

Tabella 6.2. Composizione dei consumi (in termini di DDD/1000 abitanti die) 2013, per il livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente di spesa da tabella 6.1)

Categoria terapeutica	Classe A-SSN		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Sanitarie Pubbliche		Totale unità
	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	
C- Cardiovascolare	468,0	89,2	28,9	5,5	2,0	0,4	8,8	1,7	17,0	3,2	524,7
A- Gastrointestinale e metabolismo	152,2	60,7	15,3	6,1	10,3	4,1	46,1	18,4	26,8	10,7	250,8
L- Antineoplastici e immunomodulatori	4,6	33,1	0,4	2,9	0,1	0,4	-	-	8,8	63,6	13,8
N- SNC	60,4	36,8	6,6	4,0	65,4	39,9	6,6	4,0	25,0	15,2	164,0
J- Antimicrobici	23,2	61,6	5,4	14,4	2,7	7,1	-	-	6,4	17,0	37,7
B- Sangue e organi emopoietici	130,8	52,6	43,9	17,7	39,6	15,9	0,5	0,2	34,0	13,7	248,8
R- Respiratorio	48,5	50,2	10,0	10,4	13,9	14,3	21,1	21,8	3,2	3,3	96,7
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	42,3	50,7	5,6	6,7	30,9	37,1	2,9	3,5	1,7	2,0	83,4
M- Muscolo-scheletrico	42,4	47,7	21,9	24,7	5,2	5,8	16,8	19,0	2,5	2,8	88,8
D- Dermatologici	4,3	7,0	5,6	9,1	15,3	24,7	20,7	33,4	16,0	25,8	61,9
S- Organi di senso	19,5	36,0	2,3	4,3	12,4	22,7	18,1	33,3	2,0	3,7	54,3
H- Ormoni sistemici	34,4	68,2	9,7	19,2	0,9	1,7	-	-	5,5	10,9	50,5
V-Vari	0,1	2,3	0,1	3,4	1,2	37,1	<0,1	0,3	1,9	57,0	3,4
P- Antiparassitari	0,8	77,1	0,1	14,2	<0,1	4,7	<0,1	1,5	<0,1	2,5	1,0
Totale	1.031,5	61,4	156,1	9,3	199,8	11,9	141,6	8,4	150,6	9,0	1.679,7

