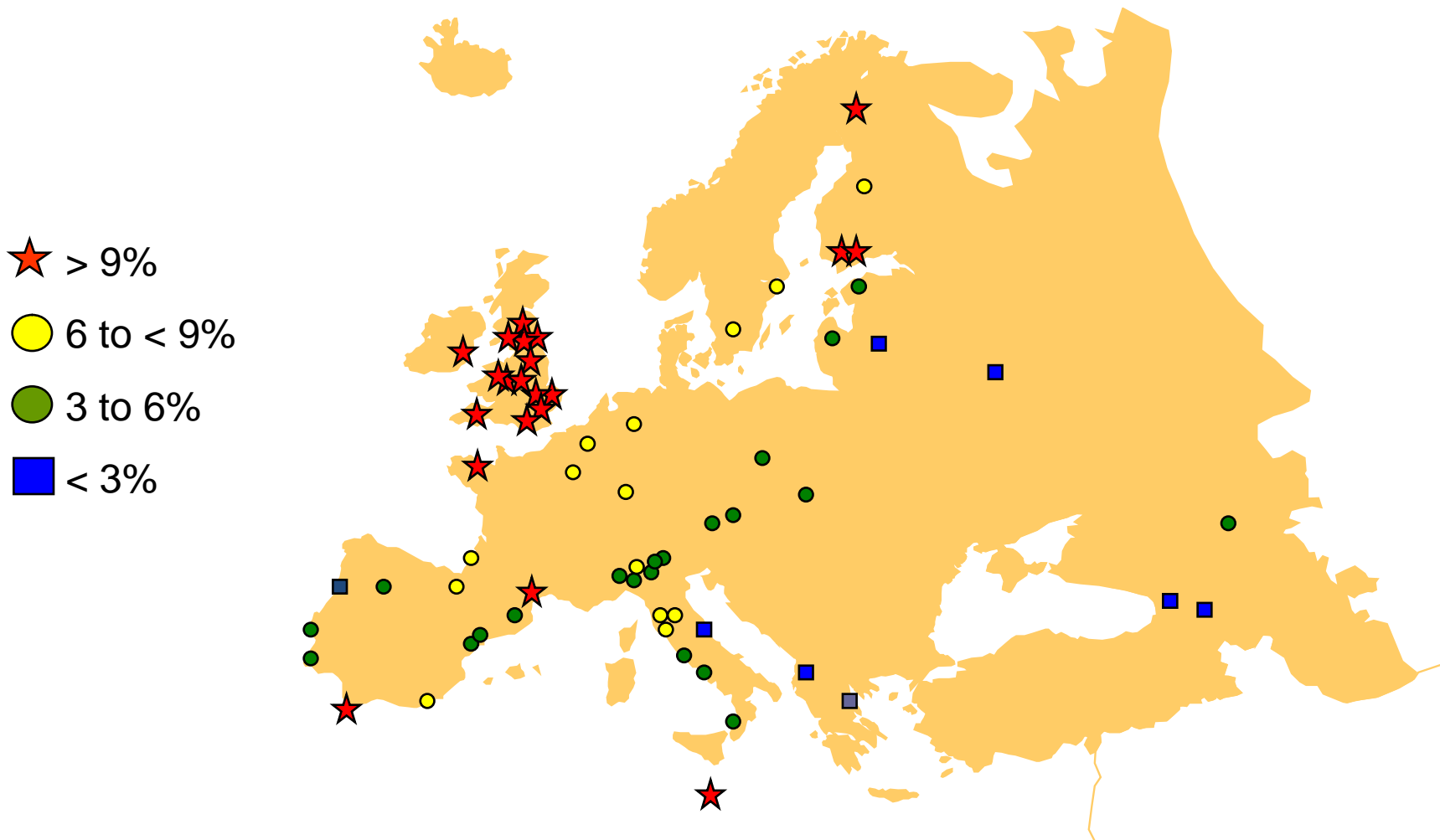


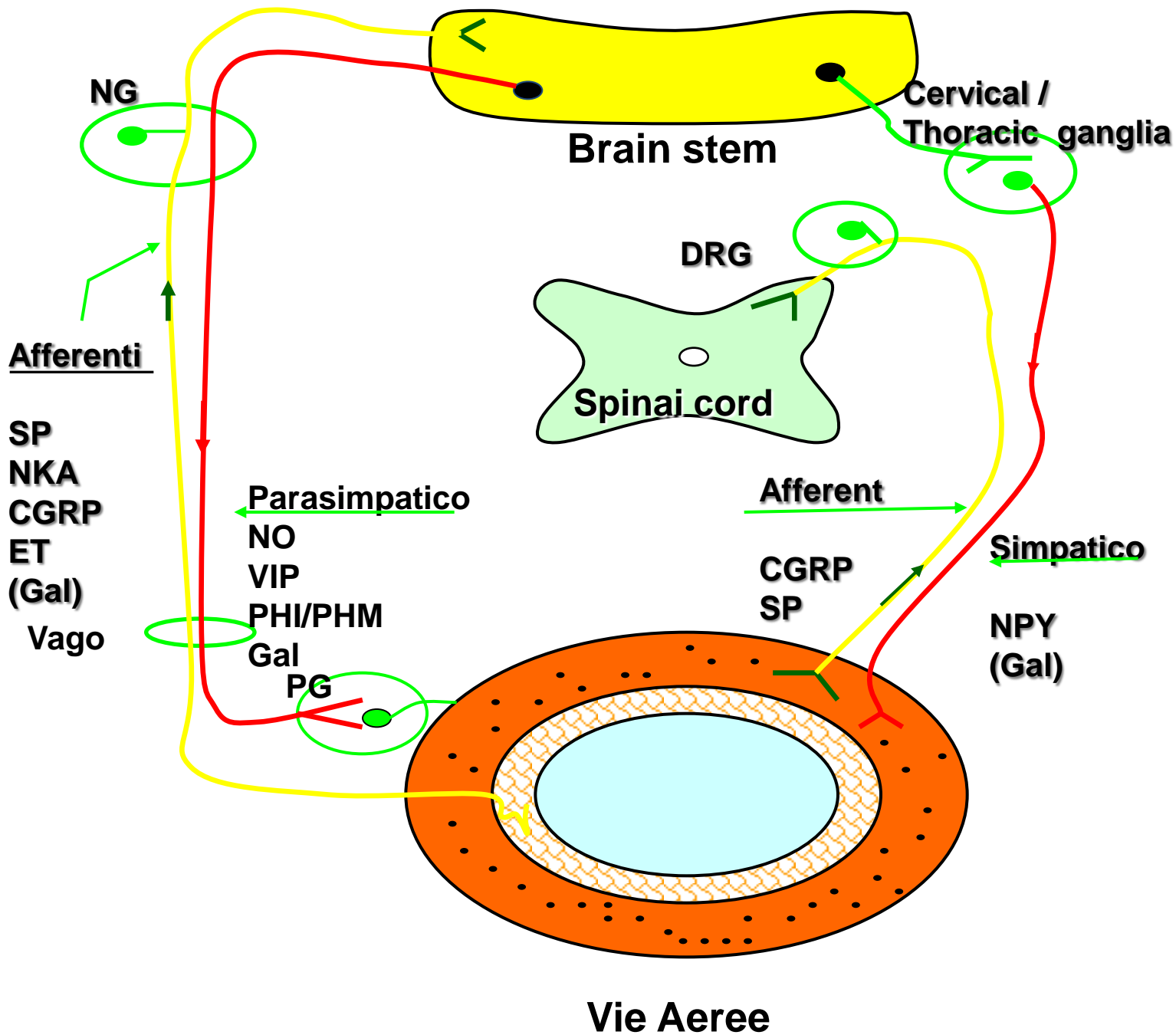
ASMA

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

Distribuzione geografica della prevalenza dell'asma in atto (ECRHS: popolazione pediatrica)





Controllo del tono broncomotore

Simpatico: Adrenergico

Parasimpatico: Colinergico

NANC

Cannabinoidi

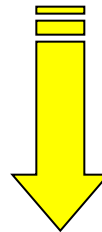
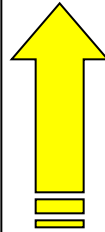
Endoteline

Metaboliti Ac Arachidonico

MECCANISMI DI REGOLAZIONE DEL TONO BRONCOMOTORE

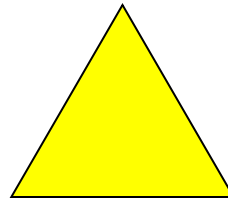
MECCANISMI ECCITATORI

colinergico
 α -adrenergico
non colinergico eccitatorio (SP)
neurokinine, CGRP
endoteline

