



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

NEUROFARBA

Dipartimento di Neuroscienze,
Psicologia, Area del Farmaco e
Salute del Bambino



Farmacologia Clinica

Prof.ssa Raimondi Laura

a.a. 2019-2020

Asma e malattie broncopolmonari croniche ostruttive

- Riduzione del passaggio dell'aria nelle vie aeree (spasmo della muscolatura liscia bronchiale)
- Edema della mucosa con ipersecrezione densa
- Tosse
- Sintomi più frequenti attacco acuto: **dispea respiratoria, tosse secca**
- Riduzione dei parametri spirometrici

Inquadramento terapia dell'asma e BCPO

Asma bronchiale: definizione

L'asma bronchiale è una malattia cronica delle vie aeree caratterizzata da ostruzione bronchiale più o meno accessionale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia, da iperreattività bronchiale e da un accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree.

Nella patogenesi di queste alterazioni partecipano numerosi meccanismi, in particolare infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento delle vie aeree.

Clinicamente, si manifesta con dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica, la cui intensità varia in rapporto alla entità della ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente.

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da:

- Episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica

- Ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico)

- Iperreattività bronchiale

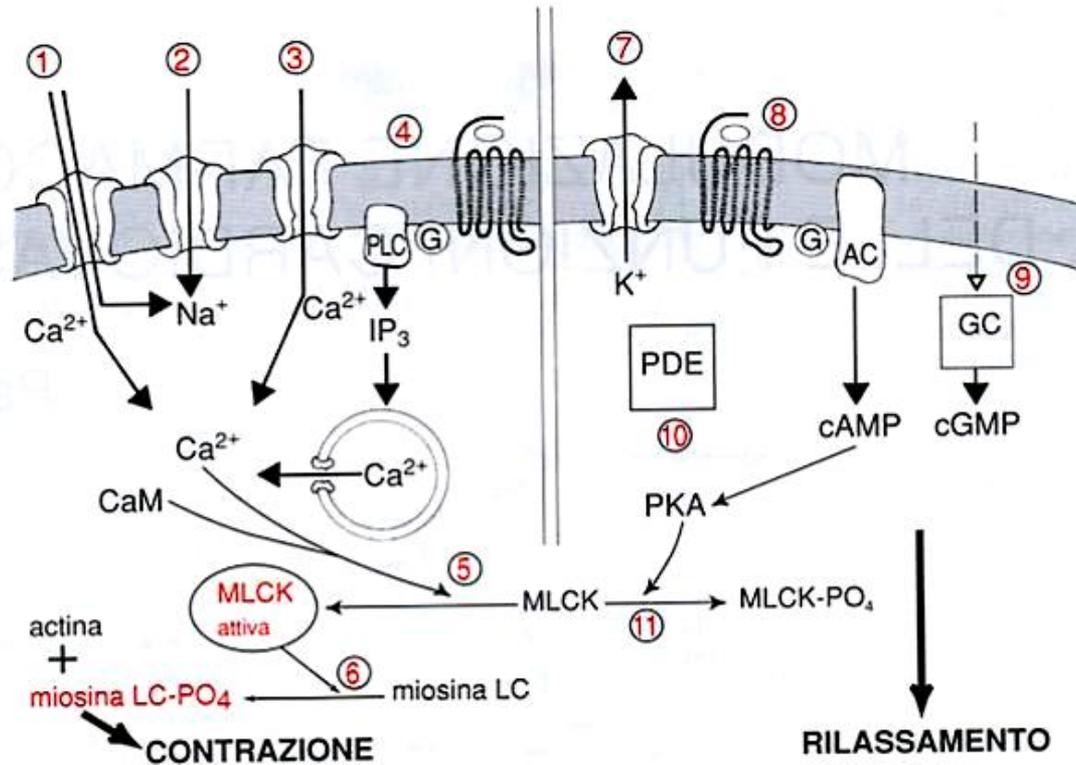
- Infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree

Farmaci antiasmatici

Classificazione della severità dell'asma			
Sintomi		Sintomi notturni	FEV1 or PEF
Step 4 Severa persistente	Continui	Frequenti	≤60%
Step 3 Moderata persistente	Quotidiani	>1 notte/settimana	60-80%
Step 2 Lieve persistente	>2 volte/settimana ma < di 1 volta al giorno	>2 notti/mese	≥80%
Step 1 Lieve intermittente	< 2 giorni/settimana	<2 notti/mese	≥ 80%

FEV1, Forced expiratory volume in 1 secondo
PEF peak expiratory flow

Il grado di contrazione della cellula muscolare liscia dipende dall'equilibrio di eventi che contraggono o che rilassano



L'aumento di Ca^{2+} intracellulare attiva una cascata enzimatica che porta a contrazione.

