

# Farmaci dell'apparato respiratorio & Sport

- ✓ Farmaci per la tosse
- ✓ Farmaci mucolitici
- ✓ Farmaci per l'asma (S3 e S9)

# Sostanze la cui assunzione è proibita sia in competizione che fuori -1-



## S1. Agenti anabolizzanti

### 1. Steroidi androgeni anabolizzanti (AAS)

a) AAS esogeni (es. boldenone, danazolo, nandrolone, stanazolo, THG, ecc.) e altre sostanze con struttura chimica o effetto biologico simile

b) AAS endogeni (es. testosterone, DHEA, ecc.) e metaboliti

### 2. Altri agenti anabolizzanti

clenbuterolo, tibolone, zeranolo, zilpaterolo, SARMs

## S3. Agonisti beta-2

Tutti proibiti: il loro uso richiede esenzione terapeutica. Salbutamolo\*, formoterolo, salmeterolo e terbutalina, per via inalatoria per l'asma/ broncocostrizione indotte da esercizio, esenzione terapeutica

## S9. Glucocorticosteroidi

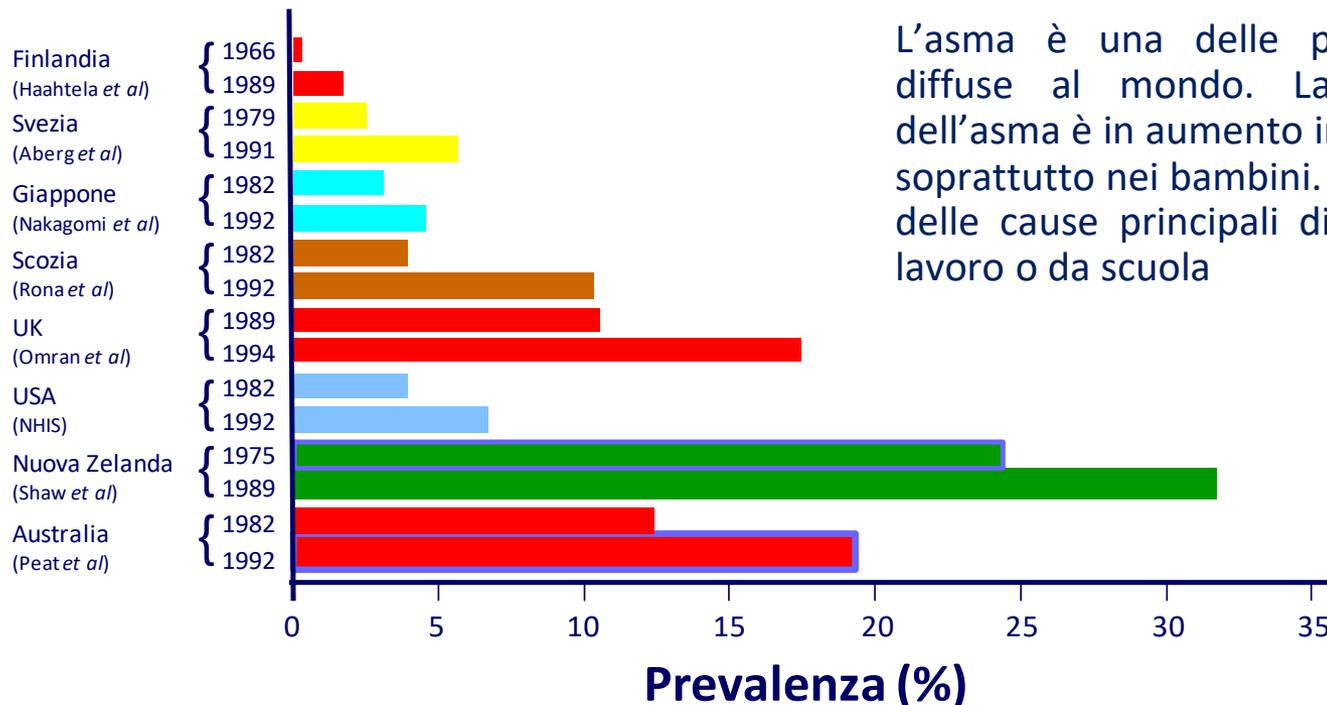
Effetto antinfiammatorio riduzione della fatica, del dolore

\*Concentrazioni urinarie >1000 ng/ml sono considerate doping anche con l'esenzione

FARMACI DELL'ASMA:  
beta2 stimolanti e Glucocorticosteroidi  
(FAS)

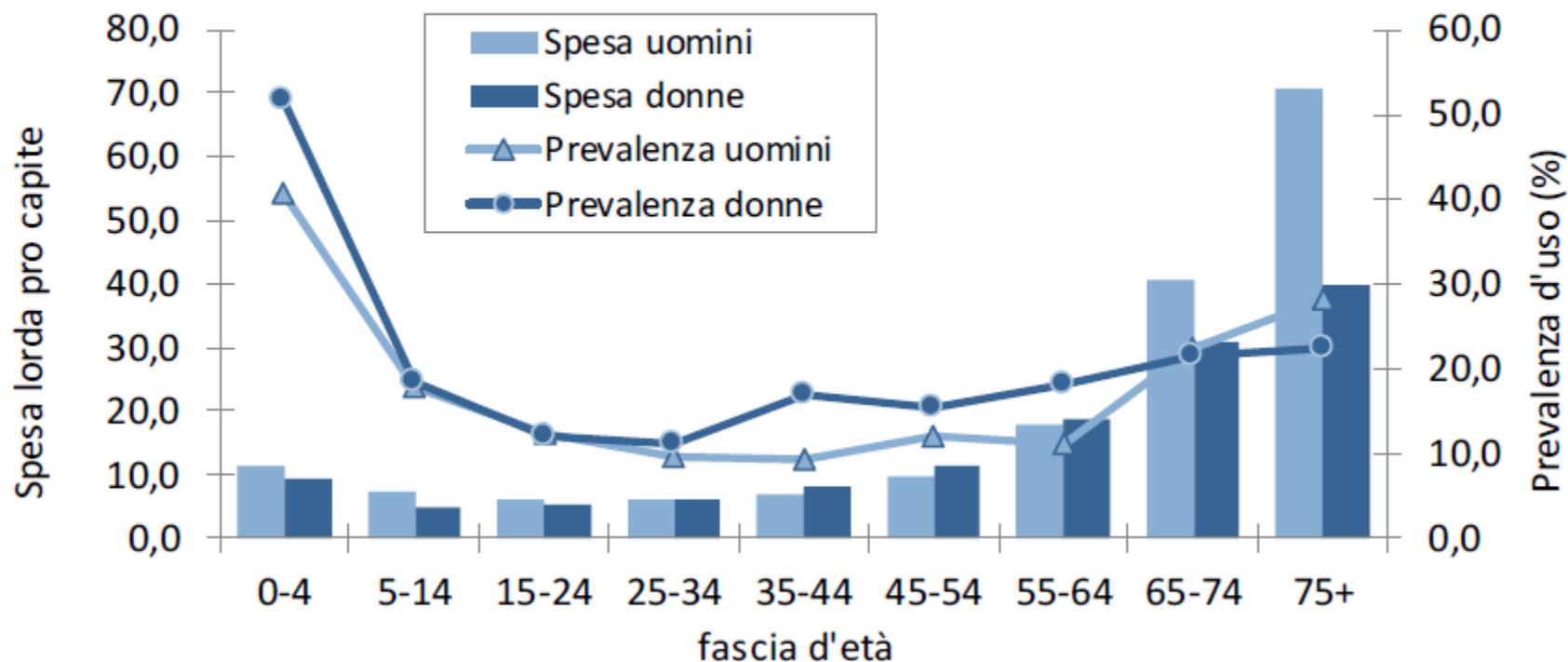
# ASMA

- L'asma è una **malattia infiammatoria cronica** delle vie aeree in cui hanno un ruolo molte cellule ed elementi cellulari
- L'infiammazione cronica determina un aumento associato dell'iper-responsività bronchiale, che porta ad episodi ricorrenti di **respiro sibilante, dispnea, costrizione del torace e tosse**, frequente di notte o nelle prime ore del mattino



# Spesa e prevalenza d'uso farmaci apparato respiratorio nel 2017

Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2017 (Grafico e Tabella)



**Tabella 28.1**

## **CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTITOSSE**

### **1. Farmaci ad azione centrale**

#### *a. Oppioidi*

(Codeina, Diidrocodeina, Destrometorfano, Folcodina, Noscapina)

#### *b. Non Oppioidi*

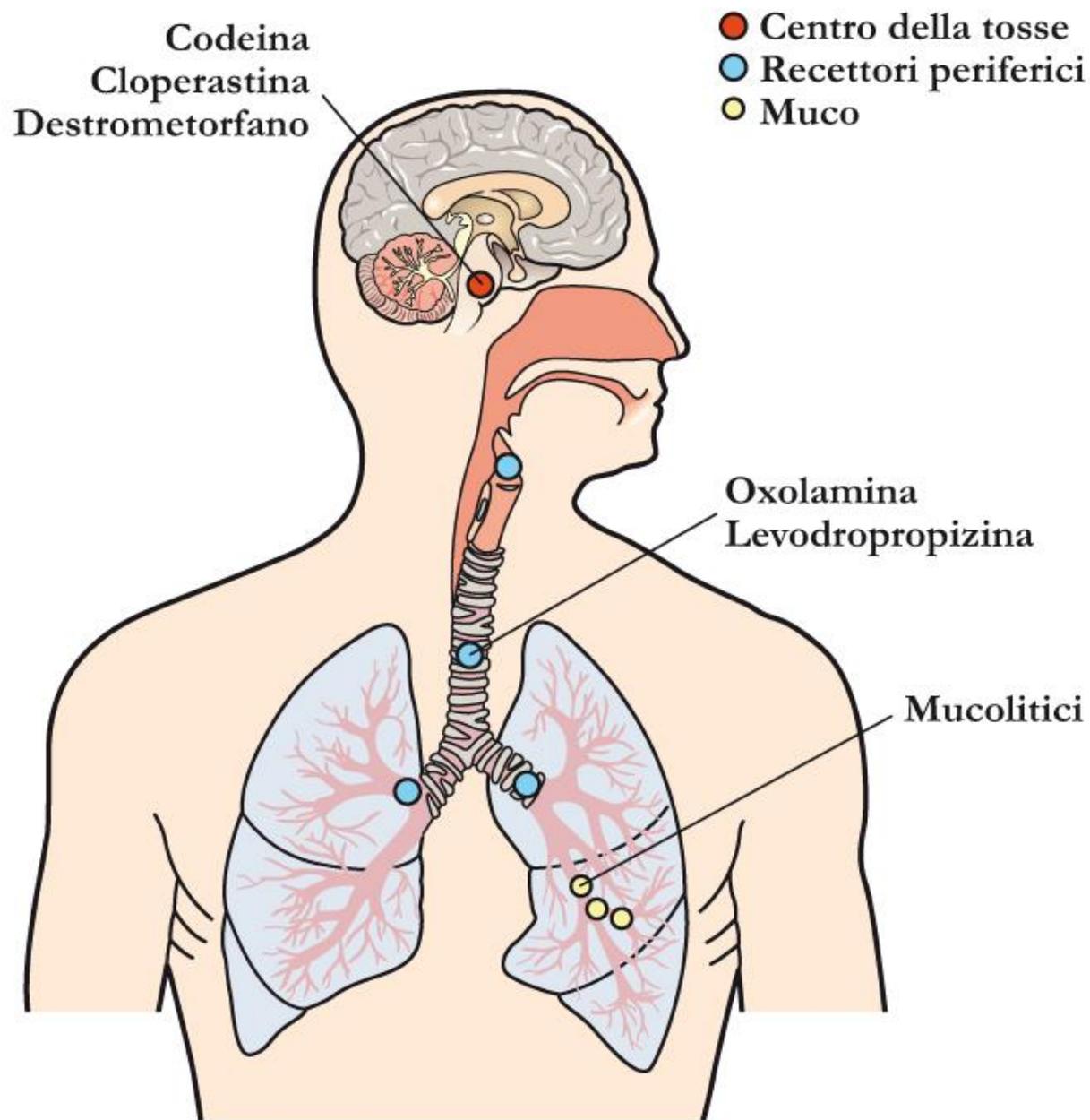
(Cloperastina, Clofedianolo, Zipeprolo)

### **2. Farmaci ad azione periferica**

#### *a. Ad Azione Diretta*

(Levodropizina, Oxolamina)

*b. Ad Azione Indiretta: a) Mucoattivi, b) Broncodilatatori, c) Anestetici locali*



**Figura 28.1.** Siti d'azione delle principali classi di farmaci antitosse.

# Antitussigeni

- ✓ **Destrometorfano** (generici, Vicks tosse<sup>®</sup>, Bisolvon<sup>®</sup>, Formitrol<sup>®</sup>, 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 dedativo<sup>®</sup>, Seki<sup>®</sup>, Privituss<sup>®</sup>, 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

# Antitussigeni

## ✓ Oxolamina (Tussibron®)

Non agisce su recettori a livello centrale ma periferici anche con azione antispastica e antiinfiammatoria. Può dare effetti gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea

## ✓ Levodropropizina (generico)

È un farmaco dotato di attività antitussiva, prevalentemente di tipo periferico a livello tracheobronchiale, associata ad attività antiallergica ed antibroncospastica; inoltre esplica, nell'animale, una azione anestetica locale. Rari effetti avversi a livello cutaneo o gastrointestinale

## ✓ Farmaci mucolitici

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

**Acetilcisteina** (generico, Fluimucil<sup>®</sup>, Mucison<sup>®</sup>, Broncohexal<sup>®</sup>, Mucomucil<sup>®</sup>, ecc. )

## ✓ Farmaci mucoregolatori

Modificano la secrezione di muco da parte della mucosa respiratoria

**Bromexina** (generico, Bisolvon<sup>®</sup>, Flutoxil<sup>®</sup>, ecc.)

**Ambroxolo** (generico, Fluibron<sup>®</sup>, Mucosolvan<sup>®</sup>, ecc.)

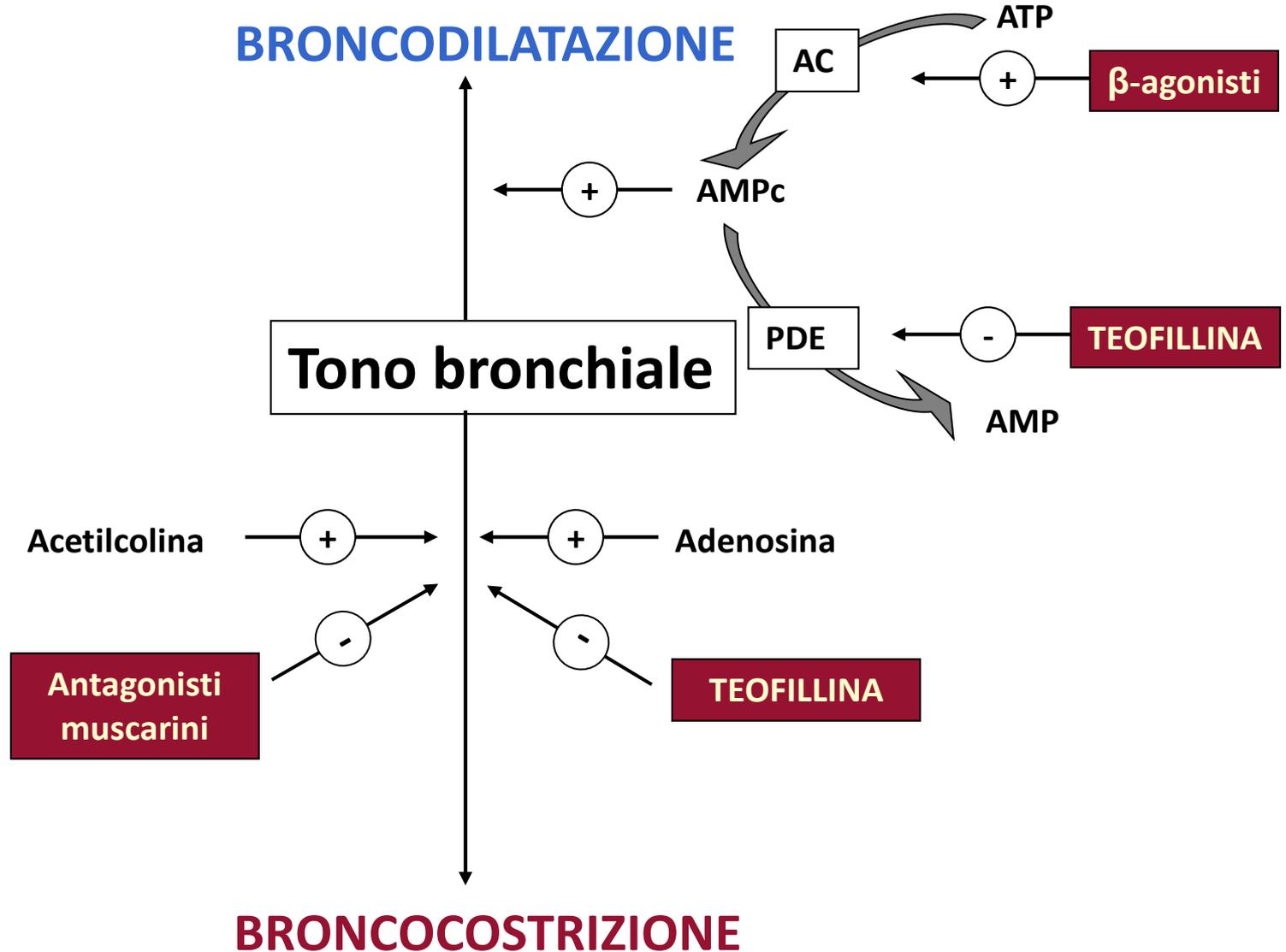
## VIE DI NEUROTRASMISSIONE PER REGOLAZIONE DI TONO BRONCOMOTORE

- **SISTEMA PARASIMPATICO** (acetilcolina)
- **SISTEMA SIMPATICO** (adrenalina e noradrenalina)
- **SISTEMA NANC** (NO, neuropeptidi eccitatori)

+

**MECCANISMI UMORALI** COME ISTAMINA, LEUCOTRIENI  
SEROTONINA, PROSTAGLANDINE

# REGOLAZIONE DEL TONO BRONCHIALE



Il tono broncomotore e' la risultante di una complessa interazione tra trasmettitori e mediatori locali ognuno dei quali può esercitare la propria influenza in determinate condizioni fisio-patologiche.

