

Farmaci attivi sul sistema respiratorio

FARMACI BRONCODILATATORI

- SIMPATICOMIMETICI β -ADRENERGICI
- ANTICOLINERGICI
- METILXANTINE
- INIBITORI DEL RILASCIO DEI MEDIATORI MASTOCITARI
- ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI
- ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEI LEUCOTRIENI

Agonisti β_2 -adrenergici

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 antagonisti funzionali della broncocostrizione causata da numerosi stimoli. Somministrati per via inalatoria danno solo modesti effetti sistemici indesiderati (tachicardia, aritmie, ipotensione, nausea, vomito).

Anticolinergici

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. Effetti indesiderati: aumento della viscosità delle secrezioni bronchiali e riduzione dell'espettorazione.

Xantine

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. Si pensa che la broncodilatazione si ottenga mediante inibizione delle fosfodiesterasi.

Metilxantine: proprietà farmacologiche

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)

■ Effetto bronco/vaso dilatatore

- 1) effetto broncodilatatore, rapido, a due ore dalla somministrazione endovenosa, che si manifesta non solo nei pazienti con BPCO ma anche in altre sindromi cliniche (*per esempio ARDS o scompenso cardiocircolatorio ipossiémico*)
- 2) effetto broncodilatatore duraturo dopo somministrazione orale
- 3) effetto vasodilatatore del circolo polmonare verosimilmente imputabile ad un effetto diretto (*inibizione della fosfodiesterasi V*) ed indiretto (*miglioramento dell'ipertensione associata a patologia respiratoria acuta o cronica*)

La somministrazione di 200 mg di doxofillina IV in pazienti con sindromi disventilatorie acute ha mostrato di aumentare la compliance dinamica (C_{dyn}) dell'apparato respiratorio e di ridurre significativamente le resistenze minime (R_{rs, min}), le resistenze (R_{rs, max}) e la PIP (pressione delle vie aeree di picco) delle vie aeree.

ARDS: sindrome da distress respiratorio dell'adulto (Acute Respiratory Distress Syndrome,)), un'emergenza medica comune, viene innescata da varie patologie acute che danneggiano direttamente o indirettamente il polmone, p. es., sepsi, polmoniti primitive batteriche o virali, inalazione di materiale gastrico, trauma toracico diretto, shock prolungato o grave, ustioni, embolia grassosa, semianneamento, emotrasfusione massiva, bypass cardiopolmonare, tossicità da O₂, pancreatite emorragica acuta, inalazione di fumo o di altri gas tossici e assunzione di certi farmaci. L'incidenza della ARDS è stimata essere > 30% in presenza di sepsi. E' tipica, ma non esclusiva degli adulti.

La ARDS si sviluppa di solito entro 24-48 h dall'evento patologico o dalla malattia iniziale. Per prima compare la dispnea, solitamente accompagnata da respiro rapido e superficiale.

La pelle può apparire cianotica o chiazzata e può non migliorare con la somministrazione di O₂. L'auscultazione può evidenziare crepitii, ronchi o sibili, ma i reperti possono risultare normali.