Il rilassamento è favorito da eventi che riducono l'eccitabilità (attivazione dei canali del K^+), che aumentano il cAMP o il cGMP intracellulare (NO)

Farmaci nel trattamento dell'asma:

FARMACI CHE INFLUENZANO L'APPARATO RESPIRATORIO

FARMACI USATI PER TRATTARE L'ASMA

- Agonisti β -adrenergici
- Corticosteroidi
- Cromoglicato e nedocromile
- Ipratropio
- Montelukast¹
- Teofilina
- Zafirlukast¹
- Zileuton¹

FARMACI USATI PER TRATTARE LA RINITE

- Agonisti α -adrenergici
- Antistaminici
- Corticosteroidi
- Cromoglicato

FARMACI USATI PER TRATTARE LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

- Agonisti β -adrenergici
- Corticosteroidi
- Ipratropio

FARMACI USATI PER TRATTARE LA TOSSE

- Desrometorfano
- Opiacei

• Broncodilatatori (sintomatici):

β 2-agonisti somministrabili per via inalatoria ad azione rapida (*salbutamolo, terbutalina, fenoterolo*) e protratta (*salmeterolo, formoterolo*);

Anticolinergici (*ipratropio bromuro*);

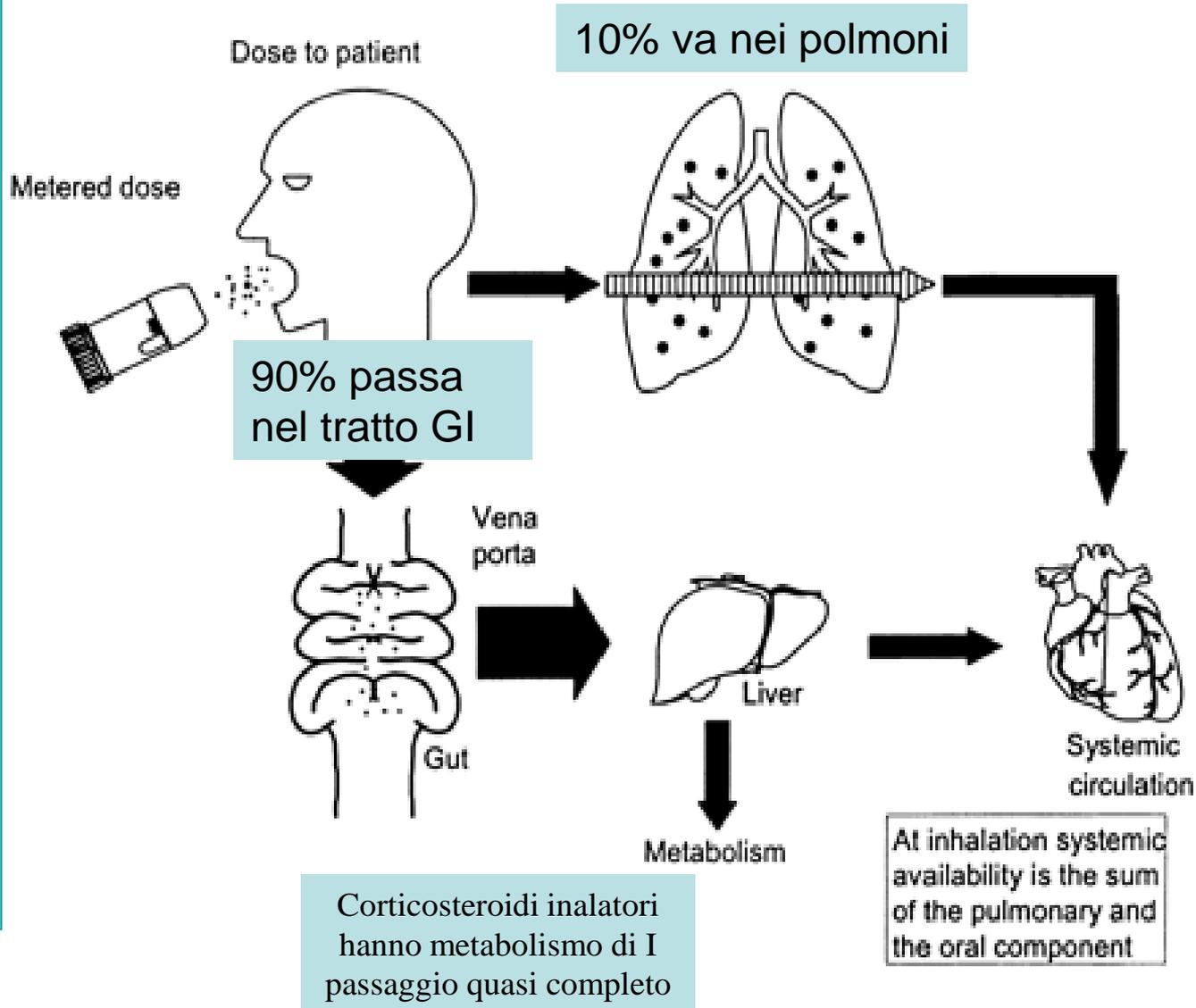
Metilxantine (*teofilina*);