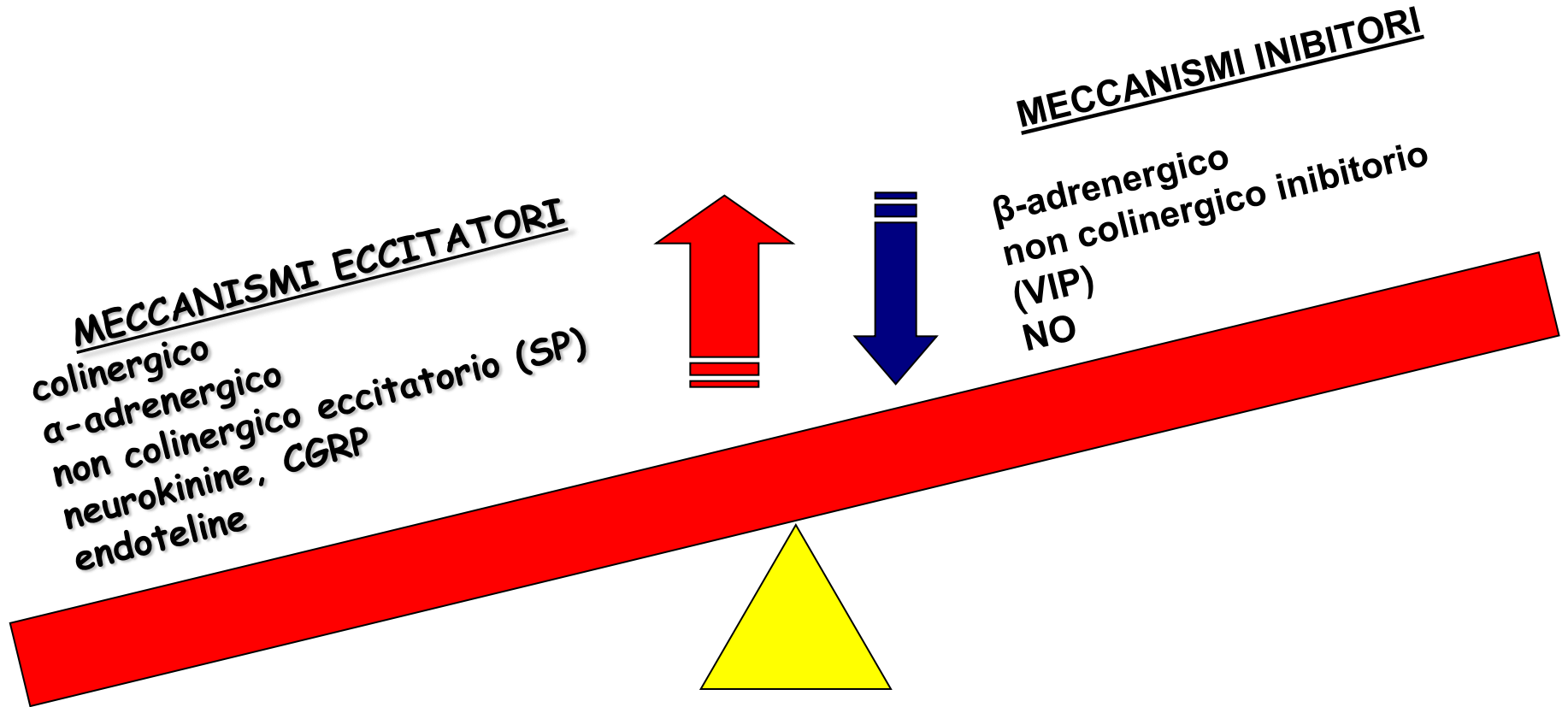


MECCANISMI INIBITORI

β -adrenergico
non colinergico inibitorio (VIP)
NO

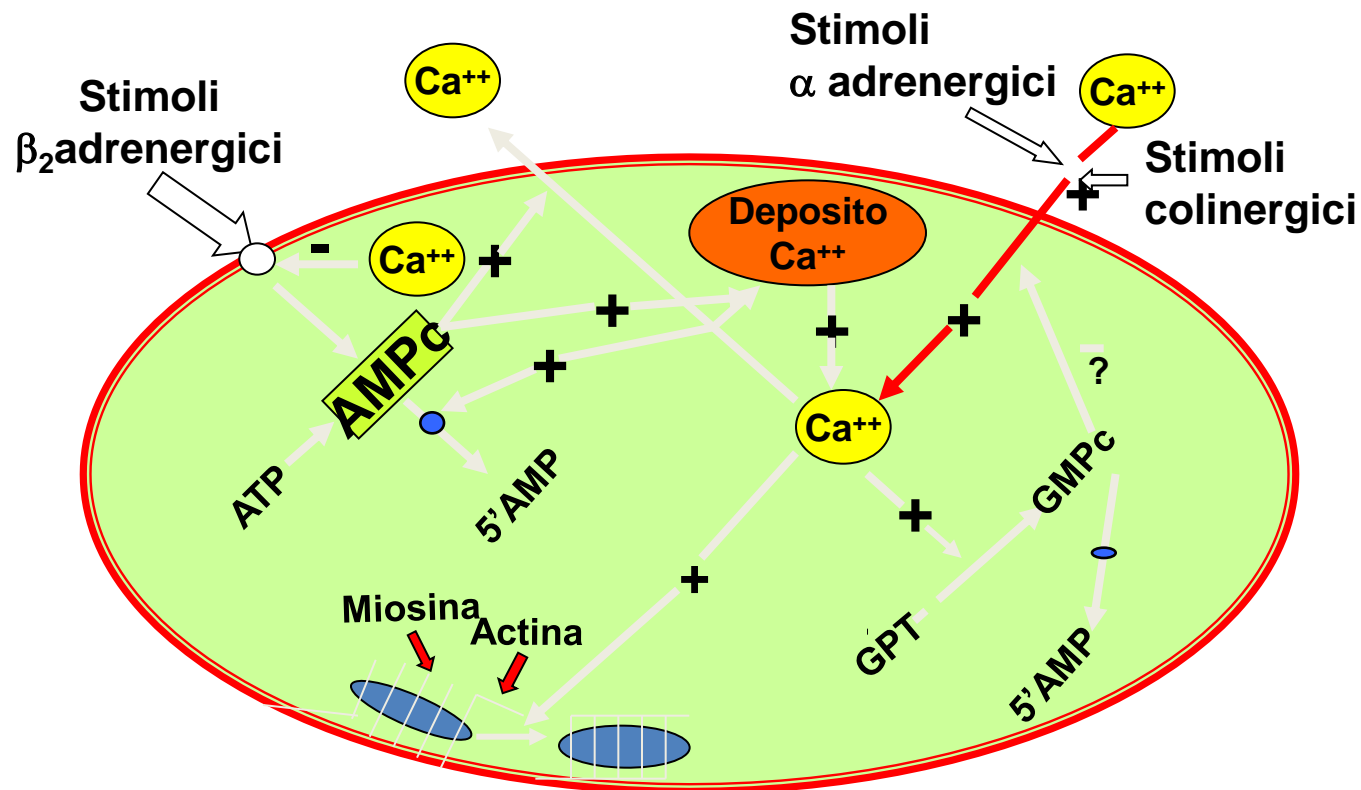


IPERRESPONSIVITA' BRONCHIALE

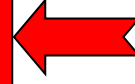
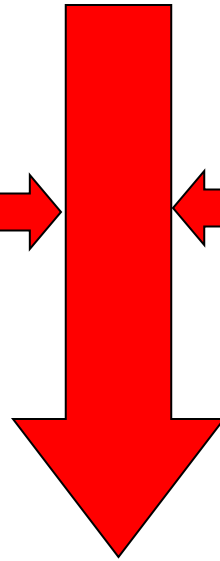
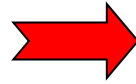


Iperreattività bronchiale

- ✓ prevalenza di alcune isoforme della miosina
- ✓ alterazione dei canali ionici della membrana cellulare
- ✓ meccanismi nervosi
- ✓ meccanismi infiammatori



**Iperresponsività
bronchiale**



Infiammazione

ASMA

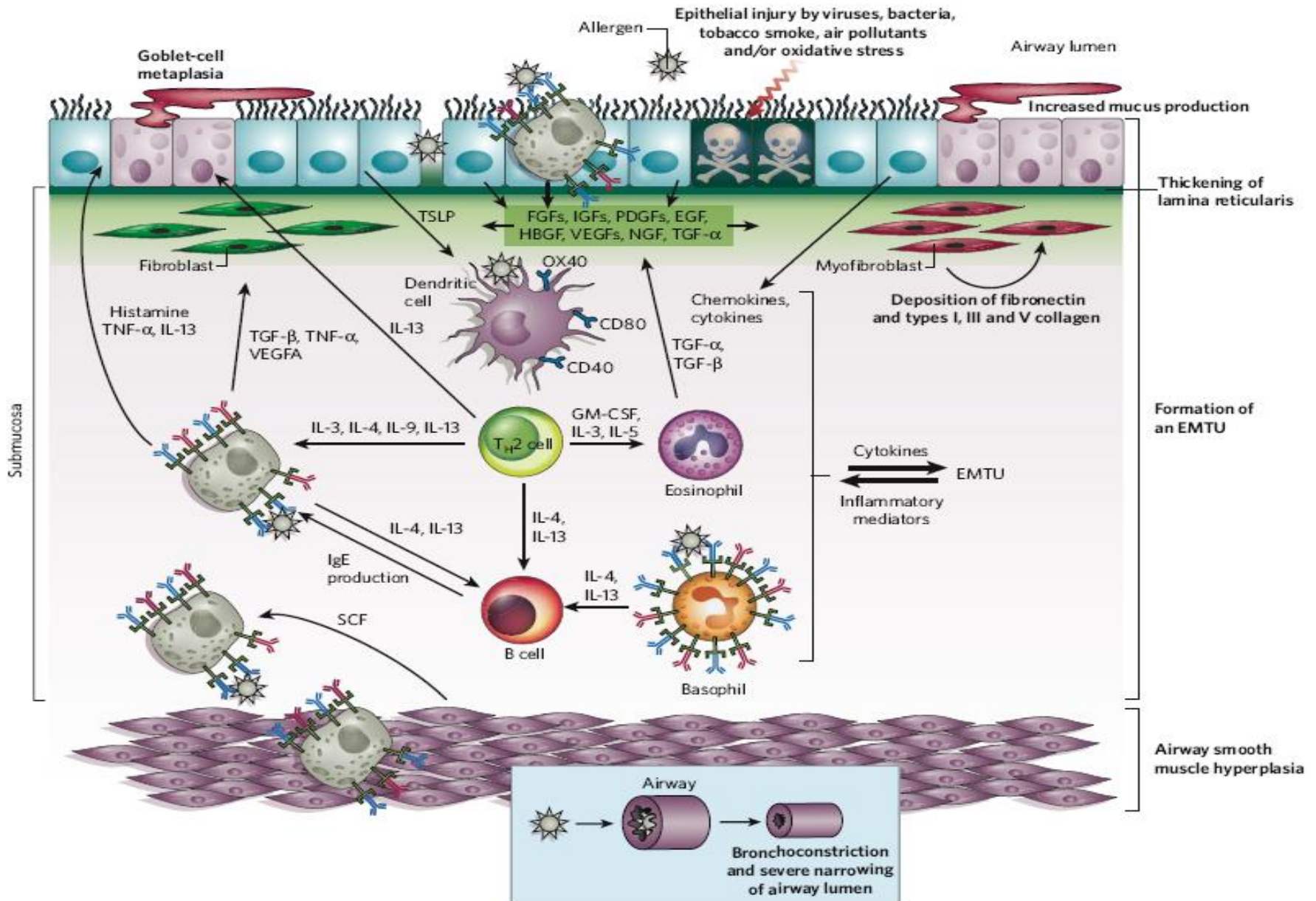


INFIAMMAZIONE

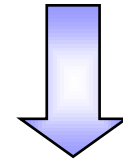
La flogosi cronica è caratterizzata dalla presenza di linfociti, mastociti e eosinofili, ed è sempre presente anche durante i periodi di remissione sintomatologica.

Cellula	Mediatori	Effetti
Eosinofilo	PBM, ECP, EDNT, LTC ₄ , IL-1, IL-6, GM-CSF, anione superossido	Sfaldamento epitelio, broncocostrizione, infiammazione
Linfocita T	Varie citochine	Stimolazione dell'infiammazione
Basofilo	Istamina, LTC ₄ , IL-4	Broncocostrizione, proliferazione mastcellule
Mastociti	Vasoattivi (istamina), chemiotattici (triptasi), Citochine (Il-4, Il-13).	Contrazione muscolatura liscia Danno tissutale
Macrofago	TNF-a, superossido, proteasi, LTB ₄ , PGD ₂	Danno tissutale, chemiotassi, broncocostrizione, secrezione mucosa
Epiteliale	Bradichinina	Stimolazione dell'infiammazione

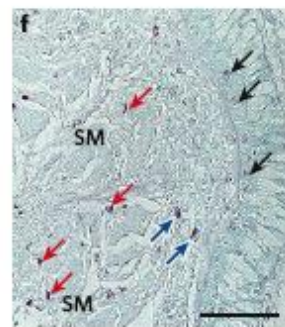
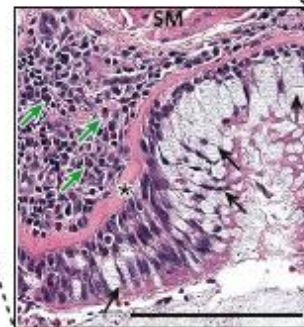
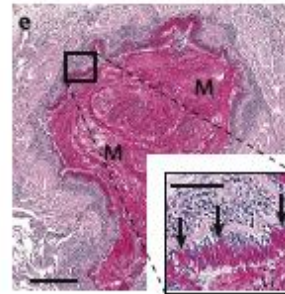
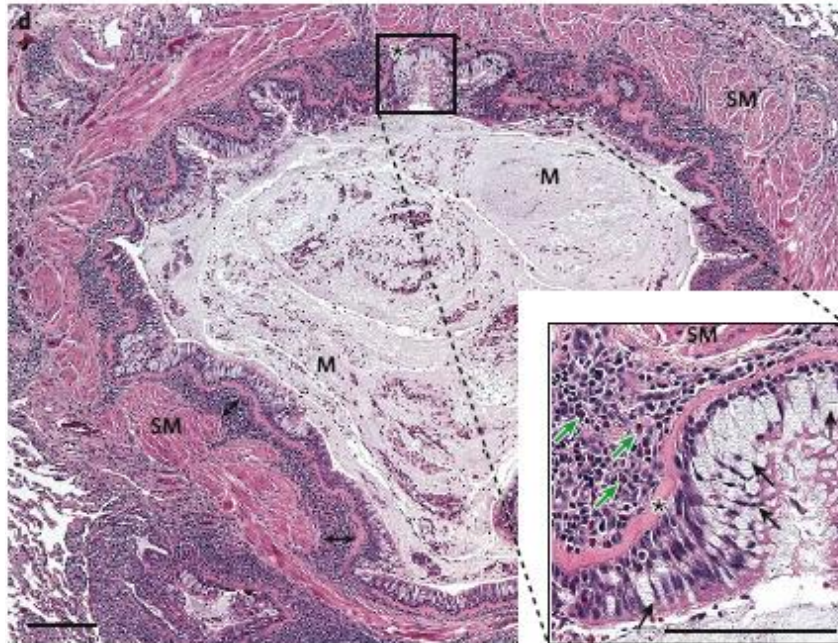
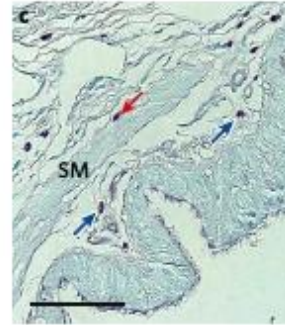
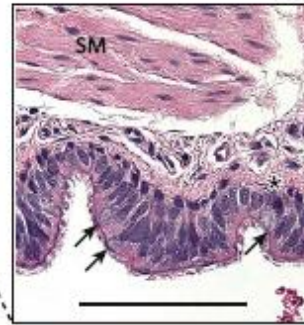
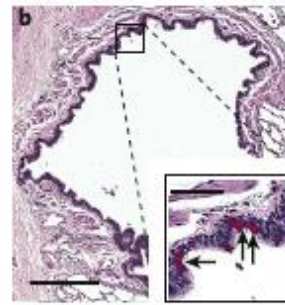
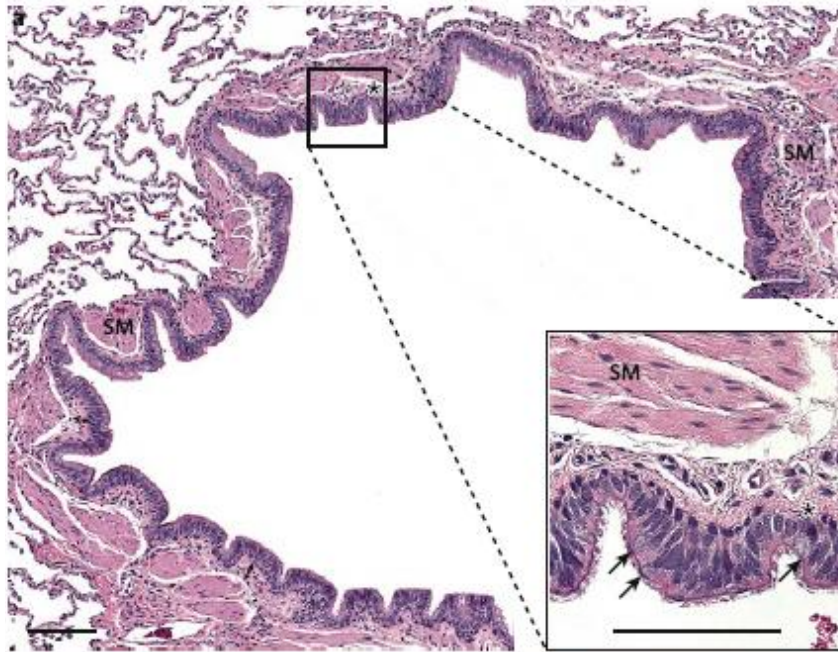
Infiammazione allergica cronica