Le terminazioni nervose, soprattutto del SNA, regolano il calibro bronchiale, il tono della muscolatura liscia, il flusso sanguigno e la secrezione mucosa. Tali terminazioni possono regolare anche la cascata infiammatoria. Viceversa, i mediatori dell'infiammazione possono influenzare il rilascio di neurotrasmettitori sia in maniera diretta stimolando le vie nervose sensitive che mediante la stimolazione dei recettori pregiunzionali.

**Sistema colinergico (predominante in condizioni fisiologiche) Sistema adrenergico (rilevante in condizioni patologiche)**

**Sistema non-colinergico– non-adrenergico (NANC):  
(VIP, NO, dilatazione); (SostP, NKA, contrazione;  
infiamm.neurogenica)**

# Asma: definizione e sintomi

- 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, limitazione nell'espiazione, tosse (specialmente notturna e mattutina), ostruzione bronchiale che è spesso reversibile, infiammazione delle vie aeree

# DEFINIZIONE DI ASMA

- L'asma è una MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA caratterizzata da ricorrente e reversibile OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE, in risposta a stimoli irritanti con difficoltà del passaggio di aria specie nella fase di espirazione.

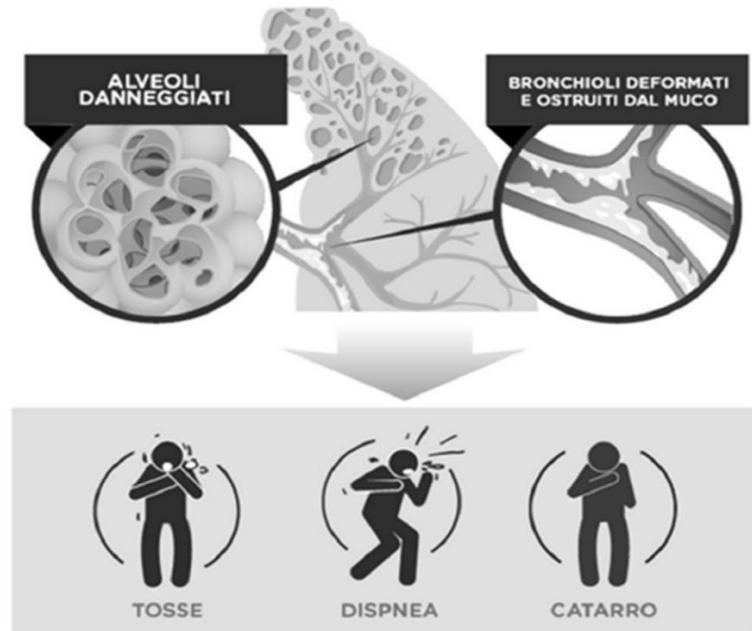
- SINTOMI:

RESPIRO SIBILANTE

DISPNEA

DOLORE TORACICO

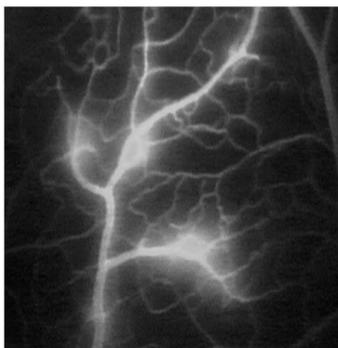
TOSSE NOTTURNA



Gli attacchi severi causano IPOSSIEMIA → letali

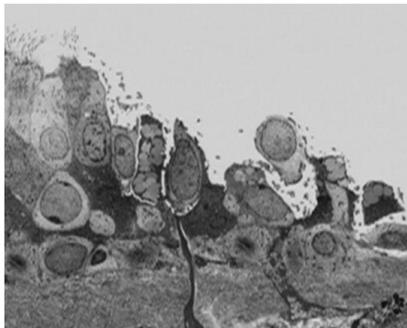
# L'inflammation porta nel tempo ad alterazioni strutturali delle vie aeree

**Flogosi  
acuta**



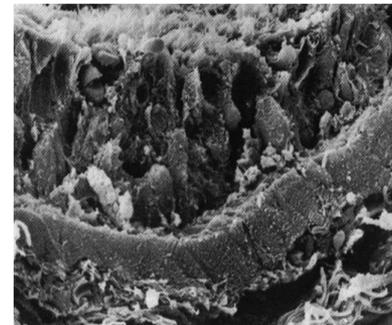
**Liberazione di mediatori  
da cellule infiammatorie  
(iperemia, edema,  
broncospasmo)**

**Flogosi  
cronica**



**Infiltrazione di cellule  
infiammatorie nella  
parete bronchiale,  
sfaldamento epiteliale**

**Rimodellamento  
delle vie aeree**



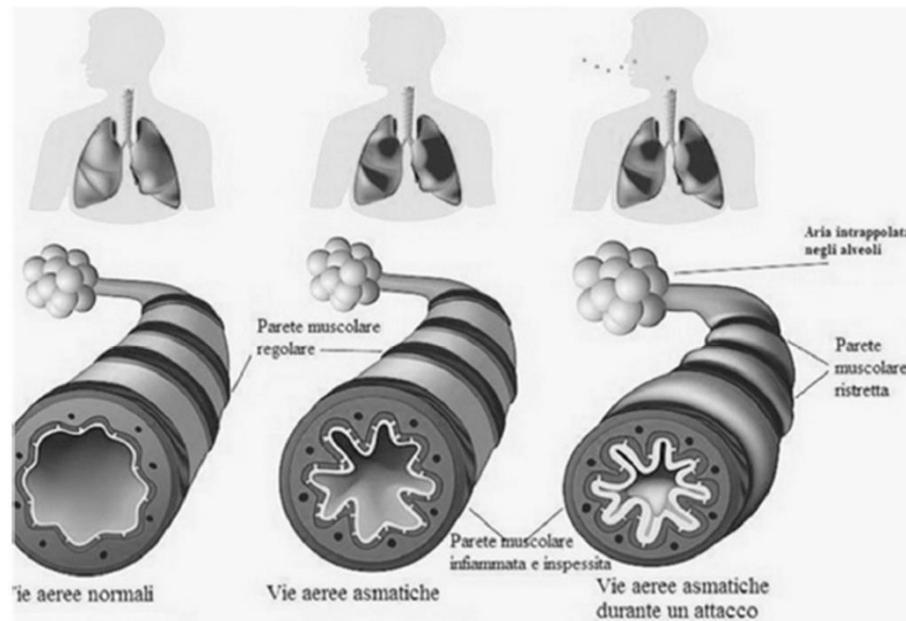
**Aumento della  
membrana basale,  
ispessimento fibrotico  
della parete bronchiale**

# L'ASMA È CARATTERIZZATA DA:

INFIAMMAZIONE VIE AEREE

IPERREATTIVITÀ BRONCHIALE

OSTRUZIONE REVERSIBILE DELLE VIE AEREE



I sintomi non si presentano contemporaneamente nella stessa persona, né si verificano sempre con la medesima intensità (quando sono molto intensi si parla anche di una crisi d'asma) e possono svilupparsi in tempi diversi, nel corso della vita.

Si ritiene che i granuli di eosinofili infiltranti rilascino mediatori citotossici che danneggiano l'epitelio respiratorio. Il danno tissutale contribuisce alla maggior irritabilità bronchiale che causa tosse e dispnea in risposta a stimoli generalmente tollerati.

I sintomi derivano da:

**Broncocostrizione**

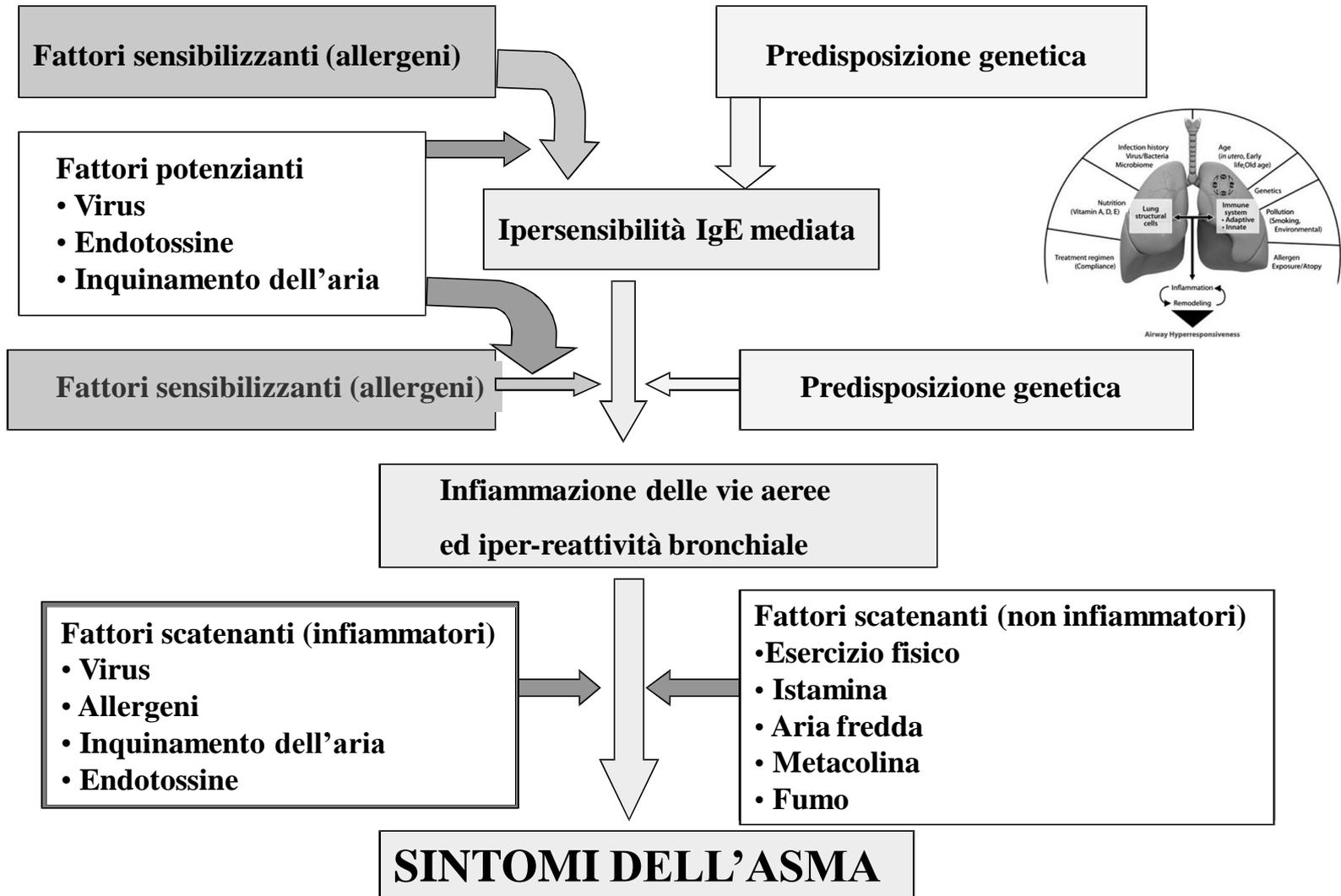
**Ipersecrezione mucosa**

**Infiammazione vie aeree**

(ispessimento della mucosa,  
infiltrazione cellulare, edema)

- L'**asma** è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale giocano un ruolo importante numerose cellule, in particolare i **mastociti**, gli **eosinofili** e i **linfociti T**.
- Nei soggetti predisposti questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante e fischiante, difficoltà respiratoria, **senso di costrizione toracica** e **tosse**.
- I suoi aspetti patologici si manifestano con contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree, **ispessimento della mucosa** per infiltrazione cellulare ed edema e addensamento di **tappi di muco** particolarmente spessi e viscosi nel lume delle vie aeree.

# Eziologia



# Fattori di rischio



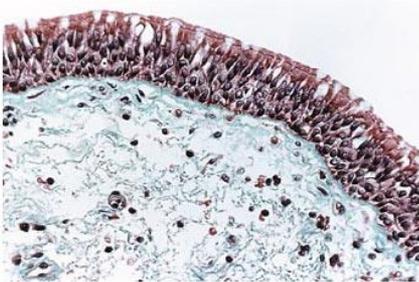
<b>Fattori Individuali</b>	<b>Fattori Ambientali</b>
<b>Predisposizione genetica</b>	Allergeni
<b>Atopia</b>	Allergeni professionali
<b>Iperreattività bronchiale</b>	Fumo di tabacco
<b>Obesità</b>	Inquinamento atmosferico e condizioni climatiche
<b>Genere</b>	Infezione delle vie aeree
<b>Etnia</b>	Abitudini alimentari
<b>Età</b>	Farmaci
	Fattori socio-economici e stili di vita
	Stress e fattori psico-sociali

# FATTORI DI RISCHIO PER L'ASMA

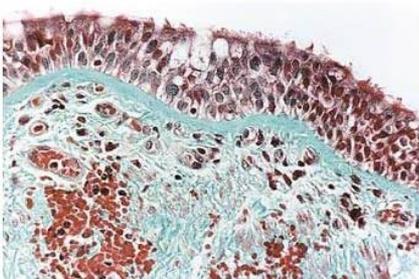
---

## Fattori individuali

- Predisposizione genetica
- Atopia
- Iperresponsività delle vie aeree
- Sesso
- Razza/etnia



**EPITELIO NORMALE**



**EPITELIO NEL SOGGETTO ASMATICO**

## Fattori ambientali

- Allergeni degli ambienti interni
- Allergeni degli ambienti esterni
- Sensibilizzanti professionali
- Fumo di tabacco
- Inquinamento atmosferico
- Infezioni delle vie respiratorie
- Infezioni parassitarie
- Fattori socio-economici
- Abitudini alimentari e farmaci
- Obesità

# Fattori di rischio in relazione all'età



<b>Prenatale</b>	<b>Adulto</b>
Fumo madre e nonna	Prosecuzione età infantile
Alimentazione	Allergeni professionali
Stress, ansietà	Farmaci
Fattori genetici e interazione con ambiente	Procedure anestesologiche
Modalità parto	Fumo
Famaci (antibiotici)	Atopia
<b>Infantile</b>	Inquinamento atmosferico e ambientale
Allattamento materno	Condizioni microclimatiche
Fumo	Fattori psicosociali: stress
Ridotto calibro vie aeree	
Status socio-economico	<b>Anziano</b>
Numerosità del nucleo familiare	Prosecuzione età adulta
Infezioni virali	Cambiamenti fisiologici dell'apparato polmonare
Esposizione a pelo di animali	Inquinamento atmosferico e ambientale
Antibiotici	Infezioni e Riniti
	Comorbidità
	Farmaci

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



# FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

---

## Disfunzione muscolo liscio

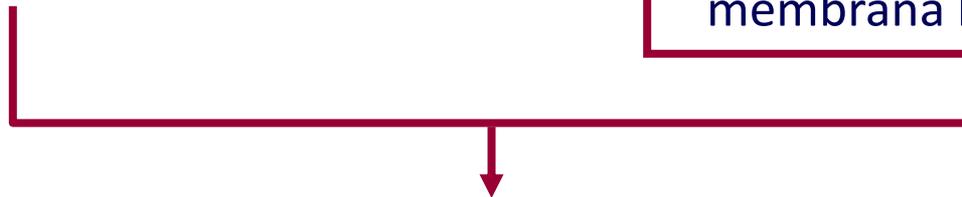


Broncocostrizione  
Iperreattività  
Iperplasia  
Liberazione di mediatori  
infiammatori