*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

Rapporto Osmed 2013

Farmaci dell'apparato respiratorio

- ✓ Farmaci per la tosse
- ✓ Farmaci mucolitici
- ✓ Farmaci per l'asma

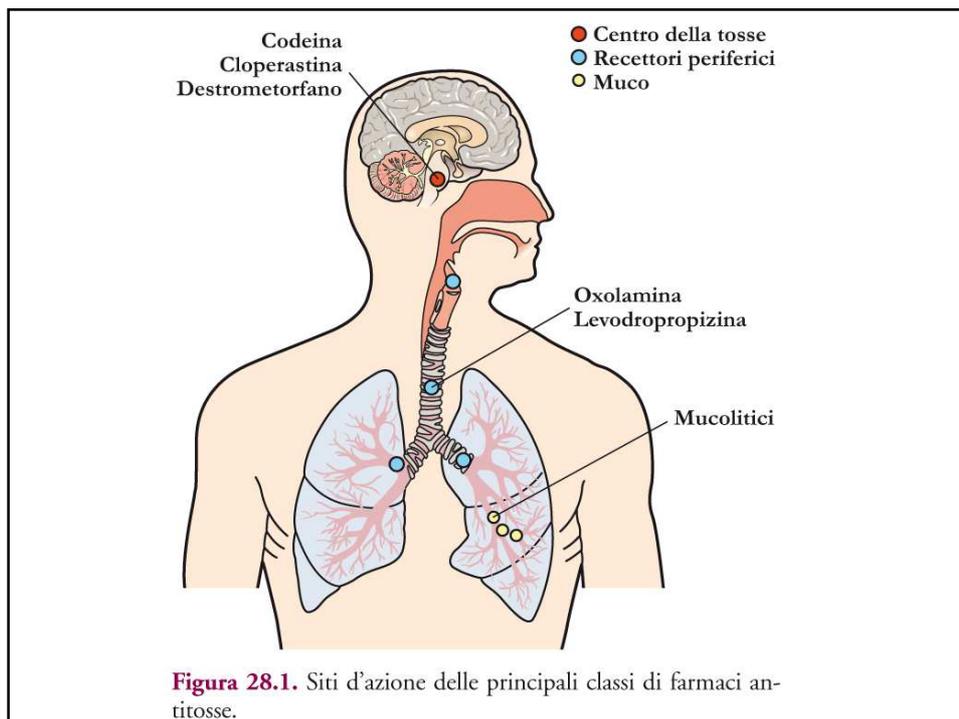


Tabella 28.1

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

- ✓ Destrometorfano (Vicks tosse sedativo, generico)

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 ins. respiratoria

- ✓ Farmaci mucolitici

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

N-acetilcisteina (Fluimucil, generico)

- ✓ Farmaci mucoregolatori

Modificano la secrezione di muco da parte della mucosa respiratoria

Bromexina (Bisolvon)

Ambroxolo (Mucosolvan)

Patologie dell'apparato respiratorio

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

Epidemiologia dell'asma

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

Fattori di rischio

Figura 1-2. Potenziali fattori di rischio dell'asma

FATTORI INDIVIDUALI

Genetici, per esempio,

- atopia
- iperreattività bronchiale

Obesità

FATTORI AMBIENTALI

Allergeni

- Degli ambienti domestici: acari domestici, animali a pelo lungo (cani, gatti, topi), scarafaggi, funghi, muffe, lieviti

- Degli ambienti esterni: pollini, funghi, muffe, lieviti

Infezioni respiratorie (principalmente virali)