Inflammation allergica cronica e rimodellamento tissutale



**Sezioni di tessuto polmonare
di soggetti non asmatici
(pannello superiore)
e
pazienti con asma severa
(pannello inferiore)**

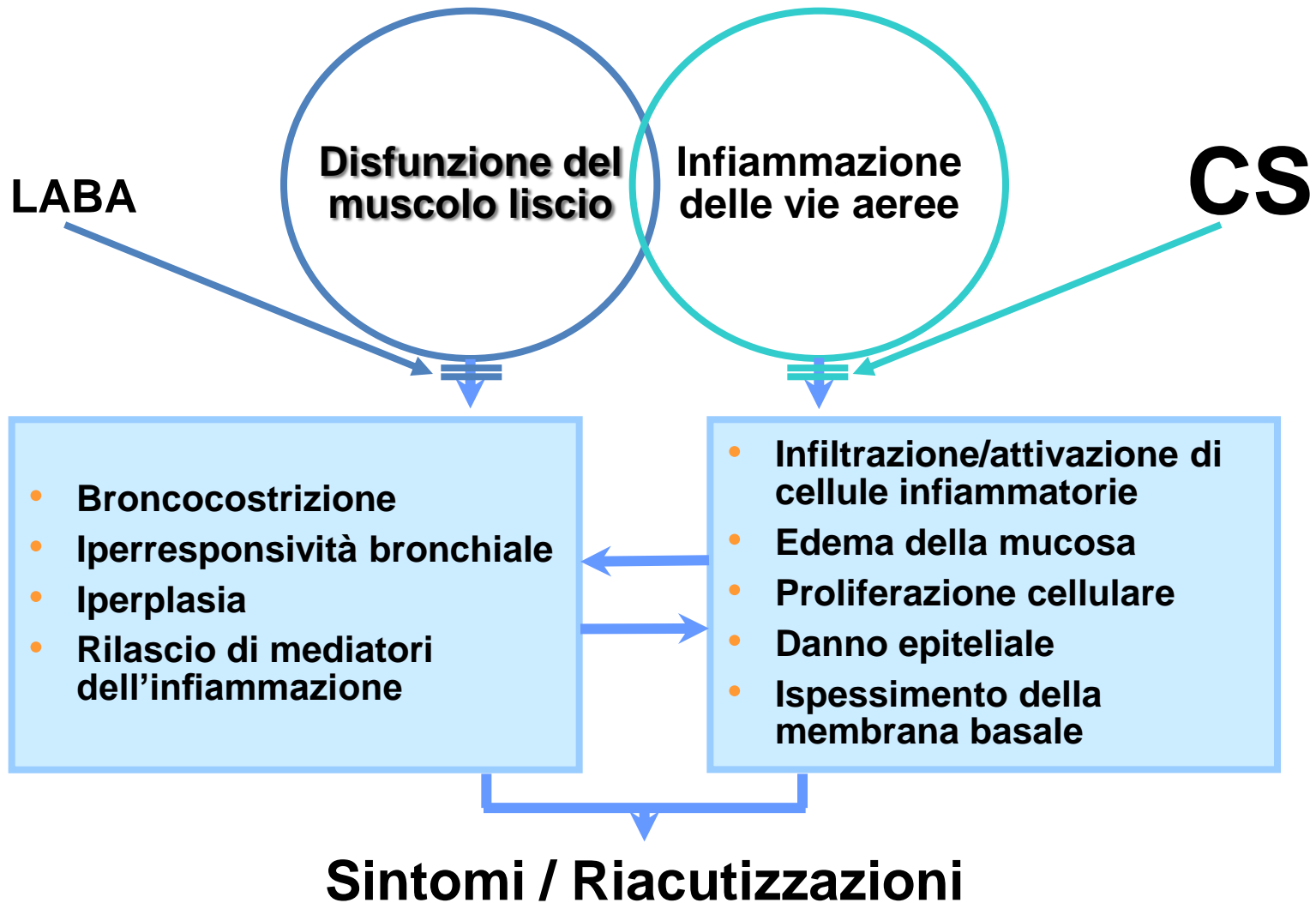


Classificazione della gravità

Caratteristiche cliniche in assenza di terapia			
	Sintomi	Sintomi notturni	FEV ₁
STEP 4 Grave Persistente	Continui Attività fisica limitata	Frequenti	FEV1 < 60%
STEP 3 Moderato Persistente	Quotidiani Attacchi che limitano L'attività	> 1 volta Alla settimana	FEV1 60 – 80%
STEP 2 Lieve Persistente	> 1 volta/settimana ma < 1 volta / giorno	> 2 volte al mese	FEV1 < 80%
STEP 1 Intermittente	< 1 volta/settimana	< 2 volte al mese	FEV1 < 80%

La presenza di una caratteristica di un livello di gravità specifico è sufficiente per la classificazione del paziente in quella categoria.

Fisiopatologia dell'asma e ruolo dei CS nella terapia farmacologica



Terapia farmacologica

TRATTAMENTO ACUTO

Broncodilatatori:

- *β_2 -stimolanti*
- *teofillinici*
- *antimuscarinici*

TRATTAMENTO CRONICO

(di fondo)

Antinfiammatori:

- ***Glucocorticoidi***
- *Cromoni*
- *Chetotifene*
- *Antileucotrieni*

Broncodilatatori

β_2 -stimolanti long-acting
Teofillina a lento rilascio

APPROCCIO PROGRESSIVO ALLA TERAPIA DELL'ASMA

	STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
Opzione principale	β_2-agonisti a breve azione al bisogno	CSI a bassa dose	CSI a bassa dose + LABA	CSI a alta dose + LABA
<i>Altre opzioni (in ordine decrescent e di efficacia)</i>		Anti-leucotrieni Cromoni	CSI a bassa dose + anti-leucotrieni CSI a dose medio-alta	<i>aggiungere 1 o più:</i> Anti-leucotrieni Teofilline-LR CS orali
		<i>β_2-agonisti a rapida azione al bisogno</i>		
	Programma personalizzato di educazione			
	Controllo ambientale, Immunoterapia specifica, Trattamento delle comorbidità			

Glucocorticoidi per via inalatoria

Attualmente, i glucocorticoidi per via inalatoria sono i farmaci di fondo più efficaci e sono raccomandati per l'asma persistente ad ogni livello di gravità

Il trattamento a lungo termine con glucocorticoidi per via inalatoria riduce considerevolmente la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni

CORTICOSTEROIDI INALATORI

	•Emivita (ore)	•Volume di distribuzione (L/Kg)	•Clearance (L/min)
•Triamcinolone acetone	1.5	2.1	1.2
•Beclometasone dipropionato	0.5	*	*
•Flunisolide	1.6	1.8	2
•Budesonide	2.8	4.3	1.4
•Fluticasone dipropionato	3.1	3.7	0.87

* Non sono disponibili studi a riguardo

Glucocorticoidi per via inalatoria

Il dosaggio e la durata del trattamento non possono essere standardizzati, ma vanno adeguati alla gravità della forma ed al tipo di steroide utilizzato

La dose iniziale va mantenuta fino ad ottenere un controllo dei sintomi clinici per almeno 2-3 settimane, poi si può diminuire il dosaggio sino a raggiungere una dose di mantenimento o addirittura la sospensione

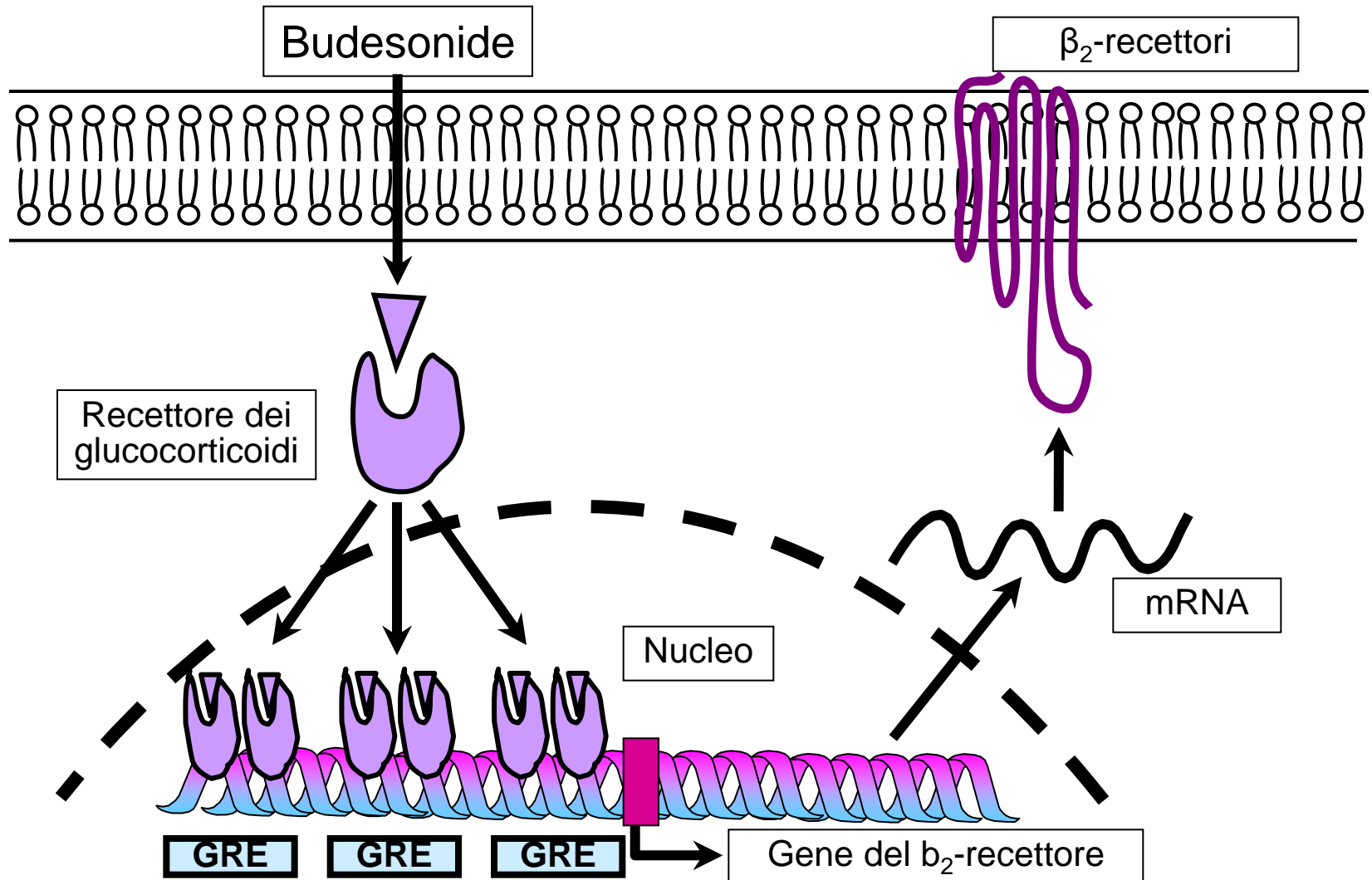
Metabolismo

La metabolizzazione avviene nel fegato, nel corticosurrene, nel tessuto muscolare, nel cervello e , in minore misura, in altri tessuti.

