

# ASMA BRONCHIALE : definizioni

CIBA Foundation Symposium  
(1959)

Diffuso restringimento delle vie aeree, che cambia per severità in un breve periodo di tempo , sia spontaneamente che dopo trattamento, non dovuto a una malattia cardiovascolare.

# ASMA BRONCHIALE : definizioni

American Thoracic Society (1962 )

Aumentata risposta della trachea e dei bronchi a stimoli vari , che si manifesta con ostruzione diffusa delle vie aeree che cambia in severità sia spontaneamente che dopo terapia.

# ASMA BRONCHIALE: definizioni

## NHLBI/WHO ( 1995)

Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree...

Nei soggetti predisposti questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibilante, dispnea...

Questi sintomi sono associati a diffusa ma variabile ostruzione del flusso aereo che è almeno parzialmente reversibile spontaneamente o dopo terapia.

L'infiammazione provoca anche un aumento della responsività delle vie aeree a numerosi stimoli.



# Definition of Asthma

- A chronic inflammatory disorder of the airways
- Many cells and cellular elements play a role
- Chronic inflammation leads to an increase in airway hyperresponsiveness with recurrent episodes of wheezing, coughing, and shortness of breath
- Widespread, variable, and often reversible airflow limitation

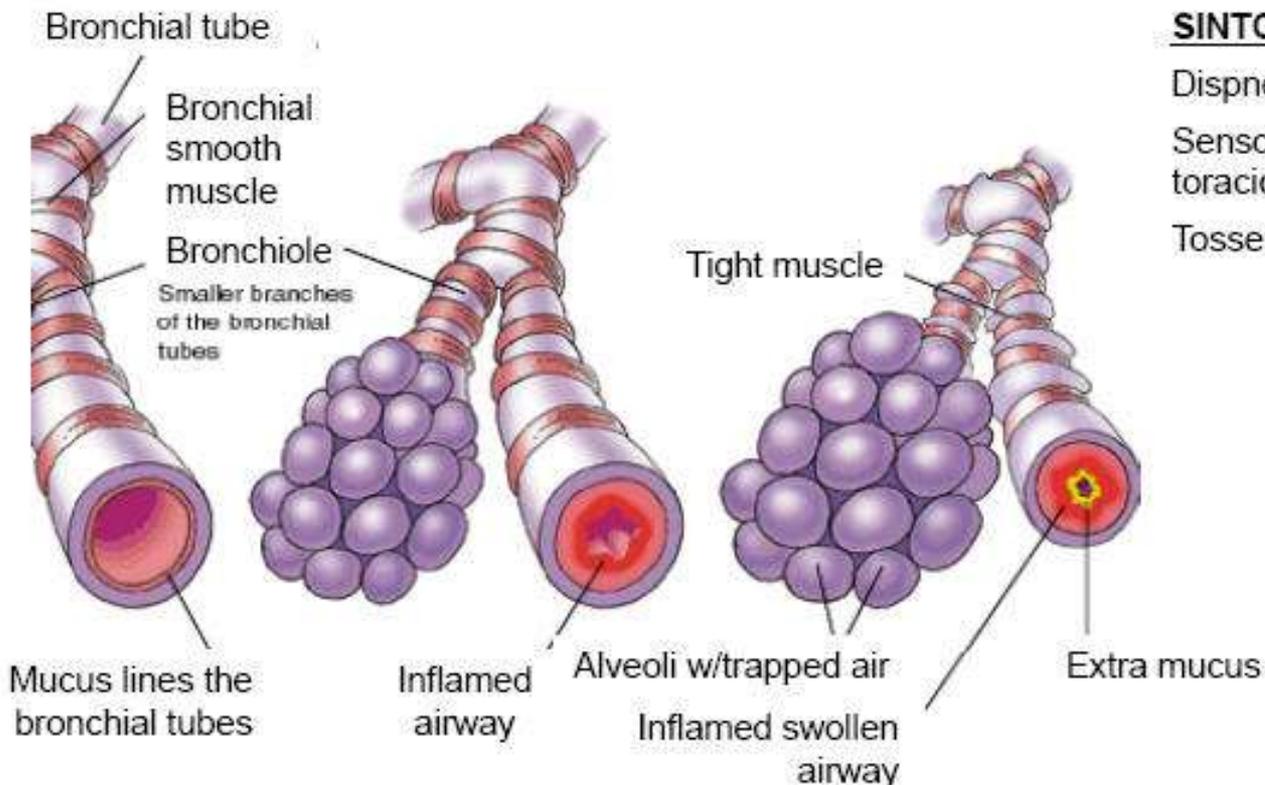
**G.I.N.A.** (“ **G**lobal **I**nitiative for **A**sthma “ ), 2002



