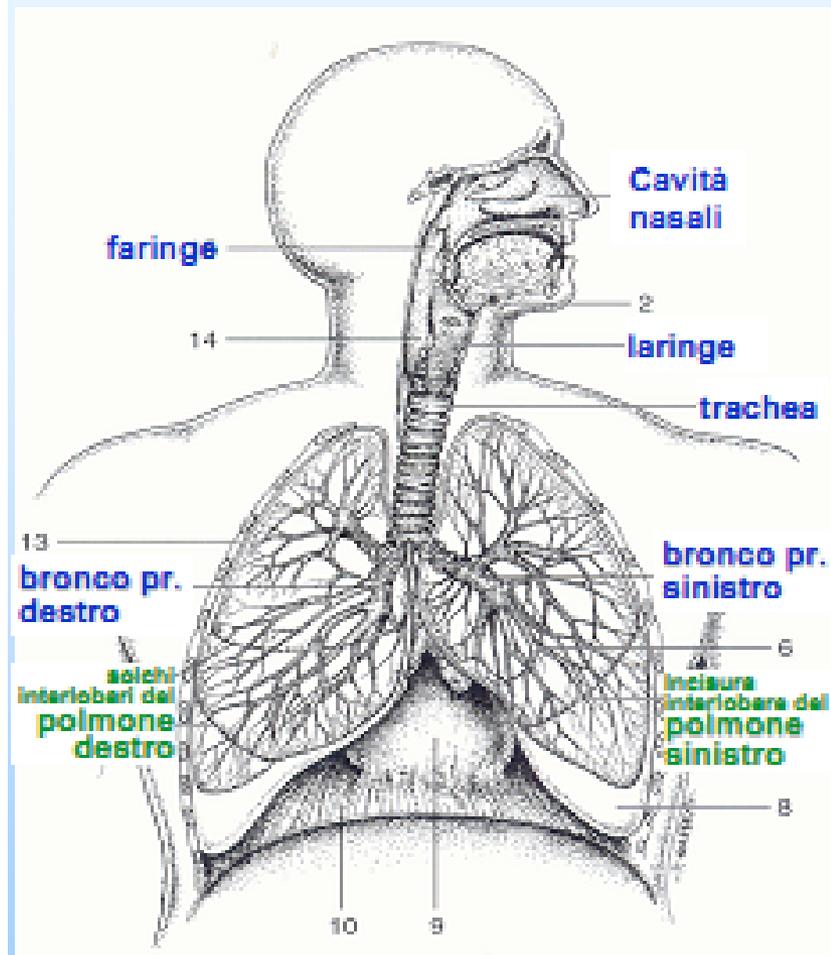


# **Farmaci attivi sul sistema respiratorio**

# ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO



## L'apparato respiratorio

è costituito:

- da una serie di organi cavi, **le vie aeree**,
- e da due organi pieni, **i polmoni**.

Le **vie aeree** sono gli organi deputati al trasporto dell'aria: naso, faringe, laringe, trachea, bronchi.

I **polmoni** sono gli organi deputati agli scambi gassosi.

### Organizzazione dell'apparato respiratorio

2, osso ioide; 6, bronchi intrapolmonari; 8, sacco pleurico (cavità pleurica); 9, pericardio; 10, diaframma; 13, gabbia toracica; 14, esofago.

# ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

## Apparato respiratorio - Funzioni

- Trasporto dell'aria dall'ambiente esterno ai polmoni (vie aeree)
- Scambi gassosi fra aria e sangue (polmoni)

**FUNZIONE  
RESPIRATORIA**

La **funzione respiratoria** si realizza in due fasi:

- l'inspirazione, mediante la quale l'aria contenente  $O_2$  dall'ambiente esterno e attraverso le vie aeree giunge ai polmoni;
- l'espirazione, con cui l'aria, carica di  $CO_2$ , dai polmoni ripercorre in senso inverso le vie aeree e viene immessa nell'ambiente esterno.

### **Altre funzioni:**

- regolazione dell'equilibrio acido-basico;
- funzione olfattiva (naso);
- emissione di suoni (laringe).

# ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

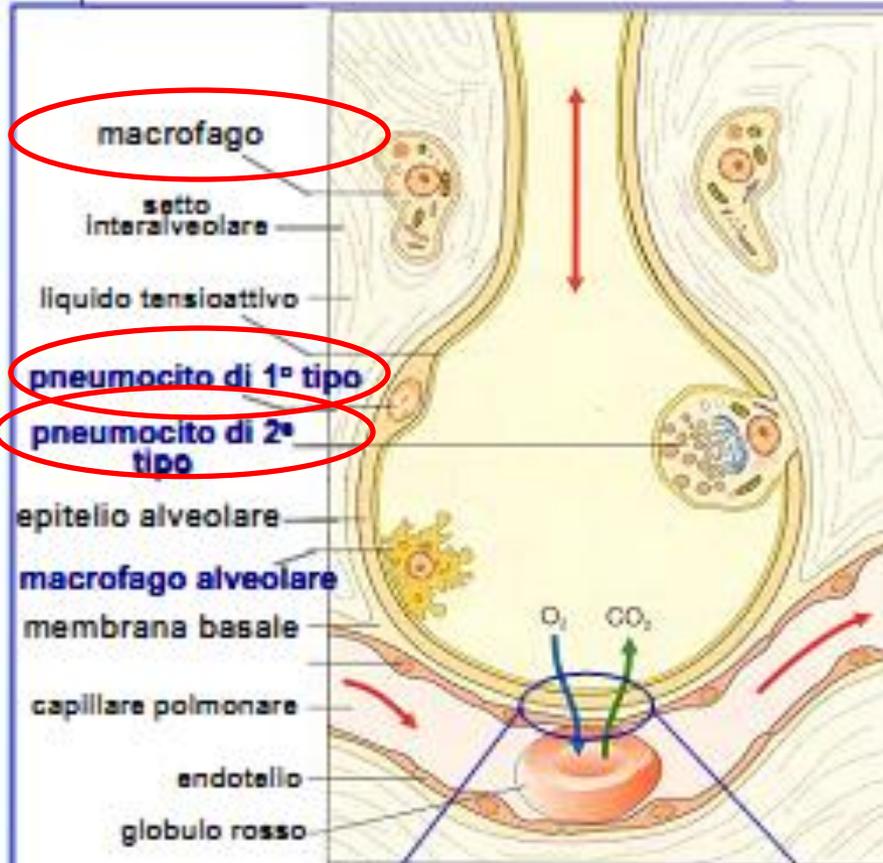
## Acino Polmonare

L'unità elementare del parenchima polmonare è l'ACINO POLMONARE, l'insieme delle ramificazioni, provviste di alveoli polmonari che originano da un bronchiolo terminale.



# ANATOMIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

## Alveoli e Capillari polmonari

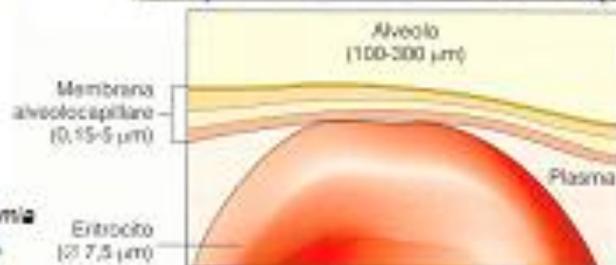


La parete dell'alveolo è rivestita da epitelio PAVIMENTOSO SEMPLICE con DUE tipi di CELLULE:

- Piccole cellule alveolari → Rivestono la superficie alveolare (o pneumociti di 1° tipo)
- Grandi cellule alveolari → Secernono una sostanza tensioattiva (o pneumociti di 2° tipo)

Tra le cellule dell'epitelio ci sono **MACROFAGI**, detti **CELLULE DELLA POLVERE**, che fagocitano il pulviscolo atmosferico che arriva negli alveoli e lo depositano nei setti interalveolari.

L'epitelio alveolare e l'endotelio dei capillari stabiliscono un intimo rapporto attraverso le rispettive membrane basali e costituiscono la barriera aria-sangue (attraversata passivamente da  $O_2$  e  $CO_2$ ).



Modificata da:  
Artico M., Anatomia  
Limana-Principi

# LA REGOLAZIONE DELLA RESPIRAZIONE

- SULL'ATTIVITA' RESPIRATORIA AGISCONO PRINCIPALMENTE DUE SISTEMI DI CONTROLLO:
- (1) **VOLONTARIO** CON SEDE NELLA CORTECCIA CEREBRALE, UTILIZZO DELLE VIE CORTICO SPINALI
- (2) **AUTOMATICO** ( NERVOSO E CHIMICO ) OPERA SOTTO L'AZIONE COMBINATA DI DIVERSI FATTORI

ECCITAMENTO E RITMO ORIGINANO NEL SISTEMA BULBO-PONTINO

INFLUENZE PROVENIENTI DA:

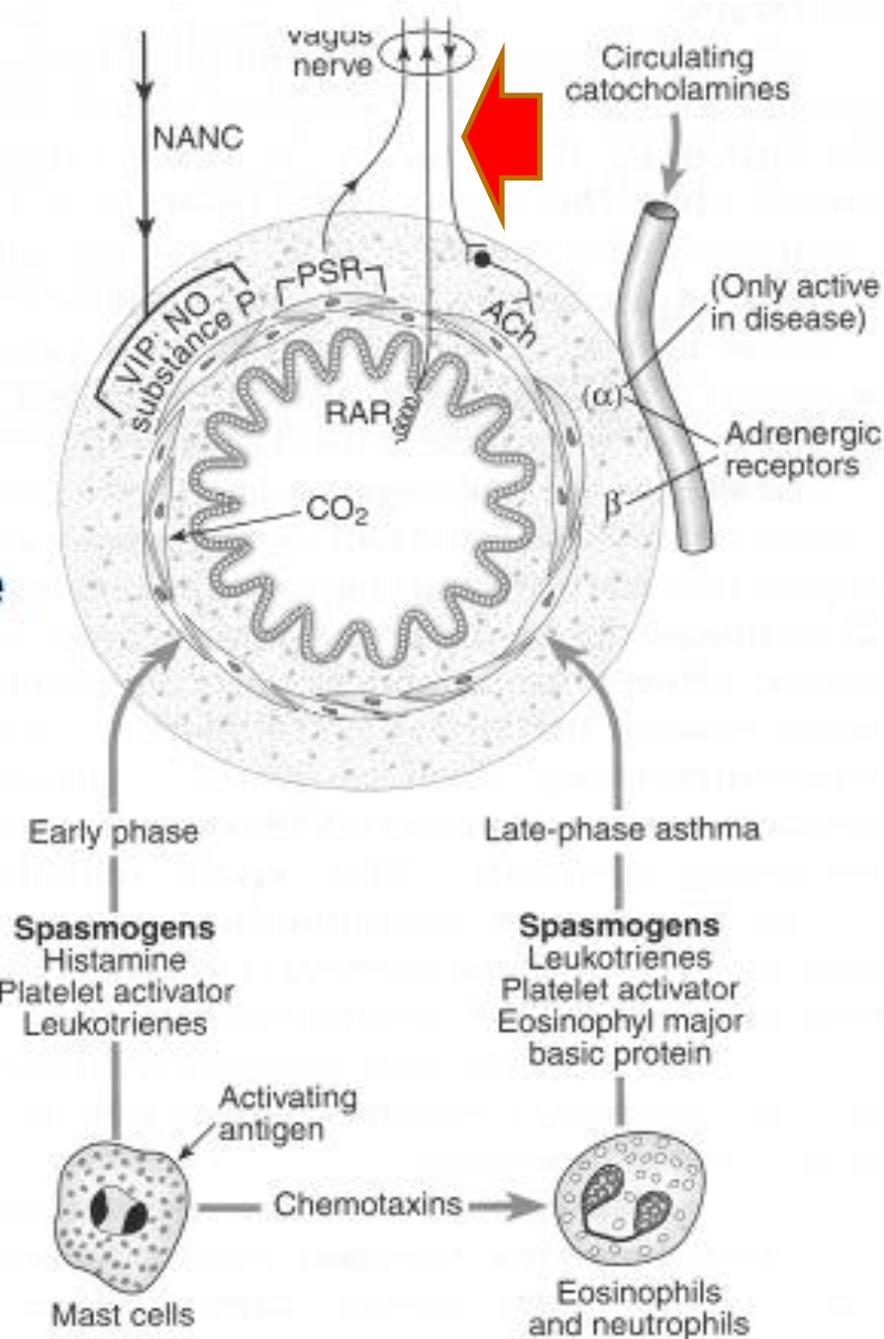
MECCANOCETTORI

CHEMOCETTORI CENTRALI E PERIFERICI

TERMOCETTORI

STRUTTURE SOVRAPONTINE

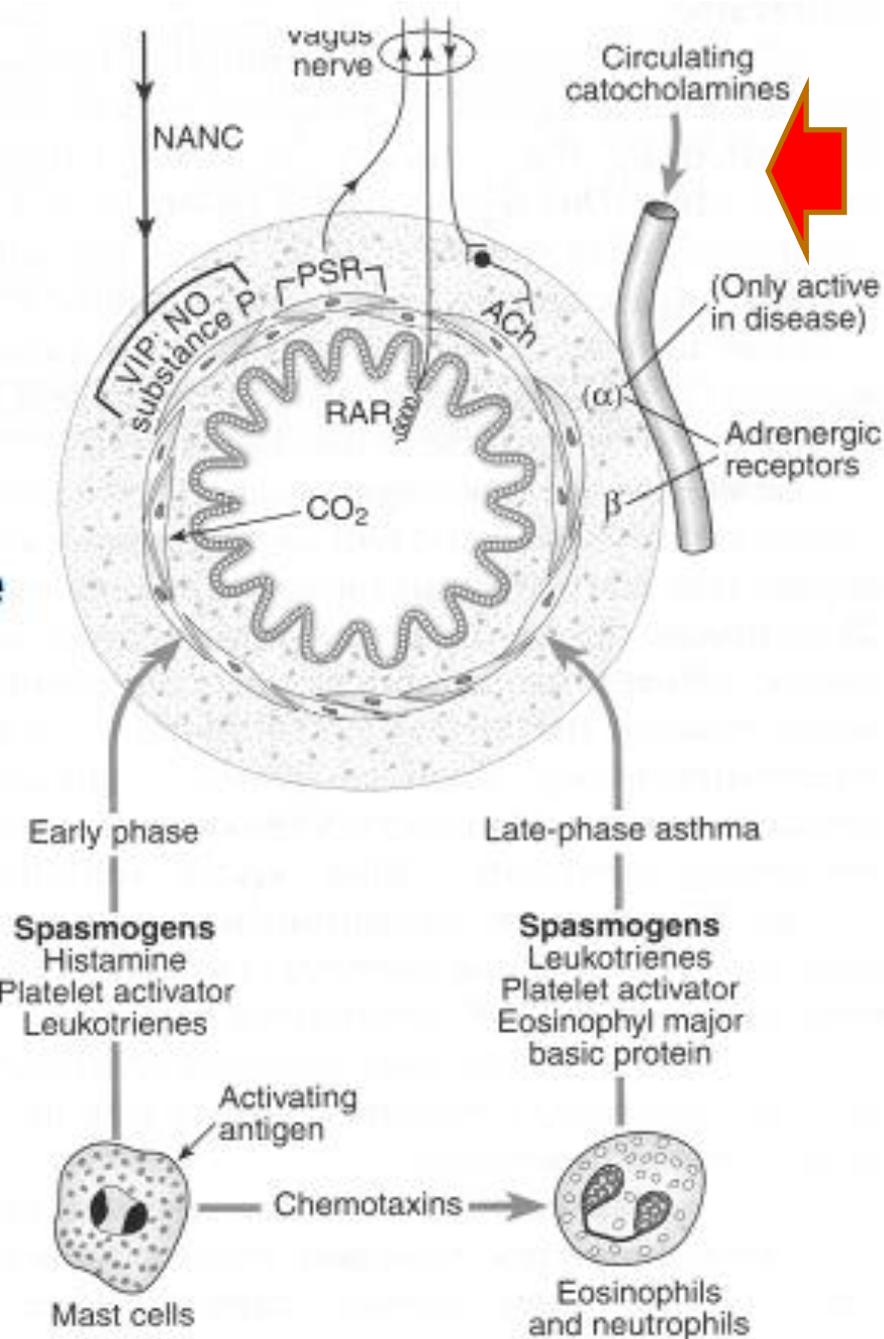
- L'INNERVAZIONE MOTORIA DI TUTTI I MUSCOLI RESPIRATORI E' DATA DA MOTONEURONI LOCALIZZATI NEL MIDOLLO SPINALE
- L'INNERVAZIONE DEL DIAFRAMMA PROVIENE DALLE RADICI SPINALI C3-C5
- L'INNERVAZIONE DEI MUSCOLI INTERCOSTALI PROVIENE DALLE RADICI T1-T7
- I MOTONEURONI SONO INCAPACI DI ATTIVITA' AUTONOMA E VENGONO ATTIVATI QUANDO UNA SCARICA DI IMPULSI NERVOSI PROVENIENTE DAI CENTRI NERVOSI SOVRASPINALI TRAMITE CONNESSIONI BULBOSPINALI, GIUNGA AD ESSI E LI STIMOLI



## INNERVAZIONE APPARATO RESPIRATORIO: via afferente autonoma

### Innervazione parasimpatica:

partendo dai gangli le fibre post-gangliari innervano la muscolatura liscia delle vie aeree, dei vasi e delle ghiandole. I recettori colinergici di tipo muscarinico M3 sono predominanti e mediano broncocostrizione, vasocostrizione e secrezione di muco.



## INNervAZIONE APPARATO RESPIRATORIO: via afferente autonmica

Innervazione simpatica:  
 innervano i vasi sanguigni tracheobronchiali e le ghiandole. I recettori (praticamente tutti  $\beta_2$ ) sono comunque presenti in abbondanza sulla muscolatura liscia epiteli, ghiandole ed alveoli. Mediano broncodilatazione



# INNERVAZIONE APPARATO RESPIRATORIO: via efferente

**Gli stimoli fisici e chimici esogeni/mediatori endogeni:**  
attivano recettori irritanti sulle fibre mieliniche delle  
arterie respiratorie e/o fibre di tipo C.

➤ Stimoli esogeni come aria fredda, disidratazione delle vie  
aeree, sostanze irritanti come ammoniaca, inquinanti come  
anidride solforosa e fumo di sigaretta, capsaicina, ma anche  
mediatori endogeni dell'infiammazione.

➤➤➤➤➤➤ TUTTI QUESTI STIMOLI PROVOCANO TOSSE,  
BRONCOCOSTRIZIONE, AUMENTO DELLA PRODUZIONE  
DI MUCO.

**PATOLOGIE  
DELL'APPARATO  
RESPIRATORIO**

# I sintomi classici delle malattie polmonari:

- Respiro corto
- Dispnea
- Dolore al petto
- Tosse con o senza muco

Cause primarie di patologie e sintomatologie polmonari sono:

infezioni, allergie, tumori, malattie reumatoidi, effetti indesiderati di alcuni farmaci, insufficienza cardiaca (congestizia), ipertensione polmonare, patologie tromboemboliche.

