

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

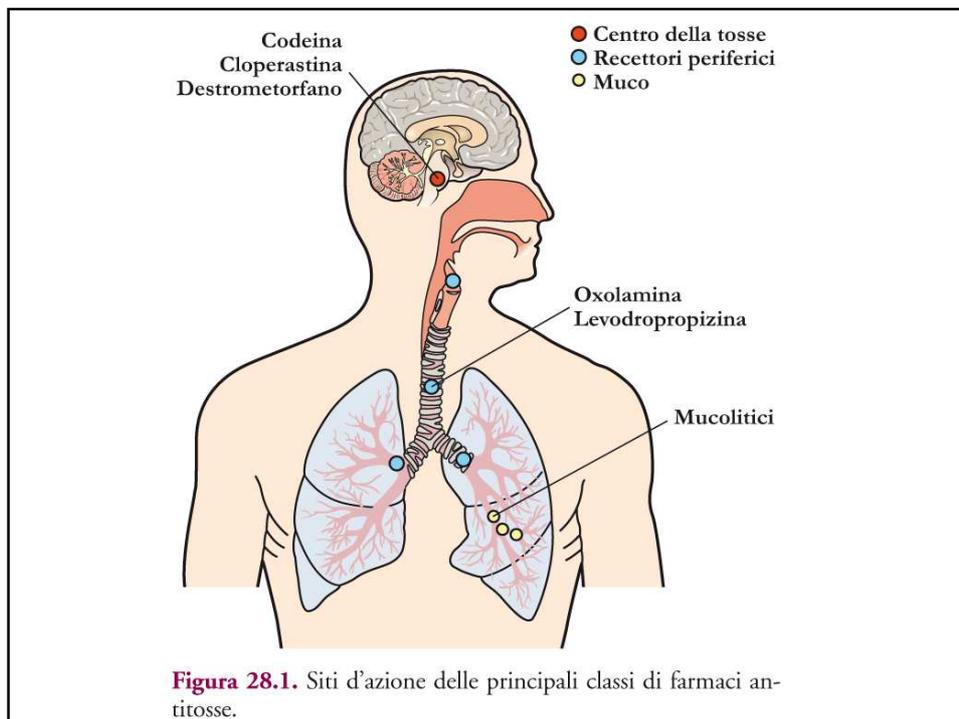


Tabella 28.1

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

Asma e BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva)

- L'OMS stima che i pazienti affetti da patologia asmatica siano oltre 235 milioni e che 64 milioni siano quelli con BPCO, responsabile del 6% delle cause di morte nel mondo, pari a oltre 3 milioni di persone.
- aumento della prevalenza di asma in Italia dal 2004 (3,0%) al 2014 (6,7%). Questa malattia interessa tutte le fasce d'età e presenta forti variazioni territoriali, in quanto è molto legata a fattori ambientali

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

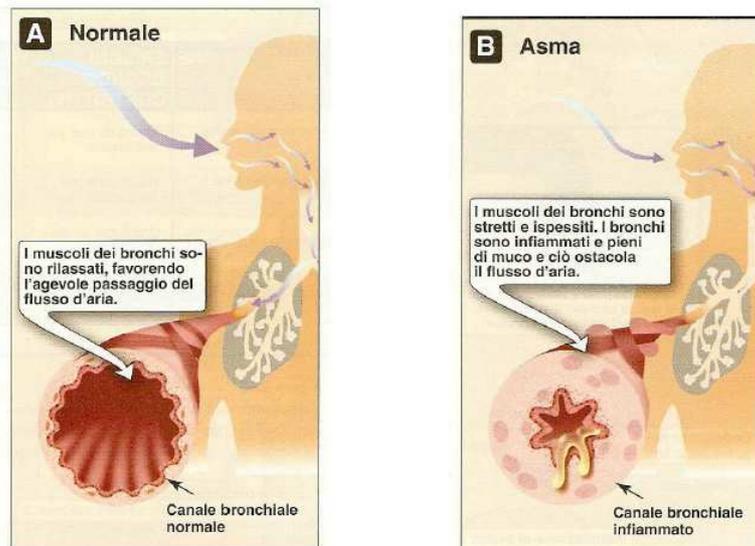
Asma e BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva)