### Clinical features of bronchial asthma

- Acute attacks of dyspnea associated with acute airway obstruction due to contraction of airway smooth muscle
- Mucus hypersecretion, which may lead to mucus plugging
- Airway inflammation
- Bronchial hyperresponsiveness

## When You Have Asthma



### SINTOMI

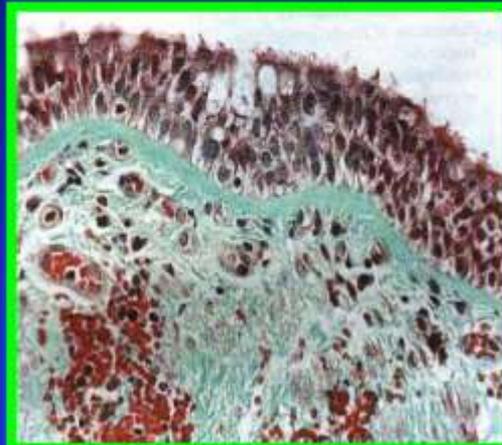
Dispnea sibilante  
Senso di costrizione toracica  
Tosse

## Bronchial mucosa from a subject without asthma



- (1) Epithelium is intact
- (2) There is no thickening of the BM
- (3) There is no cellular infiltrate

## Bronchial mucosa from a subject with mild asthma



- (1) goblet-cell hyperplasia in the epithelium cell lining
- (2) The sub-basement membrane is thickened with collagen deposition in the submucosal area
- (3) There is a cellular infiltrate

## **FATTORI SCATENANTI L'ASMA**

*Infezioni respiratorie:* virus respiratorio sinciziale (RSV), rinovirus, influenza, polmonite da Mycoplasma.

*Allergeni:* pollini (erba, alberi, erbe infestanti), acari della polvere, forfora animale, scarafaggi, spore fungine.

*Fattori ambientali:* aria fredda, nebbia, ozono, anidride solforosa, fumo di sigaretta, fumo prodotto dalla combustione della legna.

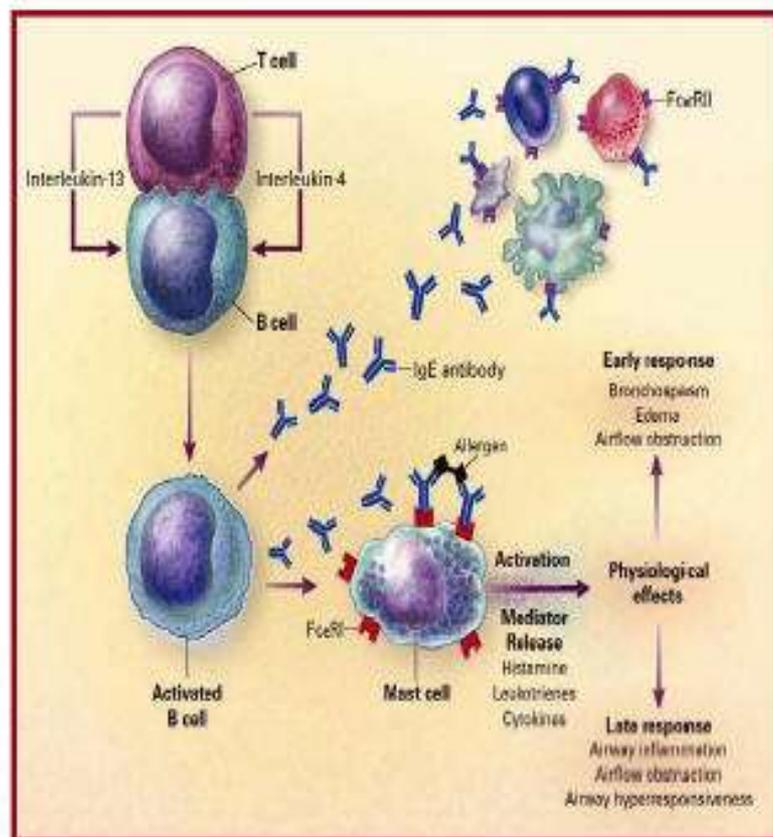
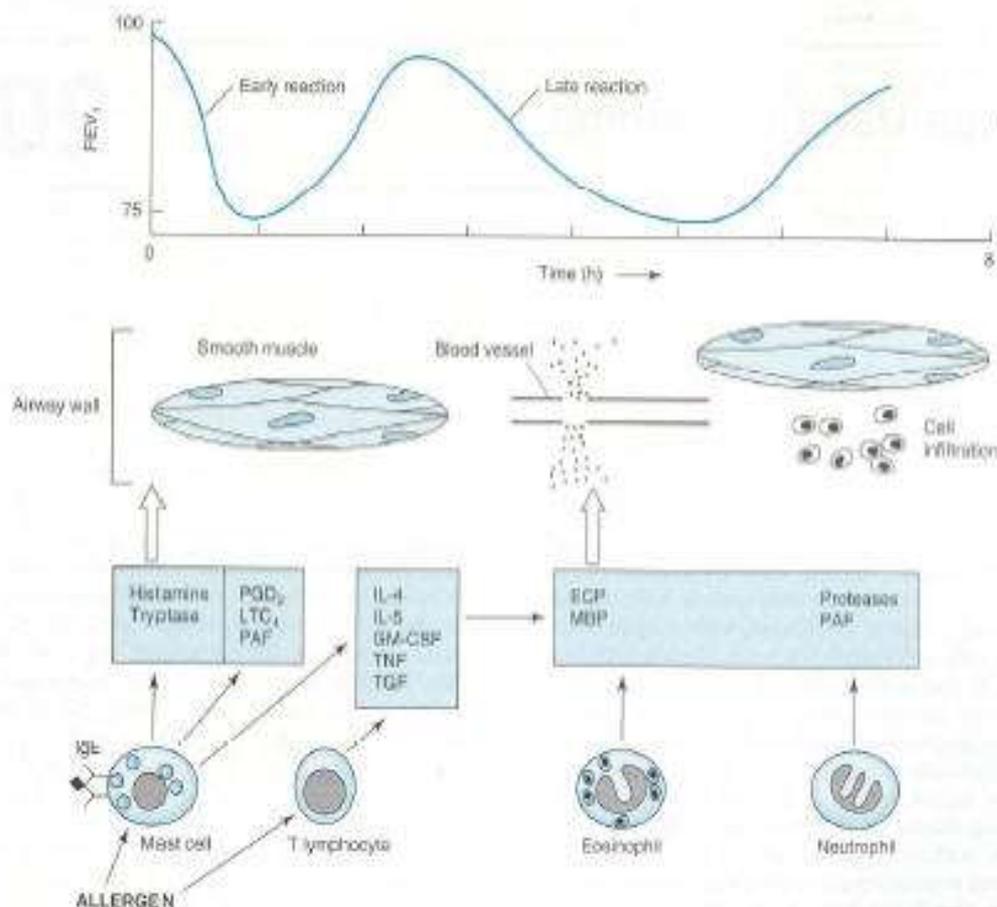
*Emozioni:* riso, ansia, stress.