Sensibilizzanti professionali

Fumo di tabacco

- Fumo passivo
- Fumo attivo

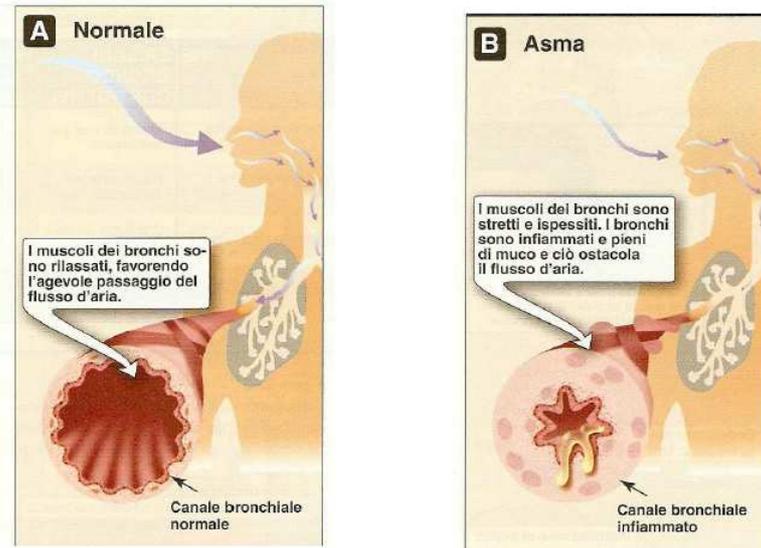
Inquinamento atmosferico

Dieta

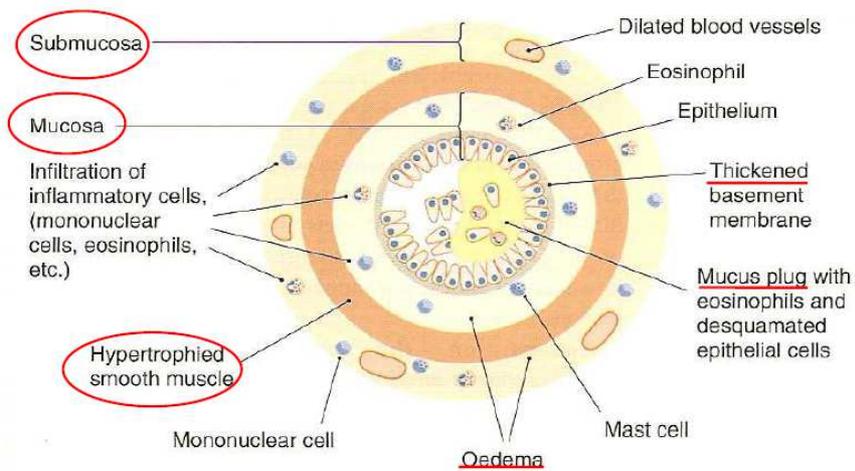
GRADI DI SEVERITA' DELL'ASMA

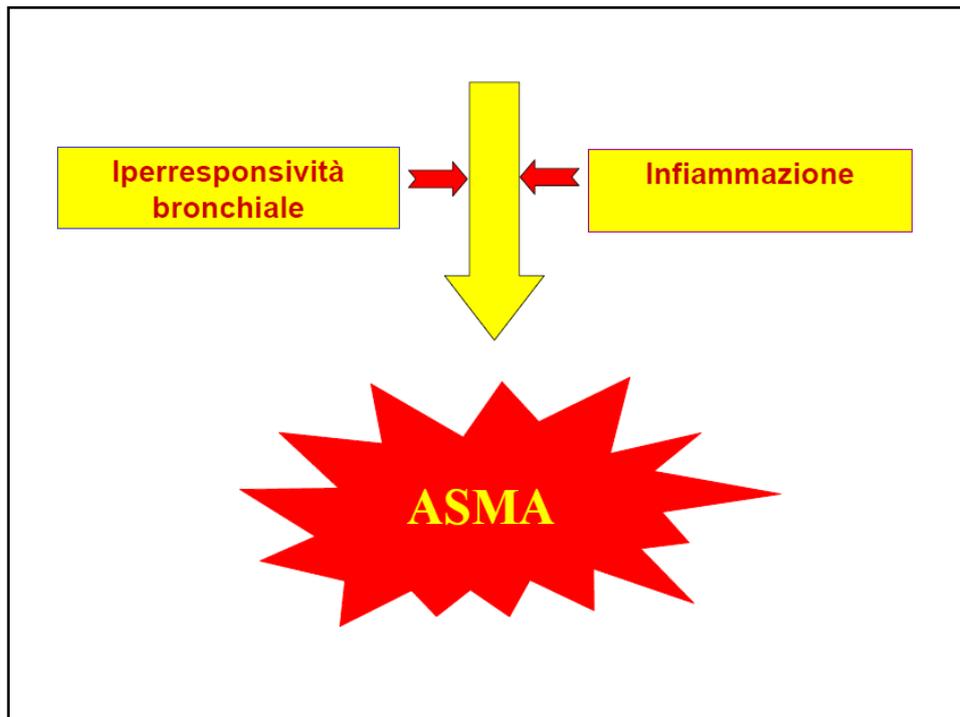


Confronto tra i bronchi di un individuo normale e di un individuo asmatico



Cambiamenti del bronchiolo nell'asma cronico





Farmaci per l'asma

- Broncodilatatori:
 - Agonisti β_2 adrenergici
 - Anticolinergici muscarinici
 - Teofillina
- Antagonisti leucotrieni
- Anti-infiammatori:
 - Glucocorticoidi
 - Cromoni