I trattamenti farmacologici ideali sarebbero quelli causali, quando possibile, ma per semplicità e rapidità d'intervento spesso sono di tipo sintomatico.

# INFEZIONI POLMONARI

## Bronchite (acuta) e polmonite

Le infezioni polmonari rappresentano una patologia molto frequente, fra le prime 10 cause di morte nei paesi industrializzati.

# Bronchite acuta

Patologia infiammatoria acuta, che si può presentare in soggetti sani, come complicazione di infezione (in genere virale) delle vie aeree superiori), o in pazienti con patologie croniche ostruttive (vedi).

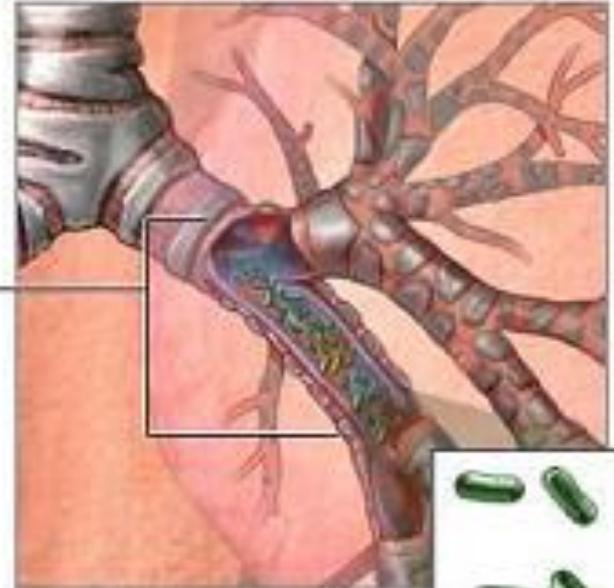
In genere di natura virale, con possibilità di sovrainfezione batterica (streptococco, haemophilus).

Principali sintomi:

febbre, tosse, tachipnea, espettorazione mucopurulenta.



Inflamed primary and secondary bronchi



Bacteria

# Polmonite (bronco-polmonite)

La polmonite è una malattia dei polmoni e del sistema respiratorio in cui gli alveoli polmonari si infiammano e si riempiono di liquido prodotto dal tessuto infiammato, che ostacola la funzione respiratoria.

## Principali sintomi:

Febbre, tosse produttiva, eventuale espettorato emorragico, dolore toracico per interessamento infiammatorio pleurico.



## Complicanze delle polmoniti

Terapia insufficiente, e patologie coesistenti sono possibili cause di:

- **Formazione di ascesso** (causato da danno e necrosi tessutale)
- **Pleurite** (reazione pleurica fibrinosa alla sottostante infiammazione)
- **Organizzazione dell'essudato** (con trasformazione di un porzione del polmone in tessuto solido) >>> **BPCO**
- **Setticemia e localizzazioni extrapolmonari** (meningiti, pericarditi, artriti, endocarditi)

## PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE OSTRUTTIVE

Asma bronchiale, bronchite cronica, ed enfisema

Sono le più frequenti malattie respiratorie croniche, definite "ostruttive" sulla base di criteri clinico-funzionali; in forme di diversa gravità interessano circa il 10% della popolazione generale.

Nelle patologie respiratorie croniche ostruttive c'è una *compromissione delle proprietà elastiche del tessuto polmonare*, e si determina un "intrappolamento" dell'aria inspirata.

# Asma bronchiale

L'asma è un'ostruzione ricorrente e quasi sempre reversibile delle vie respiratorie

## DEFINIZIONE

**Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree**  
**associata ad un aumento della reattività bronchiale**  
**e all'ostruzione reversibile delle vie respiratorie**

## SINTOMI:

- ❖ **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 bronchiale

## Epidemiologia

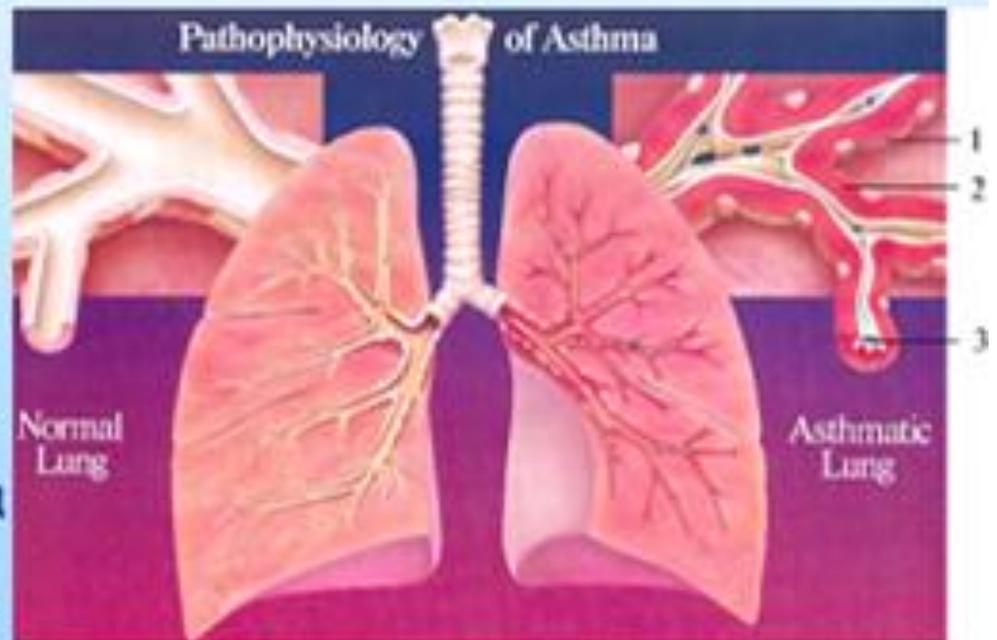
- L'asma colpisce il 4-7% della popolazione (circa 2,5-3 milioni di persone)
- I bambini malati d'asma sono il 10%
- È più frequente nei Paesi Industrializzati
- L'asma è tra le 100 cause di ricovero ospedaliero
- Mortalità: 1-5:100.000

# Asma bronchiale

## Patogenesi

Concorso di tre principali eventi patogenetici:

1. Predisposizione genetica all'ipersensibilità di tipo I
2. Flogosi (acuta o cronica) delle vie aeree
3. Ipereattività bronchiale



*Courtesy of Purdue Pharma - 2005*

# Asma bronchiale

## Forme cliniche

**Asma atopica** (allergica) (esempio tipico di reazione di ipersensibilità di tipo I, IgE-mediata)

Forma comune, inizia nell'infanzia, scatenata da antigeni ambientali (polvere, pollini, pelo animale, cibi, etc); presente in genere con carattere di familiarità; gli attacchi asmatici sono spesso preceduti da rinite allergica, orticaria, o eczema.

### **Asma non atopica**

Scatenata in genere da infezioni virali delle vie respiratorie. In questo caso, l'infiammazione virale potrebbe ridurre la soglia per gli stimoli irritanti della mucosa bronchiale.

### **Asma farmaco-indotta e asma professionale**

Alcuni farmaci (aspirina) e condizioni professionali (esposizione a resine, plastiche, polveri, vernici) possono essere responsabili di attacchi asmatici.

# 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

### LIVELLO 1: Intermittente

- Sintomi meno di una volta a settimana
- Riacutizzazioni di breve durata
- Sintomi notturni non più di due volte al mese

### LIVELLO 2: Lieve persistente

- Sintomi più di una volta a settimana ma meno di una volta al giorno
- Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno
- Sintomi notturni più di due volte al mese

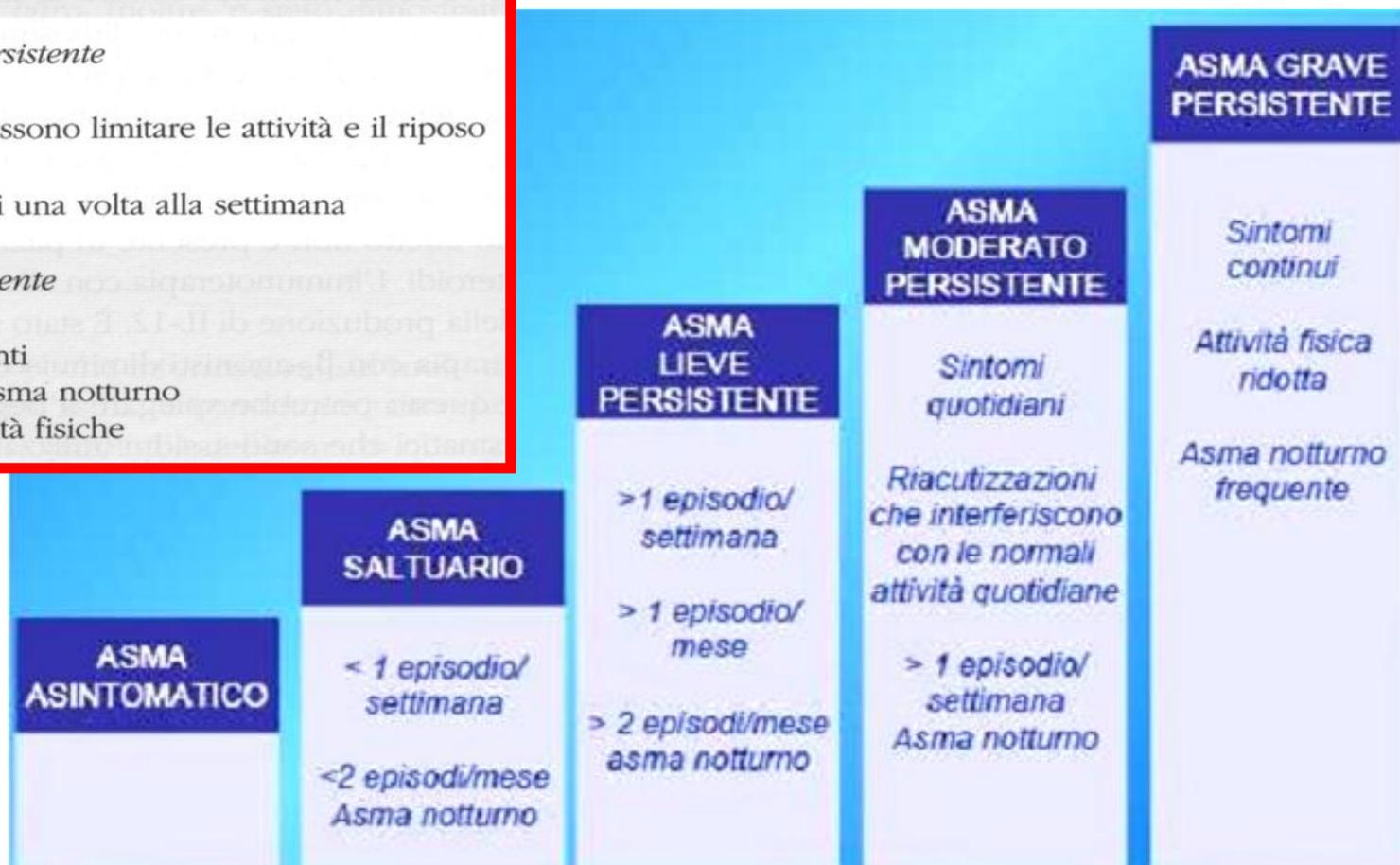
### LIVELLO 3: Moderato persistente

- Sintomi giornalieri
- Riacutizzazioni che possono limitare le attività e il riposo notturno
- Sintomi notturni più di una volta alla settimana

### LIVELLO 4: Grave persistente

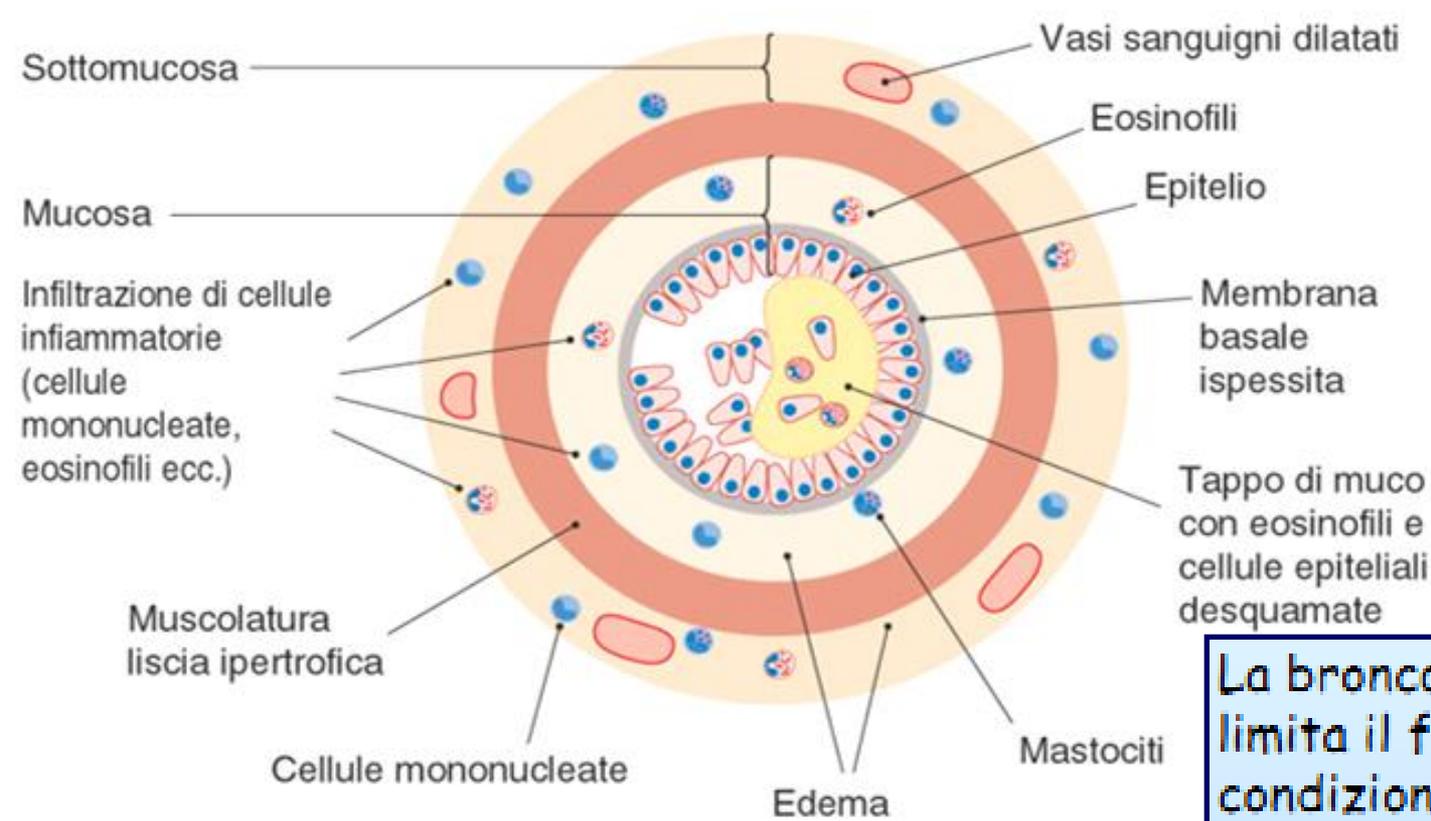
- Sintomi giornalieri
- Riacutizzazioni frequenti
- Frequenti sintomi di asma notturno
- Limitazione delle attività fisiche

## CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ DELL'ASMA SULLA BASE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE



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





La broncocostrizione diffusa limita il flusso aereo; questa condizione è reversibile (almeno in parte) spontaneamente, o con trattamento medico.

### Caratteristiche cliniche

La **crisi asmatica** è una condizione che può durare anche ore, ed è tipicamente seguita da tosse prolungata (l'espettorazione delle secrezioni mucose allevia la difficoltà respiratoria)

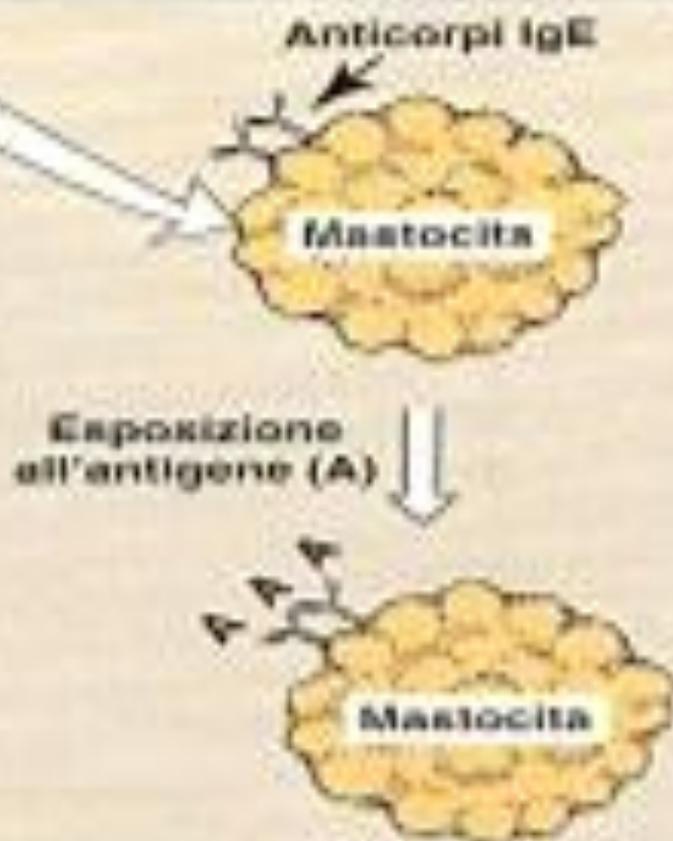
Lo **stato asmatico** è una forma grave che può durare giorni o settimane, compromettendo anche in modo grave la funzione respiratoria.

Con un'appropriata terapia, i pazienti con asma possono condurre una vita normale.

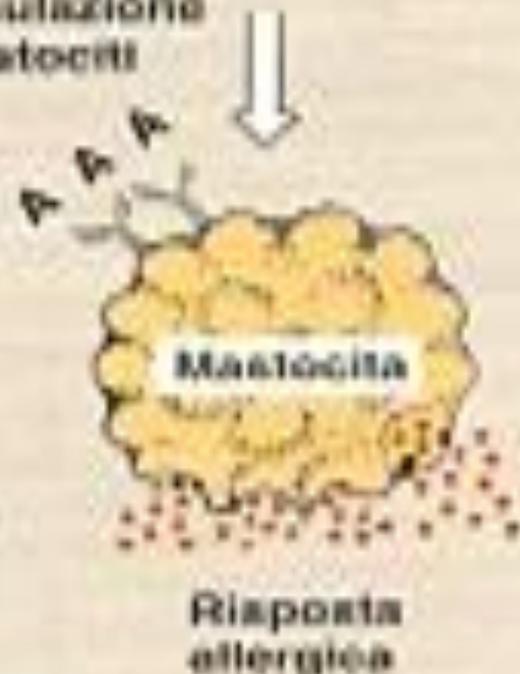
# PATOGENESI DELL'ASMA BRONCHIALE ALLERGICA

## 1 SENSIBILIZZAZIONE DEI MASTOCITI

La prima esposizione all'antigene causa la produzione di anticorpi IgE specifici, i quali si fissano alla superficie dei mastociti tissutali e ai basofili del sangue.