## Infiammazione bronchiale



Infiltrazione/attivazione di  
cellule infiammatorie  
Edema della mucosa  
Proliferazione cellulare  
Danno epiteliale  
Ispessimento della  
membrana basale



**Sintomi \ esacerbazioni**

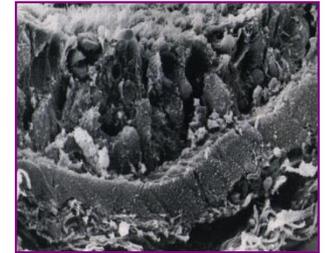
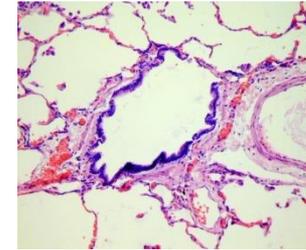
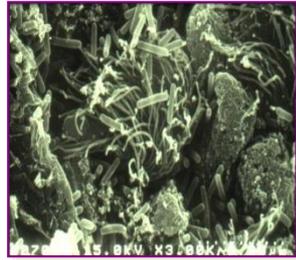
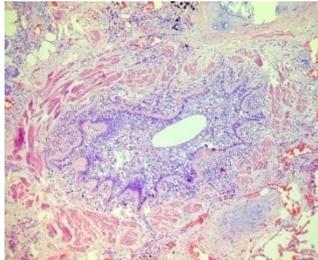
# Asma: dalla fisiopatologia alla clinica



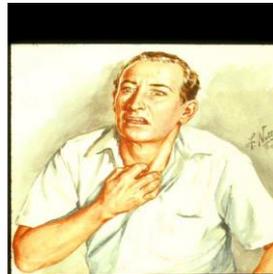
## Piccole e grandi vie aeree

### Inflammatione

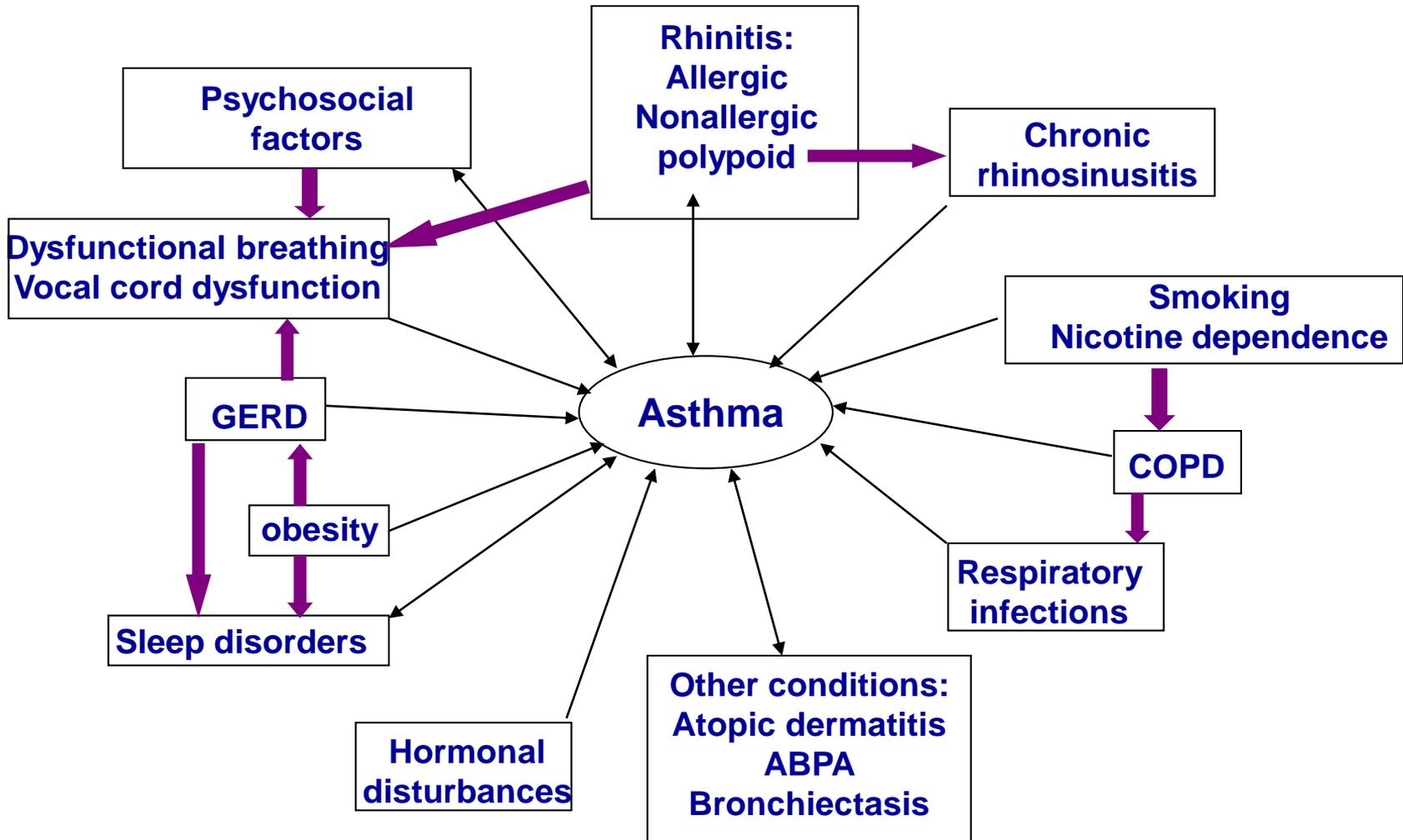
### Rimodellamento



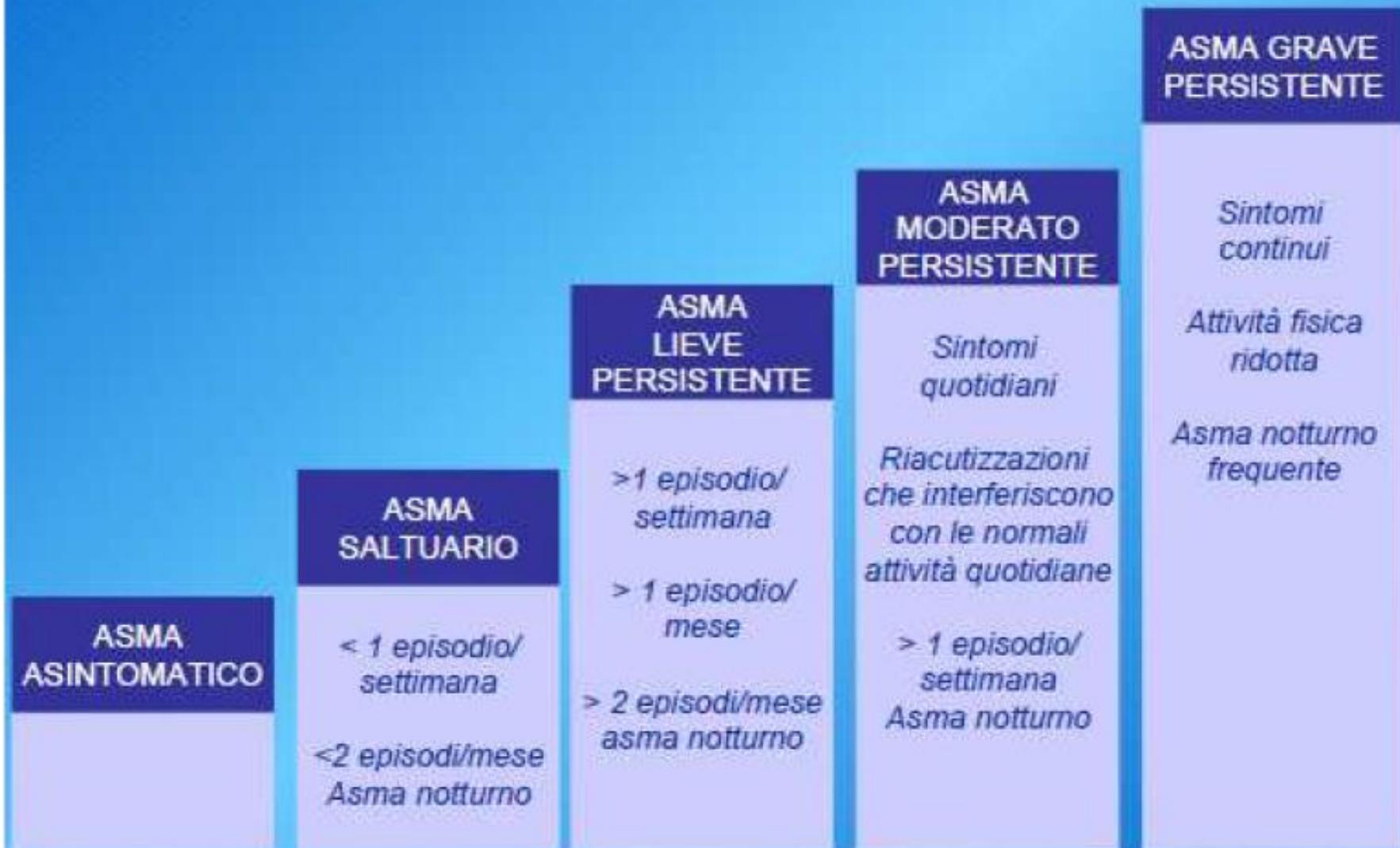
### Sintomi



# Le comorbidità nell'asma



# GRADI DI SEVERITA' DELL'ASMA



# I farmaci per il trattamento dell'asma



## Farmaci per il controllo dell'asma

- Glucocorticosteroidi inalatori (ICS)
- ICS +  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione (LABA)
- Antagonisti recettoriali dei leucotrieni

### In sottogruppi

- Anticolinergici (tiotropio)
- Anti-IgE (omalizumab)
- Anti-IL5 (mepolizumab)
- Glucocorticosteroidi orali (per uso regolare)
- Metilxantine a lento rilascio
- Cromoni

## Farmaci per il sollievo dei sintomi

- $\beta_2$ -agonisti inalatori a rapida azione
- Glucocorticosteroidi sistemici (per le riacutizzazioni)
- Anticolinergici a rapida azione (gravi riacutizzazioni)

# OBIETTIVI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA

---

## FARMACI DI FONDO

Consentono di ottenere e mantenere il controllo dell'asma persistente e devono essere assunti quotidianamente e per un lungo periodo di tempo

- GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA E/O SISTEMICA
- B<sub>2</sub>- AGONISTI A LUNGA DURATA DI AZIONE (VIA INALATORIA E PER OS)
- SODIO CROMOGLICATO
- NEDOCROMILE SODICO
- TEOFILLINA A LENTO RILASCIO
- ANTILEUCOTRIENICI

## FARMACI SINTOMATICI

Consentono di alleviare la broncocostrizione e i sintomi acuti che l'accompagnano.

- B<sub>2</sub>-AGONISTI AD AZIONE RAPIDA (VIA INALATORIA)
- B<sub>2</sub>- AGONISTI ORALI A BREVE DURATA DI AZIONE
- ANTICOLINERGICI (VIA INALATORIA)
- TEOFILLINA A BREVE DURATA DI AZIONE
- GLUCOCORTICOIDI SISTEMICI

# Farmaci nel trattamento dell'asma:



## • **Broncodilatatori (sintomatici):**

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

**Anticolinergici** (*ipratropio bromuro*);

**Metilxantine** (*teofillina*);

**Antileucotrienici** (*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*)

## 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



# EFFETTI FARMACOLOGICI DEI $\beta_2$ -AGONISTI

- Inducono broncodilatazione mediante attivazione diretta dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici sulla muscolatura liscia;
- Prevengono il rilascio di mediatori da parte dei mastociti;
- Riducono la permeabilità capillare e, quindi, la comparsa di edema della mucosa bronchiale dopo esposizione a mediatori come l'istamina;
- Aumentano la *clearance* muco-ciliare;
- Riducono la neurotrasmissione colinergica attivando recettori presinaptici  $\beta_2$  che inibiscono il rilascio di acetilcolina.

# VALUTAZIONE PER L'UTILIZZO DI $\beta_2$ -AGONISTI

- Il relativo contributo del broncospasmo rispetto alla componente infiammatoria;
- La via di somministrazione (per inalazione, orale, parenterale);
- Causa scatenante l'asma (esercizio fisico, esposizione ad allergeni, infezioni);
- Durata del broncospasmo;
- Età.

# Agonisti $\beta_2$ adrenergici

## Short-Acting Beta Agonists (SABAs)

- ❖ Salbutamolo (Ventolin<sup>®</sup>, generici)
- ❖ Terbutalina (Bricanyl<sup>®</sup>)
- ❖ Fenoterolo (Dosberotec<sup>®</sup>)



## Long-Acting Beta Agonists (LABAs)

- ❖ Formoterolo (Levovent<sup>®</sup>, generici)
- ❖ Indacaterolo (Hirobriz<sup>®</sup>)
- ❖ Salmeterolo (Serevent<sup>®</sup>)



# $\beta_2$ -AGONISTI E TOLLERANZA

LA TERAPIA CRONICA CON UN AGONISTA  $\beta_2$   
ADRENERGICO CONDUCE SPESSO AD ABITUDINE O  
SUBSENSIVITÀ, DOVUTA A DOWN-REGULATION  
RECETTORIALE

# 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.

Nella muscolatura liscia delle vie aeree il controllo esercitato dal simpatico e' fisiologicamente trascurabile, lo diventa in condizioni patologiche:

**Recettori  $\beta_2$**  localizzati a livello della muscolatura liscia delle vie aeree, muscolatura liscia vascolare e delle ghiandole sottomucose (broncodilatazione)

Recettori  $\beta_1$  localizzati sulle ghiandole sottomucose (aumento delle secrezioni)

$\beta_2 \gg \gg \gg \gg \gg \gg \gg \gg \beta_1$

# AGONISTI DEL RECETTORE $\beta_2$ -ADRENERGICO

---

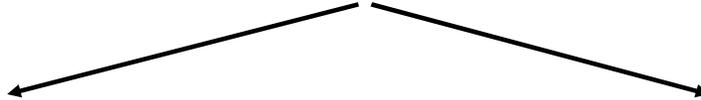
Determinano rilasciamento della muscolatura liscia delle vie aeree con conseguente dilatazione bronchiale mediante un'azione diretta sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici  
Inibiscono il rilascio di alcuni mediatori dell'infiammazione  
Possono aumentare l'eliminazione del muco



Somministrazione: inalazione di aerosol, di polveri o di soluzioni nebulizzate; alcuni possono essere somministrati per via orale o per iniezione.

# AGONISTI DEL RECETTORE $\beta_2$ -ADRENERGICO

---



Agenti ad attività breve

SALBUTAMOLO

TERBUTALINA

Broncodilatazione massima:  
entro 30 minuti. L'effetto  
comincia già da 1 a 5 min  
dopo la somministrazione

Durata di azione: 4-6 ore

- Al bisogno

Agenti ad azione  
prolungata

SALMETEROLO

FORMOTEROLO

Non vengono utilizzati al  
bisogno

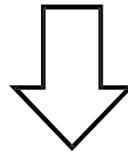
Durata di azione: 12 ore

2 volte al giorno come terapia  
aggiuntiva ai glucocorticoidi

**$\beta$ 2 agonisti a breve durata d'azione (SABA):** sono i broncodilatatori più usati e più efficaci. Somministrati per via inalatoria sono convenienti, facili da usare, rapidi nell'azione e ben tollerati. Sono anche efficaci nel proteggere da diversi agenti scatenanti (esercizio fisico, aria fredda, allergeni). Asma severa acuta, Asma moderata (al bisogno).

Meno efficaci nella BPCO

**$\beta$ 2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA):** migliorano il controllo dell'asma e BPCO (2 volte/giorno)



Sviluppo tolleranza???? – Aumento della mortalita'?????

# EFFETTI FARMACOLOGICI DEI $\beta_2$ -AGONISTI

## NELL'ALBERO BRONCHIALE

---

- Inducono broncodilatazione mediante attivazione diretta dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici sulla muscolatura liscia;
- Prevengono il rilascio di mediatori da parte dei mastociti;
- Riducono la permeabilità capillare e, quindi, la comparsa di edema della mucosa bronchiale dopo esposizione a mediatori come l'istamina;
- Aumentano la *clearance* muco-ciliare;
- Riducono la neurotrasmissione colinergica attivando recettori presinaptici  $\beta_2$  che inibiscono il rilascio di acetilcolina.

