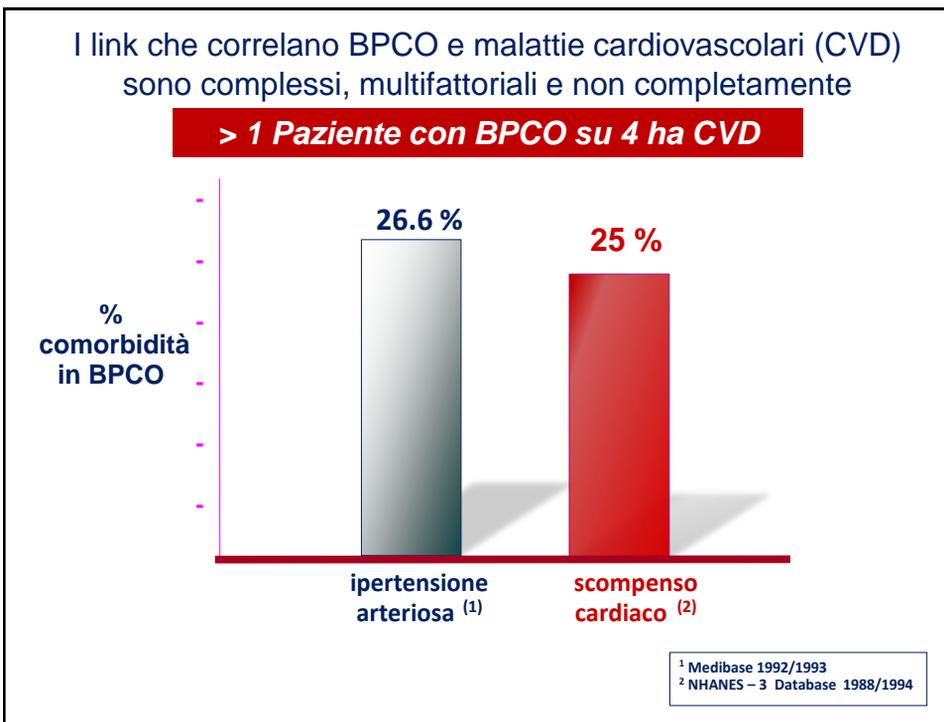
**Inflammatione bronchiale**  
Linfociti T CD4+  
Eosinofili

*reversibile*

16

BPCO	ASMA BRONCHIALE
Insorgenza nelle età medie della vita	Insorgenza nelle prime età della vita (spesso nell'infanzia)
Sintomi lentamente progressivi	Sintomi variabili di giorno in giorno, prevalenti di notte o nel primo mattino
Inveterata storia di abitudine al fumo	Presenza di allergia, rinite e/o eczema, predisposizione familiare
Dispnea da sforzo	Crisi dispnoiche acute
Limitazione al flusso nelle vie aeree scarsamente reversibile o irreversibile	Limitazione al flusso nelle vie aeree ampiamente reversibile