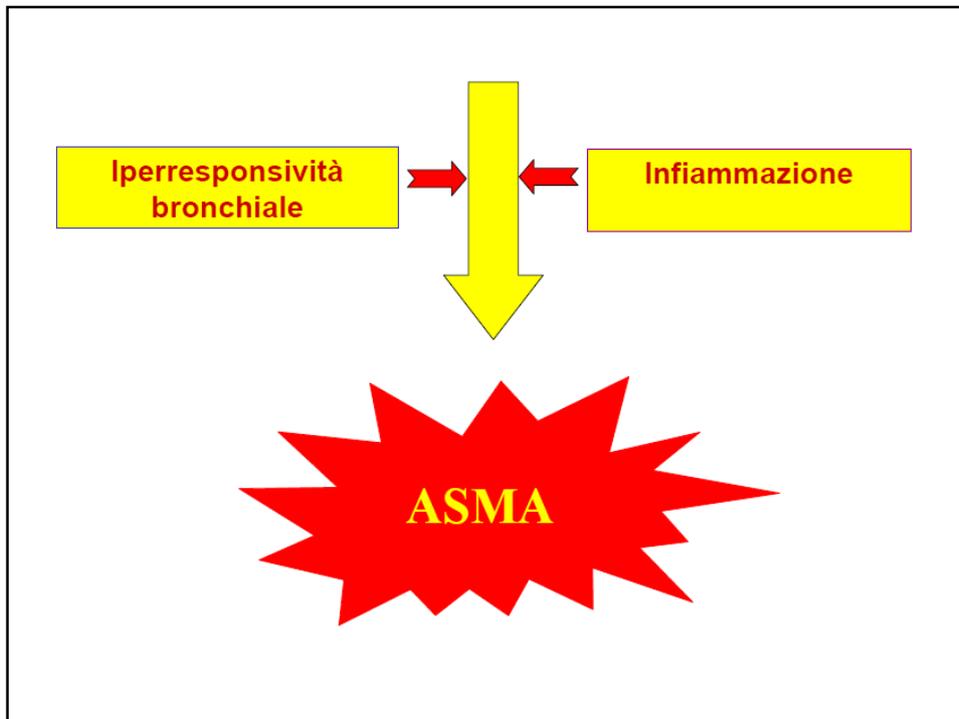
- Nell'asma l'ostruzione indotta prevalentemente da broncospasmo e dall'infiammazione della parete bronchiale ha decorso variabile ed è totalmente o parzialmente reversibile, sia spontaneamente che in risposta ai farmaci
- nella BPCO, invece, si osserva un'ostruzione persistente ad andamento cronico e di solito una progressione dei sintomi ostruttivi
- Le due condizioni possono essere presenti, anche contemporaneamente, nel quadro di una sindrome combinata delle due patologie

GRADI DI SEVERITA' DELL'ASMA

| ASMA ASINTOMATICO | ASMA SALTUARIO | ASMA LIEVE PERSISTENTE | ASMA MODERATO PERSISTENTE | ASMA GRAVE PERSISTENTE |
|-------------------|---|---|---|---|
| | <p>< 1 episodio/ settimana</p> <p>< 2 episodi/mese</p> <p>Asma notturno</p> | <p>> 1 episodio/ settimana</p> <p>> 1 episodio/ mese</p> <p>> 2 episodi/mese asma notturno</p> | <p>Sintomi quotidiani</p> <p>Riacutizzazioni che interferiscono con le normali attività quotidiane</p> <p>> 1 episodio/ settimana</p> <p>Asma notturno</p> | <p>Sintomi continui</p> <p>Attività fisica ridotta</p> <p>Asma notturno frequente</p> |

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





Farmaci per l'asma

- Broncodilatatori:
 - Agonisti β_2 adrenergici (breve o lunga durata)
 - Anticolinergici muscarinici
 - Teofillina
- Antagonisti leucotrieni
- Anti-infiammatori:
 - Glucocorticoidi