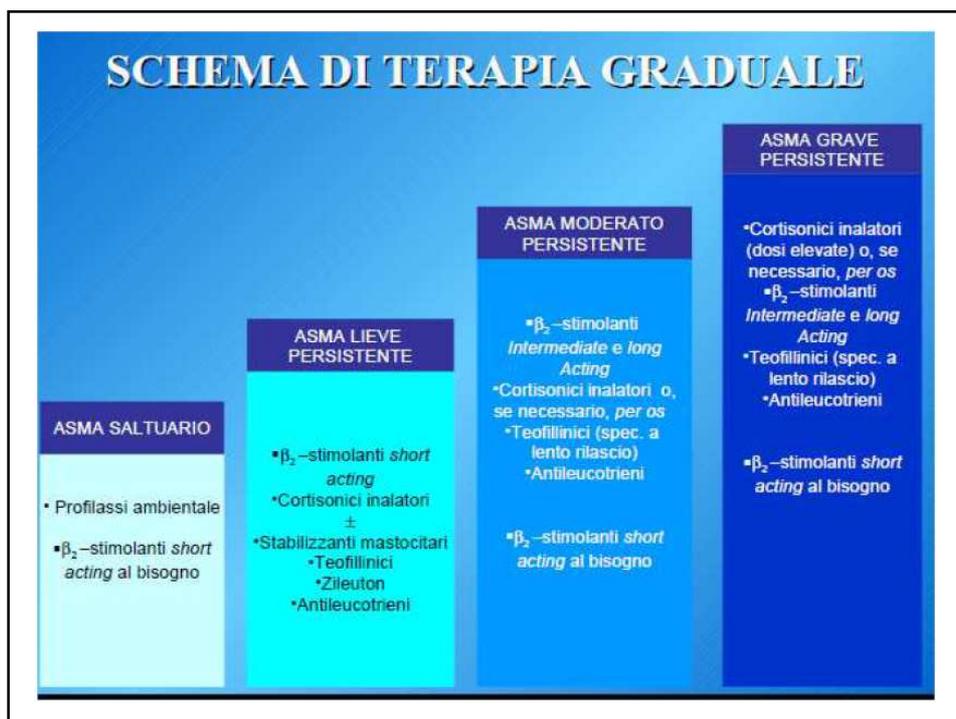


Tabella 7.2.13a. Antiasmatici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	Δ %
	14-13									
Beta2 agonisti in associazione	9,9	10,4	11,1	11,9	12,1	12,2	11,9	12,0	12,1	0,9
Antiinfiammatori - cortisonici inal.	12,5	12,5	11,8	12,0	11,2	11,8	10,9	11,2	10,7	-4,5
Broncodilatatori - anticolinergici	4,6	4,7	4,8	5,0	5,3	7,0	7,1	7,5	7,9	5,1
Antag. rec. leucotrieni	1,7	1,8	1,9	2,0	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	-0,6
Broncodilatatori - beta2 agonisti	7,4	7,3	6,7	6,4	6,0	6,5	6,3	6,3	6,0	-3,7
Broncodilatatori - teofilinici	2,5	2,2	1,9	1,7	1,5	1,4	1,3	1,1	0,9	-20,1
Antiinfiammatori - cromoni	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	-8,7
Altri antiasmatici per uso sistemico	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	15,2
Antiasmatici	39,0	39,1	38,6	39,4	38,6	41,5	39,9	40,5	40,0	-1,2
salmeterolo+fluticasone	5,6	5,9	5,8	6,0	6,1	6,1	6,0	6,0	5,9	-2,1
tiotropio	2,4	3,1	3,6	3,9	4,2	4,7	4,8	4,7	4,1	-12,2
montelukast	1,6	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,2	2,1	2,1	-0,3
beclometasone	6,9	7,1	6,8	7,0	6,5	7,1	6,7	7,1	6,9	-3,0
formoterolo e altri anti-asmatici	1,5	1,8	2,7	3,3	3,5	3,8	3,7	3,9	4,1	4,4
formoterolo	2,6	2,5	2,2	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	-13,2
flunisolide	2,4	2,4	2,3	2,2	2,0	1,7	1,4	1,3	1,2	-7,5
fluticasone	1,7	1,6	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	-4,9
budesonide	1,5	1,4	1,3	1,5	1,4	1,5	1,4	1,4	1,3	-8,8
salbutamolo	-	-	-	-	-	3,7	3,5	3,5	3,4	-1,9

* Interruzione di serie storica

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 β_2 -AGONISTI

- Inducono broncodilatazione mediante attivazione diretta dei recettori β_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 β_2 che inibiscono il rilascio di acetilcolina.