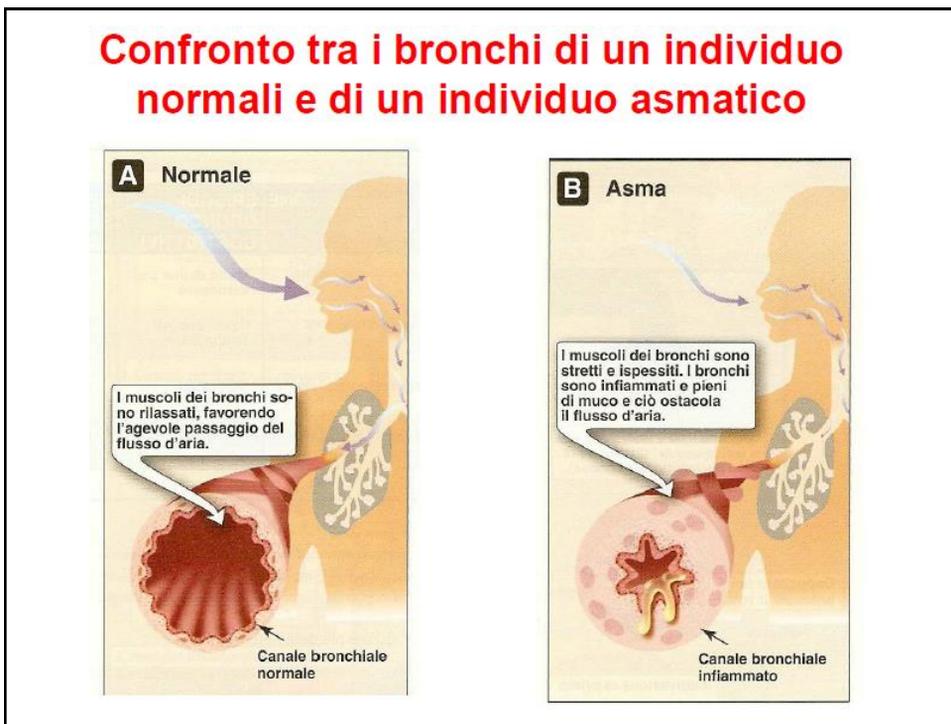
17



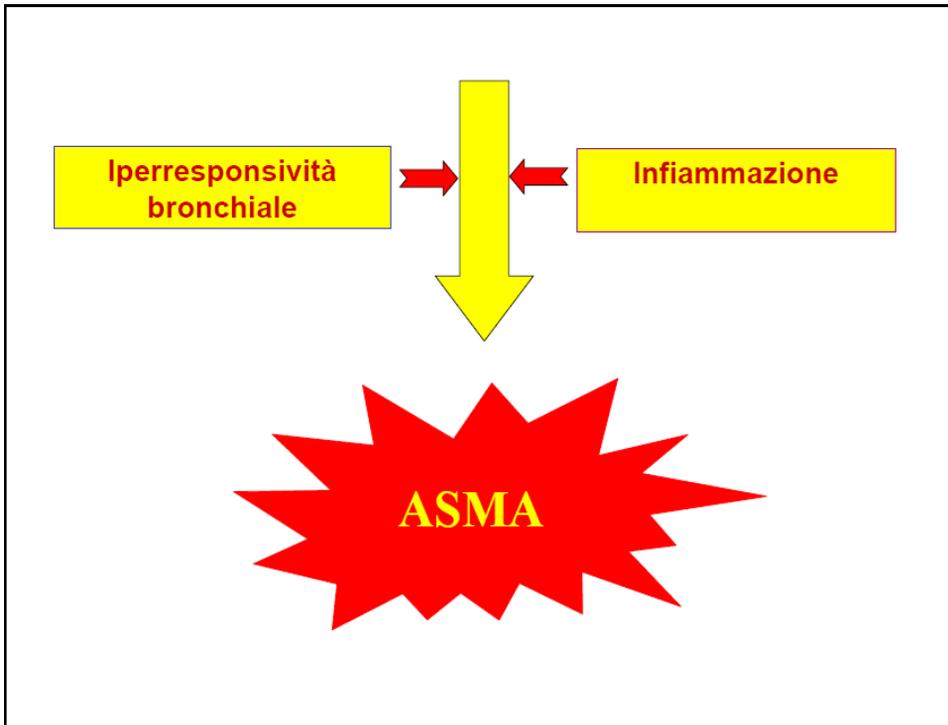
18



19



20



21

## Terapia dell'asma

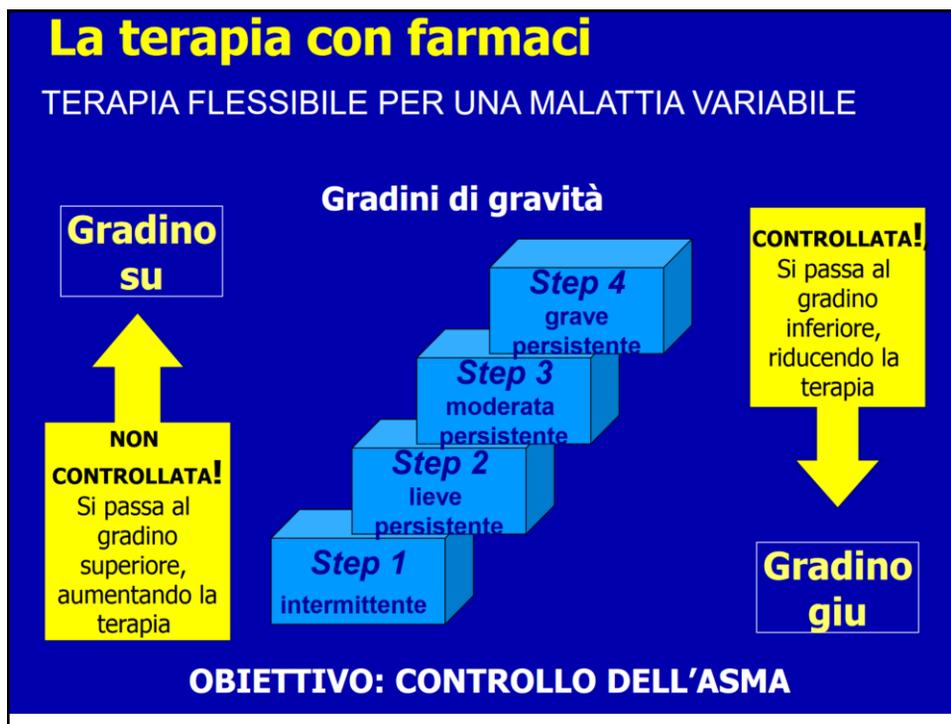
- ✓ Obiettivo: controllo dei sintomi
- ✓ Come?
  - ✓ Scegliendo i farmaci appropriati in base allo step di gravità
  - ✓ Assumendo i farmaci a lungo termine
  - ✓ Educando il paziente ad autogestire la propria condizione
  - ✓ È consigliato un uso progressivo a “gradini” della terapia con i farmaci
-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

22

## Farmaci per l'asma

- Broncodilatatori:
  - Agonisti  $\beta_2$  adrenergici (breve o lunga durata)
  - Anticolinergici muscarinici
  - Teofillina
- Antagonisti leucotrieni
- Anti-infiammatori:
  - Glucocorticoidi

23



24

- In genere, è preferibile utilizzare la combinazione di diversi farmaci broncodilatatori piuttosto che aumentare la dose di un singolo broncodilatatore. In questo modo si riesce ad ottenere un effetto broncodilatante maggiore ed una migliore tollerabilità (minori effetti collaterali).