Subiscono processi di idrossilazione, ossidazione, riduzione dei doppi legami o di gruppi chetonici, degradazione delle catene laterali con formazione di metaboliti del tutto o pressoché inattivi.

Effetto di Budesonide sui β_2 -recettori

I corticosteroidi inalatori aumentano il numero di recettori β_2 a livello della mucosa respiratoria



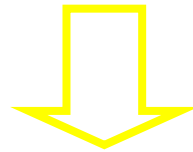
Glucocorticoidi per via inalatoria

Effetti collaterali:

Candidiasi orofaringea

Disfonia

Alti dosaggi possono indurre eventi avversi sistemici:



insufficienza surrenalica

Fluticasone Furoato

Respiratory Research



Research

Open Access

Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate Anagnostis Valotis and Petra Högger*

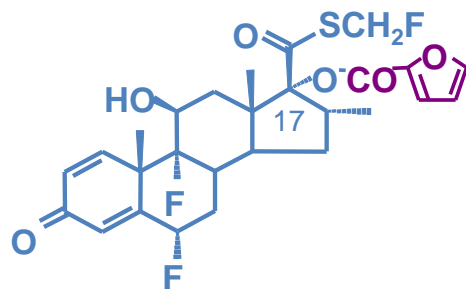
Address: Universität Würzburg, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Würzburg, Germany

Email: Anagnostis Valotis - valotis@palc.uni-wuerzburg.de; Petra Högger* - hogger@palc.uni-wuerzburg.de

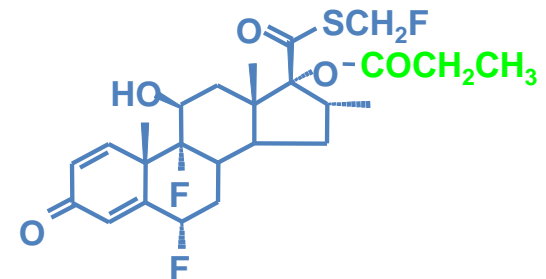
* Corresponding author

Published: 25 July 2007

Received: 28 August 2006
Accepted: 24 July 2007



Fluticasone furoato



Fluticasone propionato

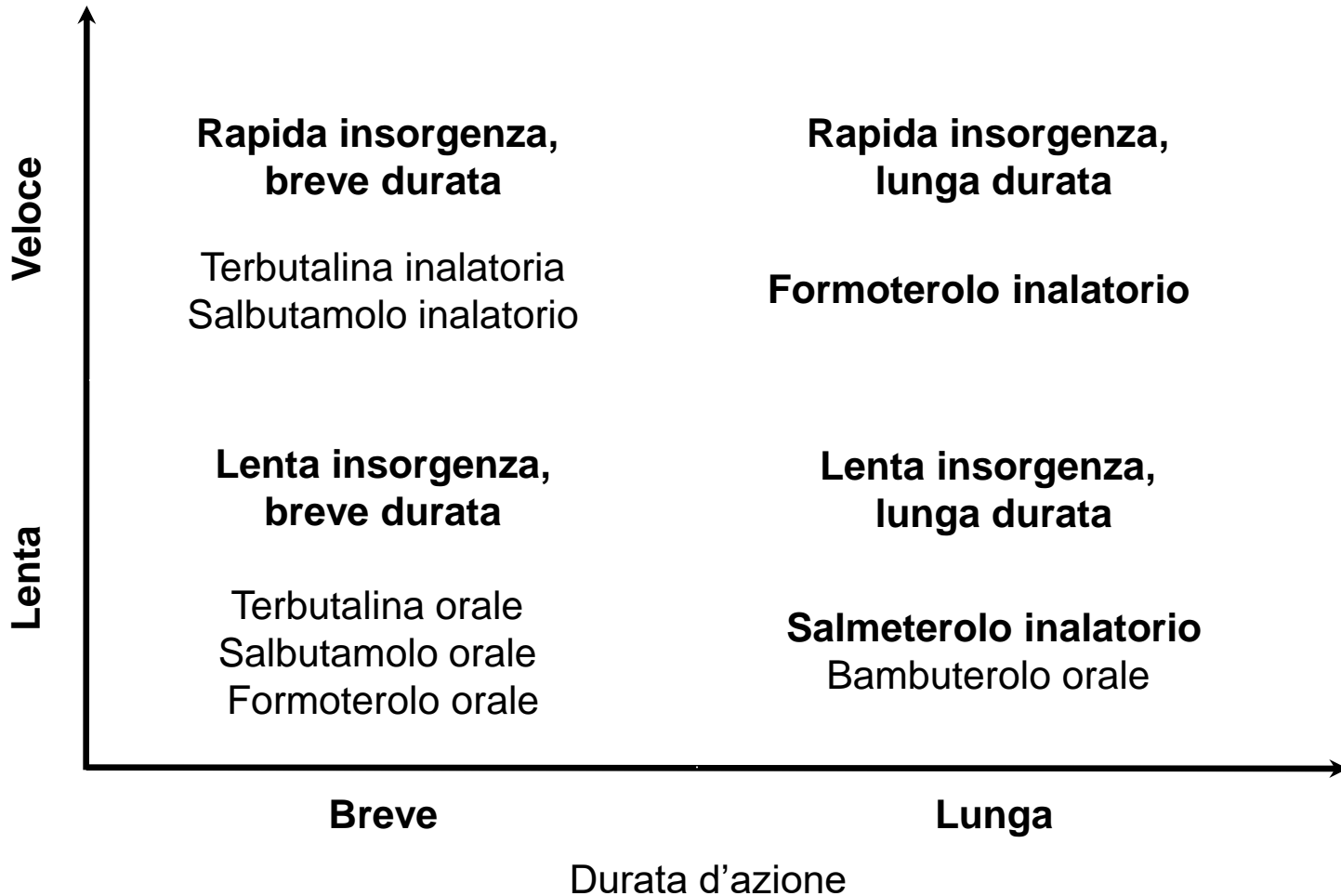
Fluticasone Furoato

FF è altamente selettivo per i recettori glucocorticoidi rispetto ai mineralcorticoidi ed ai recettori per il b-progesterone

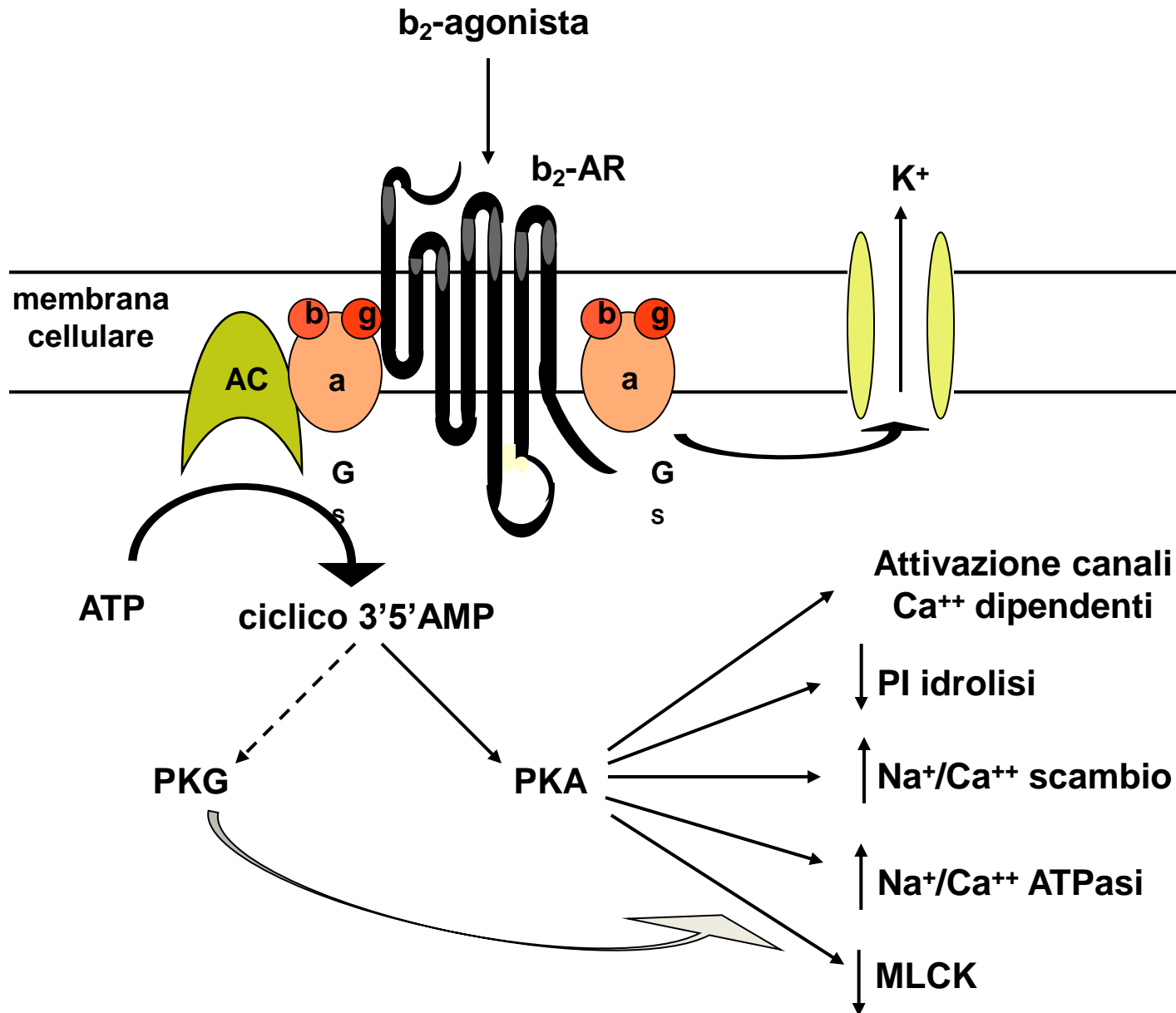
- Rispetto agli attuali INS:
 - FF ha la più grande affinità per i recettori glucocorticoidi
 - FF ha la più grande selettività
 - FF permane a lungo nel tessuto polmonare (lunga durata)
 - FF ha una bassa biodisponibilità orale
- FF possiede caratteristiche antiinfiammatorie migliori di fluticasone propionato

BRONCODILATATORI NELL'ASMA

β_2 ARs Agonisti



MECCANISMO D'AZIONE DEI β_2 -AGONISTI



β_2 ARs Agonisti

Composti “Short-acting” (SABA)

(sintomatici)

- ✓ derivati catecolici: isoprenalina
- ✓ derivati resorcinolici: fenoterolo, terbutalina
- ✓ derivati saligeninici: salbutamolo
- ✓ profarmaci: bitolterolo, bambuterolo

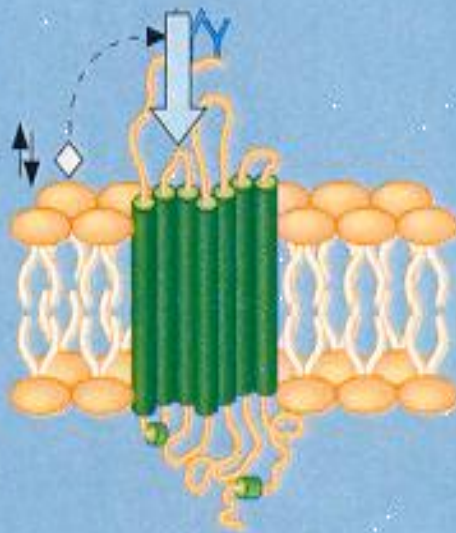
Composti “Long acting” (LABA)

(profilassi)