## **B<sub>2</sub>-AGONISTI COME FARMACI DI FONDO**

- **β<sub>2</sub>-agonisti per via inalatoria a lunga durata di azione** (formoterolo – salmeterolo)
- **β<sub>2</sub>-agonisti orali a lunga durata di azione** (formulazioni a lento rilascio di salbutamolo, terbutalina e bambuterolo)

## **B<sub>2</sub>-AGONISTI COME FARMACI SINTOMATICI**

- **β<sub>2</sub>-agonisti per via inalatoria a rapida insorgenza e a breve durata di azione** (bitolterolo, terbutalina, fenoterolo, pirbuterolo, reproterolo, salbutamolo)
- **β<sub>2</sub>-agonisti per via orale a breve durata di azione** (salbutamolo, terbutalina e metaproterenolo)

## 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 formoterolo viene metabolizzato in glicuronide ed eliminato per i due terzi con le urine.

Il salmeterolo viene idrolizzato ed eliminato con le feci

# 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.

# TEOFILLINA

(AMINOMAL)

E' una dimetilxantina, alcaloide derivato dalle foglie della *Thea sinensis*.  
Ha bassa idrosolubilità che viene aumentata complessandola con altri composti. Teofillina + etilendiamina (1:1) → **aminofillina**

## MECCANISMO D'AZIONE

- 1) **Inibisce le fosfodiesterasi** con accumulo di cAMP e cGMP
- 2) E' un **antagonista competitivo** dei recettori dell'adenosina (**A<sub>2B</sub>**).  
L'adenosina può provocare broncocostrizione nei soggetti asmatici e potenziare la liberazione di mediatori dai mastociti polmonari in seguito a stimolo immunologico
- 3) Aumenta la secrezione di adrenalina a livello midollare
- 4) Interferisce con l'ingresso di calcio o con il rilascio dai depositi intracellulari delle cellule muscolari lisce

## Altri meccanismi non broncodilatanti

- Aumenta la secrezione di IL-10, un potente inibitore dell'infiammazione di natura allergica
- Riduce il numero dei linfociti T attivati a livello delle vie aeree
- Inibisce la chemiotassi degli eosinofili a livello delle vie aeree
- Attiva la deacetilasi istonica nel nucleo e pertanto **riduce la trascrizione di diversi geni pro-infiammatori**.



# CROMONI

Il **disodiocromoglicato** e il **nedocromile** sono due farmaci antinfiammatori utilizzati nell'asma cronico strutturalmente differenti, ma con proprietà simili, agiscono come stabilizzatori della membrana dei *mastociti*, impedendone la rottura e la conseguente liberazione di istamina ed altre sostanze flogogene. Inibiscono la broncostruzione immediata e ritardata indotta da allergeni, dallo sforzo e dall'esposizione all'aria fredda.

Sono utilizzati nel trattamento dell'asma moderato e sono indicati a scopo preventivo prima dell'esposizione a stimoli antigenici e prima dell'attività fisica. Sono soprattutto efficaci nelle forme atopiche. Hanno effetti collaterali rari e di scarsa importanza.

## POSSIBILI MECCANISMI PROPOSTI PER I CROMONI:

- inibiscono il rilascio di mediatori da parte dei mastociti mediante fosforilazione di una proteina-moesina simile;
- impediscono la degranolazione cellulare inibendo l'apertura dei canali del cloro e conseguentemente quelli del calcio;
- bloccano la produzione di Ig-E da parte dei linfociti B

### INDICAZIONI DEI CROMONI

Terapia dell'**asma lieve-moderato** per **prevenire le crisi asmatiche** (profilassi, soprattutto nel bambino per la scarsa tossicità).

***Sono inefficaci nella broncocostrizione in atto.***

Applicazione topica su mucosa nasale e congiuntivale nella profilassi della **rinite e congiuntivite allergica**

### EFFETTI COLLATERALI

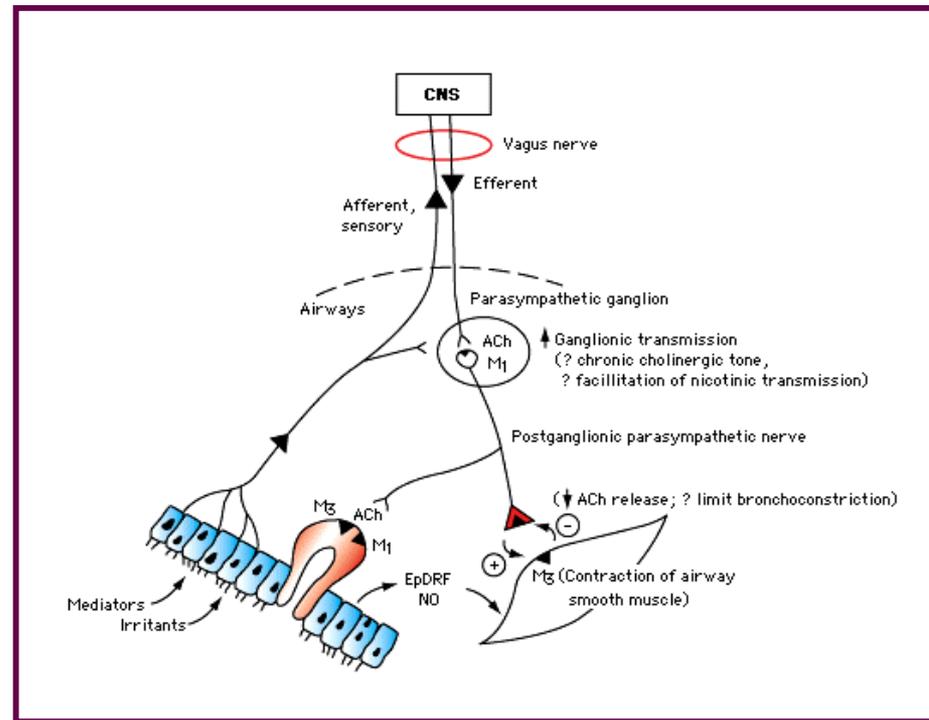
Sono ben tollerati. Effetti collaterali rari e di lieve entità comprendono:

Irritazione della gola - Tosse - Secchezza delle fauci

Senso di costrizione toracica

Gusto amaro (nedocromil) - Dermatiti, miositi, gastroenteriti

# ANTAGONISTI DEI RECETTORI MUSCARINICI



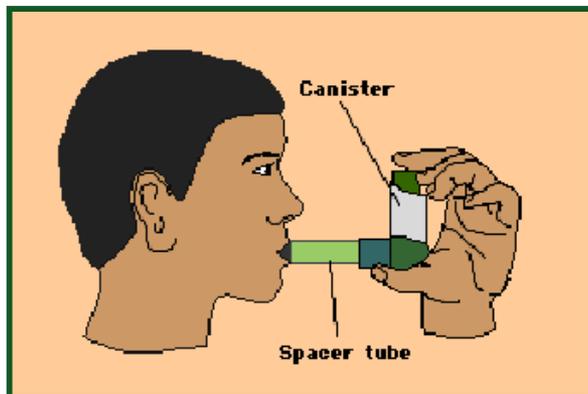
**Antagonisti recettori muscarinici**, privi di effetti centrali (anticolinergici quaternari).

La broncodilatazione (da blocco M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub>) si sviluppa più lentamente ed è meno intensa di quella prodotta dagli agonisti adrenergici.

Possano bloccare anche gli M<sub>2</sub> presinaptici con aumento del rilascio di ACh

# ANTICOLINERGICI

<i>Principio attivo</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Confezioni</i>
<b><u>Ipratropio bromuro</u></b>	<i>Atem</i> <sup>®</sup>	erogatore dosato 20 µg soluzione aerosol 0.025%
	<i>Atrovent UDV</i> <sup>®</sup>	fialoidi monodose aerosol 0.25 mg
	<i>Berva</i> <sup>®</sup>	erogatore dosato 20 µg + salbutamolo 100 µg
	<i>Rinovagos</i> <sup>®</sup>	soluzione aerosol 0.025% spray nasale
	<i>Oxivent</i> <sup>®</sup>	erogatore dosato 0.02 mg erogatore dosato 100 µg
<b><u>Oxitropio bromuro</u></b>		



**I FARMACI SOMMINISTRATI TOPICAMENTE  
UTILIZZANO INALATORI CON O SENZA SPAZIATORE**

# FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA

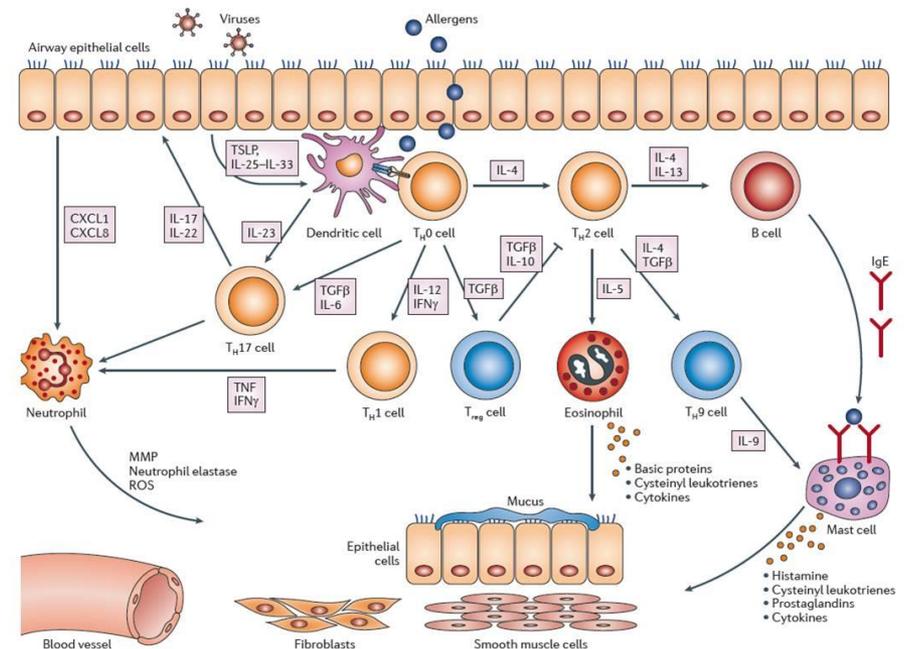
## FARMACI per LA PROFILASSI e il TRATTAMENTO DELLA FLOGOSI

- A) CROMONI
- B) XANTINE
- C) ANTILEUCOTRIENI
- D) **GLUCOCORTICOIDI**

## FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA IPERATTIVITA' BRONCHIALE

- A) **AGONISTI RECETTORI  $\beta_2$**
- B) ANTIMUSCARINICI
- C) XANTINE

## FARMACI BIOLOGICI



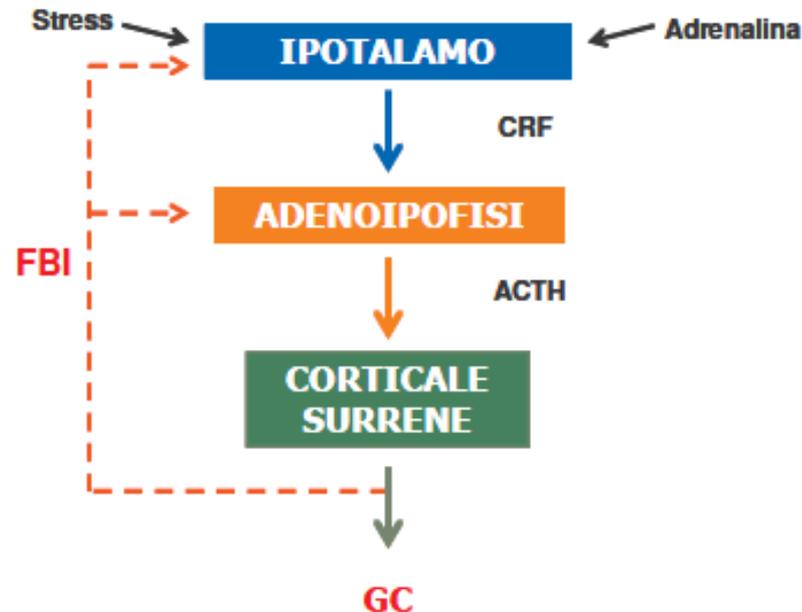
# CORTICOSTEROIDI

REGOLANO IL METABOLISMO GLICIDICO, PROTEICO, LIPIDICO E IDROMINERALE. SI DIVIDONO IN:

MINERALCORTICOIDI

GLUCOCORTICOIDI

Servono per mantenere l'**OMEOSTASI** dell'organismo e vengono secreti in condizioni di stress, o in risposta all'assunzione di cibo.



# Glucocorticoidi: azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive

Riducono le manifestazioni dell'infiammazione per:

- **Diminuzione** del numero, distribuzione e attività dei **leucociti periferici** che solitamente migrano nei tessuti infiammati. Diminuzione del numero dei **monociti**, dei **linfociti T e B**.

- **Riduzione delle funzioni** dei **leucociti** e dei **macrofagi** tra cui la capacità di rispondere ad antigeni e mitogeni

- **Diminuiscono** la produzione di **citochine** infiammatorie, di **PG** e **leucotrieni**, del fattore attivante le piastrine, dell'istamina

**Riducono** la produzione di anticorpi

Riducono l'infiammazione cronica e le reazioni autoimmuni.

# 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

## ✓ Corticosteroidi

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<sup>®</sup>, +salbutamolo Clenil Compositum<sup>®</sup>)

Fluticasone (Flixotide<sup>®</sup>, Fluspiral<sup>®</sup>)

Budesonide (Aircort<sup>®</sup>, + formeterolo Symbicort<sup>®</sup>)

# *Meccanismo antiinfiammatorio*

**Lipidi di membrana**

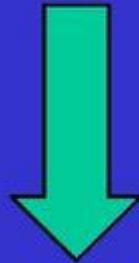
Fosfolipasi A<sub>2</sub>



*Lipocortina-1*

**Acido arachidonico**

Lipossigenasi



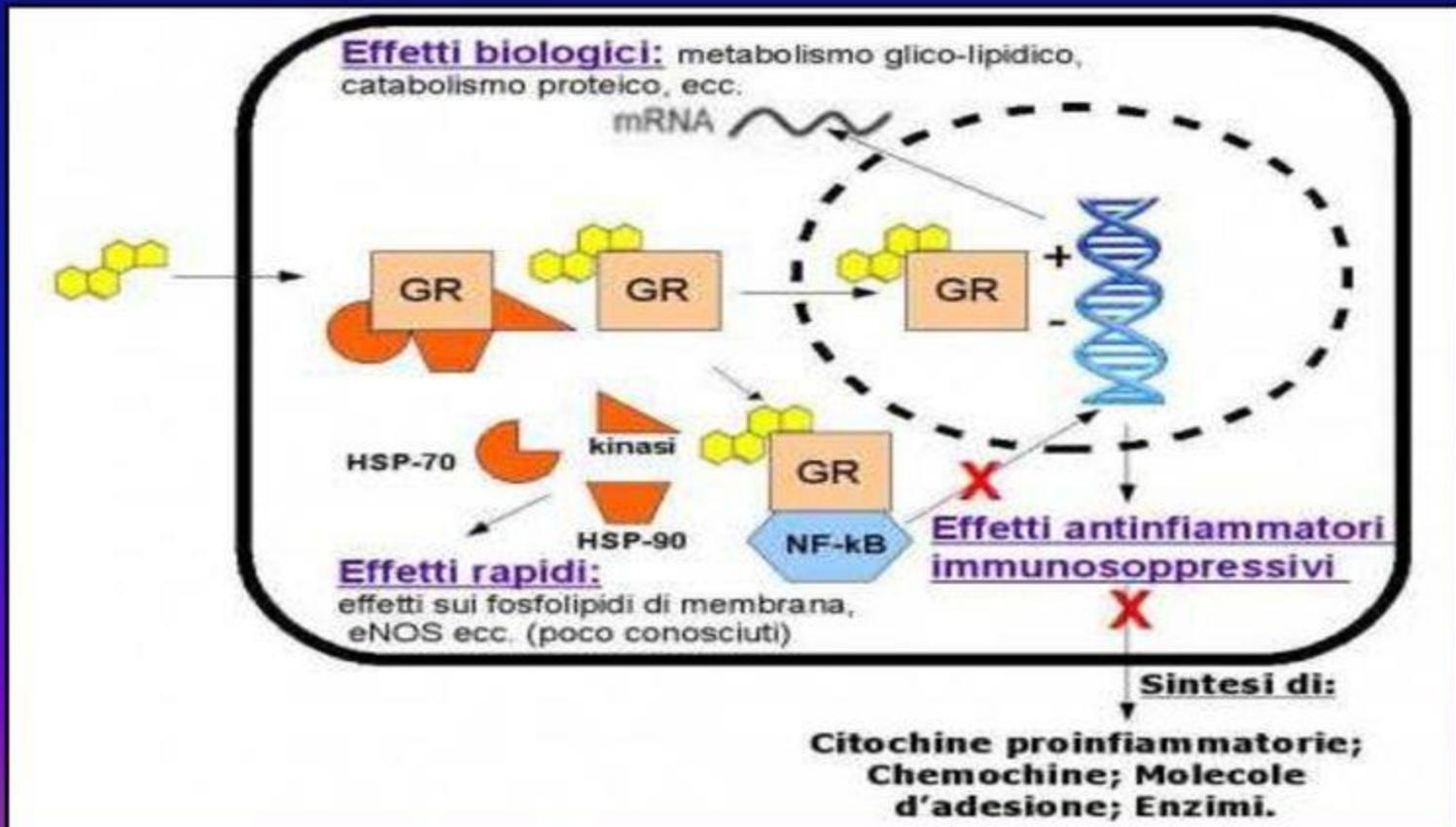
**Leucotrieni**

Ciclossigenasi  
COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>



**Prostaglandine**  
**Prostaciclina**  
**Trombossano**

I glucocorticoidi penetrano nella cellula e si legano al loro **recettore citoplasmatico (GR)**, che rilascia un gruppo molecolare tra cui le heat shock proteins HSP70 e HSP90 e altre proteine con attività kinasica. Questo complesso macromolecolare determina una serie di effetti rapidi non-trascrizionali, ovvero non correlati all'interazione con il genoma, il cui ruolo non è stato ancora completamente definito. Il complesso **glucocorticoido-GR** penetra nel nucleo e interagisce con il **DNA** attivando o inibendo la trascrizione genica, responsabile dei principali effetti farmacologici dei glucocorticoidi.