25

**Tabella 3.7.1a.** Farmaci per asma e BPCO, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
LABA+ICS	10,5	10,0	9,4	9,0	9,1	9,1	-0,1
LAMA	5,6	5,8	5,7	5,5	5,7	5,8	1,7
Ultra-LABA+ICS	0,0	1,0	2,0	2,6	3,0	3,4	13,6
ICS	7,2	7,0	6,6	6,2	5,5	5,5	-1,0
Anticorpi monoclonali	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	44,1
LABA+LAMA	0,0	0,1	0,5	0,9	1,1	1,2	7,7
Antileucotrieni (LTRA)	2,1	2,1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,2
LAMA+LABA+ICS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	2940,3
LABA	1,4	1,2	1,1	1,0	0,9	0,7	-16,6
SABA	3,5	3,3	3,2	3,0	3,0	2,9	-4,4
Ultra-LABA	1,1	1,1	0,9	0,7	0,6	0,5	-15,7
SABA+SAMA	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	-0,5
SABA+ICS	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	-6,9
SAMA	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	2,1
Broncodilatatori teofillinici	1,0	0,8	0,7	0,6	0,5	0,5	-9,5
Inibitore PDE-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-14,8
Cromoni	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-73,4
<b>Farmaci per asma e BPCO</b>	<b>34,7</b>	<b>34,8</b>	<b>34,3</b>	<b>33,8</b>	<b>33,7</b>	<b>34,2</b>	<b>1,4</b>
beclometasone/formoterolo	2,7	2,8	3,0	3,2	3,5	3,7	4,9
fluticasone/vilanterolo	0,0	1,0	2,0	2,6	3,0	3,4	13,6
salmeterolo/fluticasone	5,9	5,3	4,4	3,8	3,3	2,9	-11,6
tiotropio	4,1	3,8	3,4	3,0	2,8	2,6	-9,3
budesonide/formoterolo	1,5	1,4	1,4	1,4	1,7	2,0	13,1
omalizumab	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	15,8
beclometasone	3,8	3,9	3,6	3,4	2,3	2,1	-7,3
aclidinio	0,6	0,9	1,1	1,2	1,2	1,2	-2,5
umeclidinio	0,0	0,0	0,1	0,3	0,7	1,1	74,2
mepolizumab	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	66,9

26

## 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

27

## Agonisti $\beta$ 2 adrenergici

### Short-Acting Beta Agonists (SABA)

- ❖ Salbutamolo, Fenoterolo

### Long-Acting Beta Agonists (LABA)

- ❖ Formoterolo, Salmeterolo

### Ultra Long-Acting Beta Agonists (Ultra-LABA)

- ❖ Vilanterolo, Indacaterolo

28

## EFFETTI COLLATERALI DEI $\beta_2$ -AGONISTI

- Effetti cardiovascolari: tachicardia e palpitazioni;
- Tremore muscolare per attivazione dei recettori  $\beta_2$  sulla muscolatura scheletrica;
- Effetti metabolici:
  - ✓ ipokaliemia (aritmie);
  - ✓ iperglicemia;
  - ✓ aumento corpi chetonici e lattati nel plasma.

29

### ✓ Parasimpaticolitici (anticolinergici)

Agiscono bloccando il recettore colinergico (parasimpatico) muscarinico (M3) presente sulla muscolatura liscia delle vie aeree provocando broncodilatazione.

Spesso usati in associazione

Oltre a indurre broncodilatazione possono aumentare la viscosità del muco

### Anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA)

Ipratropio, Oxitropio

### Anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA)

Tiotropio, Aclidinio, Umeclidinio, glicopirronio

30



### Principio attivo:

Beclometasone Dipropionato + Formoterolo fumarato diidrato + Glicopirronio

Trimbow Spray è un'associazione fissa di beclometasone dipropionato (corticosteroide), formoterolo fumarato (agonista  $\beta_2$  selettivo a lunga durata d'azione) e glicopirronio bromuro (antagonista muscarinico a lunga durata d'azione). La formulazione spray (pMDI, Modulite®) eroga particelle extrafini. Il prodotto è indicato nel trattamento della BPCO con uno schema posologico di 2 spruzzi due volte al giorno. Trimbow Spray è approvato in paesi EU e non-EU.

31

### ✓ Aminofilline (aminofillina, teofillina)

**MECCANISMO D'AZIONE:** Incremento di AMP-ciclico intracellulare attraverso l'inattivazione dell'enzima fosfodiesterasi. L'incremento di AMP-ciclico è direttamente correlato all'attività spasmolitica sulla muscolatura liscia bronchiale.