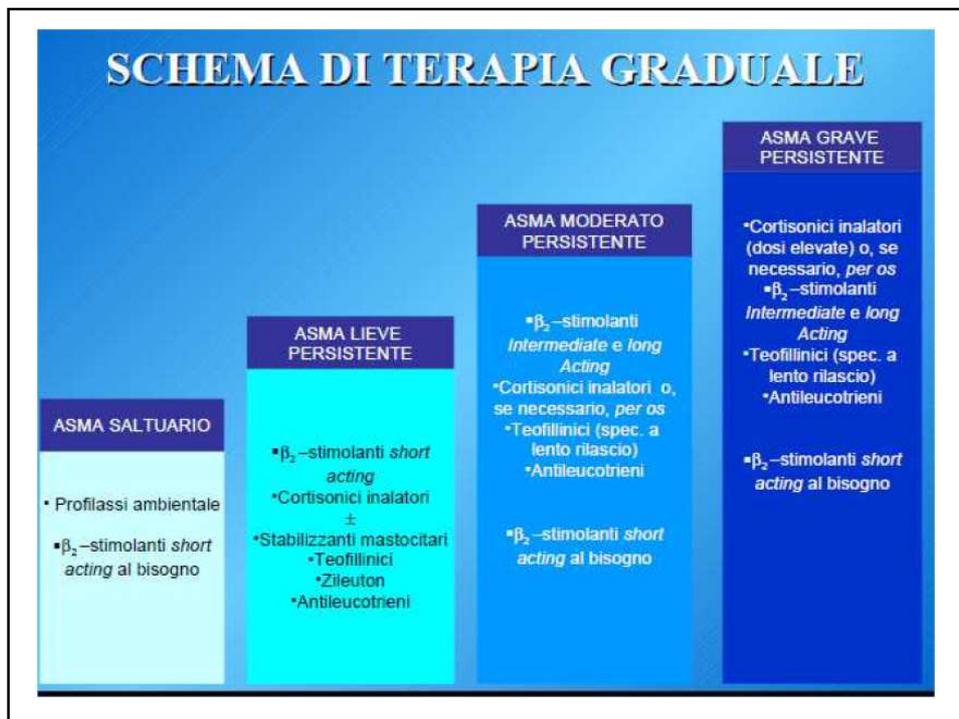


Tabella 7.2.13a. Antiasmatici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

| Sottogruppi e sostanze | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011* | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | Δ % |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | 15-14 | | | | | | | | | |
| Beta2 agonisti in associazione | 10,4 | 11,1 | 11,9 | 12,1 | 12,2 | 11,6 | 11,8 | 12,0 | 12,6 | 4,7 |
| Antiinfiammatori - cortisonici inal. | 12,5 | 11,8 | 12,0 | 11,2 | 11,8 | 10,6 | 10,9 | 10,5 | 10,3 | -1,2 |
| Broncodilatatori - anticolinergici | 4,7 | 4,8 | 5,0 | 5,3 | 7,0 | 5,6 | 6,0 | 6,4 | 6,7 | 4,3 |
| Antag. rec. leucotrienici | 1,8 | 1,9 | 2,0 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,1 | 2,1 | -2,9 |
| Broncodilatatori - beta2 agonisti | 7,3 | 6,7 | 6,4 | 6,0 | 6,5 | 6,2 | 6,2 | 5,9 | 5,6 | -6,5 |
| Broncodilatatori - teofilinici | 2,2 | 1,9 | 1,7 | 1,5 | 1,4 | 1,3 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | -13,9 |
| Antiinfiammatori - cromoni | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | -7,7 |
| Altri antiasmatici per uso sistemico | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | -13,8 |
| Antiasmatici | 39,1 | 38,6 | 39,4 | 38,6 | 41,5 | 37,7 | 38,4 | 38,1 | 38,2 | 0,3 |
| salmeterolo e altri anti-asmatici | 5,9 | 5,8 | 6,0 | 6,1 | 6,1 | 6,0 | 6,0 | 5,9 | 5,3 | -10,8 |
| tiotropio bromuro | 3,1 | 3,6 | 3,9 | 4,2 | 4,7 | 4,8 | 4,7 | 4,1 | 3,8 | -7,7 |
| montelukast | 1,8 | 1,9 | 2,0 | 2,1 | 2,2 | 2,2 | 2,1 | 2,1 | 2,1 | -2,8 |
| beclometasone | 7,1 | 6,8 | 7,0 | 6,5 | 7,1 | 6,4 | 6,9 | 6,7 | 6,8 | 1,4 |
| formoterolo e altri anti-asmatici | 1,8 | 2,7 | 3,3 | 3,5 | 3,8 | 3,7 | 3,9 | 4,1 | 4,1 | -1,0 |
| formoterolo | 2,5 | 2,2 | 2,0 | 1,7 | 1,5 | 1,3 | 1,2 | 1,0 | 0,9 | -13,2 |
| flunisolide | 2,4 | 2,3 | 2,2 | 2,0 | 1,7 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | -7,3 |
| fluticasone | 1,6 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,2 | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,0 | -3,8 |
| budesonide | 1,4 | 1,3 | 1,5 | 1,4 | 1,5 | 1,4 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | -6,1 |
| salbutamolo | - | - | - | - | 3,7 | 3,5 | 3,5 | 3,4 | 3,2 | -6,2 |