Degranulazione dei mastociti



## 2 DEGRANULAZIONE DEI MASTOCITI

A una successiva esposizione all'antigene, questo si lega alle molecole IgE fissate alla superficie cellulare. I mastociti sensibilizzati vengono stimolati a liberare granuli contenenti istamina, leucotrieni, prostaglandine e altri potenti mediatori chimici.

# Asma

## Fase precoce

Allergeni o  
altri stimoli

Mastociti,  
Monociti

Istamina,  
PAF, PGD<sub>2</sub>,  
LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>

LTB<sub>4</sub>, PAF,  
chemochine

IL-4, IL-5,  
IL-13, TNF- $\alpha$

Broncospasmo

Teofillina  
 $\beta_2$ -agonisti

## Fase tardiva

Infiltrazione tissutale di  
linfociti Th2, monociti,  
basofili, eosinofili

LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>,  
PAF, NO,  
neuropeptidi,  
adenosina

Proteina basica e  
cationica degli  
eosinofili

IL-3, IL-5,  
IL-8

Infiammazione  
Bronchiale

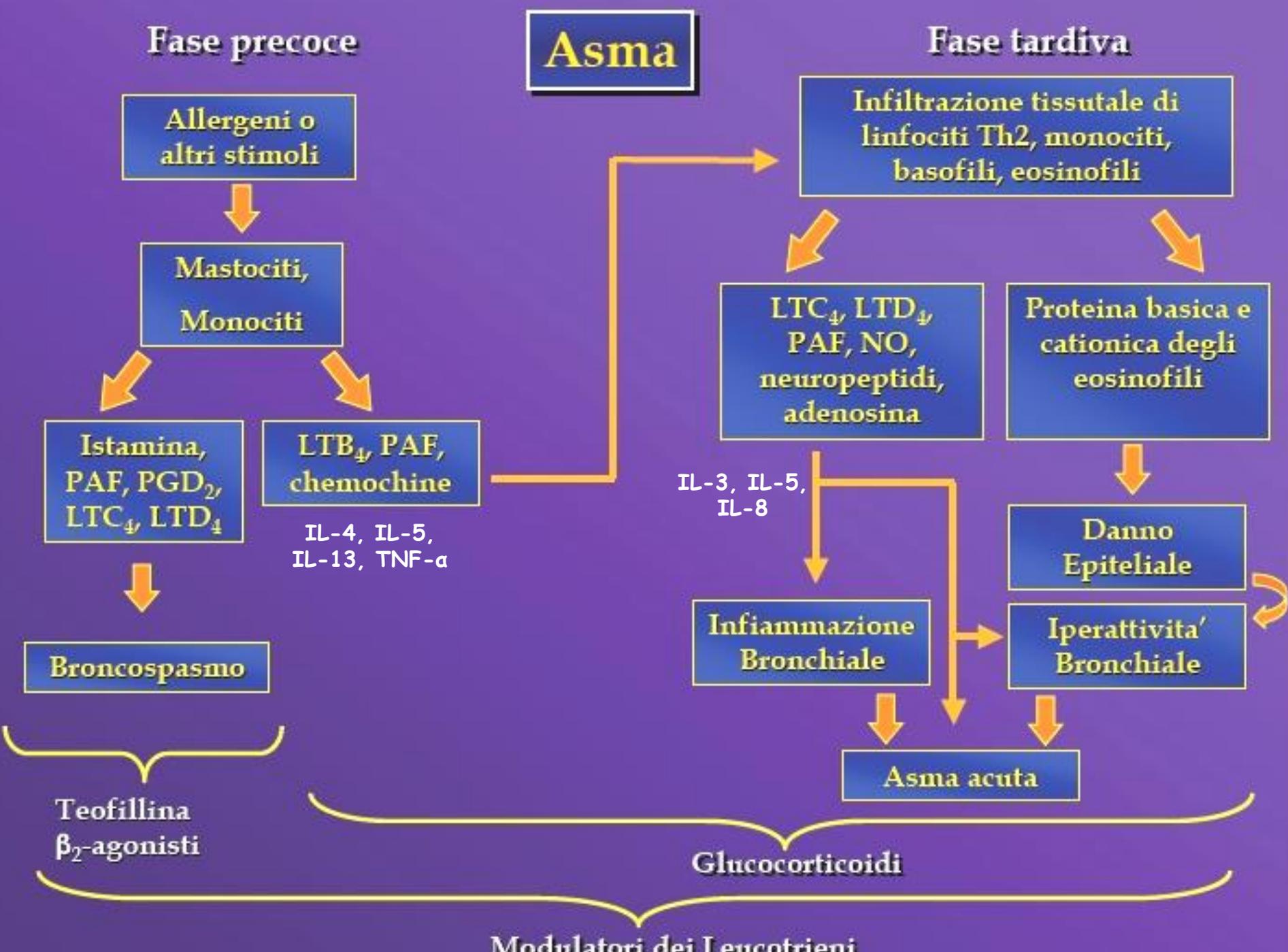
Danno  
Epiteliale

Iperattivita'  
Bronchiale

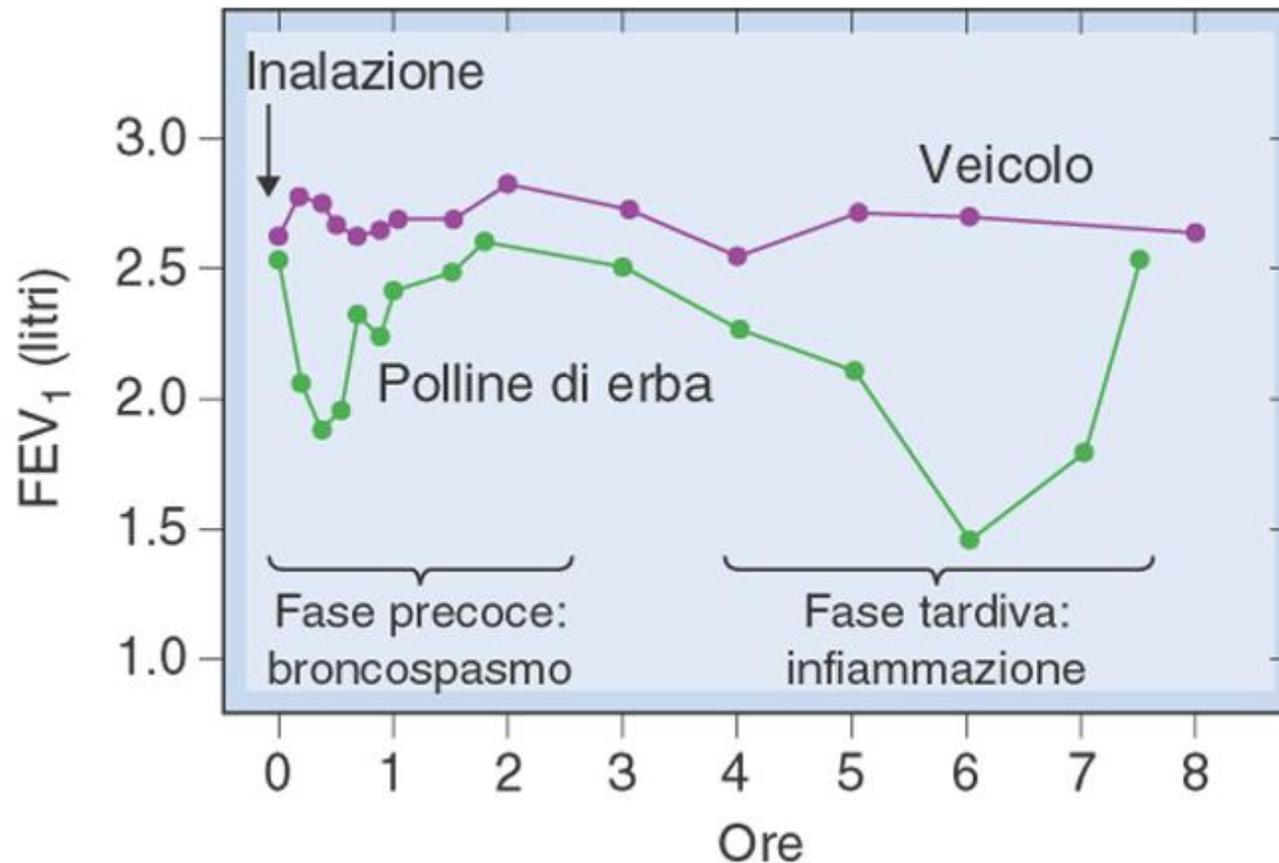
Asma acuta

Glucocorticoidi

Modulatori dei Leucotrieni



**Le due fasi dell'asma allergica sono dimostrate dalle variazioni di volume di espirazione forzata in 1 sec (FEV<sub>1</sub>) dopo l'inalazione di polline o altro agente sensibilizzante.**



# FARMACI ANTI ASMA

## Broncodilatatori:

- Agonisti  $\beta_2$  adrenergici
- Anticolinergici muscarinici
- Antagonisti dei leucotrieni
- Xantine

## Anti-infiammatori:

- Glucocorticoidi
- Cromoni
- Anticorpi monoclonali

# FARMACI ANTI ASMA

## Terapia Attacco acuto:

- Agonisti  $\beta_2$  adrenergici
- Anticolinergici muscarinici

## Terapia Asma cronica:

- Glucocorticoidi
- Antagonisti dei leucotrieni
- Cromoni
- Xantine
- Agonisti  $\beta_2$  adrenergici
- Anticorpi monoclonali

## **FARMACI SINTOMATICI:**

**Servono per alleviare le broncocostrizioni e i sintomi acuti che le accompagnano. Essi comprendono:**

- **I  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria ad azione rapida**
- **Glucocorticoidi per via inalatoria (a rapida insorgenza e breve emivita)**
- **Gli anticolinergici per via inalatoria**
- **Xantine a breve durata d'azione**

## **FARMACI DI FONDO:**

**Servono per ottenere e mantenere il controllo dell'asma persistente e devono essere assunti quotidianamente e per un lungo periodo di tempo. Essi comprendono:**

- **Glucocorticoidi per via inalatoria**
- **Glucocorticoidi sistemici (a lunga emivita)**
- **Xantine a lento rilascio**
- **I  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione per via inalatoria e orale**
- **Anti-leucotrieni**

# SCHEMA DI TERAPIA GRADUALE

## ASMA SALTUARIO

- Profilassi ambientale
- $\beta_2$ -stimolanti *short acting* al bisogno

## ASMA LIEVE PERSISTENTE

- $\beta_2$ -stimolanti *short acting*
- Cortisonici inalatori  
±
- Stabilizzanti mastocitari
  - Teofillinici
  - Zileuton
- Antileucotrieni

## ASMA MODERATO PERSISTENTE

- $\beta_2$ -stimolanti *Intermediate e long Acting*
- Cortisonici inalatori o, se necessario, *per os*
- Teofillinici (spec. a lento rilascio)
- Antileucotrieni
  
- $\beta_2$ -stimolanti *short acting* al bisogno

## ASMA GRAVE PERSISTENTE

- Cortisonici inalatori (dosi elevate) o, se necessario, *per os*
  - $\beta_2$ -stimolanti *Intermediate e long Acting*
- Teofillinici (spec. a lento rilascio)
- Antileucotrieni
  
- $\beta_2$ -stimolanti *short acting* al bisogno

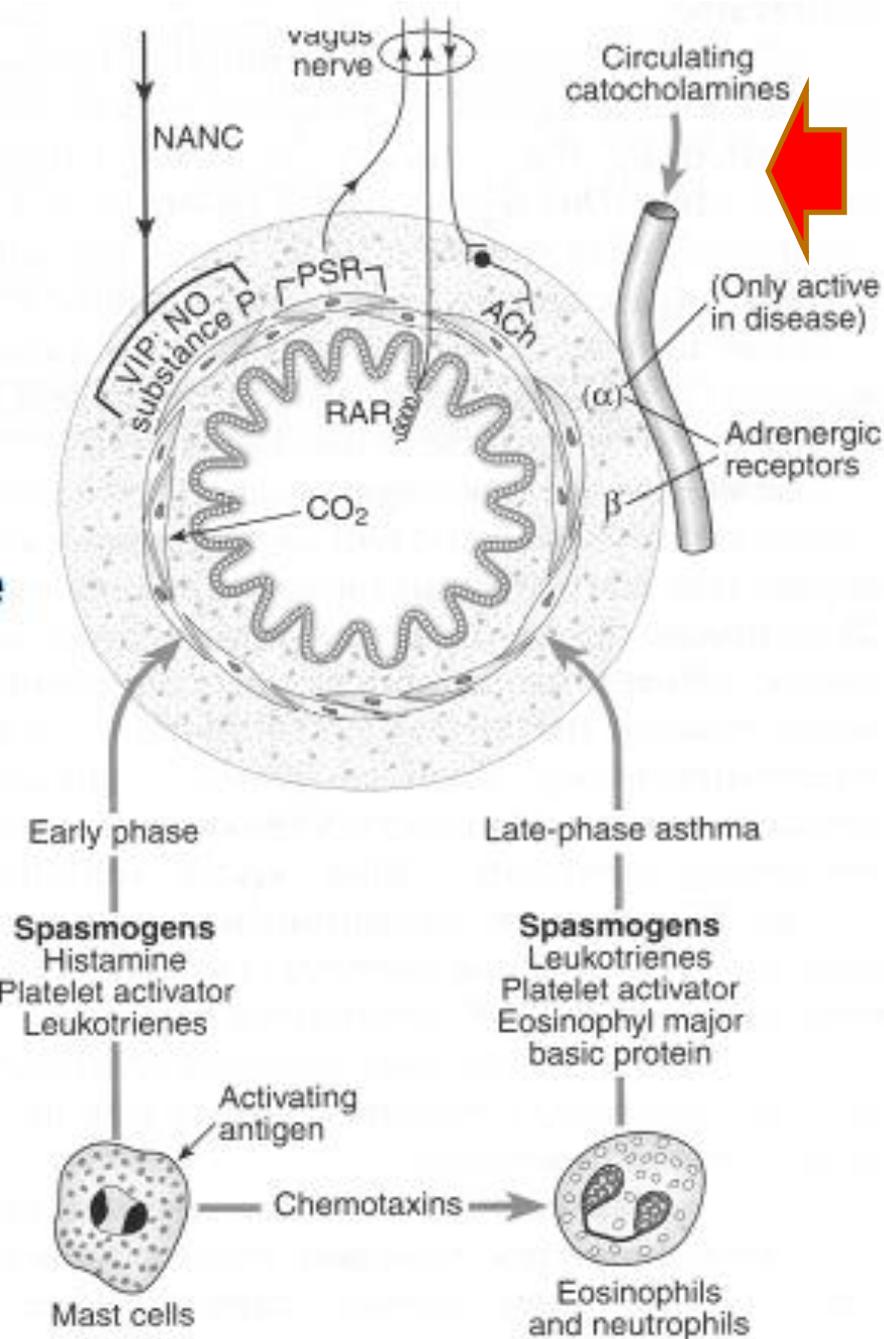
I farmaci  $\beta_2$ -agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione<sup>(a)</sup> vanno assunti al bisogno, a tutti i livelli di gravità, in aggiunta alla terapia regolare di fondo

| <b>Livelli di gravità</b>                             | <b>Farmaci di fondo</b>   | <b>Alternative terapeutiche</b>  |
|---|---|--|
| <b>Livello 1</b><br>Asma intermittente <sup>(b)</sup> | – Non necessari   |  |
| <b>Livello 2</b><br>Asma lieve persistente            | – Glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi   | – Teofillina a lento rilascio o<br>– Cromoni o<br>– Antileucotrienici  |
| <b>Livello 3</b><br>Asma moderato persistente         | – Glucocorticoidi per via inalatoria a dosi moderate + $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione   | – Glucocorticoidi per via inalatoria a dosi moderate + teofillina a lento rilascio o<br>– Glucocorticoidi per via inalatoria a dosi moderate + $\beta_2$ -agonisti per via orale a lunga durata d'azione o<br>– Glucocorticoidi per via inalatoria a dosi moderate + antileucotrienici |
| <b>Livello 4</b><br>Asma grave persistente            | – Glucocorticoidi per via inalatoria ad alte dosi + $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria a lunga durata d'azione, + uno dei seguenti farmaci se necessario: <ul style="list-style-type: none"><li>• Teofillina a lento rilascio</li><li>• Antileucotrienici</li><li>• <math>\beta_2</math>-agonisti per via orale a lunga durata d'azione</li><li>• Glucocorticoidi orali</li></ul> |  |

(a) Alternative terapeutiche sono: anticolinergici inalatori,  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione per via orale e teofillina a breve durata d'azione.

(b) I pazienti con asma intermittente ma con gravi riacutizzazioni devono essere trattati come i pazienti con asma moderato persistente.

# $\beta_2$ AGONISTI



## INNERVAZIONE APPARATO RESPIRATORIO: via afferente autonoma

Innervazione simpatica:  
 innervano i vasi sanguigni tracheobronchiali e le ghiandole. I recettori (praticamente tutti  $\beta_2$ ) sono comunque presenti in abbondanza sulla muscolatura liscia epiteli, ghiandole ed alveoli. Mediano broncodilatazione

# - **AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI $\beta_2$ -ADRENERGICI**

- **Salbutamolo**
- **Terbutalina**
- **Fenoterolo**
- **Salmeterolo**
- **Formoterolo**
- **Clenbuterolo**
- **Procaterolo**

**Agiscono contrastando l'attività dei mediatori spasmogenici, ma non hanno effetto nel diminuire l'ipereattività bronchiale.**

# Agonisti $\beta_2$ -adrenergici

Alle dosi terapeutiche l'azione sui recettori  $\beta_1$  adrenergici cardiaci è pressoché trascurabile.