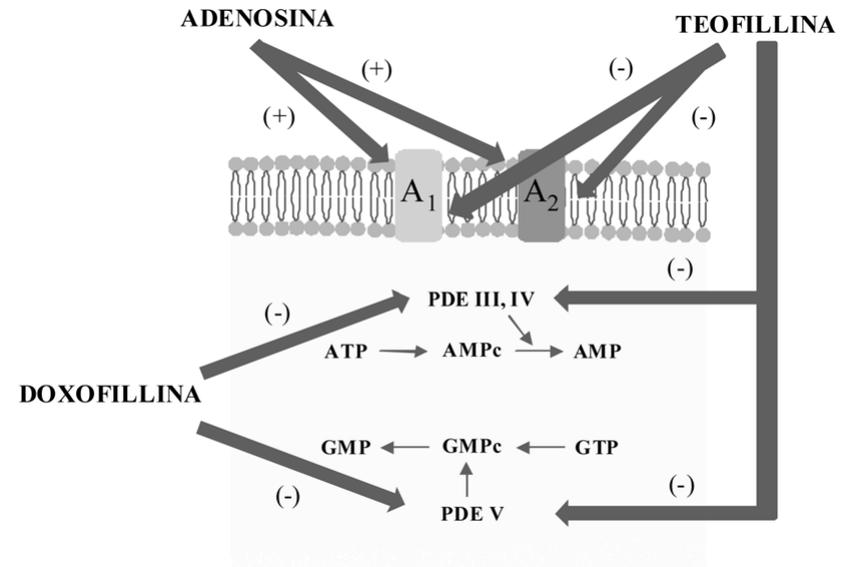
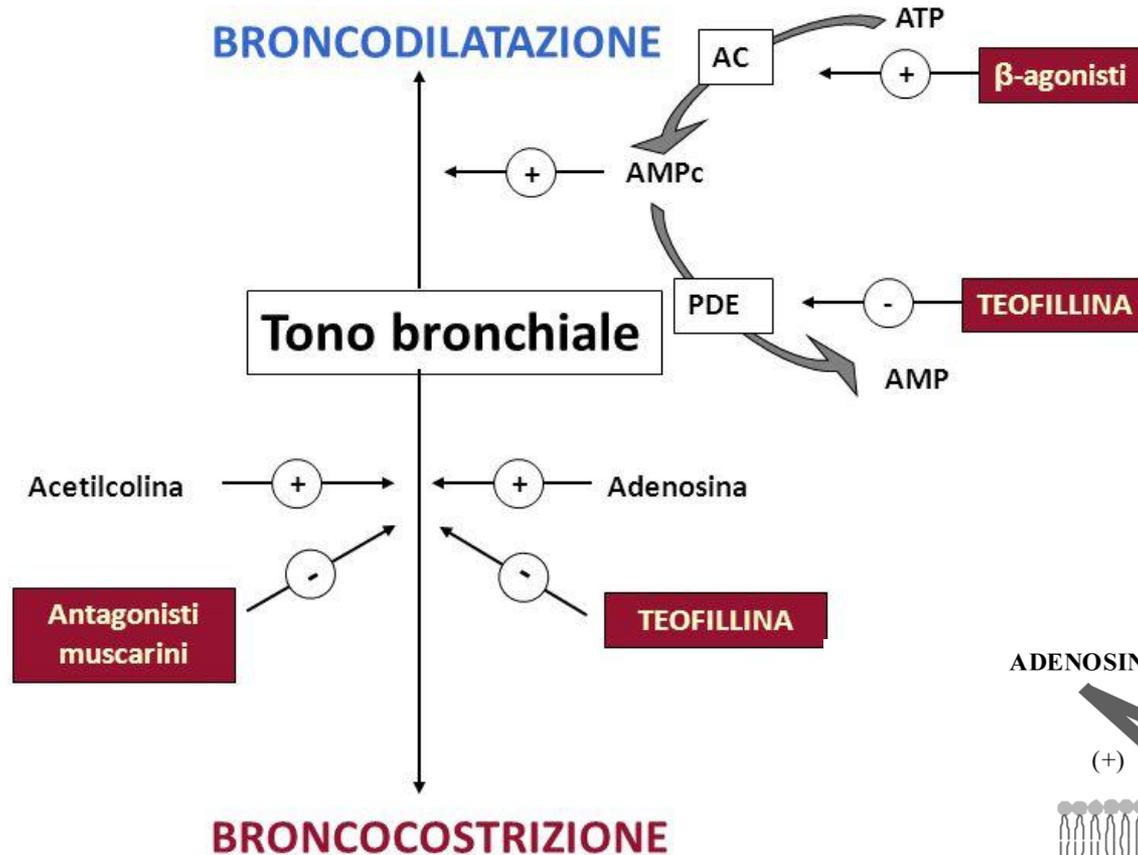
Poco si sa sul danno polmonare iniziale.

Dati sperimentali mostrano che: GB e piastrine attivati si accumulano nei capillari, nell'interstizio e negli alveoli; essi possono rilasciare prostaglandine, radicali di O₂ tossici, enzimi proteolitici e altri mediatori (quali il fattore di necrosi tumorale e le interleuchine), che danneggiano le cellule, provocano infiammazione e fibrosi e alterano il tono broncomotore e la reattività vasale.

Quando gli epitelii dei capillari polmonari e degli alveoli vengono danneggiati, plasma e sangue penetrano negli spazi interstiziali e intra-alveolari. Risultato  inondazione alveolare .

Il danno è disomogeneo e interessa soprattutto le zone polmonari declivi. Entro 2 o 3 gg si sviluppa una flogosi interstiziale e broncoalveolare e le cellule epiteliali e interstiziali proliferano. In seguito, il collagene può accumularsi rapidamente, causando grave fibrosi interstiziale entro 2 o 3 sett. Tali modificazioni patologiche provocano bassa compliance polmonare, ridotta capacità residua funzionale, squilibri ventilazione-perfusione, aumento dello spazio morto fisiologico, grave ipossiemia e ipertensione polmonare.

REGOLAZIONE DEL TONO BRONCHIALE



L'efficacia e la tollerabilità a lungo termine di doxofillina sono state confrontate con quelle di teofillina in uno studio multicentrico, controllato con placebo in doppio cieco (*Goldstein e Chervisky, 2002*).

In questo studio sono stati arruolati 346 pazienti con diagnosi di asma cronico (*15-20 anni*).