**EFFETTI AVVERSI:** Fibrillazione atriale, tachicardia aritmie, cefalea, tremori.

32

## Corticosteroidi inalatori

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

33

### ✓ 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)

34

## PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI INDESIDERATI DEI CORTISONICI

### Cortisonici sistemici

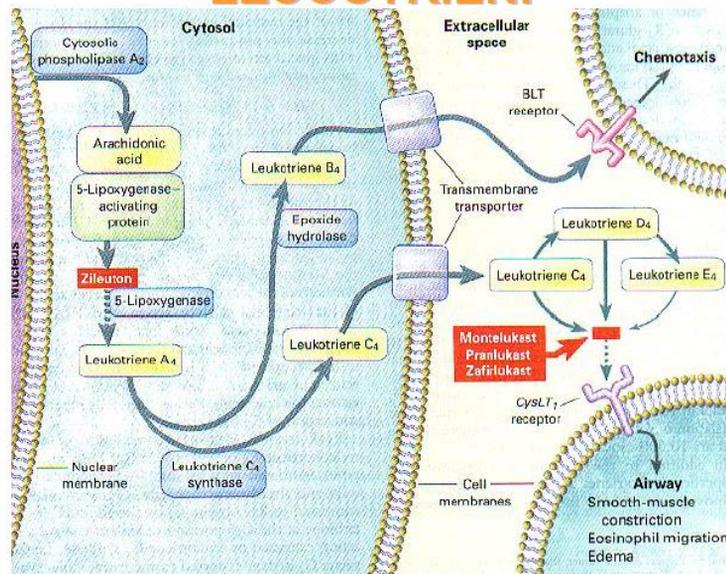
- Osteoporosi
- Arresto della crescita
- Ritardo della pubertà
- Effetto diabetogeno
- Obesità con *facies lunare*
- Atrofia cutanea
- Cataratta
- Virilismo e turbe mestruali
- Disturbi psichici
- Ipertensione arteriosa
- Ritenzione sodica e idrica

### Cortisonici inalatori

- Candidosi oro-faringea
- Disfonia

35

## FARMACI AGENTI SUI LEUCOTRIENI



36

## ✓ 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

37

## Anticorpi monoclonali nella terapia dell'asma

Impediscono il legame delle IgE al recettore su basofili e mastociti, riducendo in tal modo la quantità di IgE libera che può innescare la cascata allergica.

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

38

## DEVICE PER LA SOMMINISTRAZIONE INALATORIA DEI FARMACI USATI NEL TRATTAMENTO DI ASMA E BPCO

### Nebulizzatori



**Spray predosati (pressurized metered dose inhaler, pMDI)**



**Inalatori di polvere secca (dry powder inhalers, DPI)**

La terapia aerosolica non può essere proposta per una terapia regolare. L'asma e la BPCO nella grande maggioranza dei pazienti vengono trattati con i classici spray o con gli inalatori in polvere

39

- ✓ **L'MDI: farmaco in **sospensione** o in **soluzione****
  - presenza di propellente e uso di distanziatore
  - necessità di coordinazione mano-respiro
  - agitare prima dell'uso (solo per sospensione)
  - per **soluzione** equilibrio stabile che garantisce un'elevata riproducibilità della dose emessa. La nube di aerosol è meno rapida ed erogano un'elevata quantità di particelle extrafine che raggiungono e trattano l'intero albero bronchiale. In particolare il distanziatore riduce velocità delle particelle prima che il paziente inalino l'aerosol, permette l'evaporazione del propellente e facilita la deposizione delle particelle più grandi sulle pareti dello stesso riducendo la quota destinata all'orofaringe e i conseguenti effetti collaterali senza inficiare la dose di farmaco che raggiunge e si deposita a livello delle vie aeree inferiori.

40

- ✓ I dispositivi utilizzati per erogare polveri (DPI: Dry Powder Inhalers) presentano caratteristiche innovative, che ne rendono l'utilizzo più facile e sicuro. Presentano il vantaggio del loro uso in pazienti non coordinati (mano-respiro), non contengono propellenti, presentano una riproducibilità della dose erogata, e presentano un contatore delle dosi. Lo svantaggio è rappresentato dalla necessità di applicare uno sforzo inalatorio sufficiente per aspirare la polvere dal dispositivo.