**Sono i farmaci più largamente prescritti.**

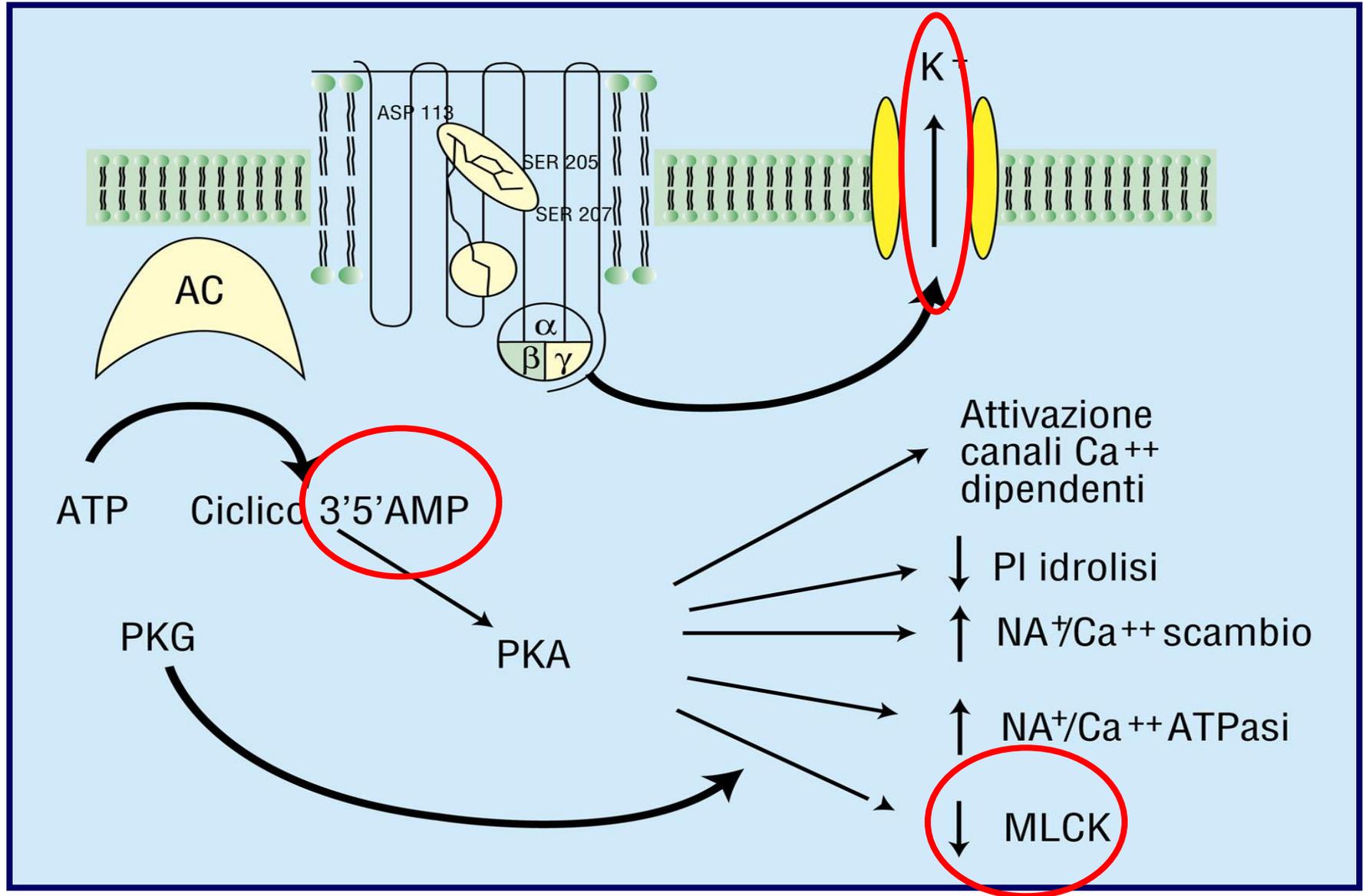
Rilassano la muscolatura liscia bronchiale attivando l'adenilato ciclasi.

Azione breve (2-3 ore): albuterolo, terbutalina, fenoterolo.

Azione lunga (fino 15 ore): salmeterolo, aformoterolo, bambuterolo.

Sono ottimi **nel contrastare funzionalmente la broncocostrizione** causata da numerosi stimoli (soprattutto di tipo adrenergico). Somministrati per via inalatoria danno solo modesti effetti sistemici indesiderati (tachicardia, aritmie, ipotensione, nausea, vomito).

# MECCANISMO D'AZIONE AGONISTI $\beta_2$ -ADRENERGICI



# **MECCANISMO D'AZIONE AGONISTI $\beta_2$ -ADRENERGICI**

**Attivazione delle proteine G stimolatrici ( $G_s$ ); queste possono**

- 1) attivare direttamente i canali al potassio,**
- 2) stimolare l'adenilato ciclasi (AC), facendo aumentare la concentrazione di AMPc intracellulare.**

**L'AMPc determina:**

- 3) l'attivazione di una proteinchinasi A (PKA) e di una proteinchinasi G (PKG), che fosforilano numerosi substrati, i quali a loro volta attivano e modulano diverse risposte cellulari ed in particolare il rilassamento della muscolatura bronchiale**

# **USO CLINICO DEGLI AGONISTI $\beta_2$ -ADRENERGICI**

- I farmaci a breve durata d'azione (SABA - salbutamolo o terbutalina, solitamente somministrati per via inalatoria) per prevenire o trattare la dispnea nei pazienti con malattia ostruttiva reversibile delle vie respiratorie.**
- Il salmeterolo (broncodilatatore a lunga durata d'azione - LABA) per prevenire il broncospasmo (ad es. la notte o durante un'attività fisica) nei pazienti che richiedono terapia broncodilatatrice prolungata.**

## AGONISTI A BREVE DURATA DI AZIONE ASSUNTI PER VIA INALATORIA

bitolterolo, terbutalina, fenoterolo, pirbuterolo, reproterolo, salbutamolo

**Si dissociano rapidamente dai recettori**

L'effetto inizia da **1 a 5 min** dopo la somministrazione e **dura da 3 a 6 ore**.

Vengono bene assorbiti a livello polmonare ed eliminati nelle urine in forma immodificata o coniugata.

**Somministrazione orale:** picco di azione dopo qualche ora. La durata di azione è maggiore (da 4 a 8 ore).

## AGONISTI A LUNGA DURATA DI AZIONE

**Salmeterolo xinafoato (*Arial*).**

**Formoterolo (*Foradil*)**

L'inalazione del salmeterolo produce una broncodilatazione che persiste per **più di 12 ore**. E' altamente lipofilo, **si dissocia lentamente dai recettori**.

Sono bene assorbiti a livello polmonare e intestinale.

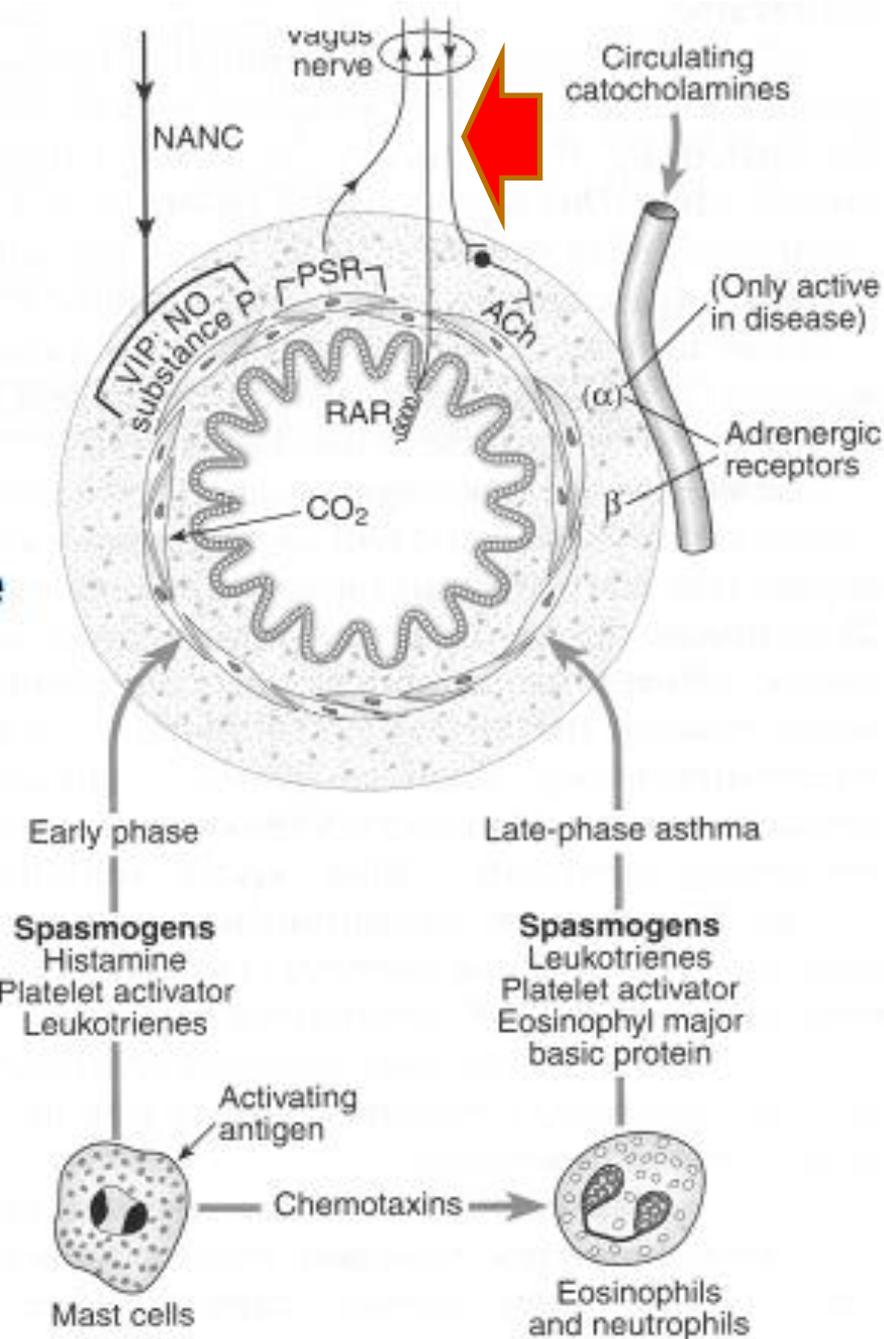
Il formeterolo viene metabolizzato in glicuronide ed eliminato per i due terzi con le urine.

Il salmeterolo viene idrolizzato ed eliminato con le feci

## **REAZIONI AVVERSE**

- **Stimolazione cardiovascolare (tachicardia, extrasistoli, anche per attivazione simpatica riflessa), tremori muscolari, ipo-potassemia.**
- **Desensitizzazione (tolleranza); per trattamento continuo con  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria: forse a causa della down-regulation dei recettori.**
- **Reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema, broncospasmo)**
- **Effetti neurologici (ansia, agitazione, insonnia)**

**ANTIMUSCARINICI**

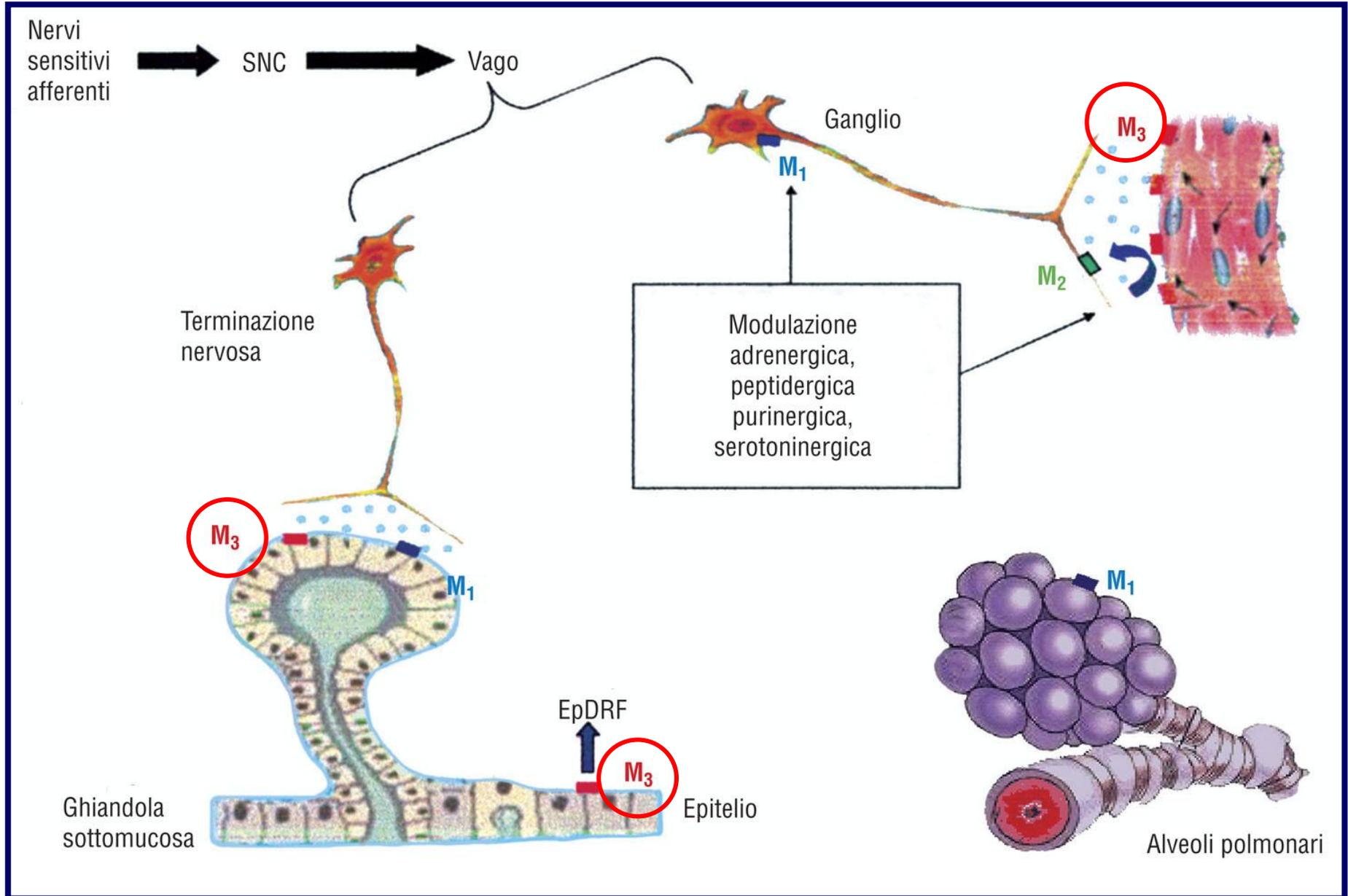


## INNERVAZIONE APPARATO RESPIRATORIO: via afferente autonoma

### Innervazione parasimpatica:

partendo dai gangli le fibre post-gangliari innervano la muscolatura liscia delle vie aeree, dei vasi e delle ghiandole. I recettori colinergici di tipo muscarinico M3 sono predominanti e mediano broncocostrizione, vasocostrizione e secrezione di muco.

# LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI MUSCARINICI NELLE VIE RESPIRATORIE



# ANTIMUSCARINICI

- Ipratropio bromuro
- Ossitropio bromuro
- Tiotropio bromuro
- Atropina

Gli antimuscarinici agiscono prevalentemente sui recettori

- M3, presenti sulla muscolatura bronchiale ma taluni anche sulle ghiandole mucose
- M1, situati a livello gangliare e in minima parte sulle vie aeree terminali
- M2, situati a livello delle sinapsi, dove svolgono il ruolo di autorecettori

**Sono antagonisti del recettore muscarinico e impediscono all'acetilcolina di stimolare i recettori sulla muscolatura liscia bronchiale.**

**Non prevengono tutti i tipi di broncospasmo, ma sono particolarmente efficaci contro quello causato da sostanze irritanti.**

**Vengono usati: ipratropio bromuro (via inalatoria), ossitropio bromuro (via inalatoria) e atropina (somministrazione sistemica).**

**Dopo somministrazione per via inalatoria l'assorbimento sistemico è scarso.**

# Antimuscarinici

L'effetto protettivo e' proporzionale al tono parasimpatico e si espleta verso gli stimoli che sono in grado di attivare riflessi vagali.

L'effetto protettivo nei confronti della risposta broncospastica agli allergeni e' scarso o assente.

Sono efficaci nel:

- broncospasmo notturno (importante componente colinergica)
- broncospasmo scatenato da fattori psichici (stimolazione vagale)
- Broncospasmo associato a ipersecrezione (inibizione secrezione glicoproteine del muco)



# **USO CLINICO DELL'IPRATROPIO BROMURO (ANTICOLINERGICO)**

- **In associazione con gli agonisti  $\beta_2$ -adrenergici e con gli steroidi quando questi da soli non sono in grado di controllare l'asma.**
- **BPCO**
- **Come broncodilatatore in alcuni casi di bronchite cronica, e nel broncospasmo provocato dagli antagonisti dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici.**

## **EFFETTI INDESIDERATI:**

- **Gli anticolinergici antiasmatici hanno pochi effetti collaterali centrali perché sono molecole molto cariche e non attraversano facilmente la barriera ematoencefalica.**
- **Questi farmaci sono molto idrofili e sono poco assorbiti nel circolo sistemico, pertanto gli effetti antimuscarinici centrali classici (tachicardia, secchezza delle fauci) sono rari e di entità modesta. Restano comunque in forma leggera:**
  - **Xerostomia, tosse stizzosa (aumento della viscosità delle secrezioni bronchiali e riduzione dell'espettorazione), offuscamento della vista, glaucoma iatrogeno ad angolo chiuso.**

**Xantine**

## ■ **DERIVATI XANTINICI**

- **Teofillina**
- **Diprofillina**
- **Aminofillina**
- **Bamifillina**
- **Doxofillina**

**Largamente usate nella terapia dell'asma a partire dalla fine del 1800. In clinica si usano principalmente TEOFILLINA e AMINOFILLINA.**

**Hanno breve emivita, ma è possibile somministrare preparazioni a rilascio lento che mantengono concentrazioni plasmatiche efficaci anche per 16-18 ore.**

➤ **Finestra terapeutica stretta: a concentrazioni doppie di quelle terapeutiche si presentano nausea, aritmie cardiache e convulsioni.**

# **TEOFILLINA: MECCANISMO D'AZIONE**

---

## **MECCANISMO BRONCODILATANTE (DIRETTO):**

- **Inibizione della fosfodiesterasi (PDE4)>>> aumento livelli cGMP>>>>broncodilatazione**
- **Antagonismo del recettore per l'adenosina.**
- **Stimolazione rilascio di adrenalina.**
- **Mobilizzazione intracellulare di calcio.**

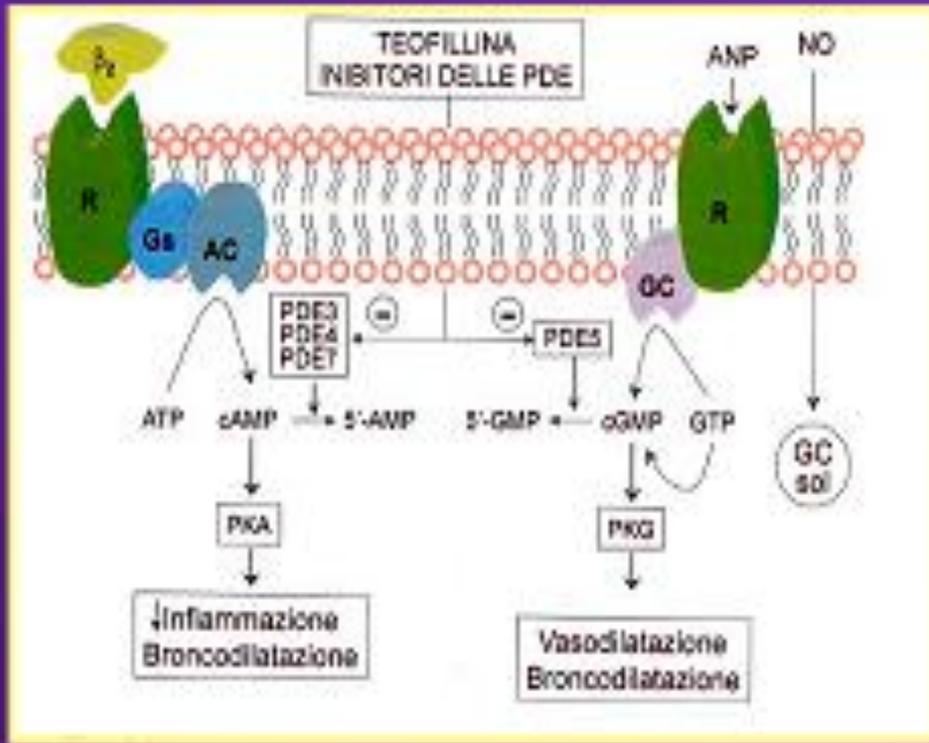
## **MECCANISMO NON-BRONCODILATANTE:**

- **Ridotta secrezione di interleuchina-10 (IL-10).**
- **Immunomodulazione.**

# Metilxantine: proprietà farmacologiche

## Inibizione delle PDE:

1)