* 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, |
| <u>Bitolterolo</u> | <i>Asmalene</i> | fialoidi per aerosol 1.25mg+0.5mg 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 |

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)

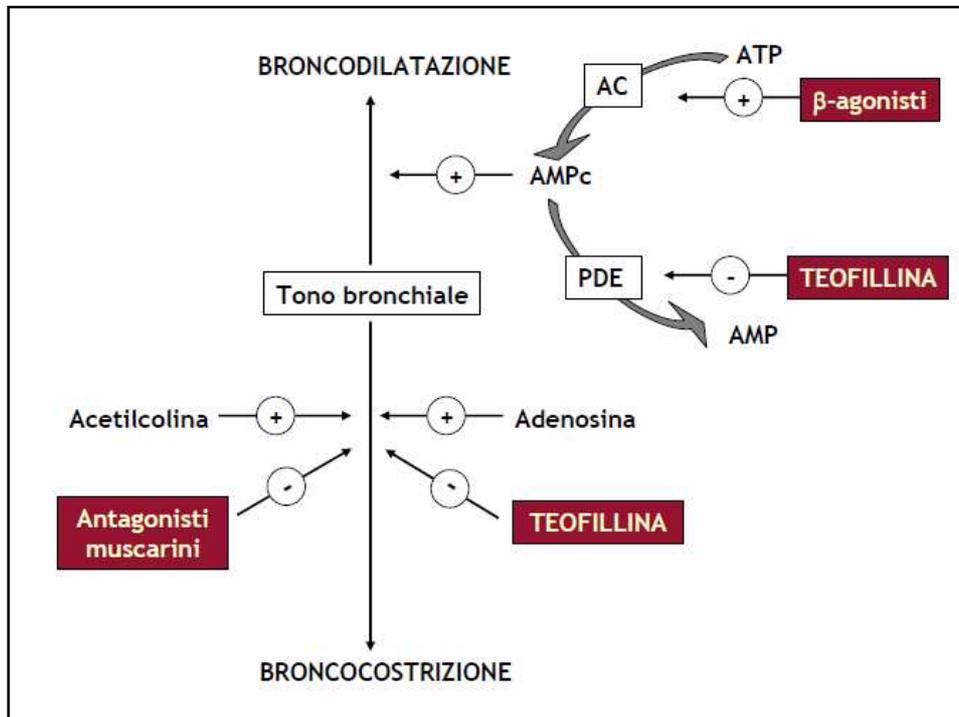
Ossitropio bromuro (Oxivent)

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

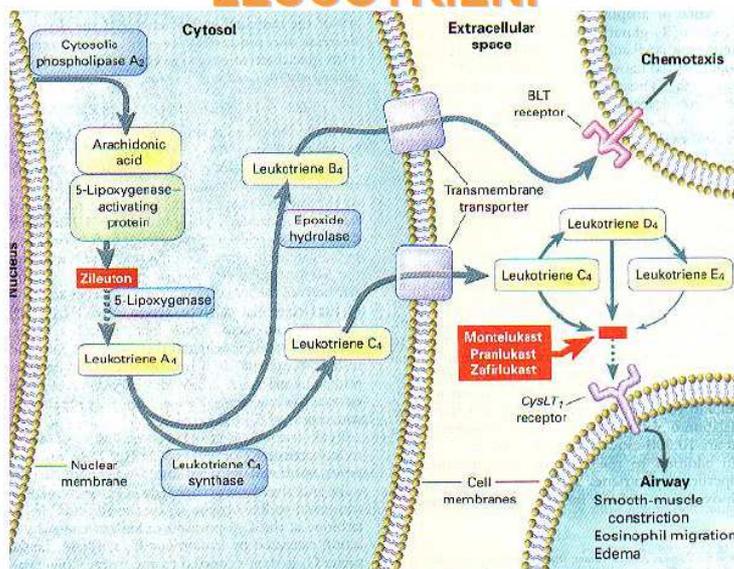
Cortisonici sistemici

- 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