VALUTAZIONE PER L'UTILIZZO DI β_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 β_2 -adrenergici per inalazione		
Principio attivo	Nome commerciale	Confezione
A breve durata d'azione (1-3 h)		
<u>Isoprenalina</u> : non selettiva		
<u>Rimiterolo</u> : selettivo		
Ad azione intermedia (3-6 h)		
<u>Salbutamolo</u>	<i>Ventolin</i> <i>Broncovaleas</i> <i>Salbufax</i> <i>Aerotec</i> <i>Volmax</i>	erogatore dosato 100 μ g, f 100-500 μ g erogatore dosato 100 μ g, f 200 μ g autohaler dosato 100 μ g autohaler dosato 100 μ g cp 4-8 mg
<u>Terbutalina</u>	<i>Bricanyl</i>	turbohaler 0.5 mg
<u>Fenoterolo</u>	<i>Dosberotec</i> <i>Duovent</i>	erogatore dosato 100-200 μ g, soluz per inal 0.1% erogatore dosato 100 μ g+ 40 μ g di ipratropio bromuro, fialoidi per aerosol 1.25mg+0.5mg erogatore dosato 400 μ g
<u>Bitolterolo</u>	<i>Asmalene</i>	erogatore dosato 400 μ g
<u>Reproterolo</u>	<i>Broncospasmine</i>	erogatore dosato 0.5 μ g
A lunga durata d'azione (>12 h)		
<u>Formoterolo</u>	<i>Foradil</i> <i>Eolus</i> <i>Oxis</i>	erogatore dosato 12 μ g, cp 12 μ g polvere per via inalatoria erogatore dosato 12 μ g, cp 12 μ g polvere per via inalatoria turbohaler 4.5-9 μ g
<u>Salmeterolo</u>	<i>Serevent</i> <i>Salmetedur</i> <i>Arial</i>	Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g Erogatore dosato 25 μ g, diskhaler 50 μ g

Agonisti β_2 adrenergici

➤ *Salbutamolo*

➤ *Terbutalina*

➤ *Salmeterolo*

➤ *Formoterolo*

- The β_2 -adrenoceptor agonists (e.g. salbutamol) are first-line drugs (for details see Ch. 11).
 - they act as physiological antagonists of the spasmogenic mediators but have little or no effect on the bronchial hyper-reactivity.
 - salbutamol is given by inhalation; its effects start immediately and last 3–5 hours; it can also be given by intravenous infusion in status asthmaticus
 - salmeterol is given by inhalation; its duration of action is 12 hours.



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

EFFETTI COLLATERALI DEI β_2 -AGONISTI

- Effetti 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.

✓ Parasimpaticolitici (anticolinergici)

Agiscono bloccando i recettori muscarinici del sistema nervoso autonomo parasimpatico

Oltre a indurre broncodilatazione possono aumentare la viscosità del muco

Spesso usati in associazione con un beta2 agonista

Ipratropio bromuro (Atem)

Tiotropio bromuro (Spiriva)