- ✓ formoterolo
- ✓ salmeterolo

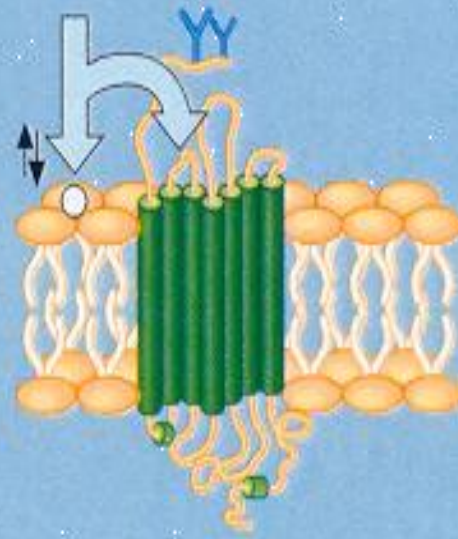
Biofase acquosa

Membrana cellulare
con recettori β_2



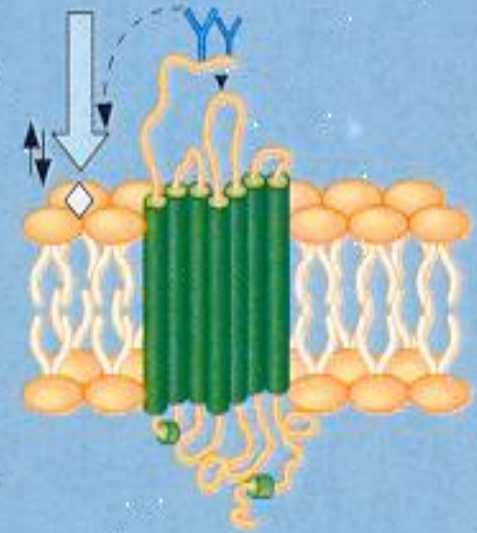
◆ Salbutamolo

- › Idrofilo
- › Breve durata d'azione
- › Rapida insorgenza dell'effetto



○ Formoterolo

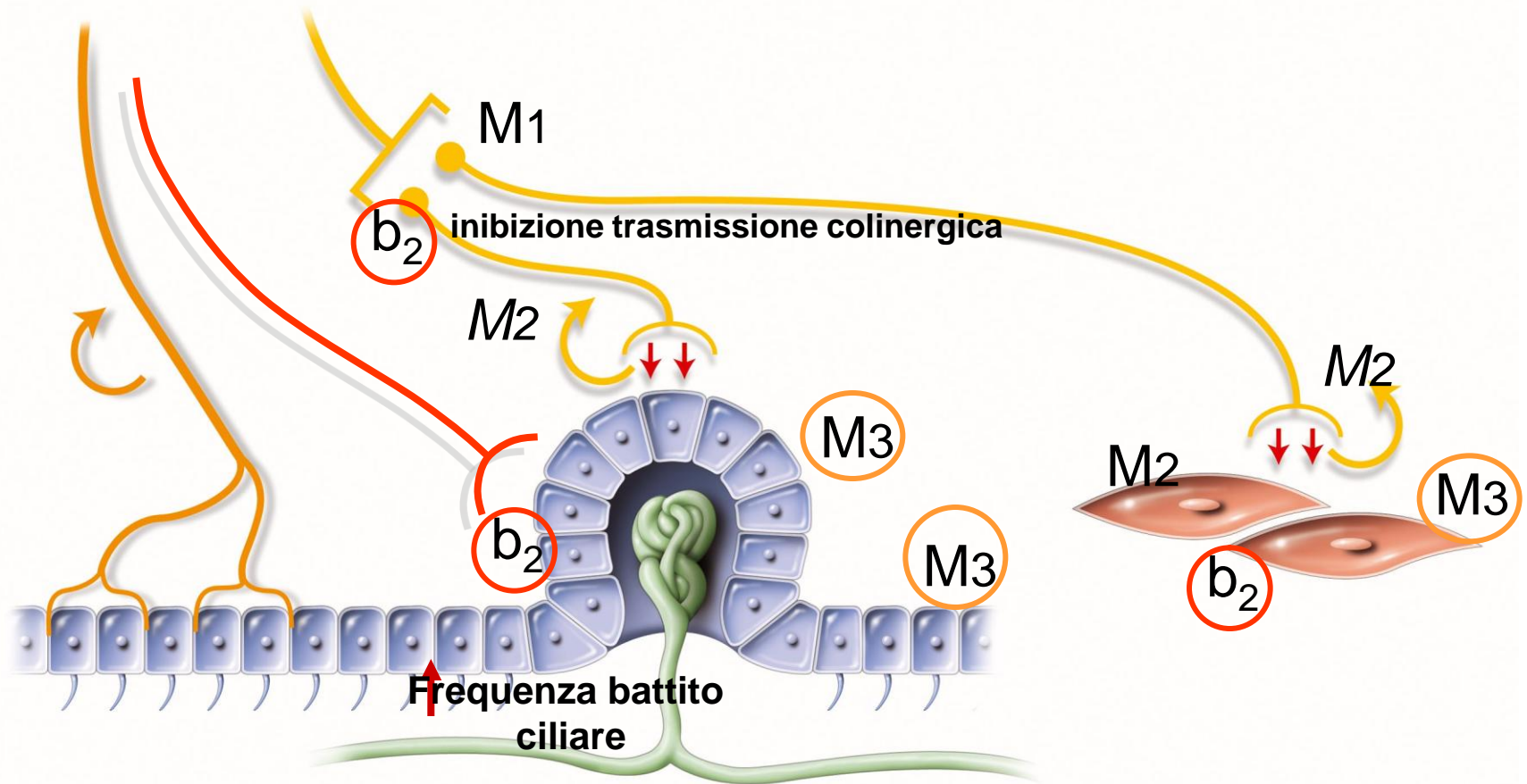
- › Lipofilia intermedia
- › Lunga durata d'azione
- › Rapida insorgenza dell'effetto



◆ Salmeterolo

- › Lipofilo
- › Lunga durata d'azione
- › Lenta insorgenza dell'effetto

EFFETTI FARMACOLOGICI DEI β_2 -AGONISTI



β_2 Agonisti



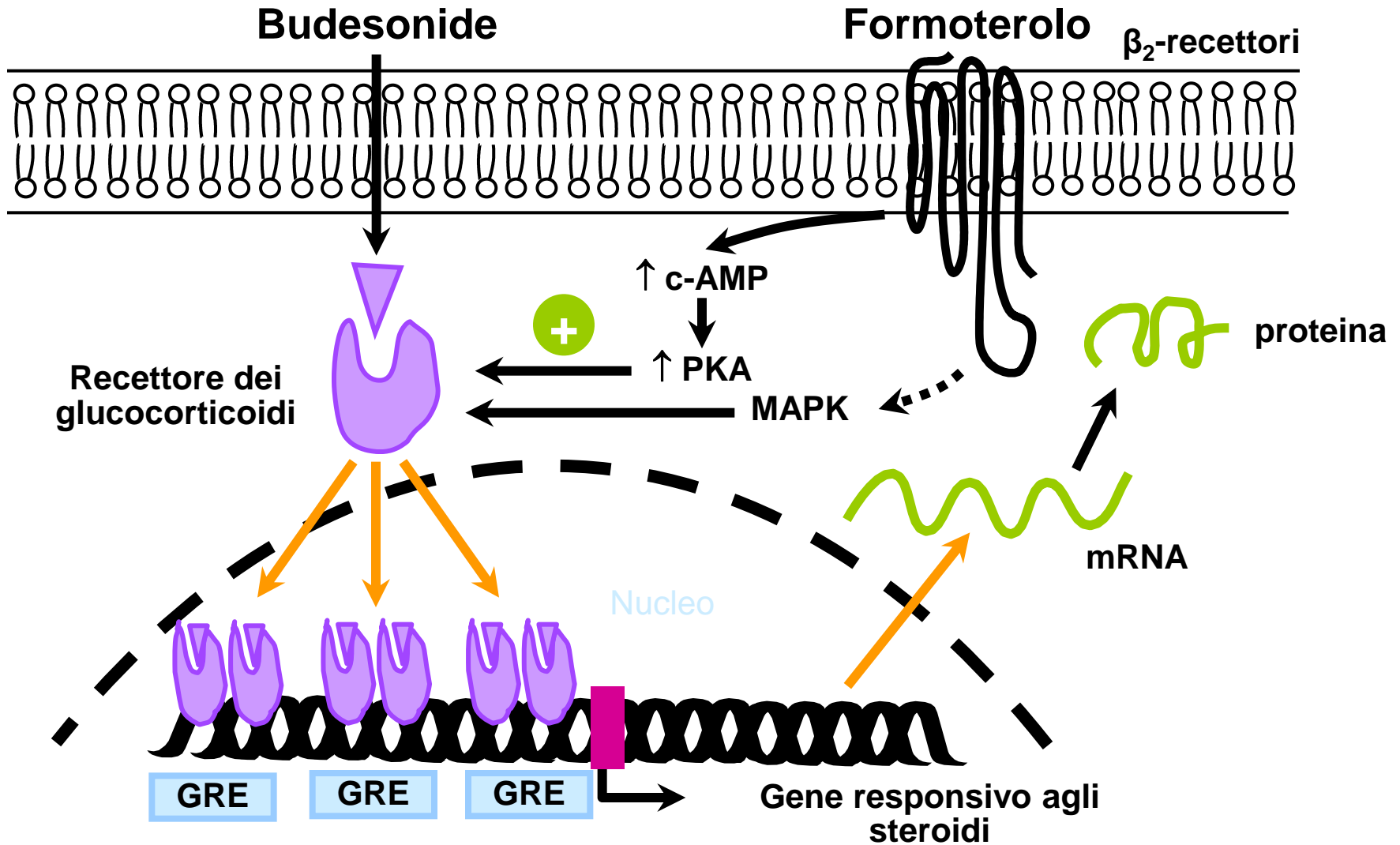
Stimolazione dei recettori β_2 adrenergici a livello della muscolatura liscia delle vie aeree

Inibizione del rilascio di mediatori della broncocostrizione da parte di cellule infiammatorie e di neurotrasmettitori liberati dalle fibre nervose

EFFETTI FARMACOLOGICI DEI β_2 -AGONISTI

- Broncodilatazione per attivazione diretta dei recettori β_2 -adrenergici sulla muscolatura liscia.
- Prevenzione del rilascio di mediatori da parte dei mastociti.
 - Riduzione della permeabilità capillare
- Riduzione della comparsa di edema della mucosa bronchiale dopo esposizione a mediatori come l'istamina.
 - Aumento *clearance* muco-ciliare.
- Riduzione neurotrasmissione colinergica per attivazione recettori presinaptici β_2 .

Effetto di Formoterolo sui recettori dei glucocorticoidi



Vie di somministrazione

VIA INALATORIA

- inalatori pressurizzati
- inalatori di polvere
- nebulizzatori

VIA PARENTERALE (ev, im, sc)

VIA ORALE (azione meno pronta, maggiori effetti collaterali, minore broncoprotezione)

Farmacocinetica

SABA

Durata d'azione dalle 3 alle 6 ore

Ben assorbiti a livello polmonare

Eliminati nelle urine in forma immodificata o coniugata.

LABA

Effetti che si prolungano nell'arco delle 12 ore

Ben assorbiti a livello polmonare ed intestinale

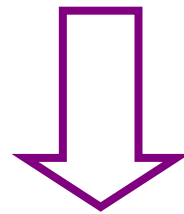
Dopo somministrazione orale, il formoterolo viene maggiormente eliminato con le urine, mentre il salmeterolo nelle feci.

EFFETTI COLLATERALI DEI β_2 -AGONISTI

- Cardiovascolari: tachicardia e palpitazioni.
- Tremore muscolare per attivazione dei recettori β_2 sulla muscolatura scheletrica.
 - Effetti metabolici:
 - ✓ ipokaliemia (aritmie);
 - ✓ iperglicemia;
 - ✓ aumento corpi chetonici e lattati nel plasma.