Antileucotrieni (*zafirlukast, montelukast*)

• Antiinfiammatori ed antiallergici:

Glucocorticoidi somministrabili per via inalatoria (*beclometasone, triamcinolone, flunisolide, dubesonide, fluticasone propionato*) o sistemica (*prednisone, metilprednisolone*);

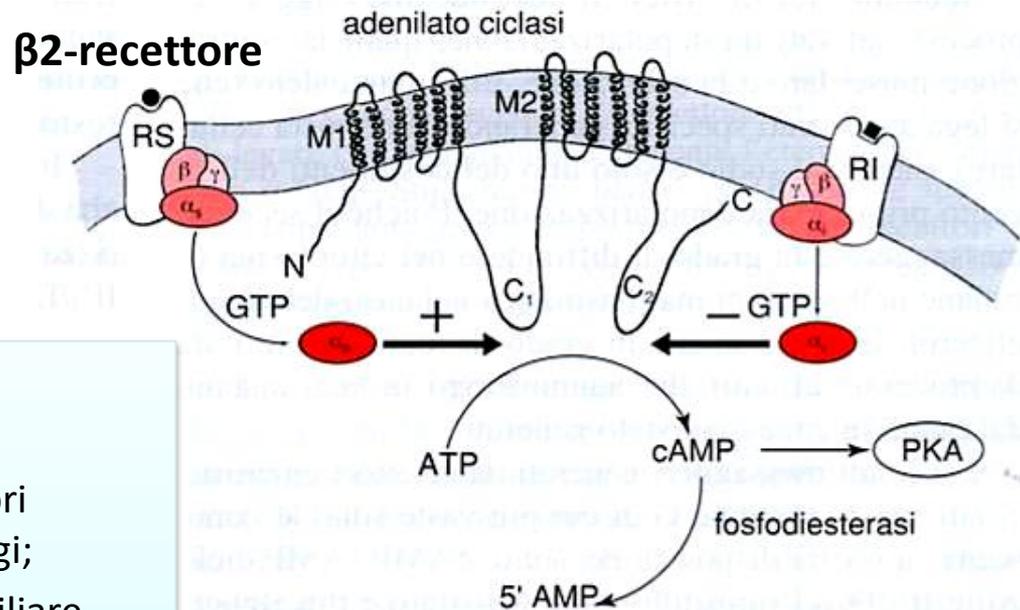
Antiallergici attivi sui mastociti (*disodio cromoglicato, nedocromil sodico*)



β 2-agonisti

L'aumento del cAMP determina:

- Broncorilasciamento;
- Inibizione del release di mediatori flogogeni dai mastociti/macrofagi;
- Aumento della clearance mucociliare



Si somministrano per via inalatoria (topica) in sospensioni con particelle di 2-5 micron di diametro che raggiungono facilmente i bronchi di piccolo calibro

azione rapida (attacchi asmatici acuti)