2) Antagonismo dei recettori ADENOSINICI. Ruolo nella broncodilatazione non chiaro.

antagonismo recettori A<sub>1</sub> =  
Stimolazione centri respiratori bulbo-pontini;  
Antagonismo dei recettori A<sub>1</sub> potrebbe spiegare gli effetti collaterali (aritmie e convulsioni)

## 3) Attività antiinfiammatoria:

- diminuita traslocazione nucleare di NFκB, ridotta attività di HDAC-2
- Inibizione del rilascio di mediatori mastocitari indotti dall'adenosina
- Inibizione della degranolazione degli eosinofili, neutrofili e macrofagi alveolari
- Riduzione del rilascio di proteina cationica eosinofila

# Metilxantine: proprietà farmacologiche e collaterali

- 1. MUSCOLO LISCIO: azione rilasciante**
- 2. SISTEMA NERVOSO CENTRALE: potente azione stimolante. Riducono il senso di sonnolenza e di fatica. A dosi elevate causano nervosismo, ansietà, insonnia. Stimolano il centro del respiro e possono indurre nausea e vomito.**
- 3. RENE: promuovono la diuresi (in particolare la teofillina)**

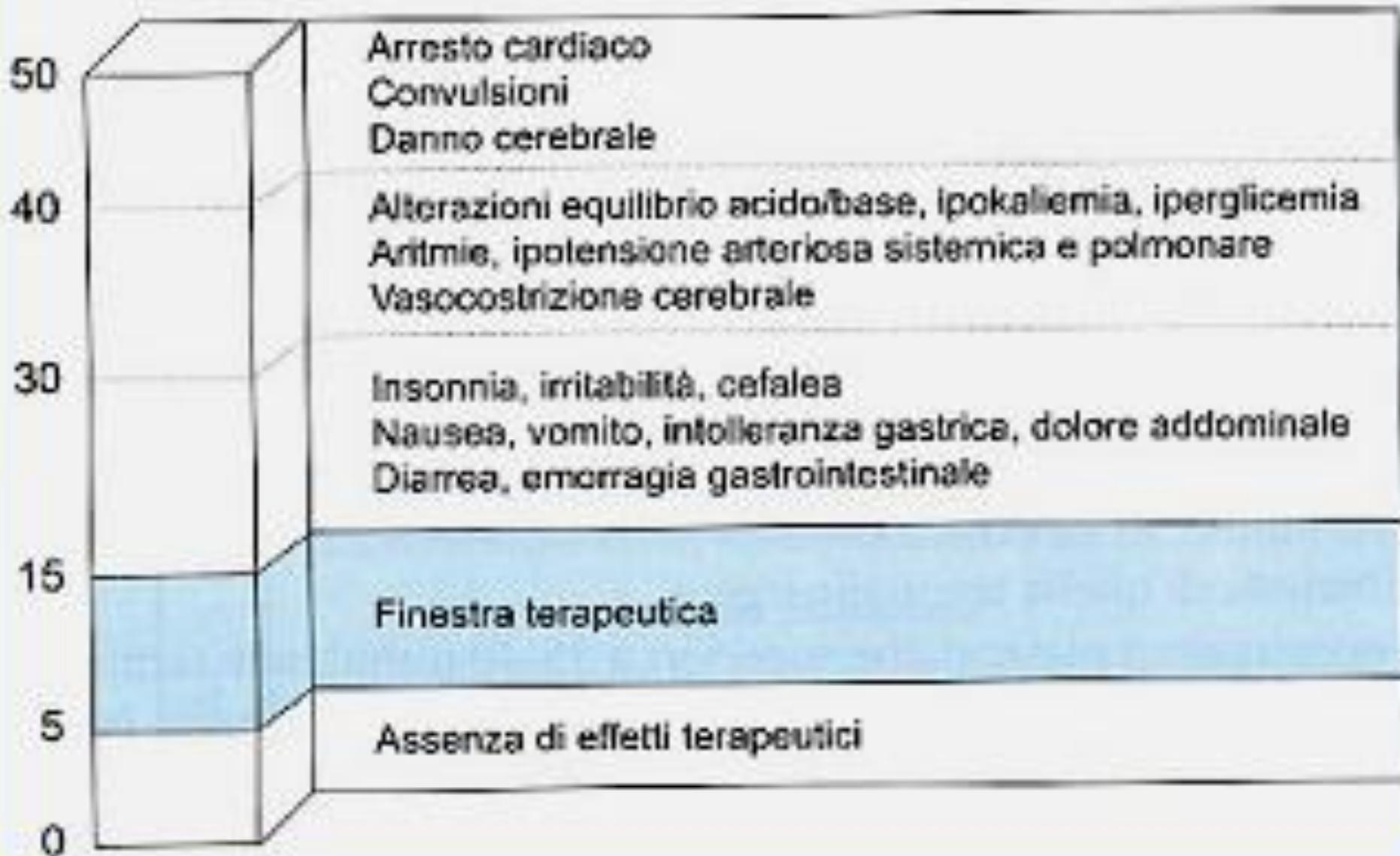
## Teofillinici

I teofillinici non hanno più un ruolo prominente nel trattamento dell'asma. Hanno un' **attività broncodilatatoria inferiore** ai  $\beta_2$  agonisti e poiché vi sono differenze notevoli nel loro metabolismo, richiedono il **controllo** periodico dei **livelli di farmaco nel sangue** per evitare effetti indesiderati.

Il **range terapeutico è di 5-15  $\mu\text{g/ml}$** , e in questo ambito vi è una relazione lineare tra concentrazione sierica ed effetto broncodilatatore.

# FINESTRA TERAPEUTICA

$\mu\text{g/ml}$



# USO CLINICO DELLA TEOFILLINA

---

- **Come farmaco di seconda scelta, in aggiunta agli steroidi, nei pazienti in cui l'asma non risponde adeguatamente agli agonisti beta2-adrenergici (a volte bimbi ed anziani).**
- **Endovena nell'asma severa acuta.**
- **Per ridurre i sintomi della malattia polmonare ostruttiva cronica.**

# **GLUCOCORTICOIDI**

# GLUCOCORTICOIDI

- Beclometasone
- Budesonide
- Flunisolide
- Fluticasone
- Prednisone
- Prednisolone
- Metilprednisolone

Sono i **farmaci antiinfiammatori più utilizzati per la terapia del processo infiammatorio cronico** alla base dell'asma. Inibiscono l'infiltrazione delle cellule infiammatorie e la loro capacità di sintetizzare e liberare i mediatori infiammatori (prostaglandine, leucotrieni).

- Vengono usati **per la profilassi mediante inalazione**: beclometasone, budesonide, fluticasone.
- **Nell'asma bronchiale grave vengono usati per via orale**: prednisone, metilprednisolone e prednisolone.

## MECCANISMO D'AZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI

- Controllo degli eosinofili
  - 1° – Marginazione degli eosinofili circolanti
  - Diminuita produzione del midollo osseo
  - Ridotta produzione tessutale

- Riduzione dell'edema
  - Riduzione della permeabilità vascolare
  - 2° Inibizione del rilascio di:
    - prostaglandine
    - leucotrieni

- Aumentata trascrizione di:
  - Lipocortina 1
  - Recettori  $\beta_2$
  - 4° – IL-1R2 (recettore *decoy*)
  - IkB- $\alpha$
  - *Secretory leukocyte inhibitory protein*

- Diminuita trascrizione di:
  - Citochine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, TNF, GM-CSF, SCF)
  - Chemiochine (IL-8, RANTES, MIP-1a, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxin)
  - 3° – iNOS
  - COX-2
  - PLA2 citoplasmatica
  - Endotelina-1
  - Recettori NK<sub>1</sub> e NK<sub>2</sub>
  - Molecole di adesione (ICAM-1, E-selectin)

## GLUCOCORTICOIDI

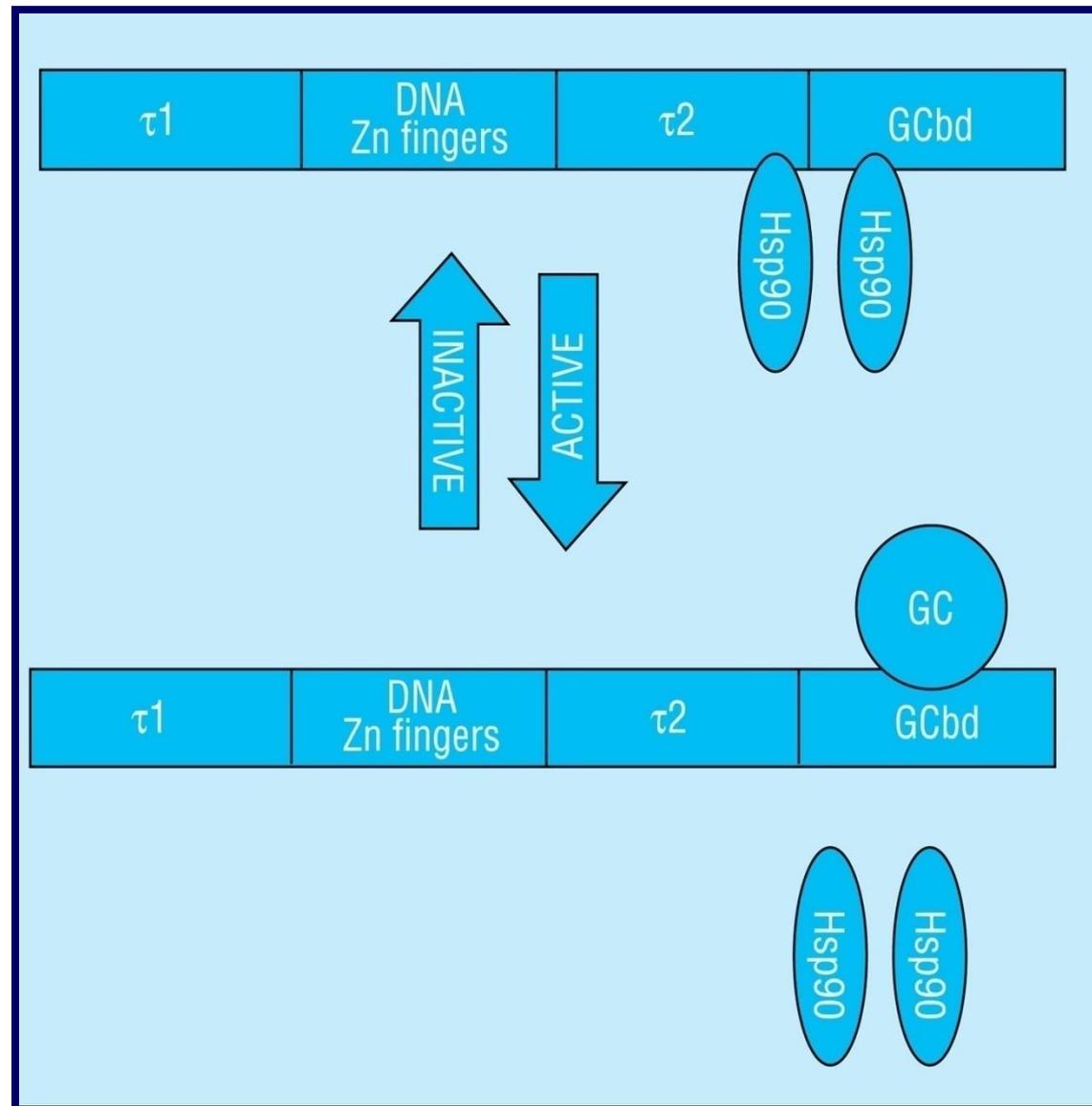
- Somministrati per via **inalatoria** in aggiunta a  $\beta_2$ -agonisti. In pediatria possono essere somministrati per via orale
  - **Riducono** la *down regulation* dei recettori  $\beta_2$ .
  - **Riducono** la permeabilità dei microvasi e il rilascio dei mediatori dell'infiammazione.

Non danno effetti indesiderati significativi a dosaggio terapeutico (candida orofaringea, evitabile sciacquando la bocca dopo l'inalazione)

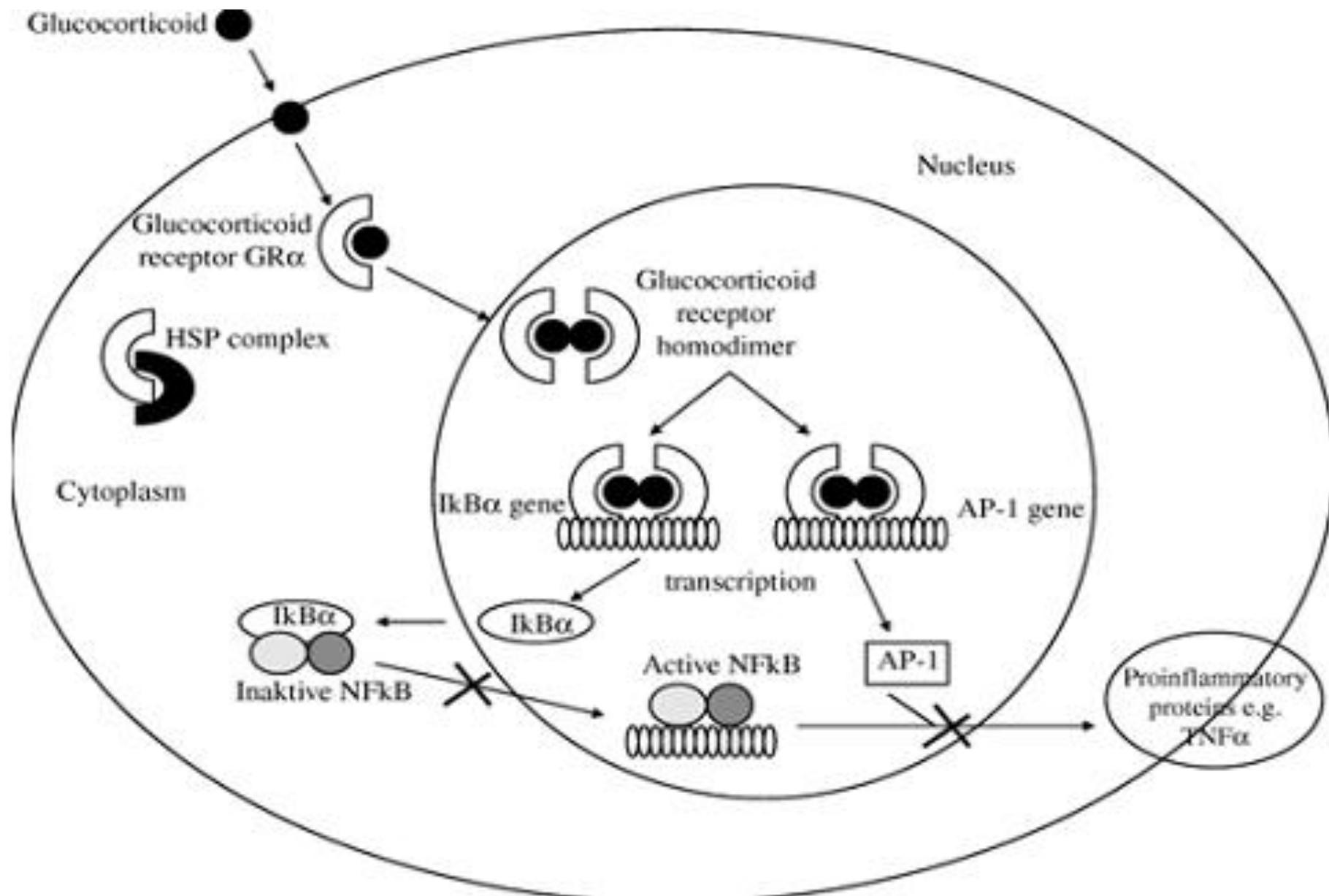
# FARMACODINAMICA DEI GLUCOCORTICOIDI

In seguito al legame del glucocorticoide (GC) al C terminale recettoriale, uno degli eventi chiave è rappresentato dal distacco di due molecole di Hsp90 ed alla conseguente attivazione del recettore che può traslocare al nucleo.