β_2 -AGONISTI E TOLLERANZA

**LA TERAPIA CRONICA CON UN AGONISTA β_2
ADRENERGICO CONDUCE SPESSO AD ABITUDINE O
SUBSENSIVITÀ, DOVUTA A DOWN-REGULATION
RECETTORIALE**

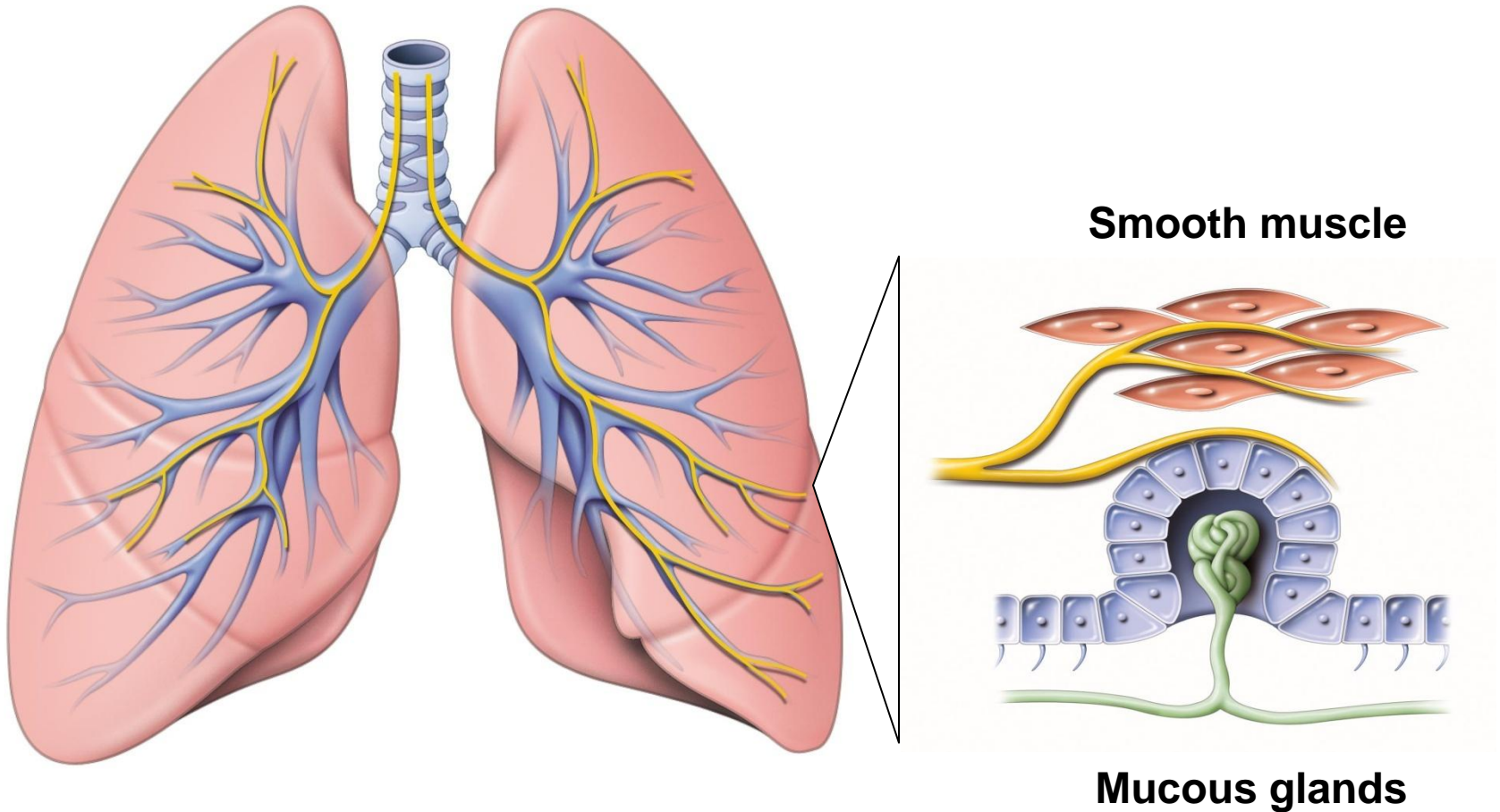


TACHIFILASSI

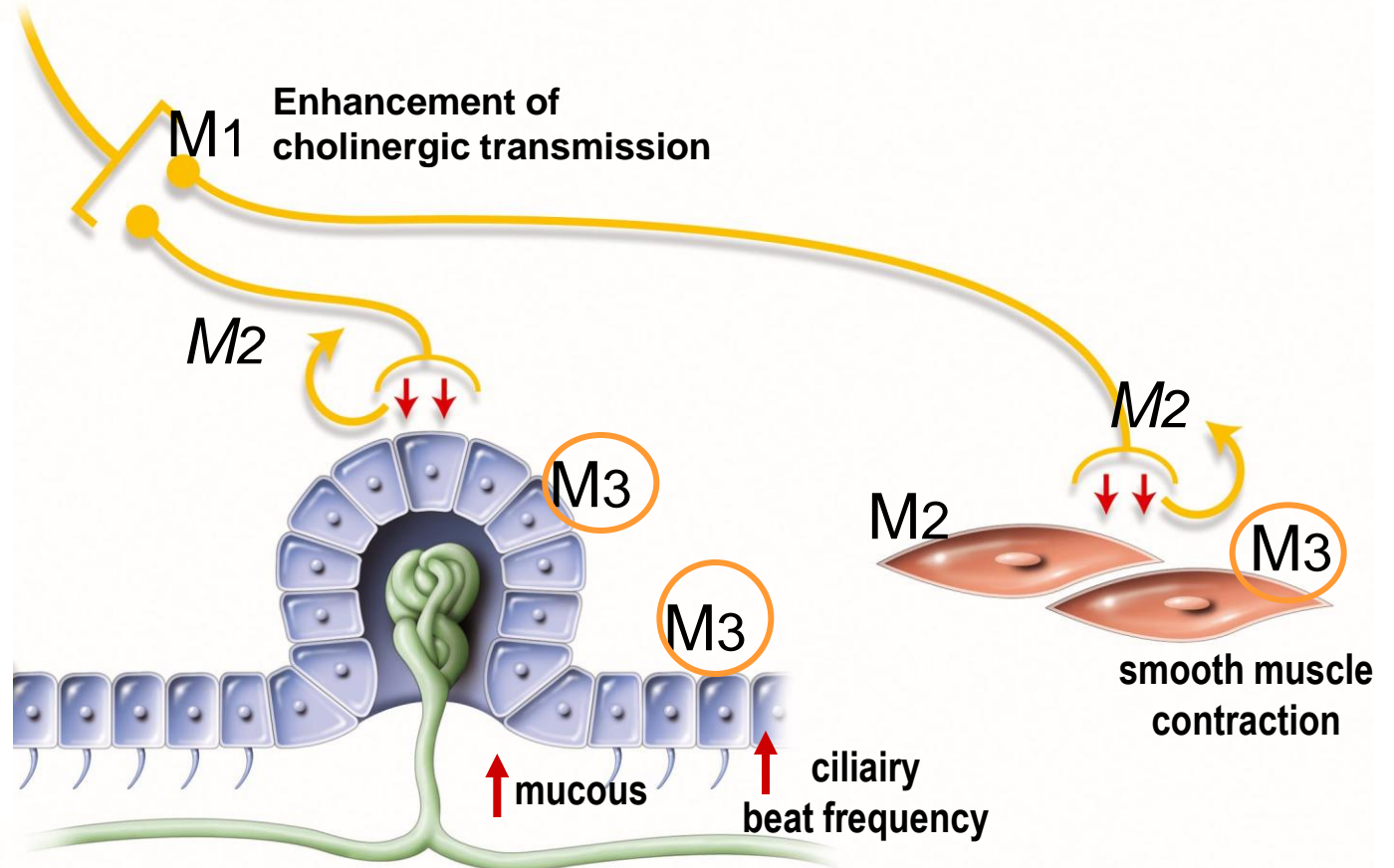
- Tolleranza nell'adulto, minima nel bambino
- Riduzione affinità recettoriali
- Favorisce conversione beta → alfa

Fibre Colinérgiche

Cholinergic nerves from large bronchi to peripheral small airways



Recettori Muscarinici

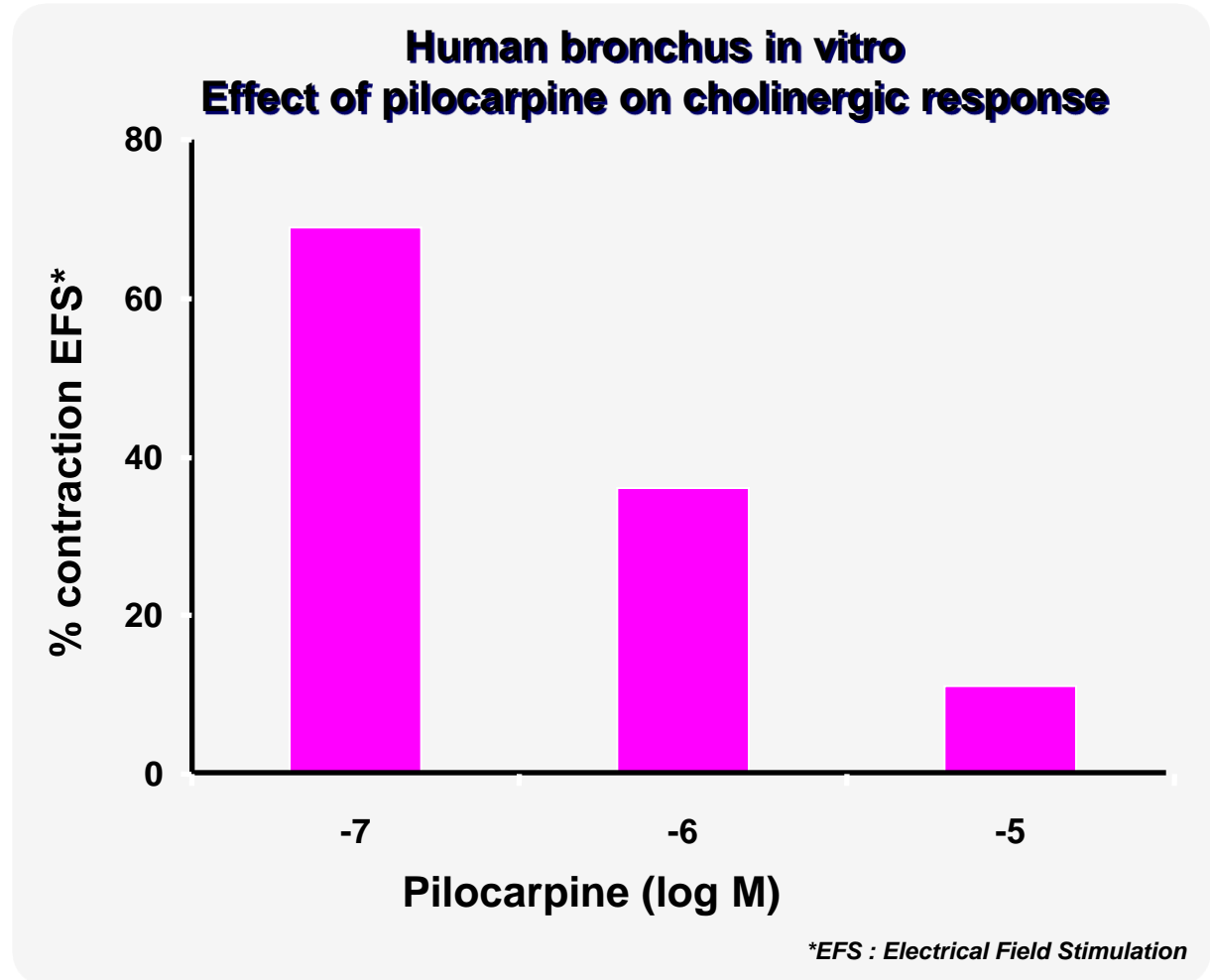
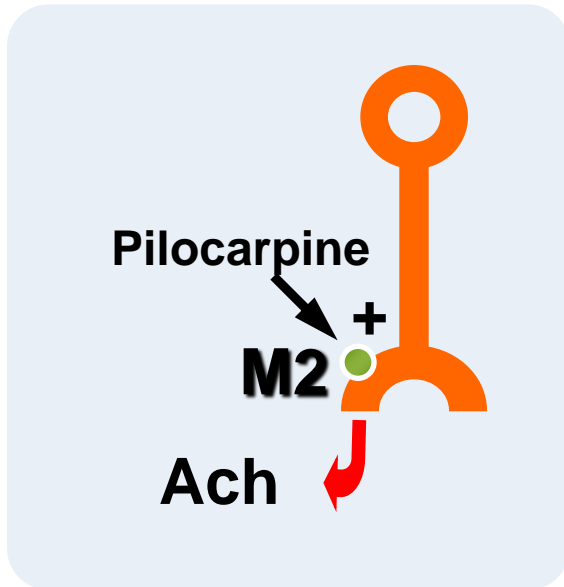