Onset: entro 5 min

Durata: fino a 6 h

azione protratta

Onset: entro 20-30 min

Durata: fino a 12 h

*salbutamolo, terbutalina
fenoterolo*

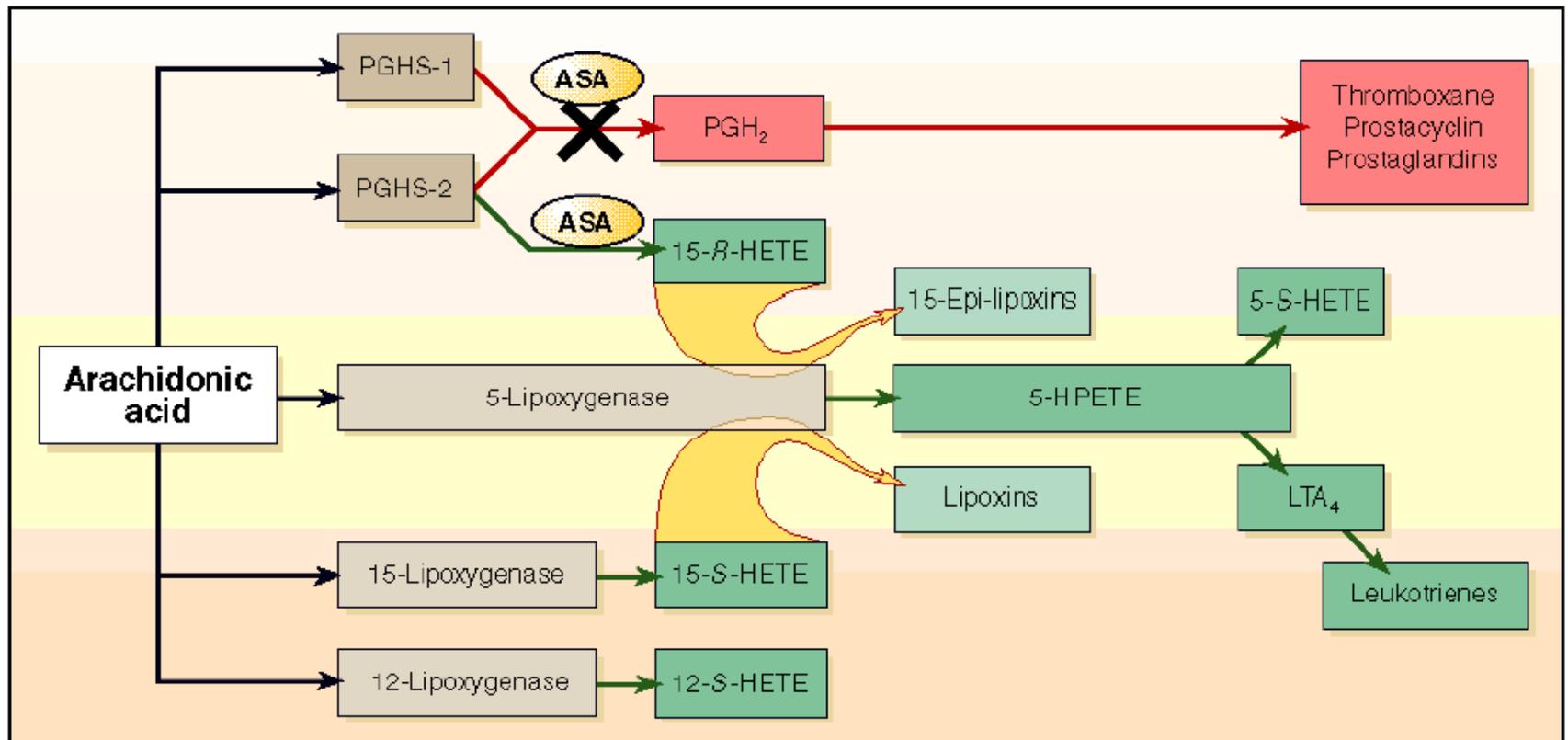
salmeterolo, formoterolo

Effetti collaterali della terapia con β 2-agonisti

- Tachicardia e aritmie cardiache
- Tremori dei muscoli scheletrici
- Ipokaliemia, iperglicemia, ipomagnesia
- L'uso prolungato può provocare desensibilizzazione recettoriale, generalmente prevenuta nella terapia concomitante con glucocorticoidi