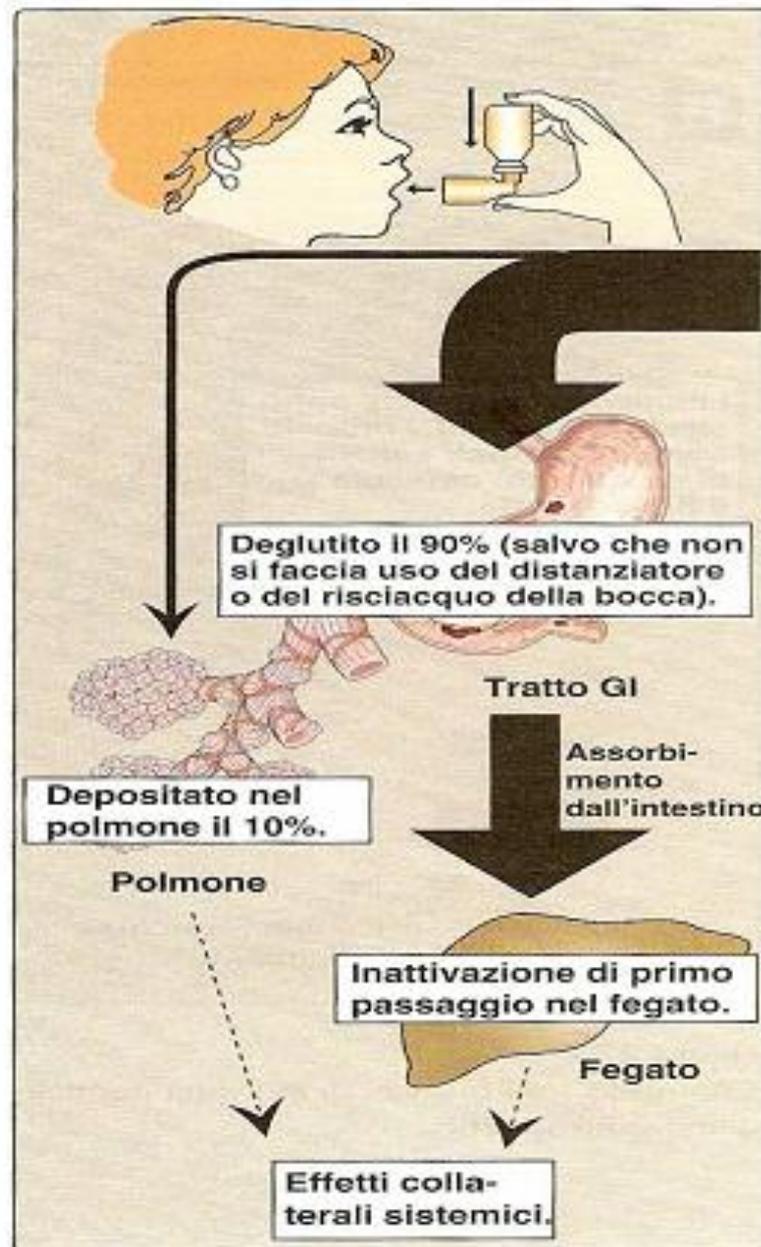
**GCbd= *Glucocorticoid binding domain***



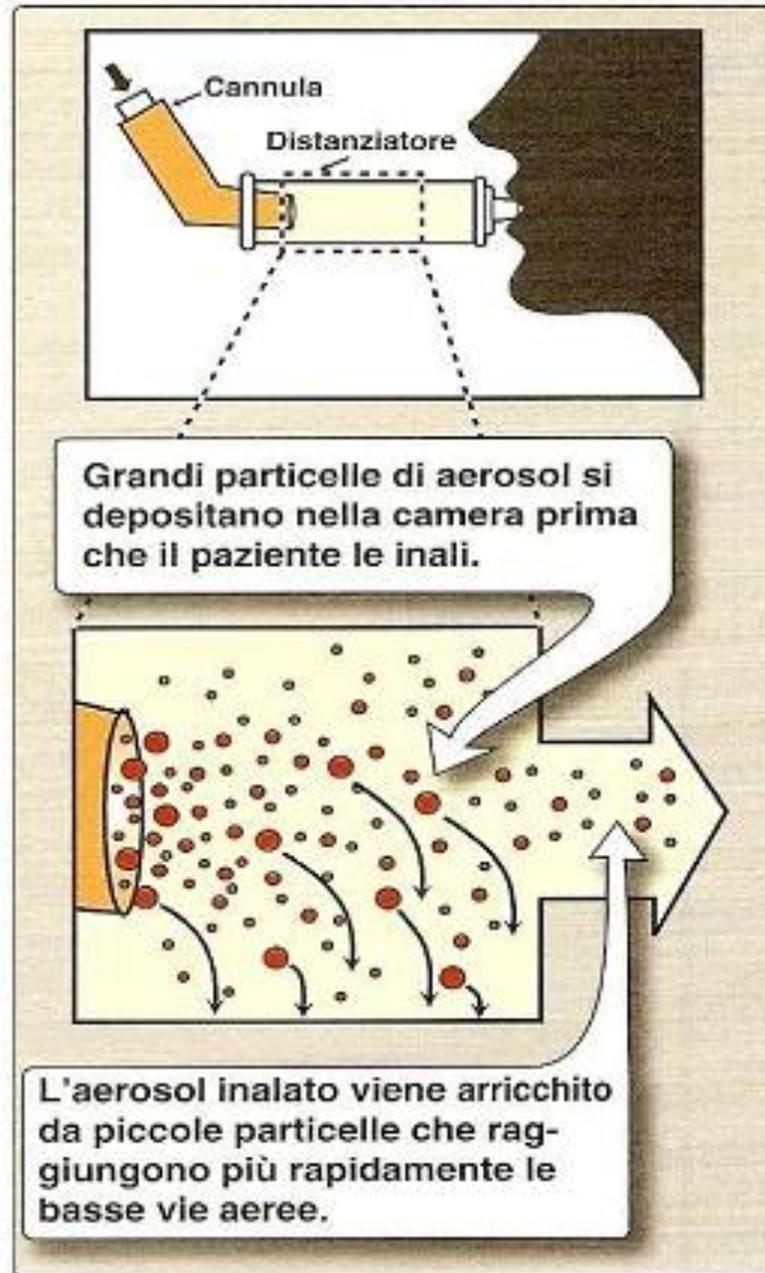
# ATTIVAZIONE RECETTORI DEI GLUCOCORTICOIDI



# Farmacocinetica dei glucocorticoidi inalatori



## Effetto del distanziatore sull'erogazione di un aerosol inalabile



# 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

Euforia  
(sebbene alcune volte  
siano colti da depressione  
o sintomi psicotici, e labilità  
emotiva)

Gobba di bufalo

(Ipertensione)

Assottigliamento  
della pelle

Gambe e  
braccia sottili:  
distruzione

Anche:  
*Osteoporosi*  
Tendenza all'iperglicemia  
Bilancio dell'azoto negativo  
Aumento dell'appetito  
*Aumento della sensibilità alle infezioni*  
Obesità



(Ipertensione endo-  
cranica benigna)

(Cataratte)

Faccia tonda con  
guance rossastre

Aumento del  
grasso addominale

(Necrosi ischemica  
della testa del  
femore)

Ecchimosi facili

Scarsa  
cicatizzazione  
delle ferite

**Effetti da utilizzo  
prolungato  
di glucocorticoidi**

**(sindrome di Cushing  
iatrogena)**

## Controindicazioni all'uso dei cortisonici

Ulcera  
Cardiopatie  
Ipertensione con insufficienza cardiaca  
Infezioni  
Diabete  
Psicosi  
Osteoporosi  
Glaucoma

## Precauzioni durante l'uso dei cortisonici

I pazienti vanno osservati per la comparsa di:

iperglicemia  
glicosuria  
ritenzione di sodio e edemi  
ipertensione  
ipokalemia  
ulcera peptica  
osteoporosi  
infezioni

**ANTAGONISTI DEI LEUCOTRIENI**

# Biosintesi degli Eicosanoidi



## I leucotrieni quali mediatori dell'asma

**I leucotrieni (LT) sono mediatori lipidici  
che derivano dall'acido arachidonico**

***I LEUCOTRIENI SONO UNA FAMIGLIA DI AUTACOIDI CHE COSTITUISCE LA  
SOSTANZA A LENTA REAZIONE DELL'ANAFILASSI (SRS-A)***

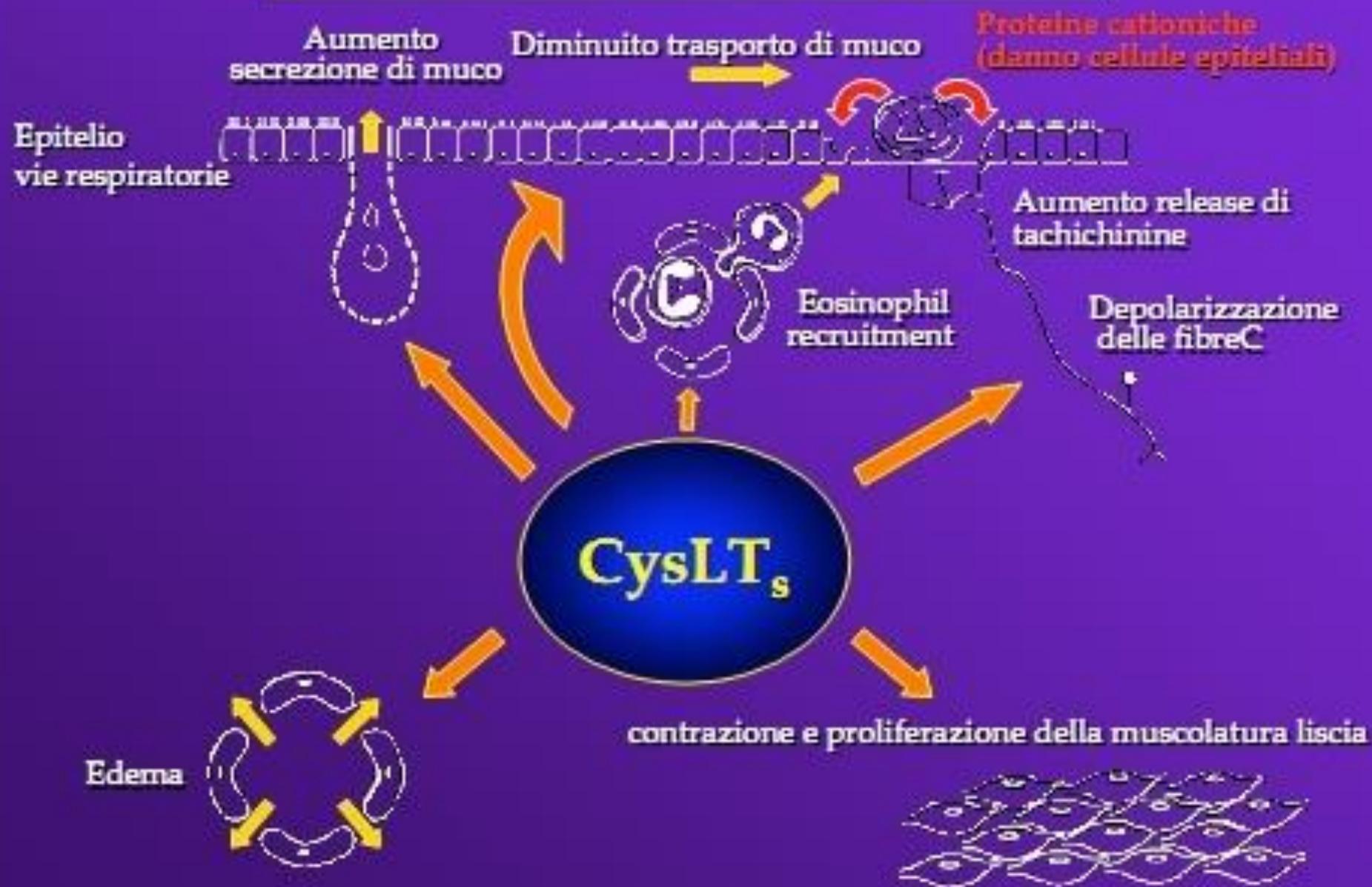
**Esistono 2 classi di LT :**



**LTB<sub>4</sub>: mediatore chemiotattico per i  
neutrofili,  
• mediatore dell'infiammazione**

**LTC<sub>4</sub>-LTD<sub>4</sub>-LTE<sub>4</sub> o Cisteinil LT:  
• vasocostrittori, broncocostrittori**

## Siti di azione dei LT nell'asma



## Effetti LTs-mediati nell' asma

- **Broncocostrizione**
- **Induzione iperreattivita' bronchiale**
- **Iper-proliferazione della muscolatura liscia**
- **Aumento permeabilita' vascolare**
- **Iper-secrezione di muco**
- **Diminuito trasporto di muco**
- **Chemotassi e attivazione delle cellule infiammatorie**

# ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEI LEUCOTRIENI

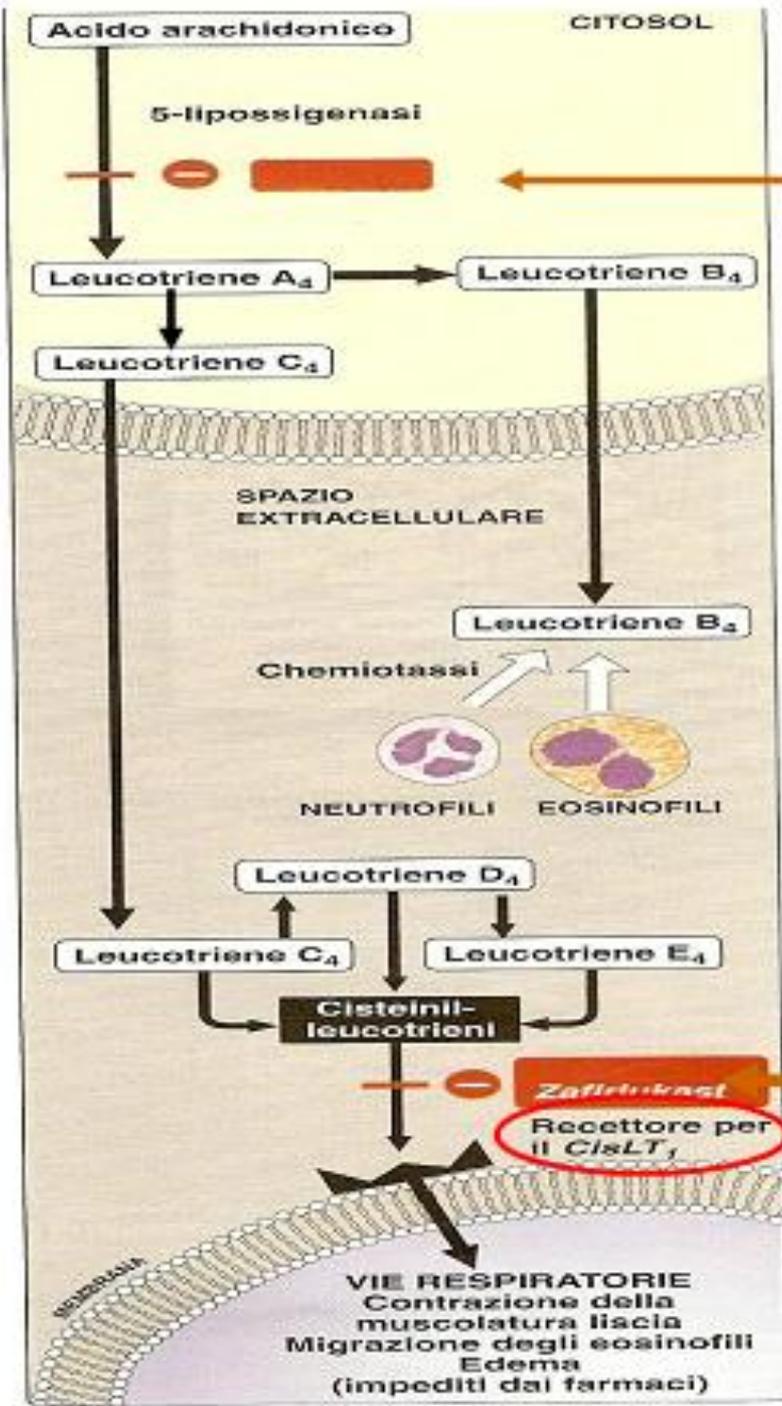
Sono farmaci innovativi ancora in fase di valutazione per l'utilità effettiva nella terapia dell'asma.>>>>>

Attualmente sono in commercio farmaci come il montelukast e zafirlukast come antagonisti dei recettori per CysLT.

Altri farmaci agiscono come inibitori della sintesi dei leucotrieni, come zileuton.

In complesso sembrano avere un effetto relativamente modesto.

-  broncodilatazione
-  infiltrazione basofili, eosinofili
-  produzione muco
-  eosinofili, mucosa, espettorato
-  produzione citochine/chemokine da Th2



Zileuton

**SITI D'AZIONE DEI FARMACI ANTAGONISTI DEI LEUCOTRIENI**

Zafirlukast  
 Montelukast

Zafirlukast  
 Recettore per il CysLT<sub>1</sub>

# Indicazioni terapeutiche

- ✓ **Assunto per via orale due volte al giorno**
- ✓ **Trattamento profilattico cronico degli attacchi di asma bronchiale**
- ✓ **Utilizzabile per trattare asma da beta-bloccanti o FANS**
- ✓ **Non è indicato per il trattamento dell'asma acuta**

# Effetti indesiderati:

## Compound

## Potential adverse effects

## Interactions

### Zafirlukast

Effetti avversi  
specifici non segnalati

epatite e  
iperbilirubinemia

Mal di testa

Inibisce il metabolismo del  
warfarin e aumenta il  
tempo di  
protrombina

Inibitore competitivo di  
isozimi epatici  
Microsomiali CYP2C9.

### Montelukast

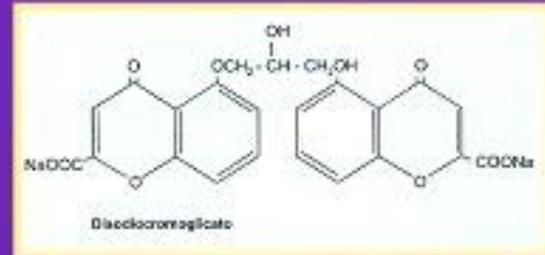
Effetti avversi  
specifici non segnalati

—

**CROMONI**

# CROMONI

## Cromoglicato di Sodio



- Assunzione per via **inalatoria**
- Trattamento preventivo dell'asma di grado lieve. Uso prevalentemente pediatrico e in gravidanza
- Attivo nell'asma indotta da antigeni, nell'attività fisica e da irritanti
- Meccanismo d'azione incerto:  
attività antiinfiammatoria  
inibizione del rilascio di citochine e mediatori dell'infiammazione da svariati tipi cellulari
- Non esplica attività broncodilatatoria diretta.