*Esercizio Fisico:* soprattutto in climi secchi e freddi.

*Farmaci/conservanti:* acido acetilsalicilico, FANS, beta-bloccanti, solfiti.

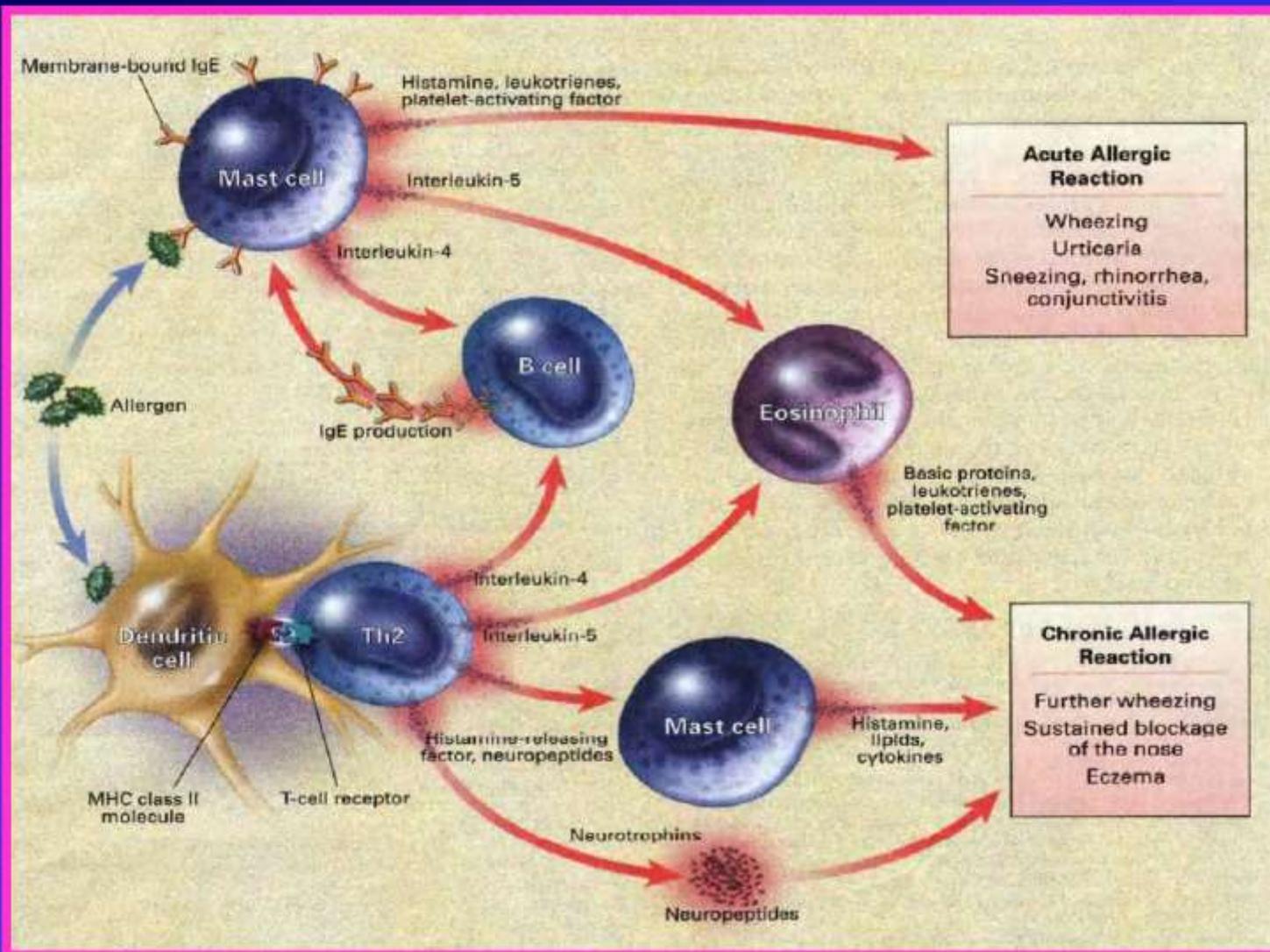
*Esposizioni professionali:* panettieri (polvere di farina), contadini (muffa da fieno), operai che trattano spezie e enzimi, stampatori (gomma arabica), chimici (azocoloranti, cloruro di polivinile, toluene), operai che lavorano il legno (cedro occidentale, formaldeide, dimetiletanolamina).