Localizzazione polmonare

Receptors	Localisation	Function
M3	Smooth muscle Mucous gland Epithelial cells	Contraction ↑ Mucous ↑ ciliary beating
M1	Ganglia	↑ Cholinergic tone
M2	Cholinergic fibers	↓ cholinergic tone

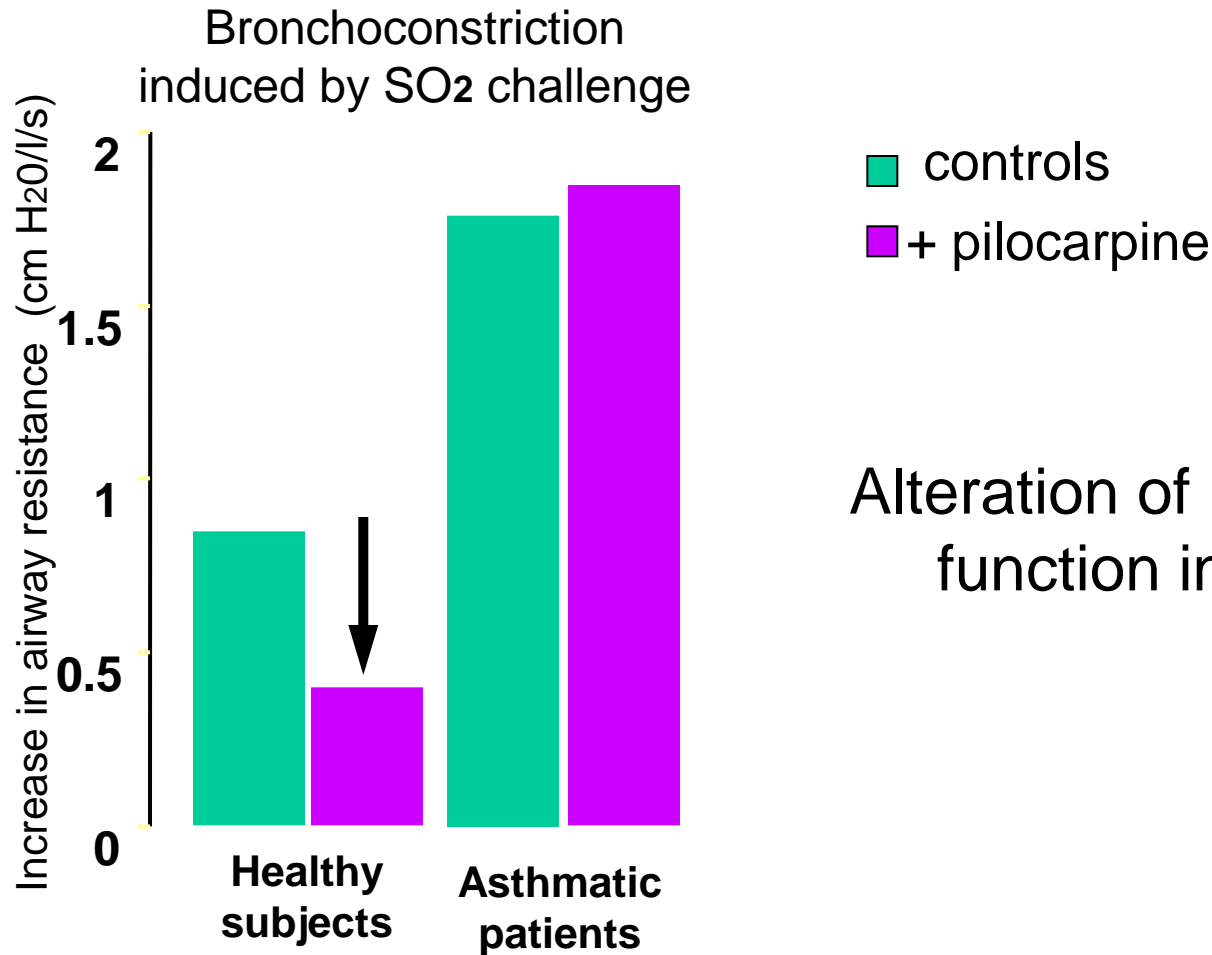
Controllo del tono colinergico

Prejunctional inhibitory muscarinic M2 receptors on cholinergic nerves



Controllo del tono colinergico

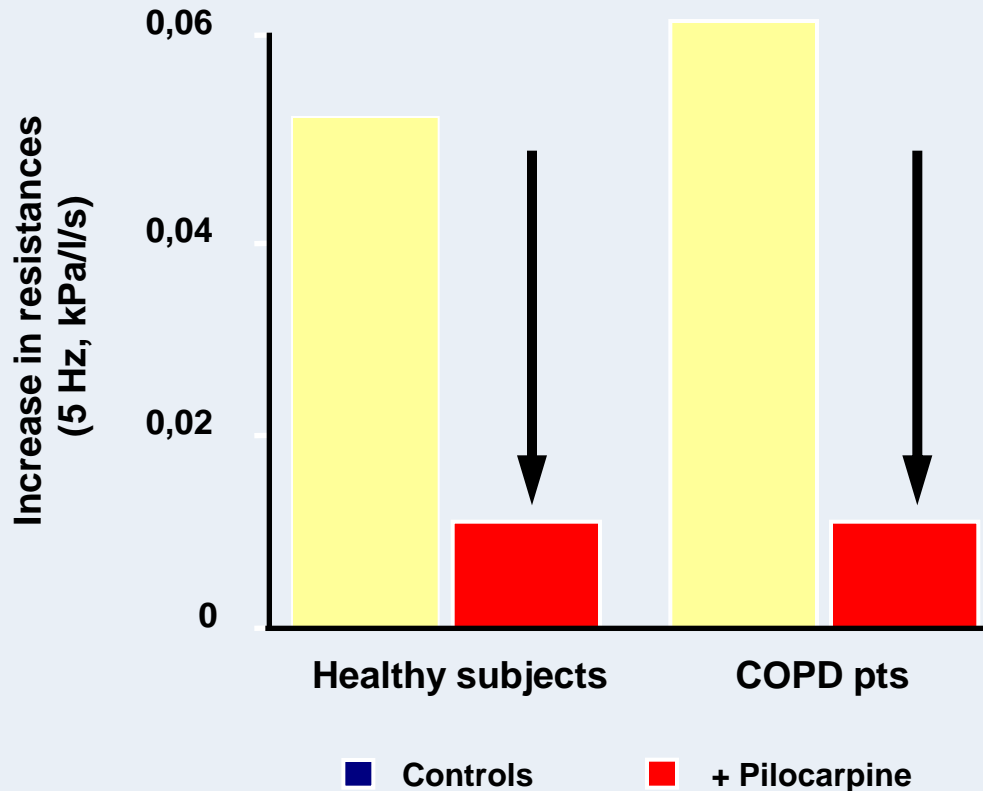
No inhibitory effect of pilocarpine in asthmatic patients



Controllo del tono colinergico

Inhibitory effect of pilocarpine in COPD patients

Bronchoconstriction induced by challenge with cold and dry air (-10°C)



No alteration of M₂ receptor function in COPD

Farmaci antimuscarinici

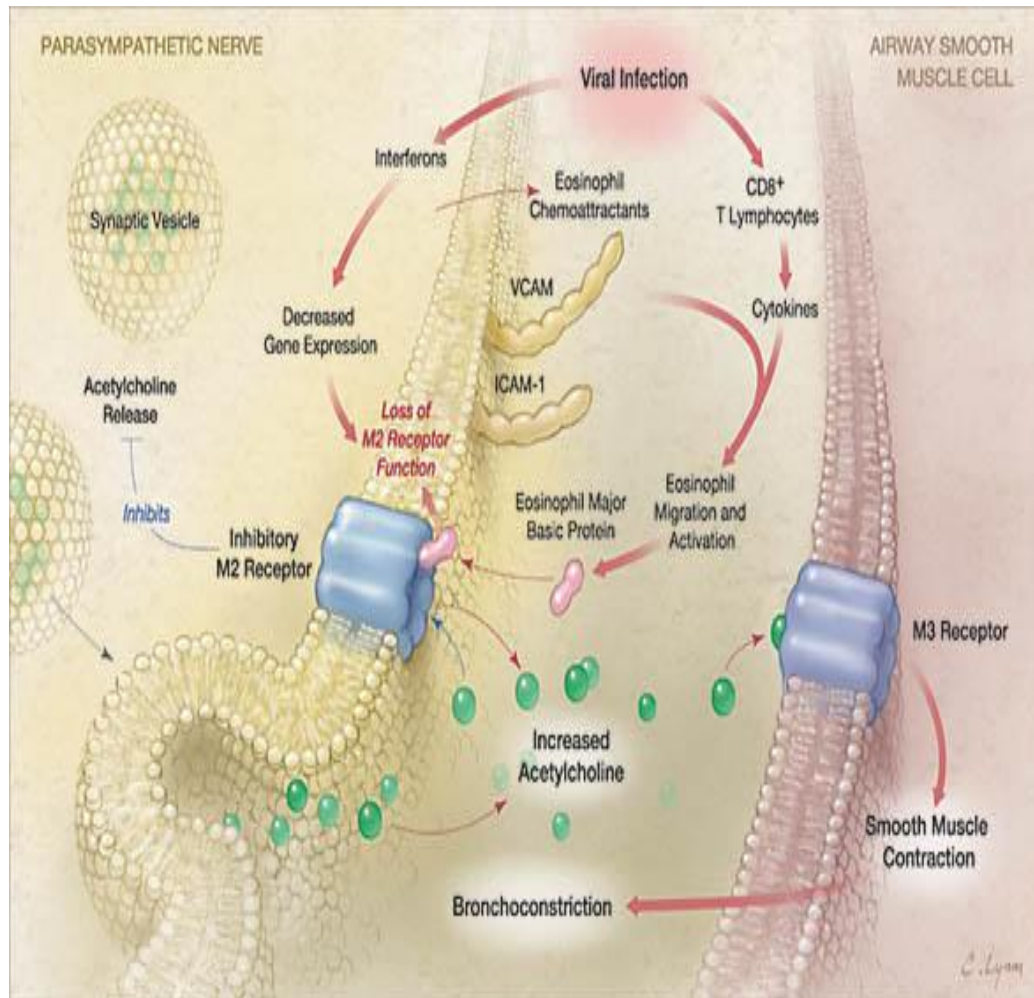
Gli antimuscarinici agiscono sui recettori

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

Farmaci antimuscarinici

Meccanismo d'azione

Tiotropium
Ipratropium
Oxitropium



Recettore
muscarinico
(M3)

↓ IP₃ e DAG

Rilassamento
muscolatura
liscia

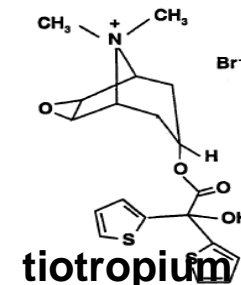
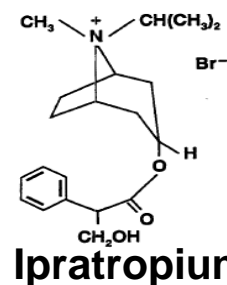
Pharmacological rationale for an optimal anti-cholinergic effect



Blockade of M3 and M1 receptors

Anti-cholinergics :