# **CROMONI: meccanismo d'azione**

**1] Stabilizzano la parete cellulare dei mastociti ed inibiscono la trasmissione nervosa afferente al sistema respiratorio (effetti su canali al Cl).**

**2] Inibiscono la liberazione dei mediatori contenuti nei mastociti e rallentano l'attività di altre cellule infiammatorie.**

## **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

➤ **Efficaci anche su rinorrea e prurito.**

**Vengono utilizzati per la profilassi degli attacchi di asma. Il sodio cromolin (cromoglicato sodico) e il sodio nedocromil sono attivi per inalazione. Il chetotifene è attivo per via orale. Sono raccomandati in gravidanza e pediatria per l'ottimo profilo di sicurezza.**

# CROMONI

## Cromoglicato di Sodio



- Scarsamente assorbito dal tratto GI
- Non attraversa facilmente la barriera EE
- I cromoni vengono escreti immodificati

### Effetti collaterali

- Farmaco sicuro
- Irritazione delle vie respiratorie
- Rara insorgenza di cefalea, nausea, vomito, vertigini

**ANTIASMATICI  
FARMACI BIOTECNOLOGICI**

# Omalizumab (Xolair)

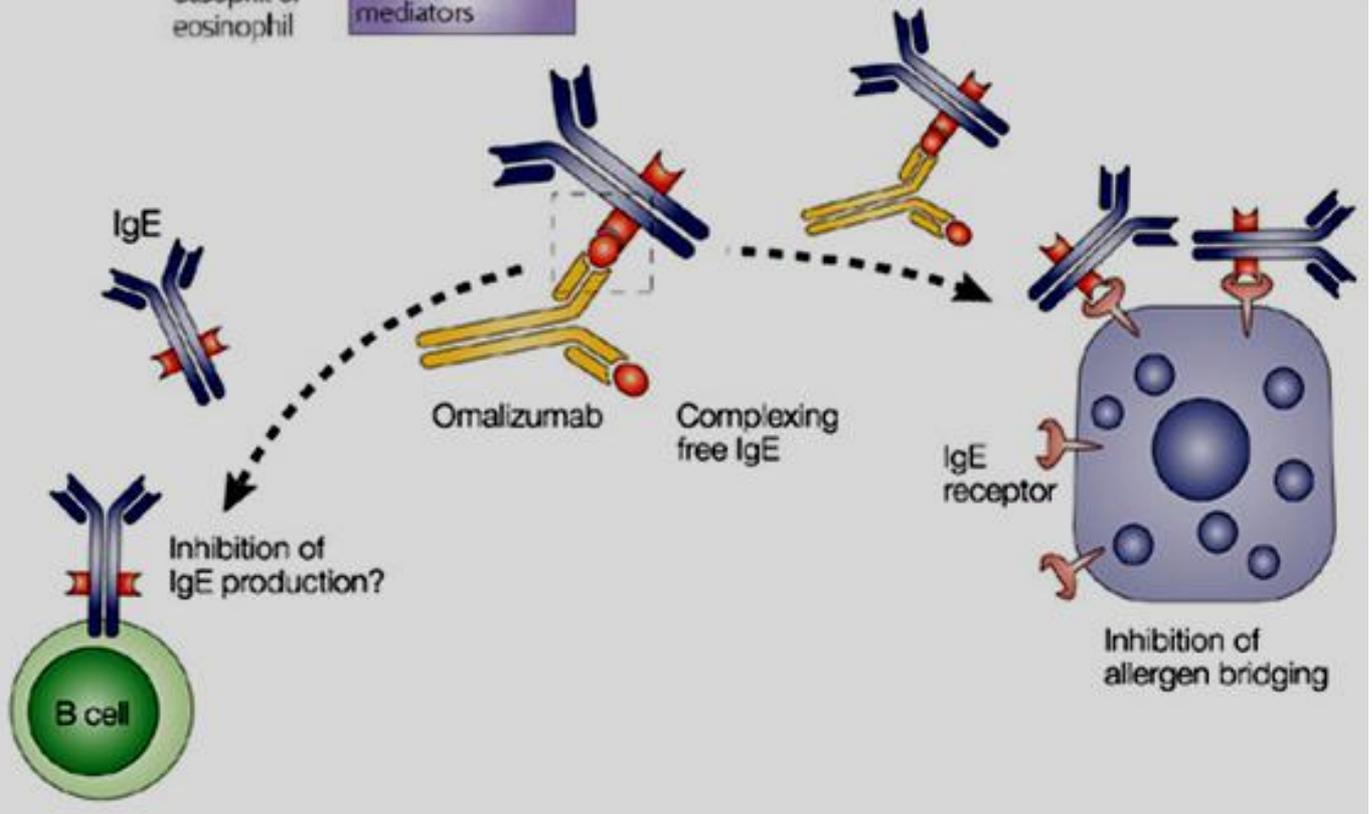
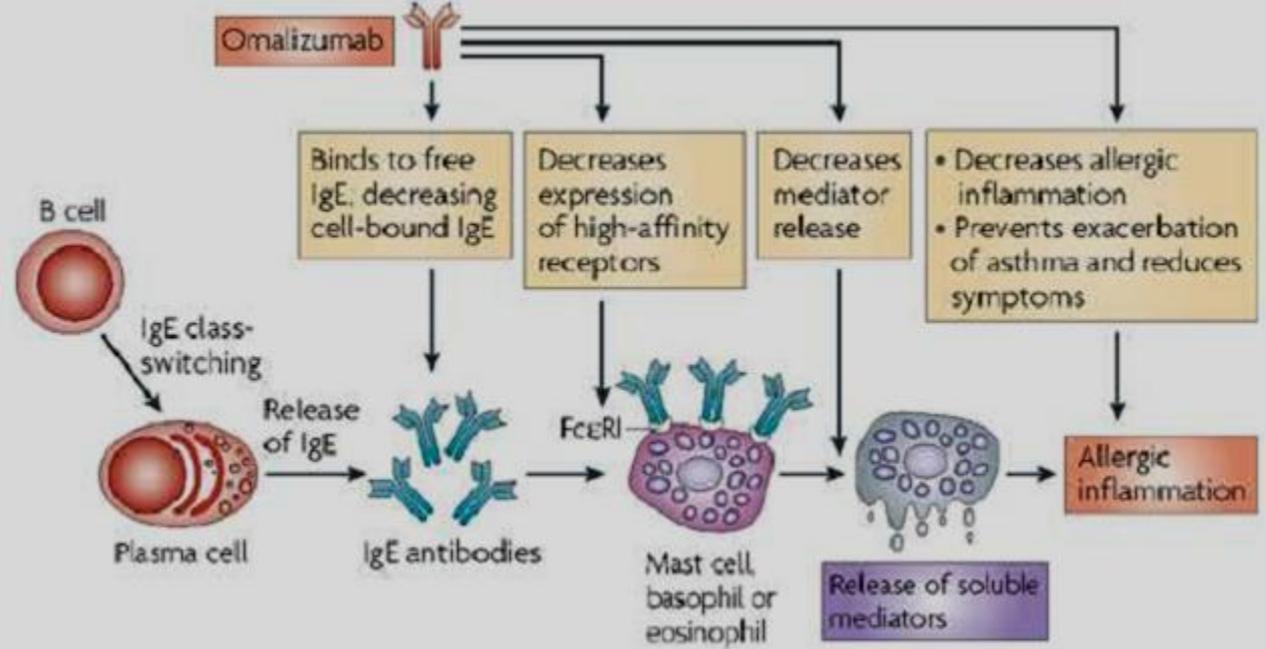
E' un **anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE**.

Trattamento degli adulti e degli adolescenti (12 anni in su) con asma persistente, grave o moderata, che hanno dato una reazione positiva ai test cutanei o in vitro agli allergeni aerei e la cui sintomatologia non è controllata in modo adeguato da corticosteroidi per via inalatoria.

Si è visto che, in questi pazienti, omalizumab diminuisce l'incidenza dell'esacerbazione dell'asma.

➤ A differenza dei tradizionali farmaci anti-IgE non interagisce con le IgE già legate a mastociti e basofili.

# OMALIZUMAB



# OMALIZUMAB

anticorpo monoclonale umanizzato

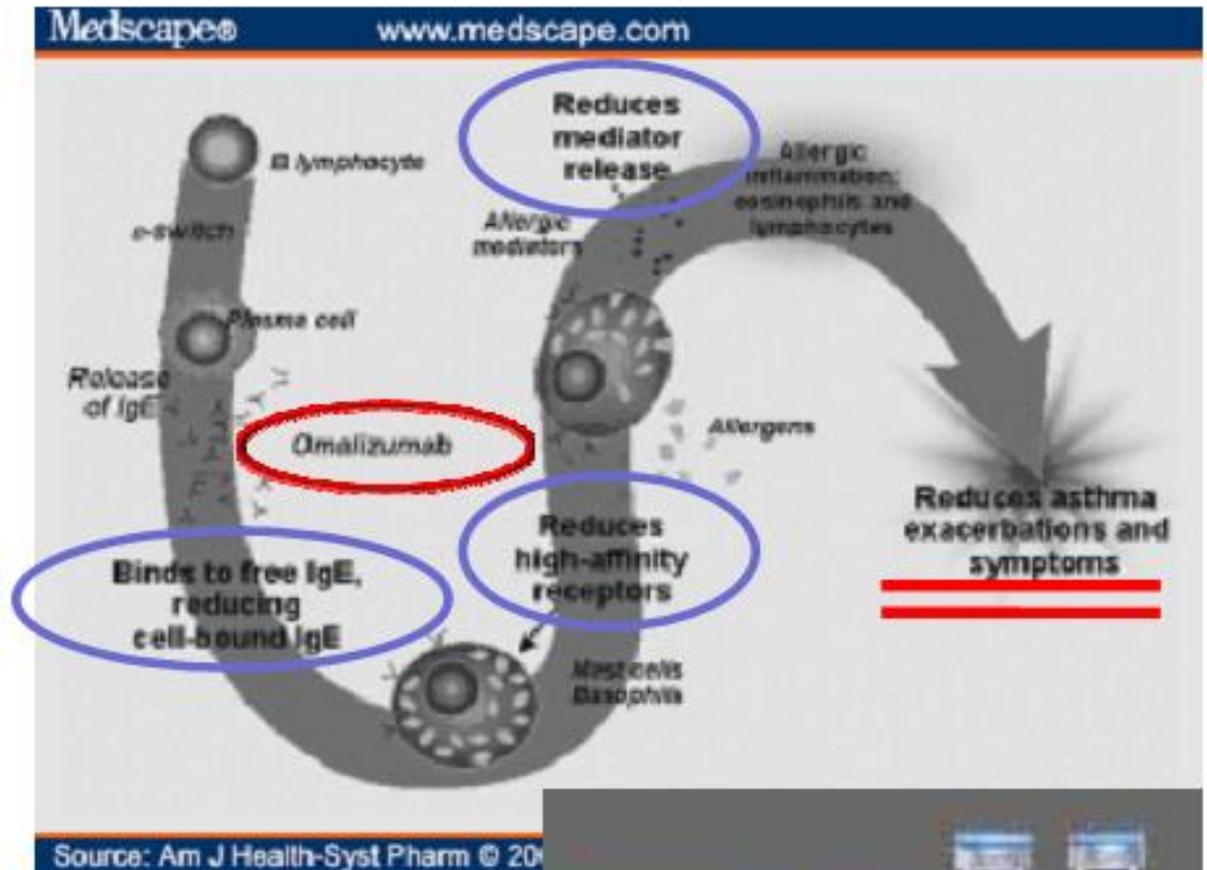
## VANTAGGI:

Blocca i sintomi

è ben tollerato

## SVANTAGGI:

Costo elevato



**BRONCOPNEUMOPATIA  
CRONICA OSTRUTTIVA:  
BPCO**

# Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione clinica caratterizzata da una limitazione al flusso aereo non reversibile.

La limitazione al flusso aereo è di solito progressiva ed associata ad una anomala risposta infiammatoria dei polmoni all'inalazione di agenti, particelle o gas, nocivi.

# **BPCO: EPIDEMIOLOGIA**

**La BPCO è la 4<sup>a</sup> causa di morte negli Stati Uniti (dopo cardiopatie, neoplasie e malattie cerebrovascolari)**

**Nel 2000 l'OMS ha stimato che ci siano state 2.8 milioni di morti per BPCO**

**Nel 1990, tra le malattie più frequenti, la BPCO era al 12° posto; nel 2020 sarà al 5°**

# **BPCO: FATTORI DI RISCHIO**

## **FATTORI LEGATI ALL'OSPITE:**

- **geni**
- **crescita del polmone**
- **iperreattività bronchiale**

## **FATTORI LEGATI ALL'AMBIENTE:**

- **fumo di sigaretta**
- **fattori professionali**
- **inquinamento esterno e domestico**
- **infezioni**

## **TRATTAMENTO non- farmacologico della BPCO**

- **la riduzione dell'esposizione complessiva al fumo di tabacco**
- **alle polveri in ambito professionale**
- **all'inquinamento degli ambienti interni ed esterni**

# TRATTAMENTO farmacologico della BPCO

| STADIO            | CARATTERISTICHE                                 | CONTROLLO A LUNGO TERMINE  |
|-------------------|---|--|
| I: BPCO lieve     | FEV <sub>1</sub> superiore all'80% del previsto | <u>Broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno.</u>  |
| II: BPCO moderata | FEV <sub>1</sub> dal 50 all'80% del previsto    | Trattamento costante con uno o più <u>broncodilatatori.</u><br><u>Glucocorticoidi inalatori.</u>   |
| III: BPCO severa  | FEV <sub>1</sub> meno del 30% del previsto      | Trattamento costante con uno o più broncodilatatori.<br><u>Glucocorticoidi inalatori.</u><br><u>Antibiotici</u> per le esacerbazioni acute della BPCO caratterizzate da aumento del volume e della purulenza delle secrezioni.<br>Ossigenoterapia a lungo termine. |

FEV = volume espirato forzato 1sec

# IL "CROUP"

## Definizione e epidemiologia

**Il termine "croup" viene dal verbo inglese croup, che significa "gridare con voce rauca". La malattia ha preso questo nome nel XVIII secolo causato dalla difterite.**

**Il croup (o laringotracheobronchite) è uno stato patologico acuto dell'apparato respiratorio innescato da un'infezione virale acuta delle vie aeree superiori. L'infezione porta a gonfiore all'interno della gola che interferisce con la normale respirazione e ai classici sintomi: una tosse "abbaiante", stridore e raucedine. Si può avere una sintomatologia lieve, moderata o grave che spesso si acuisce di notte.**

**Il croup colpisce circa il 15% dei bambini. Solitamente si presenta tra i 6 mesi ei 5-6 anni di età. In rari casi, in bambini di tre mesi e in ragazzi fino ai 15 anni. I maschi sono colpiti il 50% in più rispetto alle femmine.**

# IL “CROUP”

## Patogenesi

**L'infezione virale, porta al gonfiore della laringe, della trachea e dei bronchi per via di infiltrazioni di leucociti dal sangue. Il gonfiore produce un'ostruzione delle vie aeree che, quando è significativo, porta ad un aumento del lavoro respiratorio e il caratteristico turbolento e rumoroso flusso d'aria, noto come "stridore".**

**I sintomi si caratterizzano per la tosse abbaiante e secca, molto insistente, che può stimolare anche il vomito, e che peggiora o si presenta preferenzialmente nelle ore notturne.**

**Inoltre il bambino può diventare inappetente, per la difficoltà che incontra ad introdurre il cibo, e lo stato di agitazione iniziale si modifica in uno stato di sonnolenza.**

# Trattamento

## IL “CROUP”

**Il trattamento che viene utilizzato in ospedale è quello della somministrazione di adrenalina, mediante nebulizzazione con maschera (la dose inalata rappresenta il 10% della dose nebulizzata) con conseguente vasocostrizione, diminuzione dell'edema, rilassamento della muscolatura liscia e diminuzione del grado di ostruzione. L'adrenalina che ha un effetto immediato (massimo 10-30 minuti dalla somministrazione) ha tuttavia i benefici durano solo circa 2 ore.**

- **I corticosteroidi, come il desametasone e il budesonide, attivi già sei ore dopo la somministrazione. Possono essere somministrati sia per via orale, parenterale che per inalazione, la via orale rimane quella preferibile. Una singola dose è solitamente sufficiente e molto sicura.**
- **Ai bambini con saturazione emoglobinica arteriosa sotto il 92% deve essere dato ossigeno.**

# **TOSSE E STATI DA RAFFREDDAMENTO**

# **MUCOLITICI ed ESPETTORANTI:**

## **INDICAZIONI:**

- **Trattamento delle affezioni respiratorie acute e croniche caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa (bronchite e sue riacutizzazioni, BPCO, enfisema polmonare, mucoviscidosi, bronchiectasie)**

## **REAZIONI AVVERSE:**

**Farmaci di solito ben tollerati e le reazioni avverse sono scarse.**

- **Disturbi gastrointestinali: pirosi gastrica, gastralgia, nausea, vomito, diarrea**
- **Reazioni di ipersensibilità (rare): rash cutanei, orticaria, broncospasmo**
- **Per aerosol: irritazione nasofaringea e gastrointestinale: rinorrea, stomatiti, nausea e vomito**

# **MUCOLITICI:**

**Acetilcisteina, Bromexina, Carbocisteina, Ambroxolo,  
Sobrerolo, Neltexina, Erdosteina**

## **Meccanismo d'azione:**

- **Agiscono sulla struttura chimico-fisica del muco. Rompono i polimeri di muco in unità più piccole, dotate quindi di minore viscosità**
- **Aumentano il volume del muco ma lo rendono più fluido; facilitano la rimozione delle secrezioni tracheo-bronchiali**

# **ESPETTORANTI:**

Guaifenesina, Solfoguaiacolo

## **Meccanismo d'azione:**

- **Aumentano il volume di secrezione e facilitano la rimozione delle secrezioni tracheo-bronchiali**
- **Utilizzati in associazione con altri farmaci dell'apparato respiratorio, agiscono per via riflessa, irritando i recettori vagali della mucosa gastrica: lo stimolo giunge al plesso polmonare, stimola l'attività delle ghiandole bronchiali provocando broncorrea per aumento della componente acquosa del secreto.**
- **Utili per rimuovere le secrezioni bronchiali purulente, viscide o eccessive.**

# BALSAMICI

## MENTOLO e OLIO di EUCALIPTO

- L'inalazione dei vapori di mentolo e l'olio di eucalipto riducono l'attività dei nervi afferenti e la sensibilità delle fibre stesse verso sostanze chimiche irritanti e altri mediatori che stimolano la tosse.
- Inoltre svolgono un'attività decongestionante diretta per i loro effetti rubefacenti, espettoranti e balsamici.
- Infine svolgono un'leggera azione antisettica.