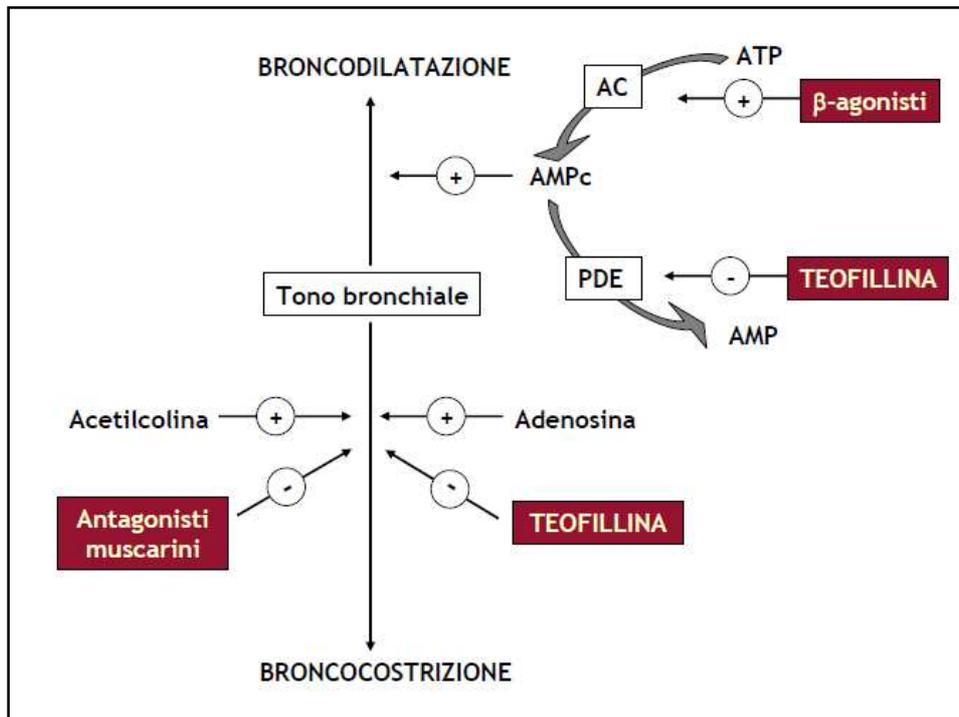
Ossitropio bromuro (Oxivent)

ANTICOLINERGICI

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

BRONCODILATAZIONE INDOTTA DAI FARMACI ANTIMUSCARINICI

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



TEOFILLINICI MECCANISMO D'AZIONE E ATTIVITA'

- Inibizione della fosfodiesterasi
- Antagonismo con adenosina
- Mobilizzazione del Ca^{++}
- Inibizione del rilascio di sostanza P e tachichinine
- Aumento della *clearance* muco-ciliare
- Azione analettica cardiaca e vasodilatante
- Aumento della diuresi
- Eccitazione del S.N.C.
- Stimolazione del respiro

TEOFILLINICI

REAZIONI AVVERSE

- **Apparato cardiovascolare:**

Cardiopalmo, tachicardia, aritmie, ipotensione, collasso, shock, ipertensione arteriosa

- **Apparato gastrointestinale:**

Anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, ematemesi, melena

- **Sistema nervoso:**

Cefalea, ansietà, irritabilità, agitazione, insonnia, tremori, convulsioni

XANTINE				
Principio attivo	Nome Commerciale	Via orale	Via parenterale	Via rettale
<u>Aminofillina</u>	Tefamin	cnf 200 mg	f240 mg ev, f240-450 mg im	supp 360 mg
	Aminomal	cnf 200 mg	f240 mg ev, f350 mg im	supp 350 mg
	Euphyllina			
<u>Teofillina anidra (rilascio prolungato)</u>	Frivent	cp 400-600 mg		
	Unidur	cp 400-600 mg		
<u>Teofillina anidra (rilascio lento)</u>	Theo-dur	cp 200-300 mg		
	Theolair SR	cp 250-350 mg		
	Euphyllina	cp 200-300 mg cnf 250 mg		
	Teonova	scir 100-200-300 mg/5 ml		
<u>Teofillina anidra (elisir)</u>	Tefamin elisir	elisir 1.58%		
	Aminomal-elisir	elisir 0.67% fialoidi 25 ml 0.67%		
<u>Teofillinato di lisina</u>	Paidomal	cp 100 mg gocce 40 mg/ml		

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

✓ Glucorticoidi

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, +salbutamolo Clenil Compositum)

Fluticasone (Flixotide Fluspiral)

Budesonide (Aircort, + formeterolo Symbicort)

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI INDESIDERATI DEI CORTISONICI