Controindicati in pazienti cardiopatici: può provocare aritmie anche fatali

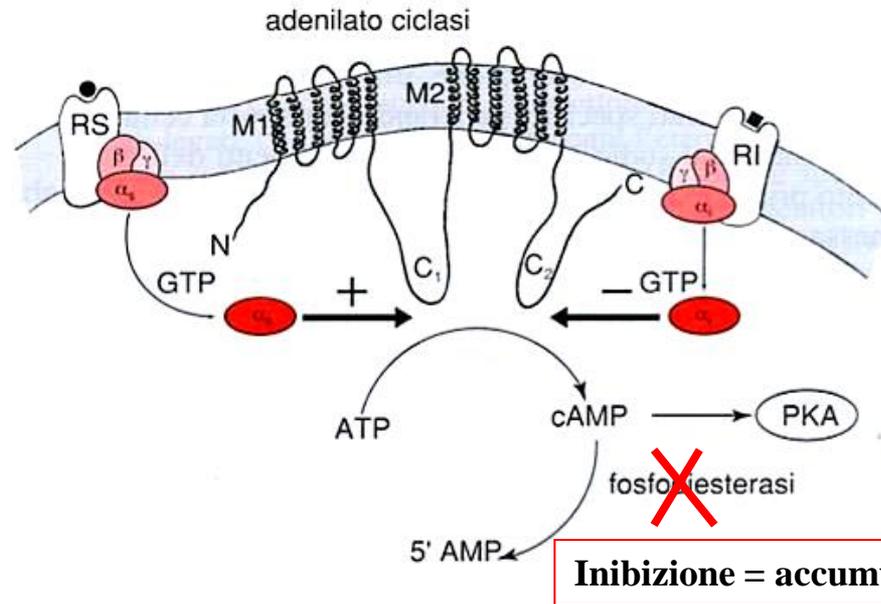
Asma da aspirina



Antagonisti dei cisteinilleucotrieni

- Zafirlukast (Zafirst, Accoleit), montelukast (LuKasm, Montegen, Singulair): sono antagonisti selettivi ad alta affinità dei recettori cysLT1 e antagonizzano gli effetti contratturanti dei leucotrieni
- Sono attivi per via orale, hanno buona biodisponibilità
- Sono particolarmente efficaci come terapia di base in quei pazienti soggetti a crisi d'asma dopo l'ingestione di FANS (asma da aspirina) e nell'asma da esercizio fisico
- Hanno pochi effetti avversi ma lo zafirlukast può provocare epatopatie

Meccanismo d'azione della teofillina



Inibizione della fosfodiesterasi

Antagonismo sul recettore A_{2B}

(recettore adenosina) che media la degranolazione dei mastociti e la broncocostrizione

Stimolazione del centro respiratorio (formazione reticolare midollo allungato)

Aumento della contrattilità diaframmatica e diminuzione dell'affaticamento

Aumento del rilascio di catecolamine

Inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie

Usi terapeutici della teofillina

- Teofillina (Aminomal, Euphyllina, Tefamin)
- Mentre in passato era il fondamento della terapia dell'asma, è stata ampiamente sostituita dai beta2 agonisti e dai corticosteroidi.
- Somministrazione per via orale e parenterale (*rettale*);
Somministrata in forma retard la sera per prevenire attacchi notturni d'asma
- Ha indice terapeutico basso
- Per via e.v. si utilizza nello stato asmatico

(concentrazione ematica compresa tra 8-15mg/l)

Apnea nel neonato pretermine

Asma lieve-moderato

In associazione con terapia ICS

Asma notturno

Trattamento dell'attacco acuto nei bambini (via endovenosa) con

risposta sub-ottimale alla terapia broncodilatante

Effetti collaterali e tossici della teofillina

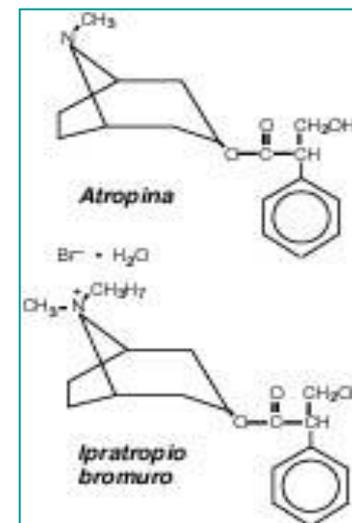
(concentrazione ematica > 20 mg/l)

Nausea, vomito, cefalea, ipotensione, brividi, palpitazioni, tachicardia, convulsioni

In infusione rapida può provocare aritmie anche fatali

Antagonisti dei recettori muscarinici:

Ipratropio (Atem, Atrovent), Tiotropio (Spiriva), Oxitropio (Oxivent) (bloccano la contrazione della muscolatura liscia bronchiale e la secrezione mucosa antagonizzando l'effetto del nervo vago)



- Queste molecole sono usate per uso topico inalatorio
- Gli effetti collaterali sistemici sono scarsi; si può avere secchezza delle fauci.
- Meno efficaci dei β 2-agonisti a cui possono essere associati; attivi su sottogruppi di pazienti asmatici, efficacia ridotta nel trattamento cronico.
- Usati anche nel trattamento dell'attacco acuto d'asma

NB: un agonista muscarinico, la metacolina, viene utilizzata sotto forma di aerosol per il test di stimolazione bronchiale per la diagnosi di BPCO e asma

Glucocorticoidi

- Farmaci di **prima scelta** nei pazienti con asma di grado lieve o moderato che hanno necessità di inalare un farmaco beta₂ adrenergico più di una volta al giorno.
- I **corticosteroidi inalatori** (beclometasone, triamcinolone, flunisolide) hanno ridotto il bisogno di corticosteroidi somministrabili per via orale. Questo è importante in gravidanza. L'esposizione, durante il primo trimestre di gravidanza, a beclometasone ed a budesonite non è associata ad aumento dell'incidenza di malformazioni maggiori.
- **l'uso di corticosteroidi per via orale** è stato associato ad un significativo aumento dell'incidenza di parto pretermine prima della 37° settimana e ad un incremento di basso peso alla nascita.
- I pazienti con esacerbazioni dell'asma possono richiedere la somministrazione di **corticosteroidi per via e.v.**
- Passano attraverso la placenta e nel latte.
- Due settimane di somministrazione sistemica possono produrre inibizione dell'asse cortico-surrenale, così come neonati allattati da madri che assumono più di 40 mg/die.

Glucocorticoidi

somministrabili per via inalatoria

beclometasone (Becotide, Broncoturbinal, Clenil)

triamcinolone (Nasacort)

flunisolide (Aerflu, Flunitop, Lunibron, Nisolid)

budesonide (Aircort, Desonax, Miflonide)

fluticasone propionato (Flixoide, Fluspiral)

somministrabili per via sistemica

prednisone (Deltacortene)

metilprednisolone (Asmacortone, Depomedrol, Urbason...)

Glucocorticoidi inalatori

Molti studi clinici controllati dimostrano che una precoce terapia inalatoria con corticosteroidi è associata a migliore prognosi. Infatti i glucocorticoidi possono ridurre l'instaurarsi del remodelling polmonare tipico dell'asma grave.

I corticosteroidi inalatori (ICS) più usati nella terapia dell'asma sono:

Fluticasone propionato

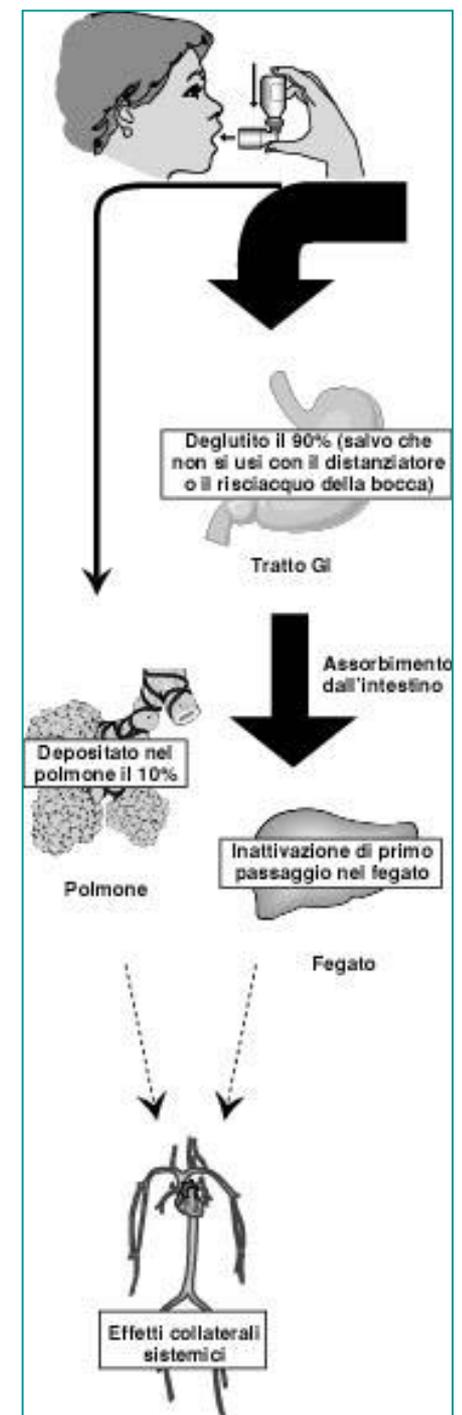
Beclometasone dipropionato

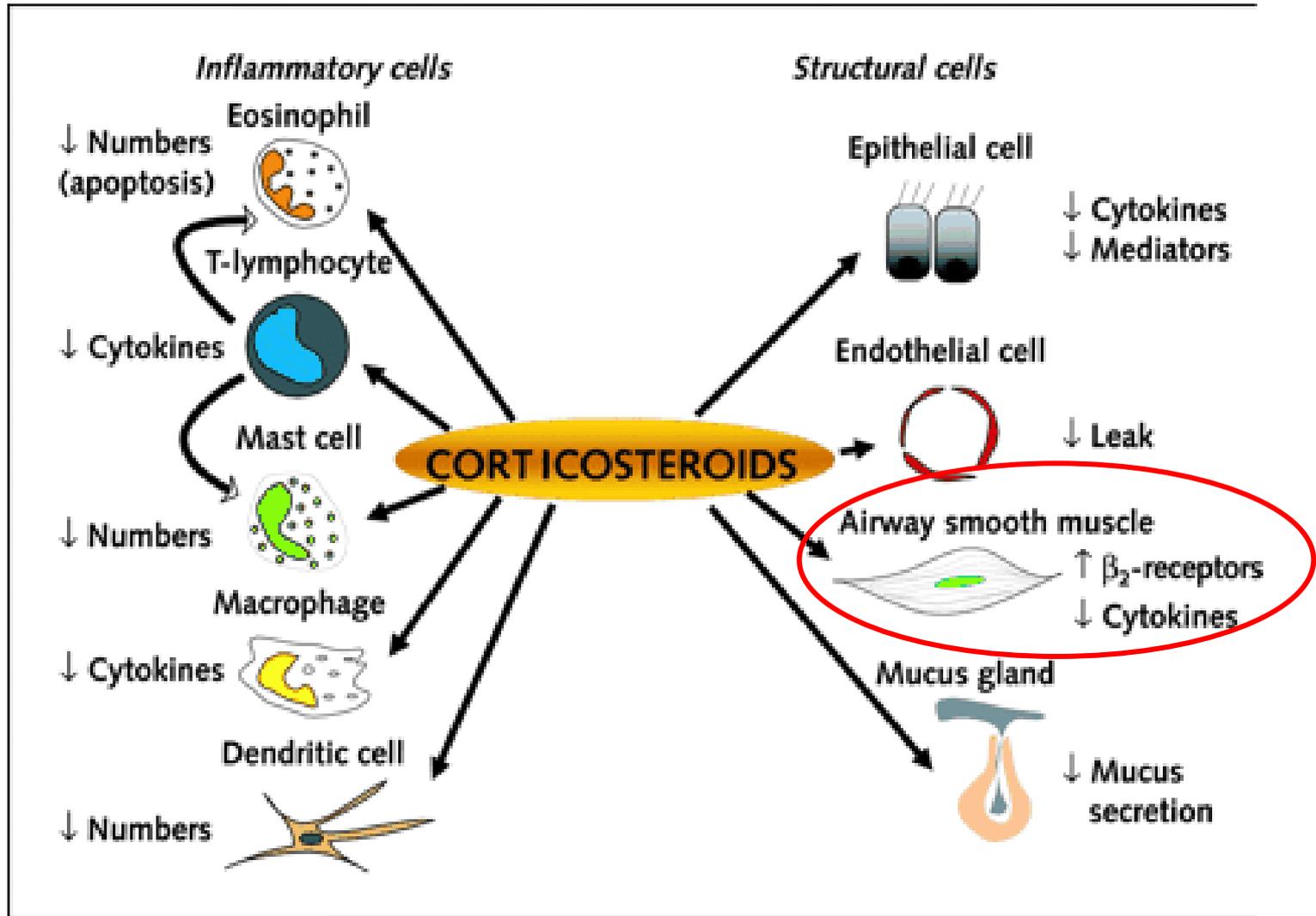
Budesonide

Flunisolide acetone

Glucocorticoidi

- Farmaci di **prima scelta** nei pazienti con asma di grado lieve o moderato che hanno necessità di inalare un farmaco beta₂ adrenergico più di una volta al giorno.
- Lo sviluppo dei **corticosteroidi inalatori** (beclometasone, triamcinolone, flunisolide) ha ridotto il bisogno di corticosteroidi somministrati per via orale.
- I pazienti con esacerbazioni dell'asma possono richiedere la somministrazione di **corticosteroidi per via e.v.**





Cellular effect of corticosteroids, Barnes et al., *Ann. Int. Med.*, 139, 359-370, 2003

Effetti collaterali principali dei ICS

- **Candidiasi** (stomatomicosi da *Candida albicans*) dovuta all'effetto immunosoppressore locale dei ICS, facilmente prevenibile con il regolare uso di un colluttorio dopo assunzione della molecola per via inalatoria.
- **Modesta disfonia**

Altri farmaci nel trattamento dell'asma bronchiale

- Cromoglicato di sodio (Frenal, Lomudal, Lomuspray), nedocromile sodico (Tilade): “Stabilizzazione” della membrana dei mastociti/macrofagi, inibizione della produzione di IgE, probabile inibizione delle fibre C (neuroni sensori). Sono utilizzati nella profilassi e come farmaci “controller” per la terapia dell'asma bronchiale.
- Cromoglicato molto usato in gravidanza e allattamento perché non passa la barriera placentare e non passa nel latte
- Si somministrano per via inalatoria

Trattamento farmacologico dell'attacco acuto di asma

- 40-60% O₂
- β₂-agonisti per via inalatoria (salbutamolo)
- Prednisone per via orale o idrocortisone per via sistemica (endovenosa)

e se il paziente è ancora a rischio

- Ipratropio per via inalatoria
- Teofillina e/o β₂-agonisti (salbutamolo) per via endovenosa
- Da considerare la possibilità della respirazione assistita

Terapia dell'asma bronchiale in base al livello di gravità