Conclusioni:

In conclusione, l'efficacia di doxofillina nel trattamento dell'asma cronico risulta superiore rispetto a quella del placebo e simile a quella osservata con teofillina, mostrando tuttavia un profilo di tollerabilità più favorevole. Inoltre, l'analisi costo/efficacia suggerisce che la terapia con doxofillina risulta più conveniente (1.3 superiore) rispetto a quella con teofillina.

Doxofillina : scarsa affinità di doxofillina per i recettori A1 e A2 dell'adenosina e all'assenza di interferenza con i flussi ionici a livello dei canali del calcio.

Pertanto: in confronto a teofillina, determina una minore stimolazione della secrezione acida dello stomaco, non modifica in modo significativo la frequenza cardiaca, non induce effetti aritmici clinicamente rilevanti e non modifica il ritmo del sonno

Inibitori del rilascio dei mediatori mastocitari

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

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.

Antiinfiammatori steroidei

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.

L'uso per via orale può causare gravi effetti indesiderati sistemici.

Antagonisti dei recettori dei leucotrieni

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

Attualmente son in commercio montelukast e zafirlucast.

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

In complesso sembrano avere un effetto relativamente modesto.

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 periannali 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.

Efalizumab (Raptiva)

Efalizumab è un anticorpo IgG1, umanizzato, contro la catena alfa del LFA-1 (Lymphocyte Function Antigen-1), CD11a.

Bloccando le interazioni della molecola di adesione intracellulare/LFA-1, Efalizumab potrebbe esercitare un'azione inibitoria sul processo infiammatorio asmatico.

TOSSE

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.

OPPIACEI

Eroina, morfina e codeina inibiscono efficacemente il centro della tosse. La codeina è stata a lungo utilizzata negli sciroppi anti-tosse

Il destrometorfano è molto attivo sul centro della tosse ma è privo di proprietà analgesiche.

RINITE

AGONISTI α -ADRENERGICI (fenilefrina)

ANTIISTAMINICI H1 (inferiore 12 ore: mepiramina, clorfeniramina; superiore 12 ore: cetirizina, astemizolo, terfenadina)

CORTICOSTEROIDI (beclometasone, budesonide, fluticasone)

CROMOGLICATO (sodio cromoglicato)

Trattamento della BPCO in base alla gravità

GOLD linee guida

I: Lieve

II: Moderata

III: Grave

IV: Molto grave

VEMS/CVF < 70%

VEMS \geq 80%

teorico

VEMS/CVF < 70%

$50\% \leq$ VEMS < 80%
teorico

VEMS/CVF < 70%

$30\% \leq$ VEMS < 50%
teorico

VEMS/CVF < 70%

VEMS < 30% teorico
oppure VEMS < 50%
teorico con insufficienza
respiratoria

Riduzione fattori di rischio; vaccinazione antinfluenzale

Aggiungere i broncodilatatori a breve durata (al bisogno)

Aggiungere uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione; *Aggiungere* Riabilitazione respiratoria

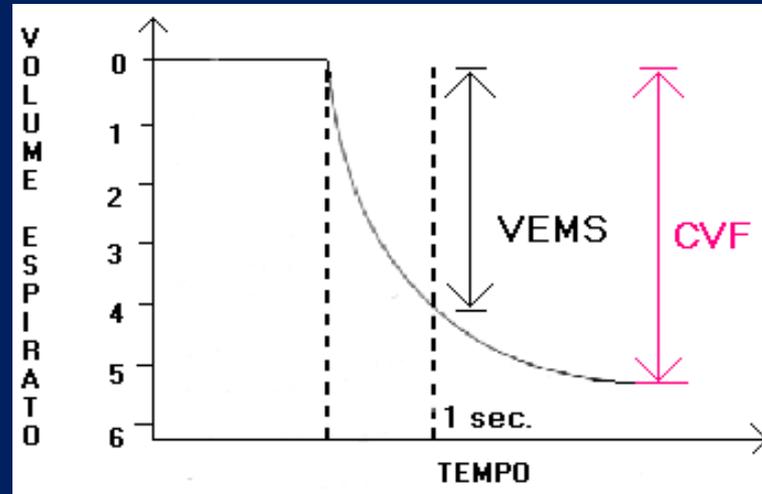
Aggiungere steroidi inalatori e/o *roflumilast*[®] in presenza di frequenti riacutizzazioni

Aggiungere OLT in caso di insufficienza respiratoria cronica
Considerare Chirurgia

& Per pazienti con sintomi di bronchite cronica e storia di frequenti riacutizzazioni

OLT: ossigeno terapia a lungo termine

SPIROMETRIA



VEMS: Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo = il volume di aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa.

CVF: Capacità Vitale Forzata = il volume totale di aria espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione completa.