**AZIONE ANTI\_INFIAMMATORIA DEI GLUCOCORTICOIDI**



Fosfolipidi di membrana

Fosfolipasi A (PLA)

I glucocorticoidi inducono l'espressione della proteina lipocortina che inibisce le fosfolipasi



FANS/COXIB



COX-2

**ACIDO ARACHIDONICO**

*lipossigenasi*



Glucocorticoidi

**LEUCOTRIENI**

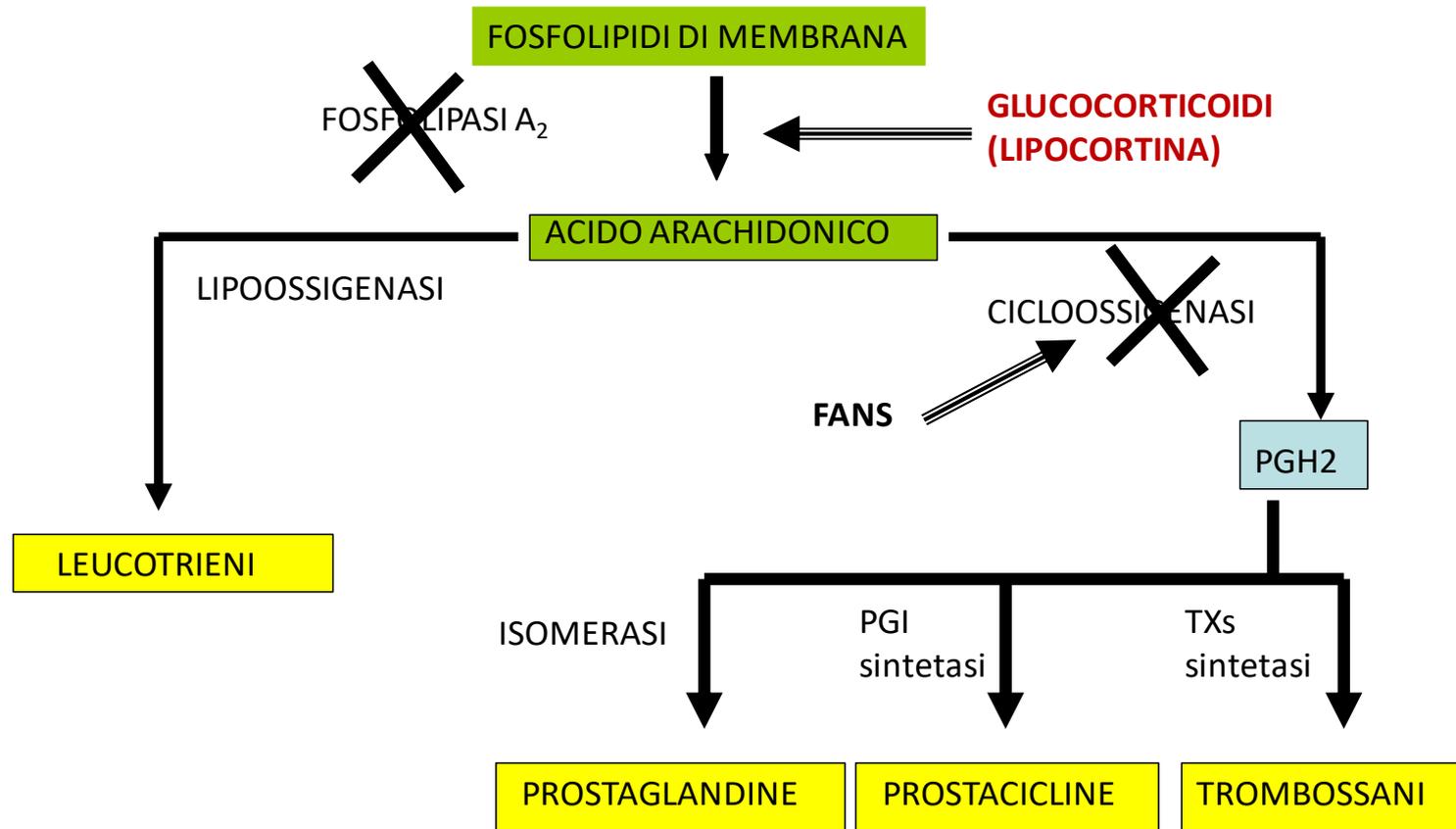
**PGH<sub>2</sub>**

**PGE<sub>2</sub>**

**PGI<sub>2</sub>**

**TXA<sub>2</sub>**

# MECCANISMO D'AZIONE COME ANTINFIAMMATORI



# FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

## Disfunzione muscolo liscio



Broncocostrizione  
Iperreattività  
Iperplasia  
Liberazione di mediatori  
infiammatori

## Infiammazione bronchiale



Infiltrazione/attivazione di  
cellule infiammatorie  
Edema della mucosa  
Proliferazione cellulare  
Danno epiteliale  
Ispessimento della  
membrana basale



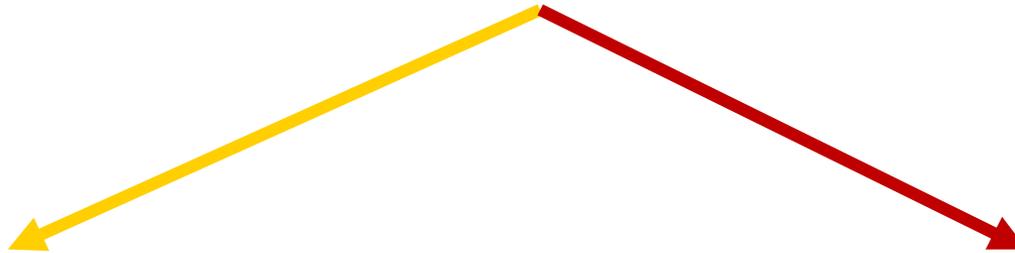
**Sintomi \ esacerbazioni**

# REGOLAZIONE BIOSINTETICA

---

**SONO ORMONI STEROIDEI SINTETIZZATI DALLA CORTICALE DEL SURRENE A PARTIRE DAL COLESTEROLO.**

La concentrazione plasmatica di corticosteroidi ha un ritmo circadiano: è alta al mattino e si abbassa la sera-notte.



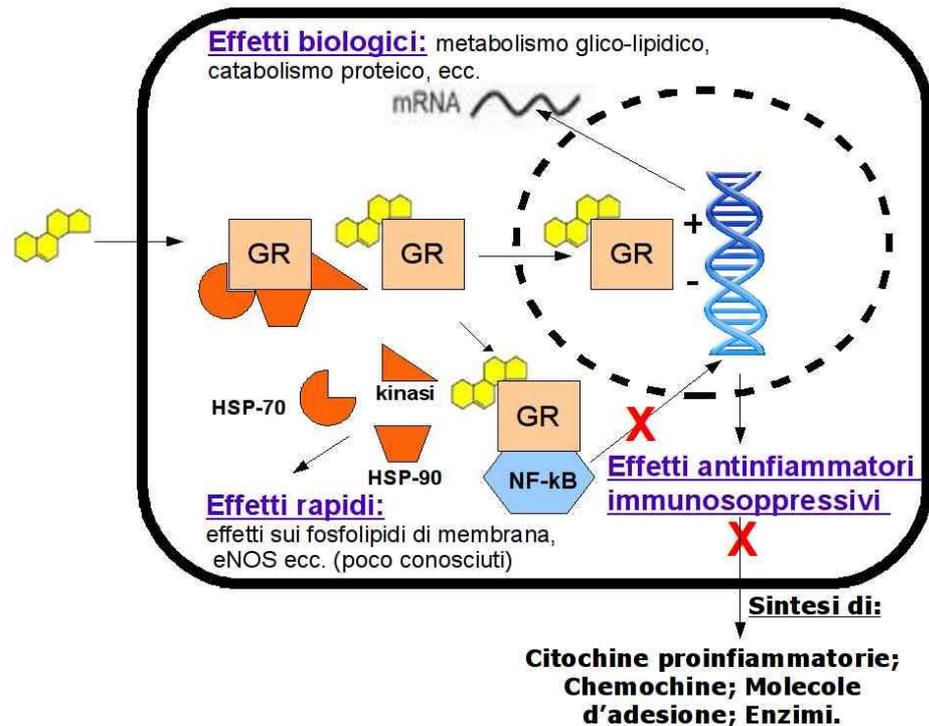
I GLUCOCORTICOIDI SONO  
SOTTO L'INFLUENZA DI  
ORMONI PEPTIDICI SECRETI  
**DALL'IPOTALAMO  
E DALL'IPOFISI**

I MINERALCORTICOIDI SONO  
SOTTO L'INFLUENZA  
**DELL'ANGIOTENSINA II** PRODOTTA  
PER OPERA DELLA RENINA DALL'  
ANGIOTENSINOGENO

# RECETTORI ORMONI STEROIDEI

Il recettore degli ormoni steroidei appartiene alla famiglia dei recettori nucleari. E' una struttura dimerica normalmente complessata a proteine che inibiscono la sua interazione con il DNA.

Il legame con l'agonista provoca una modificazione conformazionale che causa il **distacco delle proteine inibitorie** e consente la **formazione del complesso recettore-DNA polimerasi** che lega il promotore di geni specifici

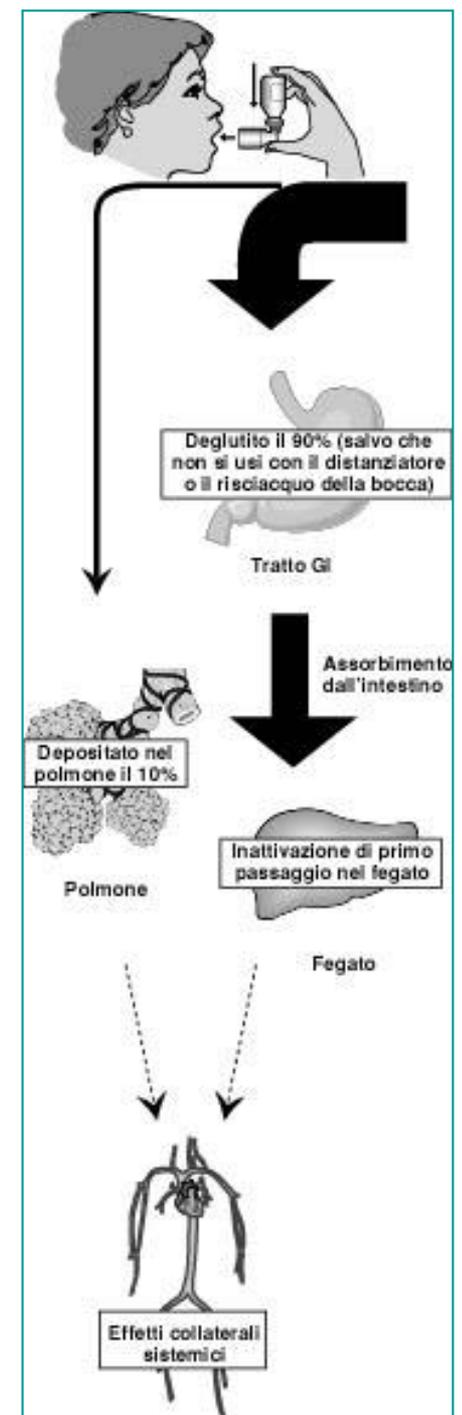


# Glucocorticoidi

- Farmaci di **prima scelta** nei pazienti con asma di grado lieve o moderato che hanno necessità di inalare un farmaco beta<sub>2</sub> 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 budesonide 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.

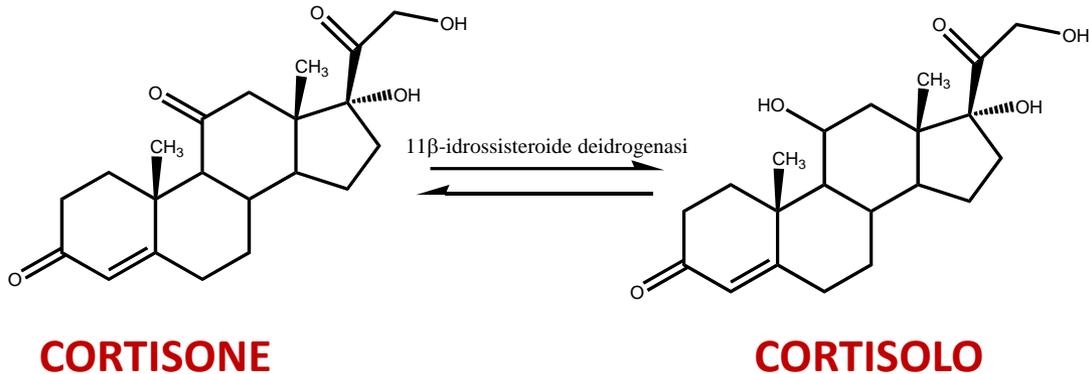
# Glucocorticoidi

- Farmaci di **prima scelta** nei pazienti con asma di grado lieve o moderato che hanno necessità di inalare un farmaco beta<sub>2</sub> 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.**



# GLUCOCORTICOIDI

- **NATURALI**



## **IMPIEGO TERAPEUTICO**

- **TERAPIA SOSTITUTIVA**

- **TERAPIA ANTIFLOGISTICA**

a) Uso topico: pruriti, eczemi, psoriasi.

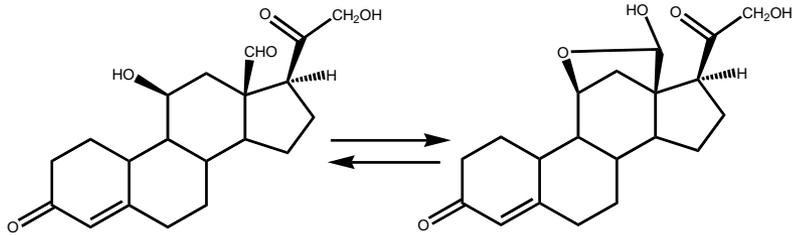
b) Uso sistemico:

- malattie del collagene: artrite reumatoide, lupus eritematosus.

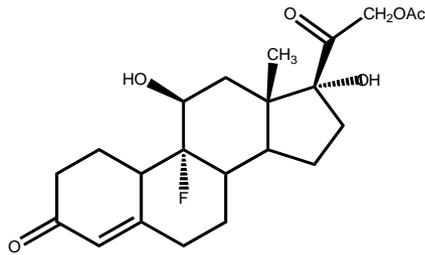
- malattie allergiche: febbre da fieno, orticaria, shock anafilattico, asma bronchiale.

- malattie dell'intestino: coliti ulcerose, malattia di Crohn.

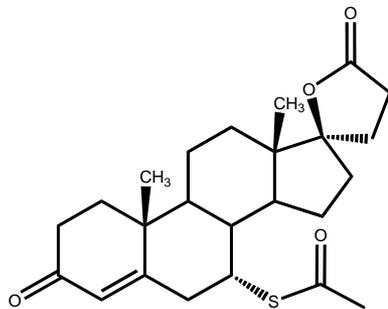
# MINERALCORTICOIDI



**ALDOSTERONE**



**FLUDROCORTISONE**



**SPIRONOLATTONE**

**NATURALI:** Agiscono sui tubuli renali promuovendo il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$  dal liquido tubulare al plasma e l'eliminazione di  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ . Diminuzione dell'assorbimento intestinale di  $\text{Ca}^{2+}$ --->ipocalcemia

**SEMISINTETICI:** Utilizzati nel trattamento del morbo di Addison (per OS).

**ANTAGONISTI:** Legano i recettori dell'aldosterone e provocano diuresi con maggior escrezione di sodio e ritenzione di potassio

# 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...)*

# EFFETTI UTILI NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA

---

**Controllo degli eosinofili** (diminuita produzione del midollo osseo, ridotta produzione tessutale)

**Riducono l'edema** per riduzione della permeabilità vasale e per inibizione del rilascio di prostaglandine e leucotrieni.