Farmaci raccomandati in base al livello di gravità

A tutti i livelli di gravità i β_2 agonisti inalatori a breve durata di azione devono essere assunti al bisogno, non più di 3-4 volte al giorno

Gravità	Terapia di fondo
LIVELLO 1	Non necessaria
LIVELLO 2	Glucocorticoidi inalatori (<500 mg BDP*)
LIVELLO 3	Glucocorticoidi inalatori (500-1000 mg BDP*) associati a β_2 agonisti a lunga durata di azione
LIVELLO 4	Glucocorticoidi inalatori ad alte dosi (>1000 mg BDP*) associati a β_2 agonisti a lunga durata di azione e, se necessario, a uno o più dei seguenti: antileucotrieni, teofillina, glucocorticoidi orali

*BDP: beclometasone (o dose corrispondente di budesonide o fluticasone)

Farmaci usati per la terapia dell'asma bronchiale

Terapia di fondo

Glucocorticoidi inalatori
Glucocorticoidi sistemici
Cromoni
 β_2 agonisti inalatori a lunga durata di azione
 β_2 agonisti orali a lunga durata di azione
Antagonisti dei leucotrieni
Teofillina

Terapia da assumere al bisogno

β_2 agonisti inalatori a breve durata di azione
Glucocorticoidi sistemici
Teofillina
Anticolinergici

Obiettivi del controllo dell'asma

- Ad oggi, i glucocorticosteroidi inalatori sono i più efficaci farmaci per il controllo dell'asma e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità
- Il trattamento a lungo termine con i glucocorticosteroidi inalatori riduce notevolmente la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni

- Un approccio progressivo a “step” alla terapia farmacologica è consigliato
- Lo scopo è di raggiungere gli obiettivi della terapia con la minore quantità possibile di farmaci
- La terapia regolare dovrebbe essere iniziata al più presto dalla comparsa dei sintomi per prevenire o limitare il rimodellamento

La scelta del trattamento dovrebbe essere guidata da:

- Gravità dell'asma nel singolo paziente
- Attuale livello di trattamento del singolo paziente
- Proprietà farmacologiche e disponibilità delle varie formulazioni dei farmaci antiasmatici
- Considerazioni di costo-efficacia