# ANTITUSSIGENI (BECHICI)

---

## ■ ALCALOIDI DELL'OPPIO E SUOI DERIVATI

- **Destrometorfano; derivato sintetico della morfina** (è molto attivo sul centro della tosse, ma è privo di proprietà analgesiche)
- **Dimemorfano**
- **Codeina (derivato oppiaceo, leggeri effetti psicotropi)**

## ■ ALTRI SEDATIVI DELLA TOSSE

- **Dropropizina**
- **Levodropropizina**
- **Butamirato**
- **Oxolamina**
- **Cloperastina**
- **Pipazetato**

**MECCANISMO D'AZIONE:**

**Inibizione a livello centrale del riflesso della tosse**

# DERIVATI NATURALI

## ■ ESPETTORANTI MUCOLITICI

- Liquirizia
- Tiglio
- Altea
- Malva
- Timo
- Finocchio

## ■ ANALETTICI RESPIRATORI

- Lobelia
- Cola
- Metilxantine
- Noce vomica
- Atropina

## ■ BALSAMICI

- Eucalipto
- Menta
- Ginepro
- Pino

## ■ BECHICI

- Altea
- Malva
- Piantaggine
- Grindelia
- Elicriso
- Drosera
- Timo

# **RINITE ALLERGICA**



#### SINTOMI CLINICI

- Lacrimazione
- Starnutazione
- Rinorrea
- Tosse
- Affanno

#### IPERREATTIVITÀ DELLE VIE AEREE

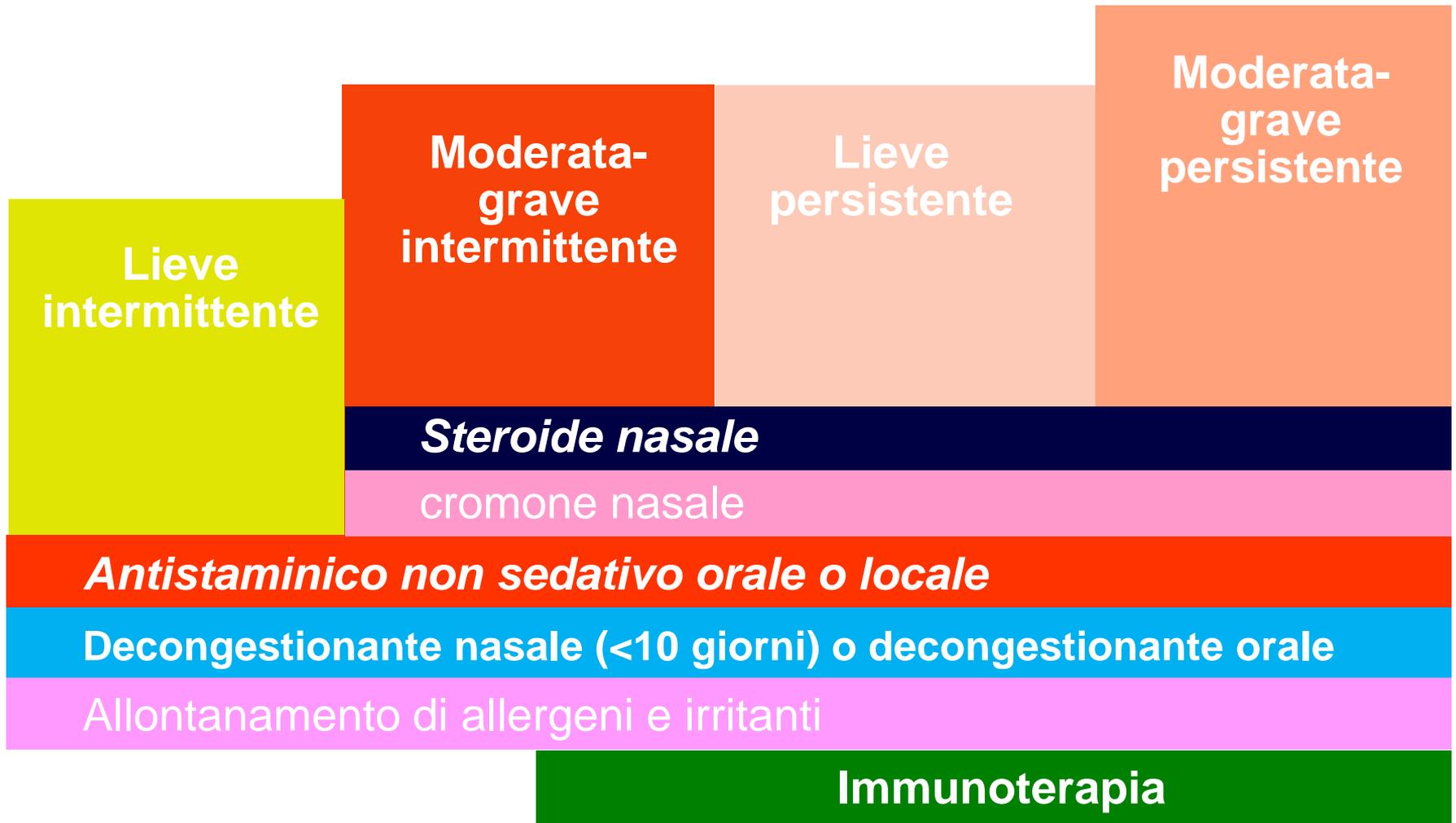
#### INFIAMMAZIONE DELLE MUCOSE

con accorsa delle cellule della flogosi (eosinofili, linfociti ecc.)

### Fig. 8 - L'ICEBERG DELLA PATOLOGIA ALLERGICA

La sintomatologia clinica, che costituisce l'aspetto evidente delle allergopatie respiratorie (parte emersa dell'iceberg) poggia su di un substrato sommerso di iperreattività, che è a sua volta alimentato in gran parte da un sottofondo infiammatorio. Anche in assenza di sintomi clinici, sia la iperreattività che l'infiammazione permangono in fase sommersa, pronte a riemergere clinicamente quando stimoli appropriati (allergeni, agenti dell'inquinamento atmosferico ecc.) agiscono come fattori scatenanti.

# TRATTAMENTO DELLA RINITE ALLERGICA



# **TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELLA RINITE**

- **AGONISTI  $\alpha$ -ADRENERGICI (fenilefrina)**
- **ANTIISTAMINICI anti-H1 (durata inferiore 12 ore: mepiramina, clorfeniramina; durata superiore 12 ore: cetirizina, astemizolo, terfenadina)**
- **CORTICOSTEROIDI (beclometasone, budesonide, fluticasone)**
- **CROMOGLICATO (cromone-sodio cromoglicato)**

# CONGIUNTIVITE

(come sintomo collaterale alla rinite)

Scelta opzionale fra:

- Antistaminico orale o collirio
- Cromone collirio
- Lavaggi oculari con soluzione salina

Non usare steroidi senza un'attenta valutazione e visita oculistica

# **GLI ANTISTAMINICI**

- **Gli antistaminici furono scoperti da Bovet e Staub nel 1937: i primi composti erano poco potenti e troppo tossici per un impiego clinico.**
- **Oggi si distinguono gli antistaminici di I e II generazione.**

## **GLI ANTISTAMINICI DI I GENERAZIONE**

**hanno un rapporto rischio/beneficio sfavorevole:**

- **spiccati effetti sedativi, scarsa selettività per i recettori.**

**Se possibile, non dovrebbero essere più utilizzati nella rinite allergica.**

# REQUISITI IDEALI DEI FARMACI ANTISTAMINICI USATI COME ANTI ALLERGICI

- Potente attività anti-istaminica
- Stabilizzazione dei mastociti
- Inibizione di aderenza e migrazione degli eosinofili  
(inibizione dell'espressione dell'ICAM-1 -intercellular  
adhesion molecule 1 - nella mucosa nasale, congiuntivale)

# ANTISTAMINICI DI II° GENERAZIONE

- A partire dagli anni '80 sono stati sviluppati antistaminici di II generazione:

-Elevata potenza

-Lunga durata d'azione

-Minimo effetto sedativo



ASTEMIZOLO:

LORATADINA:

LEVOCETIRIZINA

MIZOLASTINA:

CETIRIZINA:

ACRIVASTINA:

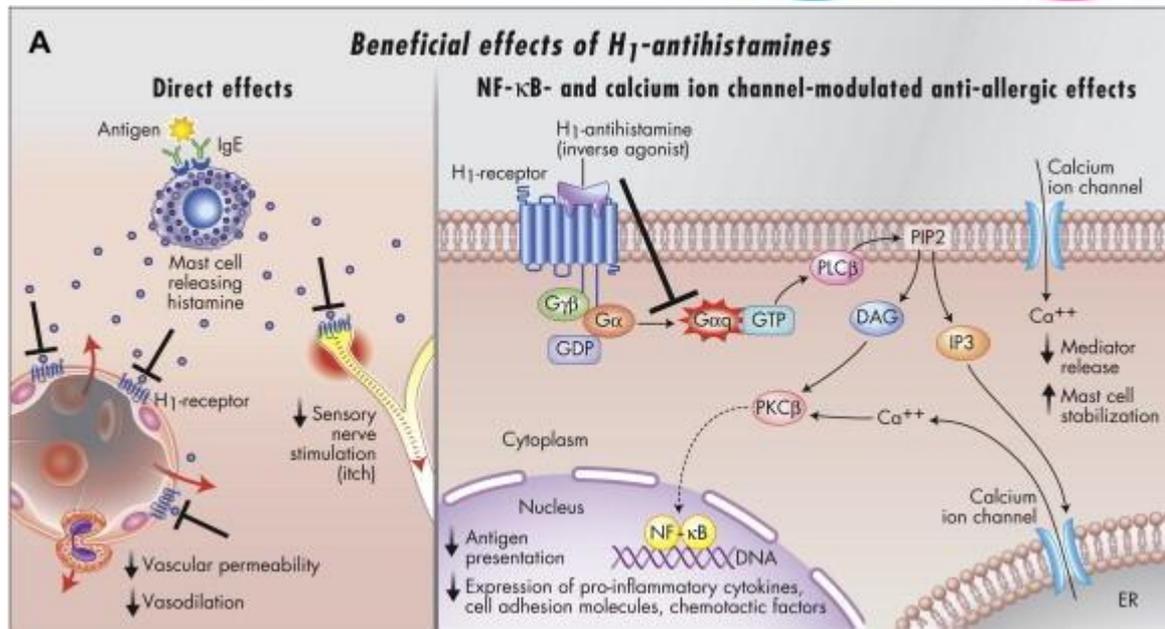
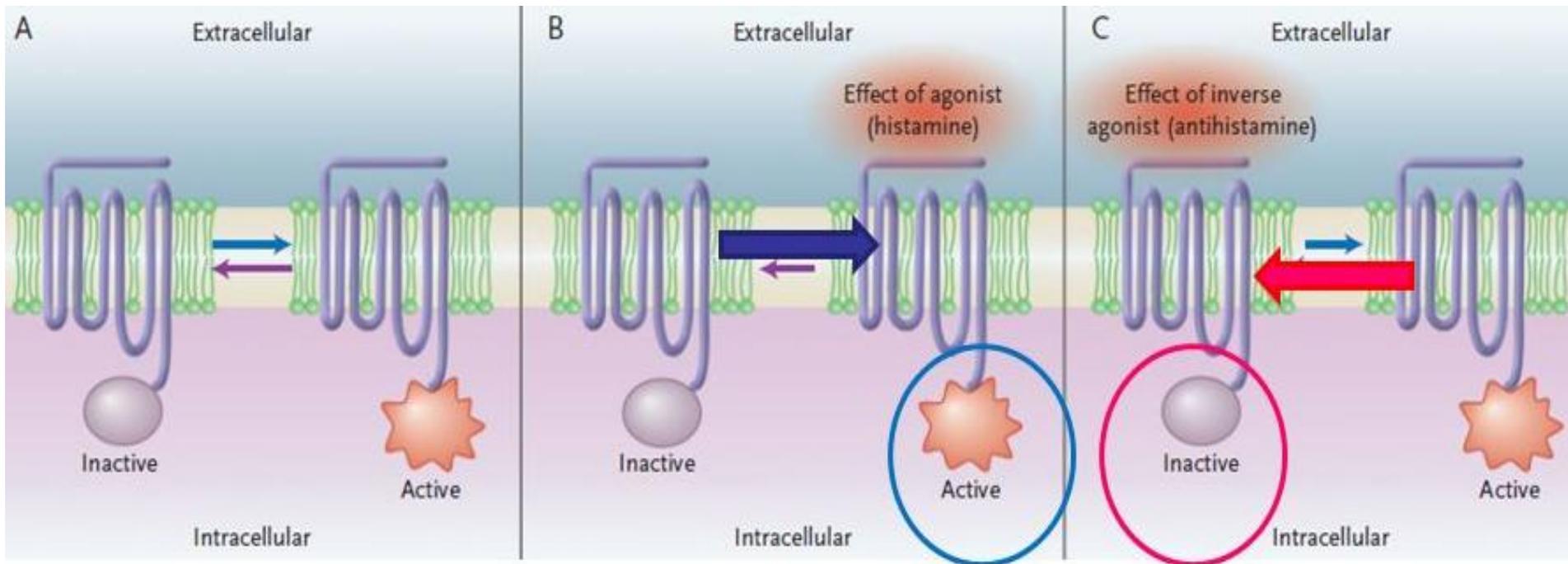
DESLORATADINA:

FEXOFENADINA:

➤ Aumentando le dosi non agiscono in modo competitivo

anche in presenza di alte concentrazioni di istamina. Hanno spiccata affinità per la conformazione inattiva del recettore istaminergico.

# ANTISTAMINICI



# ANTISTAMINICI DI II° GENERAZIONE

- **Vantaggi :**
  - **Effetti sicuri sul blocco dei rec H1**
  - **Rapidità d'azione (raggiungimento del Tmax rapido)**
  - **Il trattamento precoce nei bambini con rinite previene l'evoluzione ad asma**
  - **Lipofobici (non passano o poco la barriera emato-encefalica) pertanto non danno sedazione**
  - **Non mostrano affinità per altri rec.**
  - **Elevato legame con le sieroproteine**

- **Attività antiallergica basata su:**

**blocco dei rec. per l'istamina,**

**blocco delle lipossigenasi,**

**blocco del rilascio dei mediatori infiammatori**

**inibizione della degranolazione mastocitaria.**

## **INDICAZIONI TERAPEUTICHE:**

**Contrastare condizioni di riniti e congiuntiviti allergiche**

**Non sono efficaci nella terapia dell'asma brochiale (eventualmente farmaci aggiuntivi)**

# **EFFETTI COLLATERALI DEGLI ANTISTAMINICI**

## **1) SNC: solo quelli di I generazione!**

**agiscono su diversi recettori (H1, colinergici, adrenergici, serotoninergici) nell'anziano c'è maggiore effetto sedativo**

**potenziati dall'alcool**

**Ipotensione e capogiri**

## **2) CUORE: Terfenadina e Astemizolo sono cardi tossici**

## **3) EFFETTO ANTICOLINERGICO: dose-dipendente > xerostomia e ritenzione urinaria, costipazione, midriasi**

## **4) AUMENTO DELL'APPETITO E DEL PESO: ciproheptadina e ketotifene.**

# Ketotifene

Antistaminico di seconda generazione atipico non-competitivo

- Anti-H1
- Anti-degranulazione mastociti
- Anti-leucotrieni
- Inibitore PDE

# ANTISTAMINICI TOPICI

Gli anti-H topici hanno il vantaggio di raggiungere elevate concentrazioni nelle mucose nasali/congiuntivali

Profilo di efficacia sovrapponibile a quelli per os, ma con minore rapidità d'azione

**Ma agiscono solo nel sito di somministrazione**  
2 applicazioni/die

# CORTISONICI TOPICI

- 1973: fu commercializzato il beclometasone dipropionato (bdp), che presenta elevata affinità per il recettore (GR)
- Negli anni successivi: budesonide (bud), flunisolide (flu), fluticasone propionato (fp), mometasone furoato (mf) e triamcinolone acetone (ta).

# CORTISONICI TOPICI

1. Sono i farmaci più potenti nel trattamento della rinite.
2. Effetto strettamente locale.
3. Agiscono su molti stadi e componenti cellulari dell'infiammazione.
4. Più efficaci degli antistaminici sia topici che orali.
5. Agiscono soprattutto sull'ostruzione nasale.
6. Maggiore rapidità d'azione

# CORTISONICI TOPICI

EFFETTI COLLATERALI: (transitori e lievi)

- Occasionalmente croste, secchezza della mucosa nasale e lieve epistassi.
- Scarso assorbimento sistemico

# **ANTICOLINERGICI TOPICI:** ***IPRATROPIO BROMURO***

**Bloccano i rec. Muscarinici, con riduzione della rinorrea.**

- **3-6 somministrazioni/die.**
- **Agiscono in 15-30 min e durano 3 ore.**
- **Non c'è tachifilassi.**

**Effetti collaterali:**

**Infrequenti, dose-dipendenti: secchezza delle mucose, bruciore e irritazione.**

# DECONGESTIONANTI NASALI PER USO TOPICO

---

- **SIMPATICOMIMETICI (alfa-agonisi)**
  - **Fenilefrina**
  - **Ossimetazolina**
  - **Tettrizolina**
  - **Xilometazolina**
  - **Nafazolina**
  - **Tramazolina**

# DECONGESTIONANTI TOPICI

- Agiscono sui **recettori alfa-adrenergici**.
- Molto efficaci sull'ostruzione nasale, sia nella rinite allergica, sia non allergica.
- Scarso effetto sul prurito e rinorrea.
- Agiscono **in 10 minuti e durano 1 ora**.
- Possono essere impiegati solo per 10 giorni.
- Possono essere somministrati prima di altri farmaci per migliorare la pervietà nasale.
- L'uso prolungato causa: tachifilassi, ostruzione di “rimbalzo”, e rinite medicamentosa.

# DECONGESTIONANTI PER USO SISTEMICO

---

## SIMPATICOMIMETICI

- Pseudoefedrina
- Fenilpropanolamina

- I più usati sono: efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina e pseudoefedrina
- Impiegabili **sia a breve, sia a lungo termine**
- Effetto inferiore ai decongestionanti topici, ma **non hanno effetto di rimbalzo**
- Non agiscono sugli altri sintomi della rinite
- Inizio d'azione in 30 min, durata d'azione:6 ore
- Impiegati sia nella rinite allergica sia nella rinite infettiva.

# DECONGESTIONANTI SISTEMICI (orali)

- Le controindicazioni della pseudoefedrina sono le cardiopatie, l'ipertensione e il glaucoma.
- Effetti collaterali più comuni: **secchezza delle fauci, insonnia, cefalea, sonnolenza, astenia e nervosismo.**

La pseudoefedrina è in uso terapeutico da oltre 50 anni; pertanto la sua efficacia e sicurezza è sostenuta da numerosi studi clinici

# SURFATTANTI POLMONARI

- SURFATTANTI POLMONARI
  - Fosfolipidi naturali

Il surfattante polmonare: è un complesso tensiottivo fosfolipoproteico (cioè composto da lipidi e, in minor misura, da proteine), secreto dalle cellule alveolari (Pneumociti) di classe II.

Le proteine ed i lipidi che compongono il surfactante presentano sia una regione idrofila che una regione idrofoba. La componente lipidica è una molecola in grado di ridurre la tensione superficiale ponendosi all'interfaccia aria-acqua a livello alveolare

# **SURFATTANTI POLMONARI**

## ■ SURFATTANTI POLMONARI

### ■ Fosfolipidi naturali

- **Il surfactante impedisce il collasso degli alveoli più piccoli e l'eccessiva espansione di quelli più grandi.**
- **Aumenta la compliance polmonare (la capacità del polmone di variare il proprio volume quando viene applicata una determinata pressione).**
- **Previene la atelectasia (il collasso del polmone) alla fine dell'espiazione.**
- **Facilita il reclutamento delle vie aeree collassate.**

**UTILIZZATI SOLO IN OSPEDALE SU NEONATI  
PREMATURI (in ventilazione controllata)**

# TIPI DI SURFATTANTE UTILIZZATI NELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

## **Surfattanti naturali**

- Di origine umana: dal liquido amniotico
- Di origine animale: dal polmone
  1. Surfattanti bovini
    - Beractant
    - Bovactant
    - Calfactant
  2. Surfattanti porcini
    - Poractant  $\alpha$

## **Surfattanti sintetici**

- Surfattanti lipidici senza proteine del surfattante
  - Colfosceril palmitato
  - Pumactant
- Surfattanti lipidici con proteine del surfattante
  - KL-4 (+ peptide sintetico tipo SP-B)
  - rSP-C surfattante (+ SP-C ricombinante)

# **ANALETICI RESPIRATORI**

---

**Farmaci che stimolano i centri del respiro direttamente o indirettamente tramite la stimolazione dei chemorecettori carotidei.**

**Farmaci in grado di stimolare la respirazione agendo sul sistema nervoso centrale.**

**Utilizzati principalmente in caso di emergenze per insufficienza respiratoria acuta.**

- **STIMOLANTI RESPIRATORI**

- **Pretcamide**

- **Dimeflina**

# **ANALETTICI RESPIRATORI**

---

**L'uso di questi farmaci, tra i quali i più comuni sono le amfetamifne, la dextroamfetamina e le metamfetamine è da circoscrivere all'ambiente ospedaliero e a casi particolari in cui le difficoltà respiratorie sono dovute a malattie polmonari o neurologiche.**

**Ove possibile individuare la causa del ridotto stimolo naturale alla respirazione (per esempio intossicazioni o obesità).**