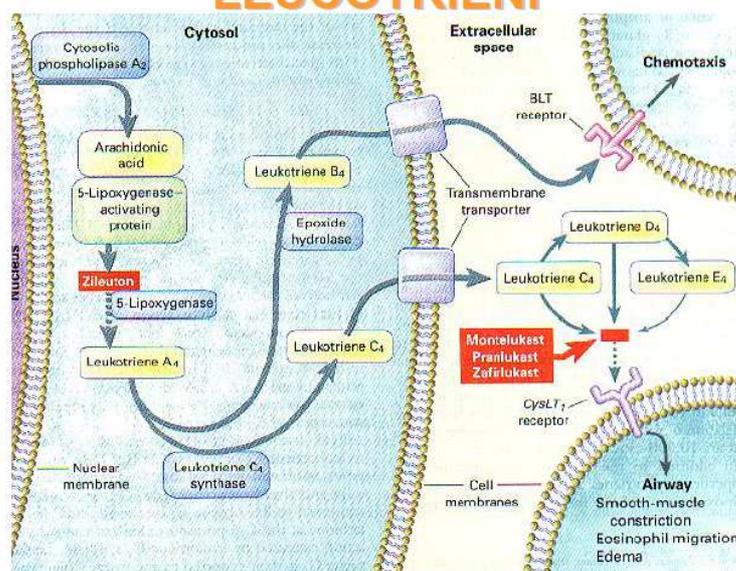
Cortisonici sistemici

- Osteoporosi
- Arresto della crescita
- Ritardo della pubertà
- Effetto diabetogeno
- Obesità con *facies lunare*
- Atrofia cutanea
- Cataratta
- Virilismo e turbe mestruali
- Disturbi psichici
- Ipertensione arteriosa
- Ritenzione sodica e idrica

Cortisonici inalatori

- Candidosi oro-faringea
- Disfonia

FARMACI AGENTI SUI LEUCOTRIENI



✓ Antagonisti dei leucotrieni

I leucotrieni sono autacoidi importanti nella patogenesi dell'asma. Derivano dall'acido arachidonico

I farmaci antagonisti bloccano i recettori dei leucotrieni

Forte azione broncodilatatrice. Frequente uso in età pediatrica

Montelukast (Singulair)

Zafirlukast

Zileuton inibisce la sintesi dei leucotrieni

Tabella 7.2.13a. Antiasmatici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	Δ %
	14-13									
Beta2 agonisti in associazione	9,9	10,4	11,1	11,9	12,1	12,2	11,9	12,0	12,1	0,9
Antiinfiammatori - cortisonici inal.	12,5	12,5	11,8	12,0	11,2	11,8	10,9	11,2	10,7	-4,5
Broncodilatatori - anticolinergici	4,6	4,7	4,8	5,0	5,3	7,0	7,1	7,5	7,9	5,1
Antag. rec. leucotrienici	1,7	1,8	1,9	2,0	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	-0,6
Broncodilatatori - beta2 agonisti	7,4	7,3	6,7	6,4	6,0	6,5	6,3	6,3	6,0	-3,7
Broncodilatatori - teofilinici	2,5	2,2	1,9	1,7	1,5	1,4	1,3	1,1	0,9	-20,1
Antiinfiammatori - cromoni	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	-8,7
Altri antiasmatici per uso sistemico	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	15,2
Antiasmatici	39,0	39,1	38,6	39,4	38,6	41,5	39,9	40,5	40,0	-1,2
salmeterolo+fluticasone	5,6	5,9	5,8	6,0	6,1	6,1	6,0	6,0	5,9	-2,1
tiotropio	2,4	3,1	3,6	3,9	4,2	4,7	4,8	4,7	4,1	-12,2
montelukast	1,6	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,2	2,1	2,1	-0,3
beclometasone	6,9	7,1	6,8	7,0	6,5	7,1	6,7	7,1	6,9	-3,0
formoterolo e altri anti-asmatici	1,5	1,8	2,7	3,3	3,5	3,8	3,7	3,9	4,1	4,4
formoterolo	2,6	2,5	2,2	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	-13,2
flunisolide	2,4	2,4	2,3	2,2	2,0	1,7	1,4	1,3	1,2	-7,5
fluticasone	1,7	1,6	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	-4,9
budesonide	1,5	1,4	1,3	1,5	1,4	1,5	1,4	1,4	1,3	-8,8
salbutamolo	-	-	-	-	-	3,7	3,5	3,5	3,4	-1,9

* Interruzione di serie storica