**Diminuita trascrizione** di citochine, fattori di crescita (GM-CSF, SCF), chemochine, iNOS, COX-2, PLA2, molecole di adesione.

**Aumentata trascrizione** di lipocortina, recettori  $\beta_2$ , IKB, IL-1R2 (recettore "decoy")

## RECETTORE DECOY

Sono recettori presenti in **forma tronca priva del dominio intracellulare**

Sono recettori silenti, **incapaci di trasdurre il segnale**, possono essere secreti ed entrare in competizione con i rispettivi recettori completi per il legame con l'agonista.

Una delle forme più antiche di questa famiglia è la *Acetylcholine binding protein* (ABP) che viene secreta nelle sinapsi colinergiche di alcune lumache dove contribuisce a modulare la sinapsi colinergica.

# GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA - FARMACOCINETICA

---

**Biodisponibilità totale:** Il 100% della quota che raggiunge il polmone viene assorbito. Biodisponibilità orale dipende dal metabolismo di primo passaggio: il beclometasone ha la biodisponibilità più elevata (25%), mentre il fluticasone non ha biodisponibilità orale.

**Metabolismo:** tutti i GC sono metabolizzati a livello epatico.

**Distribuzione:** fluticasone e beclometasone hanno volume di distribuzione più ampio della budesonide → buona penetrazione nel tessuto delle vie aeree.

**Emivita** il fluticasone ha emivita plasmatica di 8 ore, mentre l'emivita a livello delle vie aeree è di 14 ore. Dopo l'inalazione l'emivita non è controllata dal metabolismo epatico, ma è controllata dall'assorbimento polmonare.

**Coniugazione ai lipidi** I GC che possiedono un gruppo idrossilico in posizione 21 (es. budesonide) possono essere esterificati dagli acidi grassi presenti nel polmone, formando un **coniugato lipidico** che non viene assorbito dal circolo sistemico. La coniugazione **augmenta il tempo di permanenza** dei GC coniugati **nel polmone**; il legame è idrolizzato a livello polmonare e il GC viene rilasciato lentamente a livello locale. Il coniugato si comporta come una forma depot.

## GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA - *INDICAZIONI*

---

I soggetti asmatici che necessitano di un trattamento con agonisti adrenergici per quattro o più volte alla settimana sono considerati i candidati per la terapia cortisonica inalatoria.

Trattamento dell'**asma cronico** da quello **lieve persistente** a quello **grave persistente**.

Nei pazienti con asma grave o moderato  
si consiglia di iniziare con una  
dose elevata che può essere ridotta successivamente.

# GLUCORTICOIDI PER VIA INALATORIA

<i>Principio attivo</i>	<i>Via di somministrazione</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Confezione</i>
<u>Beclometasone dipropionato</u>	Via inalatoria bronchiale	<b>Becotide</b>	erogatore dosato 50 µg
		<b>Becotide Forte</b>	erogatore dosato 250 µg
		<b>Becotide A</b>	soluz aerosol 0.02%
		<b>Clenil A monodose</b>	f 2 mL sosp aerosol 0.04%
		<b>Clenil compositum A</b>	f aerosol 800 µg (+1600 µg salbutamolo)
		<b>Ventolin flogo</b>	erogatore dosato 50 µg (+75 µg salbutamolo)
<u>Budesonide</u>	Via inalatoria bronchiale	<b>Pulmaxan</b>	turbohaler 100-400µg
		<b>Miflonide</b>	aerolizer polv Inal cp 200-400 µg
		<b>Aircort</b>	erogatore dosato 250 µg
<u>Flunisolide</u>	Via inalatoria bronchiale	<b>Lunibron</b>	soluz aerosol 0.1%
		<b>Syntaris bronchiale</b>	soluz aerosol 0.025%
		<b>Nisolid</b>	soluz aerosol 0.05- 0.1% erogatore dosato 250 µg
<u>Fluticasone propionato</u>	Via inalatoria bronchiale	<b>Aliflus Diskus</b>	disco polv100 - 500mg (+salmeterolo 50 µg)
		<b>Flixotide</b>	erogatore dosato 250 µg
		<b>Flixotide Diskus</b>	disco polv 50-500 µg
		<b>Fluspiral</b>	erogatore dosato 250 µg

# 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

# GLUCOCORTICOIDI PER VIA SISTEMICA- *INDICAZIONI*

---

- nelle **riacutizzazioni degli attacchi asmatici gravi**

Nel trattamento di **emergenza** per un attacco di asma grave, le linee guida raccomandano l'uso di GC (**prednisolone, metilprednisolone**) per OS o EV associati alla terapia con **broncodilatatori**. La via orale e quella endovenosa differiscono per la rapidità di insorgenza dell'effetto.

La biodisponibilità del prednisolone è quasi equivalente per entrambe le vie e la somministrazione per via orale raggiunge il picco in meno di 1 ora.  
Indicazioni della via endovenosa: pazienti intubati, vomito, alterazioni assorbimento.

Nelle prime 48 ore si inizia con un dosaggio di 120-180 mg frazionati in 3-4 dosi, si continua con 30-80 mg pro die per un periodo variabile da 3 a 14 giorni.  
Alla sospensione del trattamento si continua con GC per via inalatoria.

# GLUCORTICOIDI PER VIA SISTEMICA

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>NOME COMMERCIALE</b>	<b>VIA ORALE</b>	<b>VIA PARENTERALE</b>
<u>Betametasone</u>	<b>Celestone</b>	cp 0.5 mg; gocce 0.5mL	f 4 mg, f 6 mg cronodose f 1.5-4 mg
	<b>Bentelan</b>	cp 0.5mg	
<u>Deflazacort</u>	<b>Flantadin</b>	cp 6-30 mg gocce 1mg/gtt	
	<b>Deflan</b>	cp 6-30 mg gocce 1mg/gtt	
<u>Desametasone</u>	<b>Decadron</b>	cp 0.5-0.75 mg	f 4-8 mg
<u>Idrocortisone emisuccinato</u>	<b>Flebocortid</b>		f 100-500-1000mg
	<b>Solu-Cortef</b>		f 100-250-500 mg
<u>Metilprednisolone</u>	<b>Urbason</b>	cp 4 mg	f 20-40-250mg
	<b>Medrol</b>	cp 4-16 mg	
	<b>Solu-Medrol</b>		f 40-125-500-1000-2000mg
	<b>Depo-Medrol</b>		f 40 mg
<u>Prednisolone</u>	<b>Metilcortelone</b>	cp 2.5-5 mg	
	<b>Soludacortin</b>		f10-25 mg
<u>Prednisone</u>	<b>Deltacortene</b>	cp 5-25 mg	
<u>Triamcinolone</u>	<b>Kenacort-A retard</b>		f 40 mg
	<b>Ledercort P8</b>	cp 8 mg	

## ✓ Corticosteroidi

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<sup>®</sup>, +salbutamolo Clenil Compositum<sup>®</sup>)

Fluticasone (Flixotide<sup>®</sup>, Fluspiral<sup>®</sup>)

Budesonide (Aircort<sup>®</sup>, + formeterolo Symbicort<sup>®</sup>)

# GLUCOCORTICOIDI – ALTRI USI TERAPEUTICI

---

## a) PATOLOGIE ENDOCRINE

Terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica primaria e secondaria (Morbo di Addison)

## b) PATOLOGIE NON ENDOCRINE

**Malattie reumatiche** (Lupus eritematoso sistemico, poliartrite nodosa, artrite a cellule giganti, osteoartrite, artrite reumatoide, sindromi vasculitiche, endocardite reumatica)

**Malattie allergiche**

**Malattie renali** (Sindrome nefrotica, glomerulonefrite membranosa e membrano-proliferativa)

**Malattie infettive** (Polmonite da *Pneumocystis carinii*, meningite da *H. influenzae* tipo B)

**Malattie cutanee** (Dermatosi su base allergica)

**Malattie oculari** (iriti, uveiti)

**Malattie gastrointestinali** (Colite ulcerosa cronica, Malattia di Crohn)

**Malattie epatiche** (Epatite cronica su base autoimmune attiva)

**Malattie neoplastiche** (Leucemia linfatica acuta, linfoma) e come antiemetici in associazione alla chemioterapia antineoplastica

**Come immunodepressori** (profilassi del rigetto del trapianto di organi)

**Edema cerebrale** (Neoplasie, parassiti, traumi e accidenti vascolari?)

**Altre malattie** (Sarcoidosi, trombocitopenia, anemia emolitica su base autoimmune, stroke e lesioni del m. spinale, trapianti d'organo)

In **ostetricia** per accelerare la maturazione del polmone in caso di parto prematuro.

# GLUCOCORTICOIDI – REAZIONI AVVERSE

## SINDROME DI CUSHING



## PER VIA INALATORIA

1. Candidosi orofaringea
2. Disfonia (50%)
3. Ritardo nella velocità della crescita (nei bambini)

## PER VIA SISTEMICA

1. Patologie infettive
2. Lesioni alla mucosa gastrica (ulcere peptiche non indotte direttamente)
3. Ritenzione idrica
4. Effetto iperglicemizzante
5. Osteoporosi (ridotto assorbimento intestinale di calcio)
6. Effetti oftalmici (cataratta nei pazienti affetti da artrite reumatoide)
7. Effetti sul SNC (euforia, insonnia)

# GLUCOCORTICOIDI

## *SOPPRESSIONE FUNZIONE CORTICOSURRENALICA*

---

La somministrazione prolungata di un derivato cortisonico comporta la soppressione della funzione corticosurrenalica.

La sospensione della terapia deve quindi avvenire in maniera graduale. Sono in genere necessari 2-3 mesi per il ripristino della funzione ipofisaria mentre la produzione di cortisolo può richiedere fino a 6-9 mesi prima di tornare alla normalità.

L'interruzione troppo rapida può comportare una recrudescenza ed una maggiore intensità dei sintomi di malattia

# TERAPIA anti-IGE

---

## OMALIZUMAB (Xolair)

E' un anticorpo monoclonale ricombinante contro IGE.

Omalizumab neutralizza le IGE libere nel plasma formando complessi IGE-anti IGE ad elevata affinità. IGE legato all'anticorpo non può legarsi ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili → prevenzione della reazione allergica

## FARMACOCINETICA

Somministrazione **sc ogni 2-4 settimane**

Biodisponibilità: 60%

**Tempo al picco** massimo: **6-7 giorni**

**Emivita: 26 giorni**

Eliminazione del complesso omalizumab-IGE: sistema reticolo-endoteliale epatico

## IMPIEGO NELL'ASMA

E' indicato negli adulti e negli adolescenti (> 12 anni) per il trattamento dell'**asma persistente moderato-grave causato da allergeni** (acari, pelo di animali) non controllato con gli steroidi per via inalatoria.

# Farmaci usati per la terapia dell'asma bronchiale

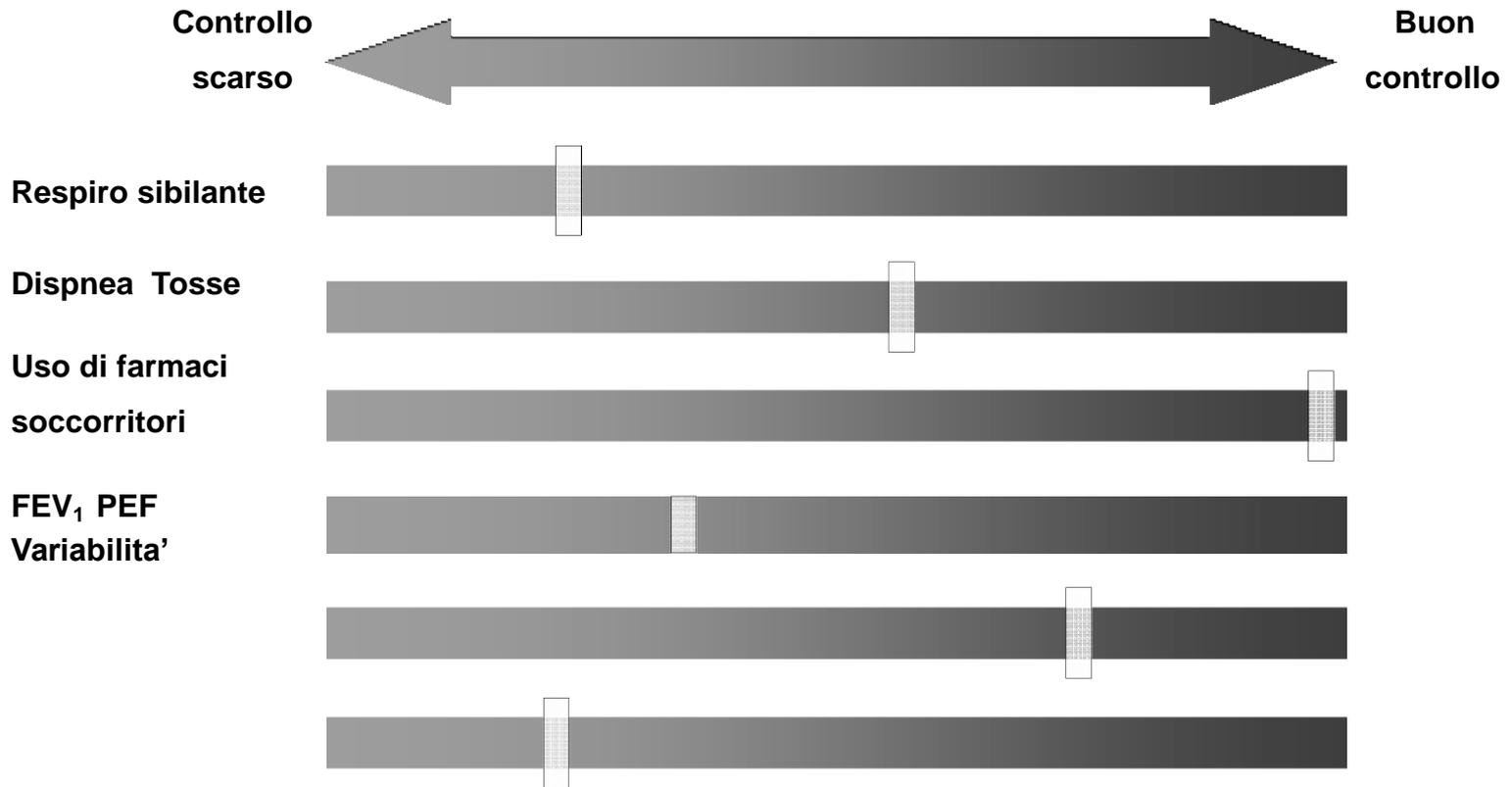
## Terapia di fondo

Glucocorticoidi inalatori  
Glucocorticoidi sistemici  
Cromoni  
 $\beta_2$  agonisti inalatori a lunga durata di azione  
 $\beta_2$  agonisti orali a lunga durata di azione  
Antagonisti dei leucotrieni  
Teofillina

## Terapia da assumere al bisogno

$\beta_2$  agonisti inalatori a breve durata di azione  
Glucocorticoidi sistemici  
Teofillina  
Anticolinergici