Binding properties on muscarinic receptors



Muscarinic human receptors expressed in CHO cells

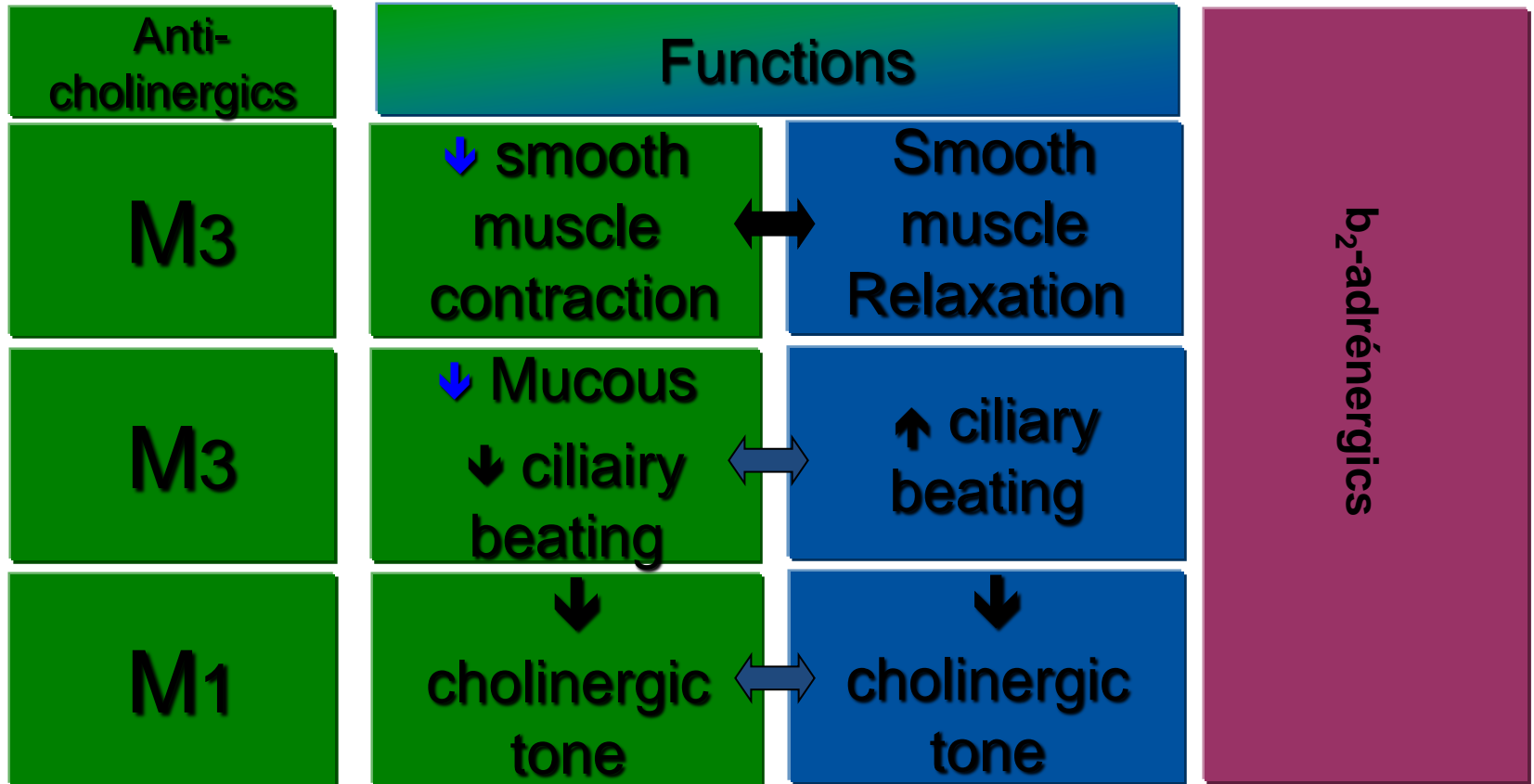
	Dissociation constant (K_D , nM)		
	M1	M2	M3
Ipratropium	0,18	0,19	0,20
Tiotropium	0,04	0,02	0,01
	Dissociation kinetics (half-life, h)		
[³ H]-ipratropium	0,11	0,03	0,26
[³ H]-tiotropium	14,6	3,6	34,7

Tiotropium = long-acting and relatively selective antagonist M3 > M1 >> M2

BRONCODILATAZIONE INDOTTA DAI FARMACI ANTIMUSCARINICI

COMPOSTO	DOSI ABITUALI	INIZIO D'AZIONE	PICCO D'AZIONE	DURATA D'AZIONE
Ipratropium	20-40 μg	5-10 min	0,5-1 ore	3-8 ore
Oxitropium	100-200 μg	5-10 min	0,5-1 ore	10-12 ore
Tiotropium	20 μg	5-10 min	1-4 ore	24-48 ore

Anti-colinergici e β 2-agonisti: azioni complementari



VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Vengono utilizzati esclusivamente per **via inalatoria**, da soli o, più frequentemente, in preparati di associazione con β 2-stimolanti, con i quali dimostrano un significativo sinergismo.

Farmacocinetica

Assorbimento sistemico dopo inalazione è minimo.

L'ipratropio e l'ossitropio vengono somministrati come aerosol o come soluzione per inalazione, mentre il tiotropio viene somministrato sotto forma di polvere.

Circa il 90% della dose somministrata per via aerosolica viene deglutita e la maggior parte si riscontra nelle feci.

Farmacocinetica

Dopo 30-60 minuti dall'inalazione di ipratropio o di ossitropio si ottiene la massima risposta, mentre il tiotropio ha un'insorgenza d'azione più lenta.

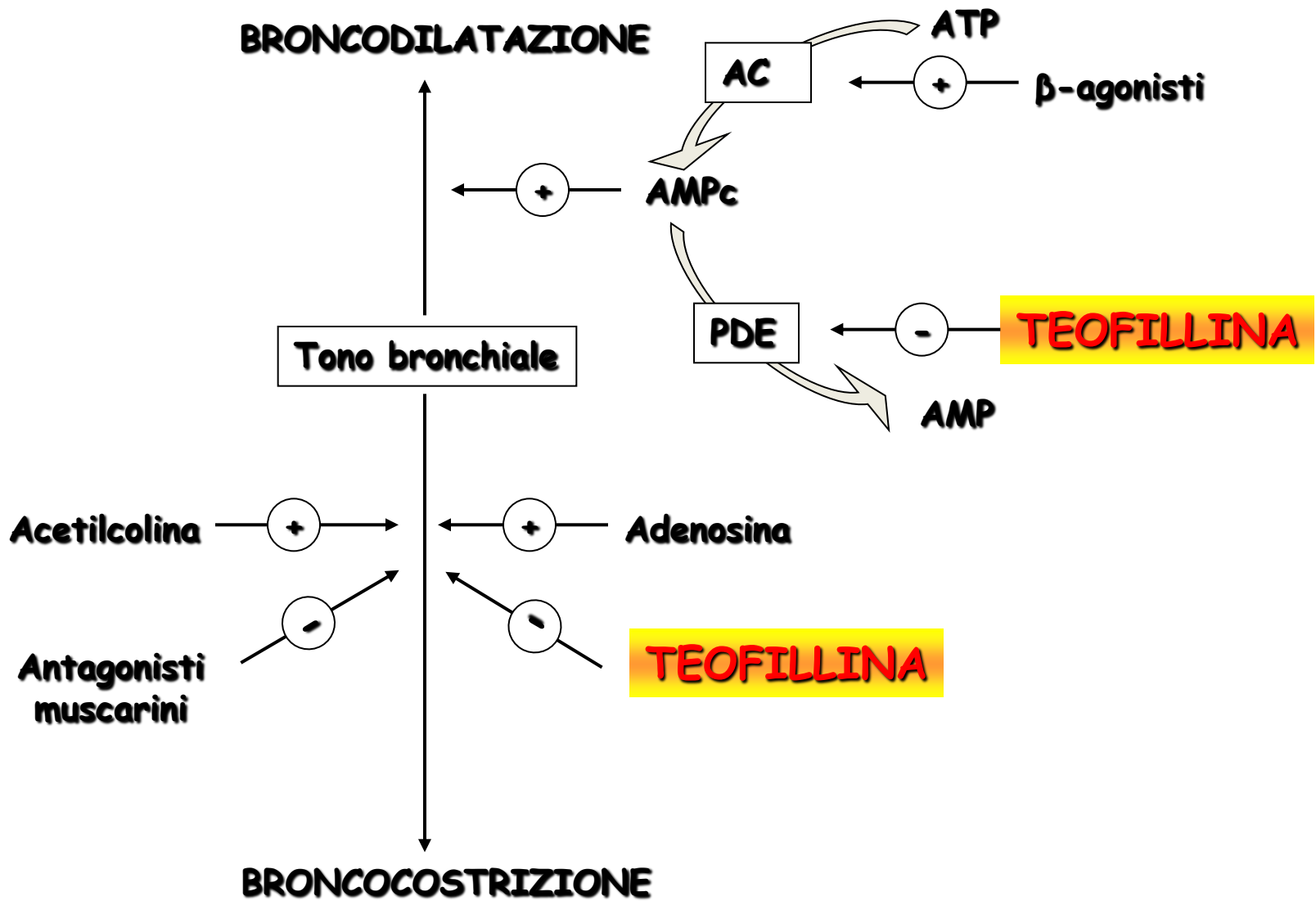
La durata dell'azione dell'ipratropio e dell'ossitropio non supera le 6-8 ore richiedendo 4 somministrazioni al giorno, mentre gli effetti del tiotropio persistono per 24 ore, il che consente di somministrarlo una sola volta al giorno, migliorando l'aderenza del paziente alla terapia

Effetti collaterali

Dato il loro scarso assorbimento gli effetti collaterali sono minimi:

secchezza delle fauci

↓ della quantità di espettorato



Teofillina

- Inibizione fosfodiesterasi \uparrow AMPc \downarrow Ca⁺⁺
- Aumento **efficienza** dei muscoli respiratori
- Antagonismo con recettori dell'**adenosina**
 - Attivazione cascata **ac. Arachidonico**
- Inibizione rilascio **sostanza P e Tachichinine**
 - Aumento **clearance muco-ciliare**

Altri effetti

Azione analettica cardiaca e
vasodilatante

Aumento della diuresi

Eccitazione del S.N.C.

TIPI DI TEOFILLINICI

- Teofillina
- Aminofillina (teofillina + etilendiamina)
- Difillina (diidrossipropilteofillina)
- Teofillina anidra
- Teofillinato di lisina
- Emprofillina
- Bamifillina

Meccanismo d'azione della teofillina

Antagonismo recettore per l'adenosina

Inibizione
PDE

Meccanismi broncodilatanti

Secrezione
adrenalina

❖ Effetti sul trasporto intracellulare del calcio

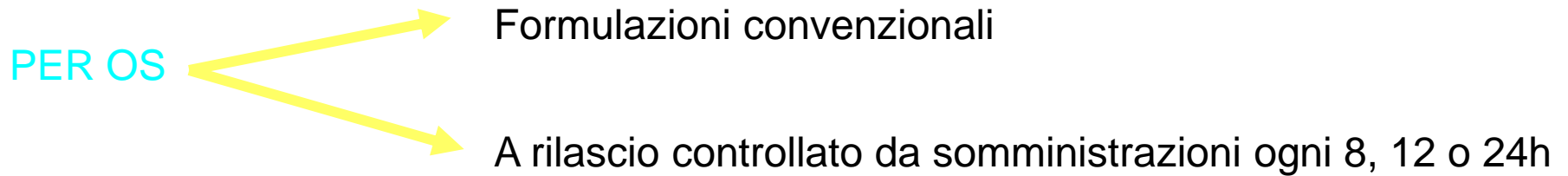
Meccanismo d'azione della teofillina

Immunomodulazione.

Meccanismi non broncodilatanti

Aumentata secrezione di interleuchina-10 (IL-10)

Vie di somministrazione



Via inalatoria inefficace

Via intramuscolare impossibile per l'effetto irritante nel sito d'iniezione

Farmacocinetica

Assorbimento rapido e completo quando somministrata sotto forma di formulazioni liquide orali e di compresse a rilascio immediato;

Non subisce metabolismo di primo passaggio;

Legame alle proteine plasmatiche 60%;

Vd tra 0.4 e 0.6l/kg;

Metabolismo epatico (CYP 1A2) (variazioni individuali);

15% è escreta inalterata nelle urine;

Emivita: da 3,5 nei bambini a 9h nell'adulto;

Fattori che modificano la farmacocinetica della teofillina sono:

- Dieta
- Fumo di sigaretta
- Stati patologici (epatopatie, nefropatie, ipertiroidismo)
- Interferenze farmacocinetiche

Teofillina: usi terapeutici

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

- Farmaci antiastmatici di fondo
- Asma lieve-moderato
- In associazione con terapia ICS
- Asma notturna

Effetti collaterali

Livelli sierici > 20- 30 mcg/ml →

- Cefalea**
- Vomito**
- Diarrea**
- Nausea**
- Insonnia**
- Irritabilità**

Livelli sierici > 30-40 mcg/ml →

- Iperglicemia**
- Ipotensione**
- Ipokaliemia**
- Aritmia**

Livelli sierici > 40 mcg/ml →

- Attacchi epilettici**
- morte**

**Gli effetti collaterali cardiovascolari aumentano in caso di
concomitante impiego di beta 2 agonisti**

LO SPETTRO DELLE REAZIONI AVVERSE ALLA TEOFILLINA IN FUNZIONE DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA E DELL'ASSUNZIONE DI β_2 -AGONISTI