# L'asma non e' statica



# Patogenesi

## BPCO

Fumo di sigaretta



Inflammatione bronchiale  
Linfociti T CD8+  
Neutrofili



Irreversibile

## ASMA

Allergeni,  
sostanze sensibilizzanti



Inflammatione bronchiale  
Linfociti T CD4+  
Eosinofili



Riduzione del flusso aereo  
espiratorio

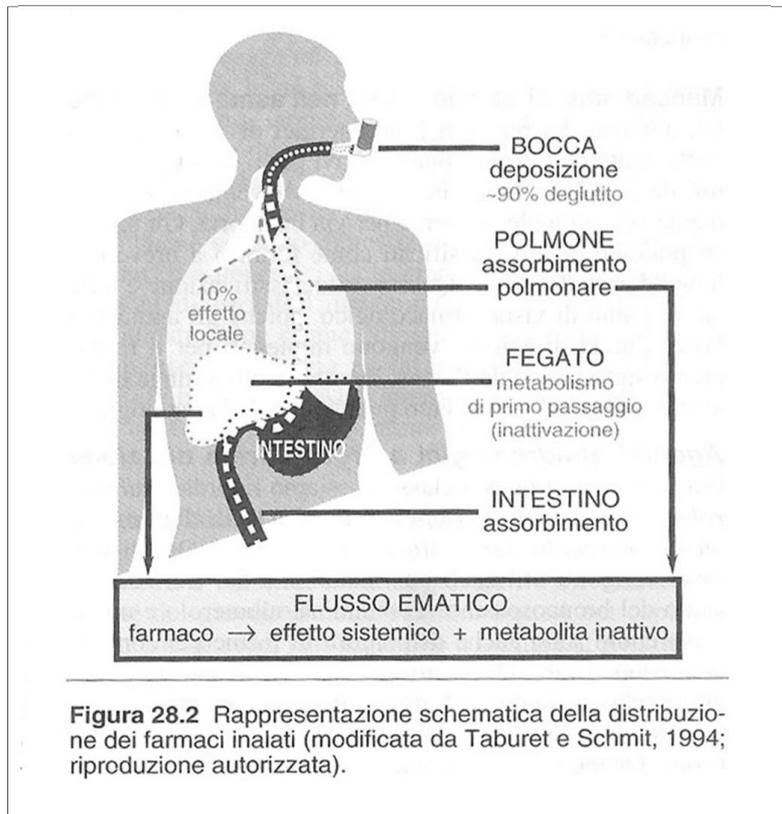
Reversibile

# **Obiettivi della terapia**

- 1) Raggiungere e mantenere il controllo dei sintomi rapidamente**
- 2) Prevenire le riacutizzazioni della malattia**
- 3) Mantenere la funzionalità respiratoria il più vicino possibile alla norma**
- 4) Mantenere normali livelli di attività incluso lo sforzo fisico**
- 5) Evitare gli effetti collaterali da farmaci**
- 6) Prevenire lo sviluppo di una bronco-ostruzione irreversibile**
- 7) Prevenire la morte per asma**
- 8) Soddisfare le aspettative del paziente e della famiglia**

# IMPORTANZA DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE

*Poiche' la fisiopatologia dell'asma sembra coinvolgere solo il tratto respiratorio, ci sono considerevoli vantaggi teorici somministrando i farmaci per via inalatoria*



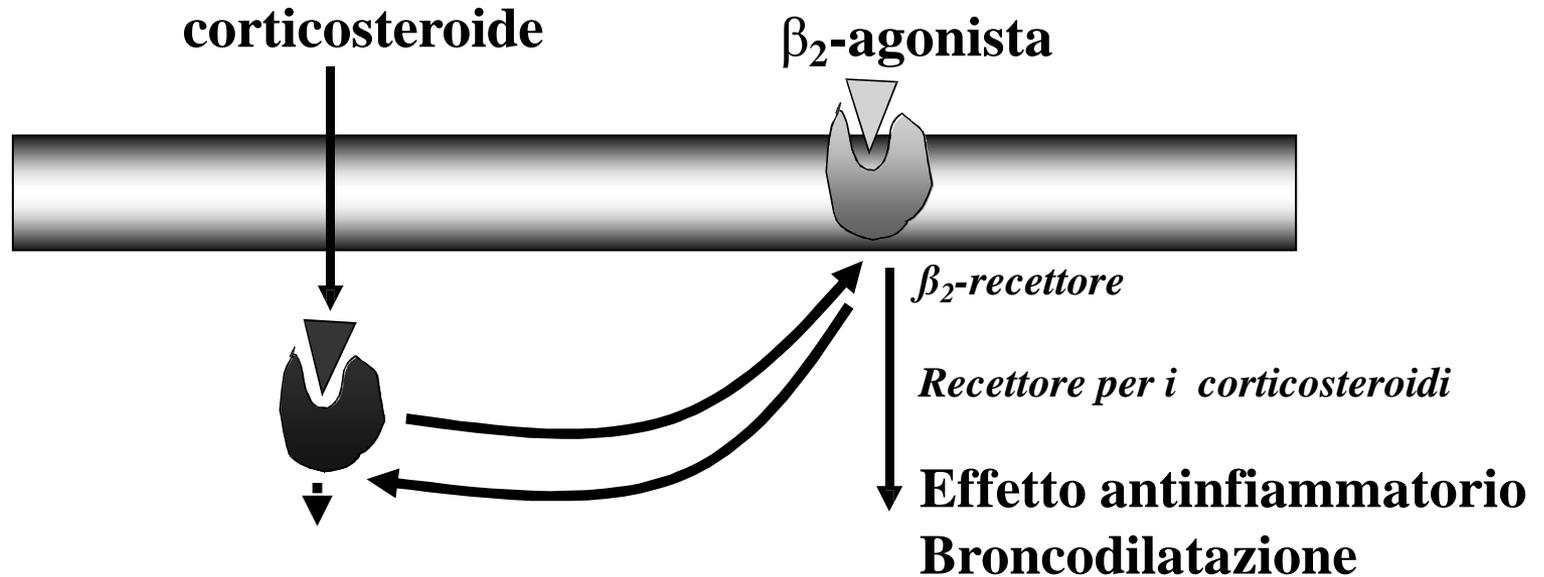
**>10  $\mu\text{m}$ : deposito prevalentemente bocca**

**>1-5  $\mu\text{m}$ : piccole vie aeree (piu' efficaci)**

**<0,5  $\mu\text{m}$ : alveoli e inalati senza depositarsi**

**E' consigliabile eseguire una inspirazione lenta e profonda e che il respiro sia trattenuto per 5- 10 sec. Quando vengono**

# Interazione sinergica tra broncodilatatore e corticosteroide



Il legame tra corticosteroide e recettore potenzia l'affinità recettoriale verso i broncodilatatori

A sua volta, il legame tra  $\beta_2$ -agonista e recettore facilita il legame tra steroide e recettore

## Alcune localizzazioni dei recettori beta adrenergici ed effetti in seguito a stimolazione e inibizione

Tessuto	Recettore	Stimolazione	Inibizione
Vasi sanguigni	$\beta$ -1, $\beta$ -2	Dilatazione	Contrazione
Cuore	$\beta$ -1	Effetto inotropo e cronotropo positivo	Eff. inotropo e cronotropo negativo
Muscolatura scheletrica	$\beta$ -1, $\beta$ -2	Tremori ↑ massa muscolare e velocità di contr. muscolare	Diminuzione tremori
Bronchi	$\beta$ -2	Dilatazione	Contrazione

# Farmaci dell'apparato respiratorio & Doping

## LISTA DELLE CLASSI DI SOSTANZE VIETATE (D.M.S. 19/04/10)

### Proibite IN e FUORI GARA

- S1 Agenti anabolizzanti
- S2 Ormoni e sostanze correlate
- S3 Beta-2 agonisti**
- S4 Antagonisti e modulatori ormonali
- S5 Diuretici e agenti mascheranti

### Proibite solo IN GARA

- S6 Stimolanti
- S7 Narcotici
- S8 Derivati della cannabis sativa e indica
- S9 Corticosteroidi**

# BETA-2-AGONISTI

## Con azione anabolizzante (S3)

Tra gli anabolizzanti sono considerati anche i **beta2-agonisti**, farmaci molto importanti per curare l'**asma** bronchiale.

Vengono usati invece ad alte dosi per l'effetto anabolizzante e di stimolo sulle fibre muscolari e il miglioramento della respirazione, e quindi dell'ossigenazione muscolare, anche nei non asmatici. D'altra parte, soprattutto se usati a dosaggi non terapeutici, presentano numerosi effetti collaterali: disturbi del ritmo cardiaco, alterazioni della pressione arteriosa, ipopotassiemia, ritenzione urinaria, tremori e insonnia.

Solo alcuni antiasmatici sono permessi per curare l'asma se assunti però in presenza di diagnosi di asma e a determinati dosaggi terapeutici.

Gli agonisti  $\beta$ -adrenergici assunti per via inalatoria sono ammessi sino a determinati dosaggi:

**Salbutamolo (Ventolin), formoterolo, terbutalina, salmeterolo**

L'assunzione per via inalatoria di salbutamolo (max 1600  $\mu\text{g}/24$  ore), formoterolo (max 54  $\mu\text{g}/24$  ore) e salmeterolo non è una pratica vietata (dietro presentazione di richiesta medica).

Il **clenbuterolo** (Monores, Clenasma) è un  $\beta_2$  agonista vietato in ogni forma

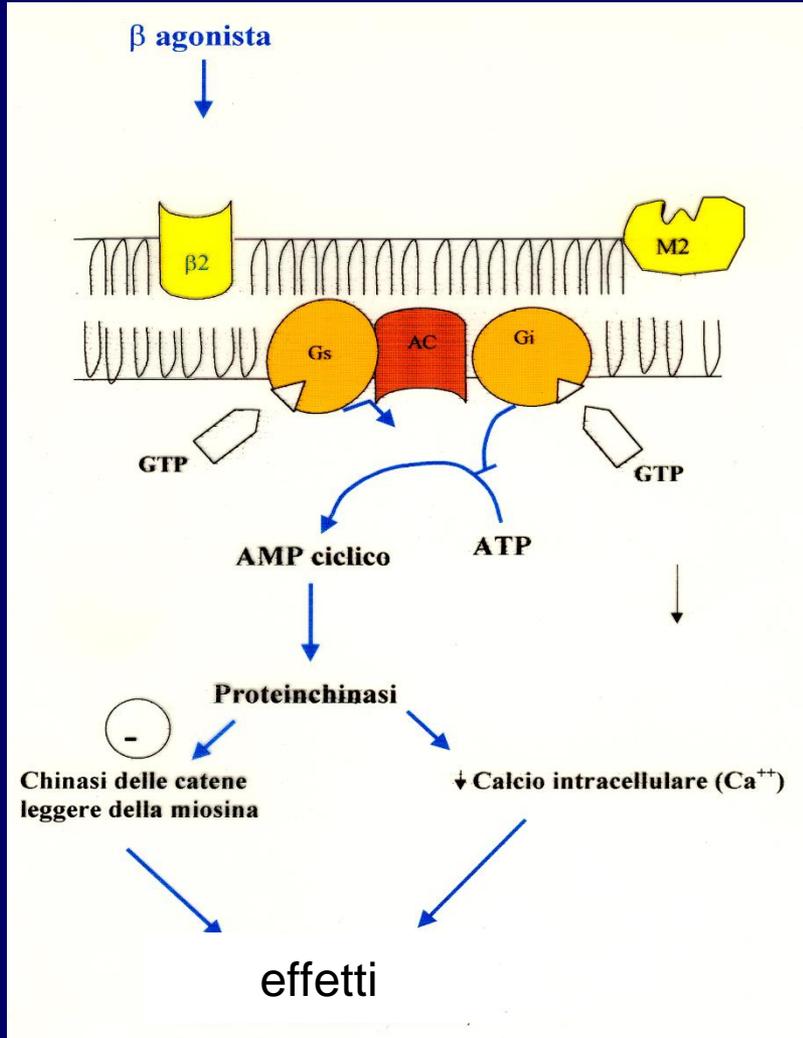
# $\beta_2$ -agonisti

Tutti proibiti: il loro uso richiede esenzione terapeutica. Salbutamolo\*, formoterolo, salmeterolo e terbutalina, per via inalatoria per l'asma/ broncocostrizione indotte da esercizio, esenzione terapeutica abbreviata



\*L'esenzione terapeutica non è valida se le urine dell'atleta contengono un diuretico in associazione con una sostanza proibita (anche livelli sotto-soglia)

# $\beta_2$ -agonists and doping



- $\beta$ -agonists can affect glucose homeostasis;
- modulation of insulin secretion, glucagon secretion;
- hepatic glucose production;
- uptake of glucose into muscle;
- ergogenic effects;
- adrenergic stimulation.

# Farmaci che aumentano la performance

- **Beta-2 agonisti**

- Impiegati in clinica per il trattamento dell'asma le Amine simpaticomimetiche hanno proprietà anaboliche e facilitanti l'apporto d'ossigeno
- Ha suscitato perplessità l'elevato numero di atleti (soprattutto di endurance) che segnalano l'uso terapeutico di beta-2-agonisti (607 atleti alle Olimpiadi di Sydney 2000)
- **Reazioni avverse: tachicardia, aritmie cardiache, cefalea, tremori, agitazione**

- i B2A hanno un'azione anabolica, stante la loro capacità di favorire la sintesi proteica, di aumentare la massa magra e ridurre la massa grassa.
- Svolgono un'azione stimolante, che si espleta nell'aumento della reattività ma anche in una conseguente diminuzione dell'appetito.

# Anabolizzanti non ormonali

## BETA-2 AGONISTI

Vietati "in-out" competizione

**USO TERAPEUTICO:** VENGONO INOLTRE UTILIZZATI PER PREVENIRE L'ASMA INDOTTA DALL'ESERCIZIO FISICO

**EFFETTO SECONDARIO (DOPING):** QUESTI FARMACI POSSIEDONO UN'EFFICACE AZIONE SULLE MASSE MUSCOLARI SENZA DETERMINARE I NUMEROSI EFFETTI COLLATERALI LEGATI ALL'USO DEGLI STEROIDI.

**Dosaggio terapeutico come anti asmatico:** 20-80  
microgrammi al giorno

**Dosaggi nel doping:** 100-140 microgrammi al giorno

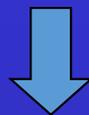
# DOPING da BETA-2 AGONISTI

Vietati "in-out" competizione

**Il clenbuterolo** produce uno specifico anabolismo proteico sia nel muscolo normale che in quello in fase catabolica



Crescita della massa e aumento della forza muscolare



**EFFETTI COLLATERALI** dovuti agli alti dosaggi: tremore (molto marcato) ed effetti cardiovascolari quali tachicardia, palpitazioni, aritmie, ipertensione. Sono state inoltre osservate ansia, vertigini, cefalea, insonnia e spasmi muscolari.

# Beta 2 agonisti: effetti collaterali

- Osteoporosi
- Scompenso cardiaco, infarto, aritmie
- Ipoglicemia
  - Convulsioni
  - Coma
  - morte
- Disturbi del comportamento

# S.3 BETA-2 AGONISTI

Sono anabolizzanti non ormonali:  
antiasmatici o broncodilatatori

## Beta 2 agonisti Azione stimolante e anabolizzante

### EFFETTI

- Broncodilatazione
- Aumento dell'efficacia contrattile del miocardio
- Azione lipolitica (aumento degli acidi grassi liberi)
- Ipertrofia delle fibre muscolari tipo II

Azione cardiostimolante

Broncodilatazione

Azione lipolitica

Ipertrofia fibre muscolari tipo II

Agitazione  
Irritabilità  
Insonnia

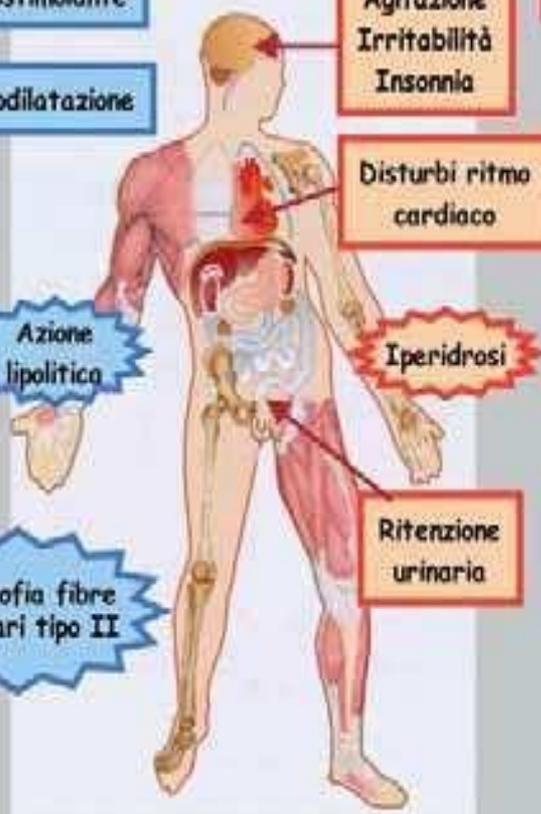
Disturbi ritmo cardiaco

Iperidrosi

Ritenzione urinaria

### EFFETTI INDESIDERATI

- Tremori, agitazione, irritabilità e insonnia
- Iperidrosi
- Scialorrea
- Ritenzione urinaria
- Anoressia
- Ipotassiemia
- Alterazioni della pressione arteriosa
- Tachicardia e disturbi del ritmo
- Dispnea



# BETA-2-AGONISTI

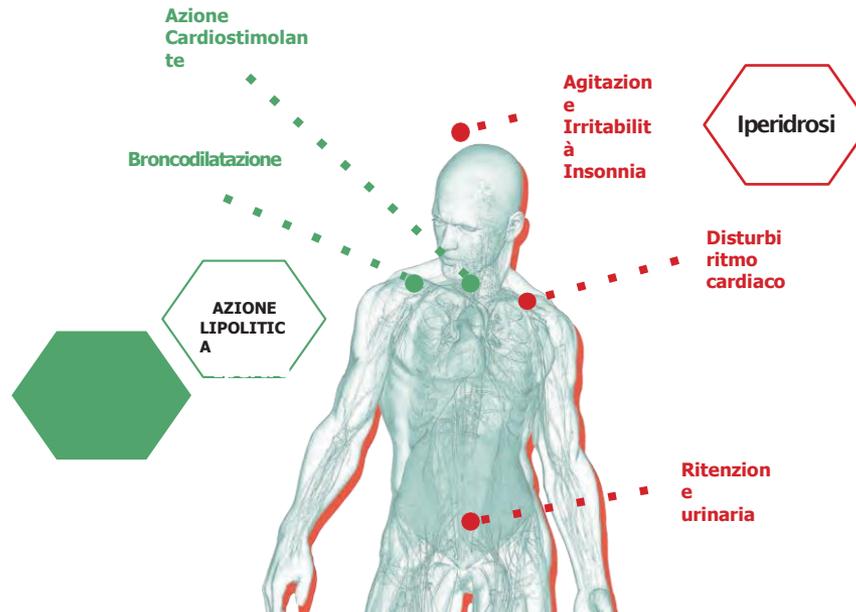
Con azione anabolizzante

## EFFETTI

- Broncodilatazione
- Aumento dell'efficacia contrattile del miocardio
- Azione lipolitica (aumento degli acidi grassi liberi)
- Ipertrofia delle fibre muscolari tipo II

## EFFETTI INDESIDERATI

- Tremori, agitazione, irritabilità e insonnia
- Iperidrosi
- Scialorrea
- Ritenzione urinaria
- Anoressia
- Ipopotassiemia
- Alterazioni della pressione arteriosa
- Tachicardia e disturbi del ritmo
- Dispnea



## x S3. BETA 2 AGONISTI

- ➔ Aumentano massa muscolare, forza fisica e capacità respiratorie MA ...
- ... Rischio di gravi aritmie cardiache, nausea, insonnia, mal di testa!





I motivi per cui i farmaci beta-agonisti sono considerati doping sono molteplici e tutti legati all'effetto che ricorda la stimolazione del sistema nervoso vegetativo simpatico:

- 1- aumento delle prestazioni cardiache
- 2- aumento del calibro bronchiale
- 3- aumento della vascolarizzazione del tessuto muscolare
- 4- effetti metabolici che favoriscono la produzione di substrati energetici muscolari
- 5- aumento della forza di contrazione muscolare

# Un beta-2 agonista particolare

- **Clenbuterolo**

- Lunga durata d'azione. Rispetto agli altri  $\beta_2$  agonisti presenta una maggiore attività anabolizzante (forse per la diversa cinetica). L'effetto diminuisce dopo 8-10 gg per la down-regulation dei recettori  $\beta_2$ . Pertanto viene assunto con uno schema di tipo ciclico. Nei periodi di wash-out possono presentarsi sintomi di astinenza per la diminuzione degli effetti stimolanti il SNC. Le dosi come doping sono generalmente 4-5 volte superiori a quelle terapeutiche (20-40 mcg/die). Le reazioni avverse sono quelle tipiche dei  $\beta_2$  agonisti

## S9 CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi naturali o di sintesi in laboratorio sono prevalentemente usati come farmaci anti-infiammatori e analgesici.

**Effetti:** effetto euforizzante, azione anti-infiammatoria, capacità di resistere a stimoli nocivi.

**Effetti avversi:** aumento della pressione cardiaca, iperglicemia, ulcera gastrica, alterazione degli elettroliti della membrana cellulare.

# S9 Glucocorticoidi

I glucocorticoidi fanno parte dei corticosteroidi, una classe di ormoni steroidei prodotti dalla corteccia surrenale. Come tutti i corticosteroidi, derivano da una matrice comune: il **colesterolo**. I glucocorticoidi hanno un effetto analgesico e antinfiammatorio e vengono perciò impiegati abusivamente anche a scopi di doping. I glucocorticoidi sono ormoni steroidei endogeni o prodotti sinteticamente, che influenzano il metabolismo e posseggono anche un effetto analgesico e antinfiammatorio.

# CORTICOSTEROIDI

L'impiego dei corticosteroidi è vietato, ad eccezione dell'utilizzo come **applicazioni locali** (per via auricolare, oftalmologica o dermatologica), **inalazioni** (asma, rinite allergica), o per **iniezioni locali** o **intramuscolari**. Ogni medico federale che desideri somministrare i corticosteroidi ad un atleta, per via intra-articolare o come applicazioni locali, dovrà informarne per iscritto la Commissione medica del C.I.O.

↑ Gluconeogenesi

↑ Decomposizione delle  
proteine (proteolisi)

↑ Decomposizione dei grassi  
(lipolisi)

↓ Infiammazioni

↓ Percezione del dolore

# Glucocorticosteroidi

Proibiti per via orale, rettale, im. o ev. per le altre vie è richiesta certificazione medica

## EFFETTI

- Potente azione anti-infiammatoria
- Effetto euforizzante
- Aumentata capacità di resistere a stimoli nocivi

Azione anti-infiammatoria

Aumentata Resistenza a stimoli nocivi

Euforia

Alterazioni idroelettrolitiche

Iperensione

Osteoporosi

Ulcera gastroduodenale

Aumentata suscettibilità alle infezioni

Iperglicemia

## EFFETTI INDESIDERATI

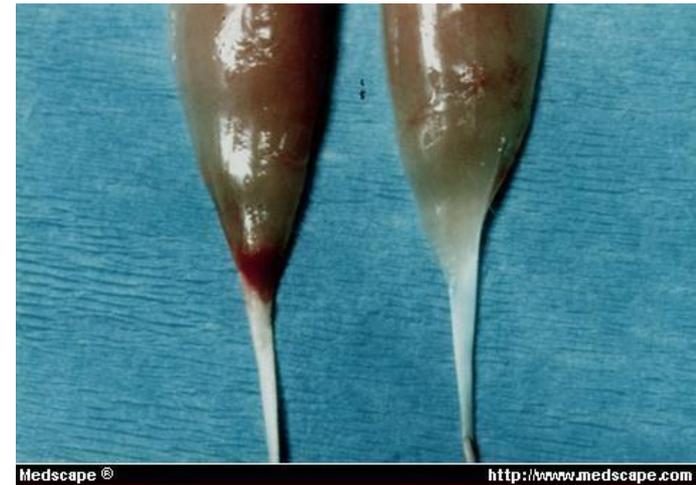
- Alterazione del bilancio elettrolitico
- Iperensione
- Iperglicemia
- Iperlipidemia
- Iperuricemia
- Aumento della suscettibilità alle infezioni
- Ulcera peptica
- Osteoporosi
- Insonnia
- Cataratta

## ✘ S9. GLUCOCORTICOSTEROIDI (ad es. cortisolo, corticosterone regolano metabolismo degli zuccheri)

➔ Effetto antinfiammatorio riduzione della fatica, del dolore

➔ MA ...

... Rischio di indebolimento del sistema immunitario, fragilità muscolo-tendinea, disturbi cardiovascolari, ulcere ecc.



# Via di somministrazione

I glucocorticoidi sono impiegati in diversi modi. La somministrazione di glucocorticoidi mediante **puntura in un'articolazione** viene definita iniezione **intraarticolare**. Periarticolare è definita una puntura nella zona che circonda un'articolazione, **peritendinea** se effettuata nella zona intorno a un tendine. **Peridurale** è la somministrazione nello spazio peridurale. Lo spazio peridurale è uno spazio compreso tra il periostio e la dura madre, nella regione della dura madre spinale e della pia madre spinale o del canale spinale.

Nell'impiego topico il farmaco viene applicato sulla pelle (creme, cerotti). E infine c'è ancora l'inalazione: è così che viene definita l'inspirazione sotto forma di aerosol (miscela di particelle in sospensione e aria).

**Secondo la Lista del doping attuale, tutti i glucocorticoidi sono proibiti per uso orale, endovenoso, intramuscolare o rettale in competizione. Sono consentite altre vie di somministrazione, come l'inalazione.**

## ASMA INTRINSECO

---

- Quadri asmatici a patogenesi ignota



## ASMA DA ESERCIZIO FISICO

---

- E' attribuita alla perdita di vapore acqueo con l'espiazione di grandi volumi d'aria e quindi ad un aumento dell'osmolarità nelle vie aeree con conseguente rilascio di mediatori dai mastociti

## ASMA DA ASPIRINA

---

- E' attribuita all'inibizione della COX con diminuita sintesi di prostaglandine ed aumentata sintesi di leucotrieni provenienti dall'attivazione della lipoossigenasi. I leucotrieni prodotti sono in grado di stimolare i recettori bronchiali (CysLTR), causando broncocostrizione.

## ASMA ALLERGICO

---

- Allergeni inalatori e alimentari in soggetti atopici possono determinare l'attacco asmatico

## ASMA PROFESSIONALE

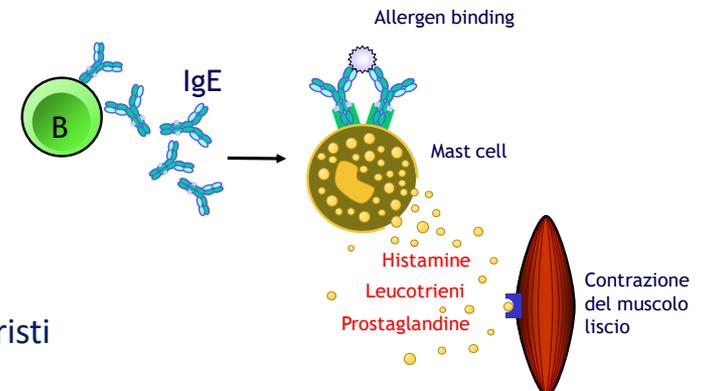
---

### Composto

Diisocianati  
Acarì delle derrate  
Formaldeide, gluteraldeide  
Polveri di legno  
Metalli (cromo, nichel)  
Anidridi  
Penicilline  
Persolfati, coloranti  
Derivati epidermici di animali

### Categoria a rischio

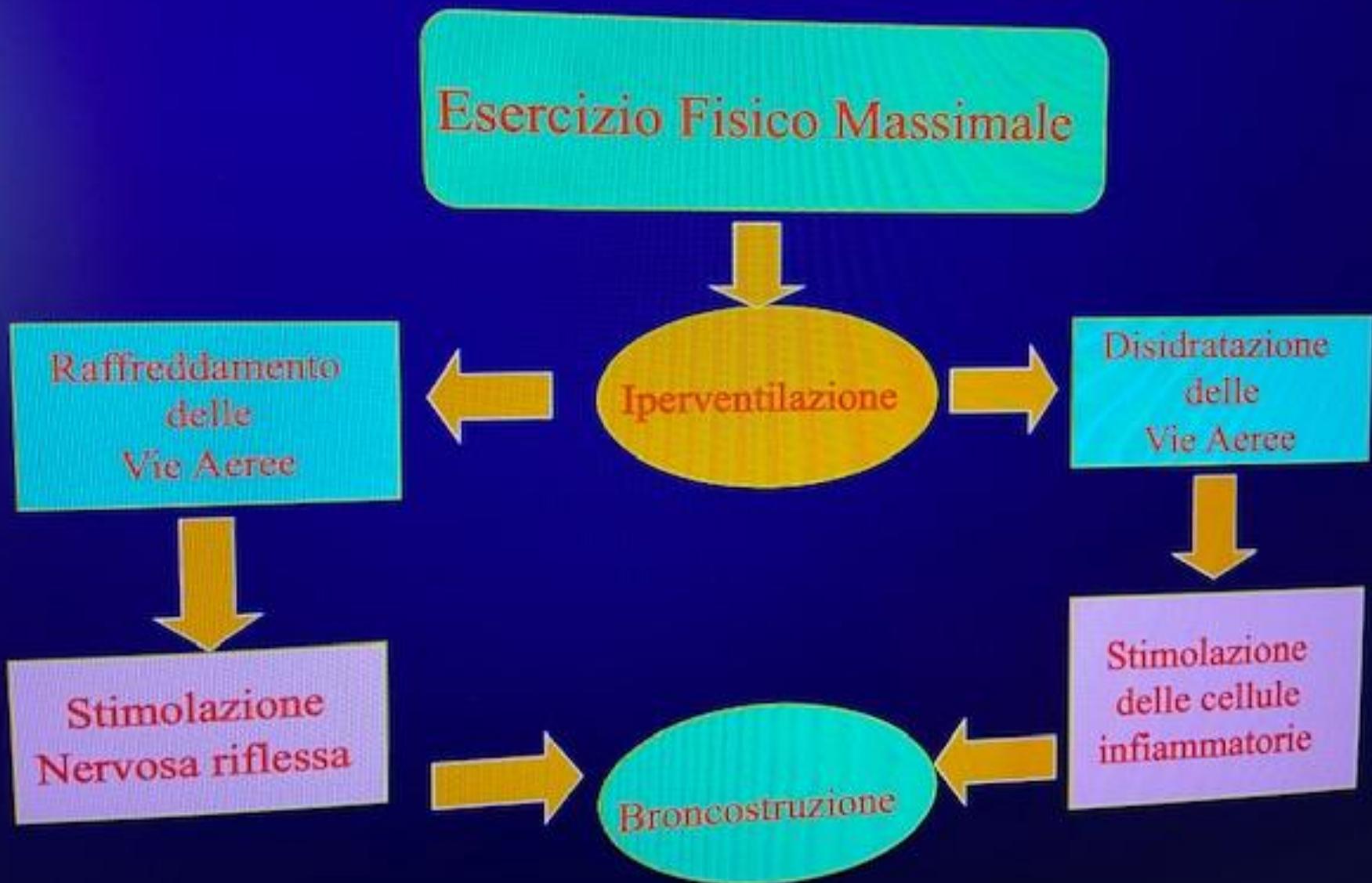
Verniciatori, conciatori, chimici  
Fornai, pasticceri  
Infermieri, chimici  
Falegnami  
Saldatori, galvanisti  
Plasticisti  
Industria farmaceutica  
Parrucchieri, estetisti  
Veterinari, allevatori, stabularisti



## ASMA INDOTTO DALL'ESERCIZIO FISICO

- Ostruzione bronchiale transitoria che si verifica, in genere, entro 15' dopo un esercizio fisico con impegno massimale, caratterizzata spesso da tosse accompagnata da difficoltà respiratoria e/o respiro sibilante.
- Molte volte l'ostruzione può essere rilevata solo con prove di funzionalità respiratoria.
- Qualche volta i sintomi (soprattutto tosse e difficoltà respiratoria) compaiono dopo 8-12 ore dall'esercizio.
- L'asma indotto dall'esercizio può verificarsi nel 80% dei bambini con asma, nel 40% dei bambini allergici, ma anche nel 20% degli atleti e nel 10% dei soggetti sani

# Meccanismo dell'Asma da sforzo



## PREVENZIONE FARMACOLOGICA DELL'ASMA DA SFORZO

### PREVENZIONE FARMACOLOGICA DELL'ASMA DA SFORZO

- Farmaci Inalatori efficaci se somministrati  
15-30' prima dell'esercizio
  - Cromoni: Cromoglicato di sodio, Nedocromile di sodio
  - Broncodilatatori ad effetto rapido
  - Corticosteroidi inalatori associati a broncodilatatori
- Farmaci Inalatori efficaci anche se somministrati  
8 ore prima dell'esercizio  
Broncodilatatori a lunga durata :Salmeterolo, Formoterolo
- Farmaci non inalatori efficaci solo se assunti per  
almeno 48 ore prima dell'esercizio

## **REQUISITI DELL'ATTIVITA' SPORTIVA IDEALE PER IL BAMBINO CON ASMA**

- Impegno Respiratorio non massimale con ventilazione profonda continua e regolare
- Utilizzo armonico e simmetrico della muscolatura respiratoria
- Condizioni climatico ambientali favorevoli per temperatura, umidità, ventilazione, inquinamento e pollinazione

# Le Attività fisiche nel bambino con asma

## Attività a basso rischio di asma

- Sports ad impegno misto aerobico anaerobico alternato:  
Giochi di squadra: Calcio, Basket, Pallavolo, Pallamano. Tennis
- Sports ad impegno aerobico (Sport di resistenza): Nuoto, Sci di fondo, Canottaggio, Canoa, Pattinaggio, Ciclismo.
- Sports di abilità: Tiro con arco, Tennis Tavolo
  - Arti marziali

## Attività a medio rischio di asma

- Sport ad impegno continuo aerobico-anaerobico( di velocità e resistenza): Atletica leggera (mezzofondo: 800-1500m, 400mh) Nuoto (100-200-400m), Canottaggio (500-1000)

## Attività ad alto rischio di asma

- Sport ad impegno anaerobico alattacido e lattacido( sports di velocità e potenza): Atletica (100 ,200 e 400m, 110h), Ciclismo (velocità), Nuoto (50-100m). Sci (discesa e slalom).