# EVENTI CELLULARI IMPLICATI NELL'ASMA

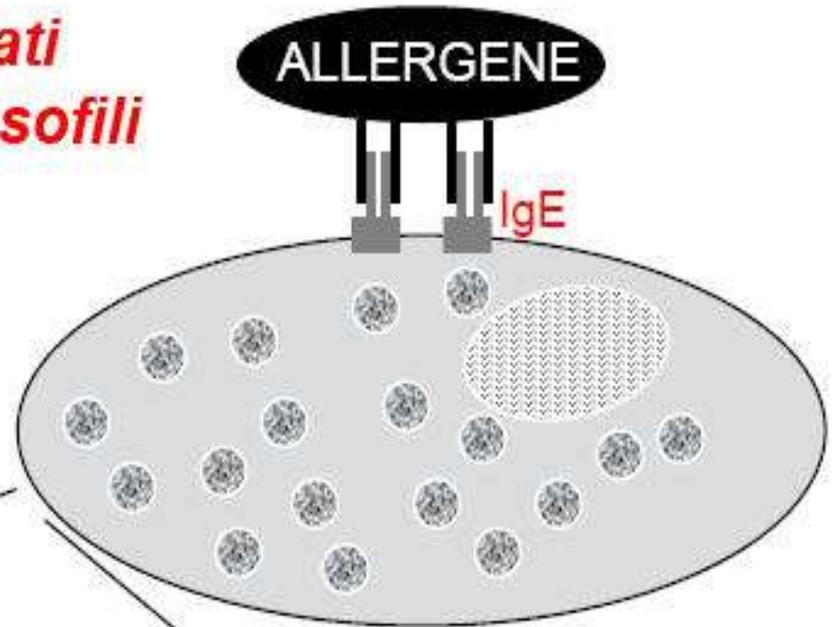


ECP: proteina cationica degli eosinofili  
 MBP: proteina basica maggiore

# IL MODELLO DELL'ASMA BRONCHIALE ALLERGICO



# Mediatori infiammatori rilasciati dalle mastcellule attivate e basofili



IL = interleuchina  
 \* = 1-4 hr  
 ‡ = 6-24 hr

## Basofili

Rilascio del contenuto dei granuli

Istamina

Mediatori derivati dai lipidi di membrana

leucotrieni

Produzione di citochine

IL-4\*  
 IL-13‡

Rilascio del contenuto dei granuli

Istamina

## mastcellule

Mediatori derivati dai lipidi di membrana

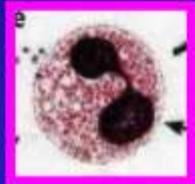
leucotrieni  
 PGs

Produzione di citochine

IL-1 IL-3  
 IL-4 IL-5  
 IL-6 IL-8

?

# The Actions of Eosinophil Mediators



**Major Basic Protein**

**Rich source of Leukotrienes (LTC<sub>4</sub>)**

Can directly damage airway epithelium

Intensify bronchial Responsiveness

Cause degranulation of basophils and Mast cells

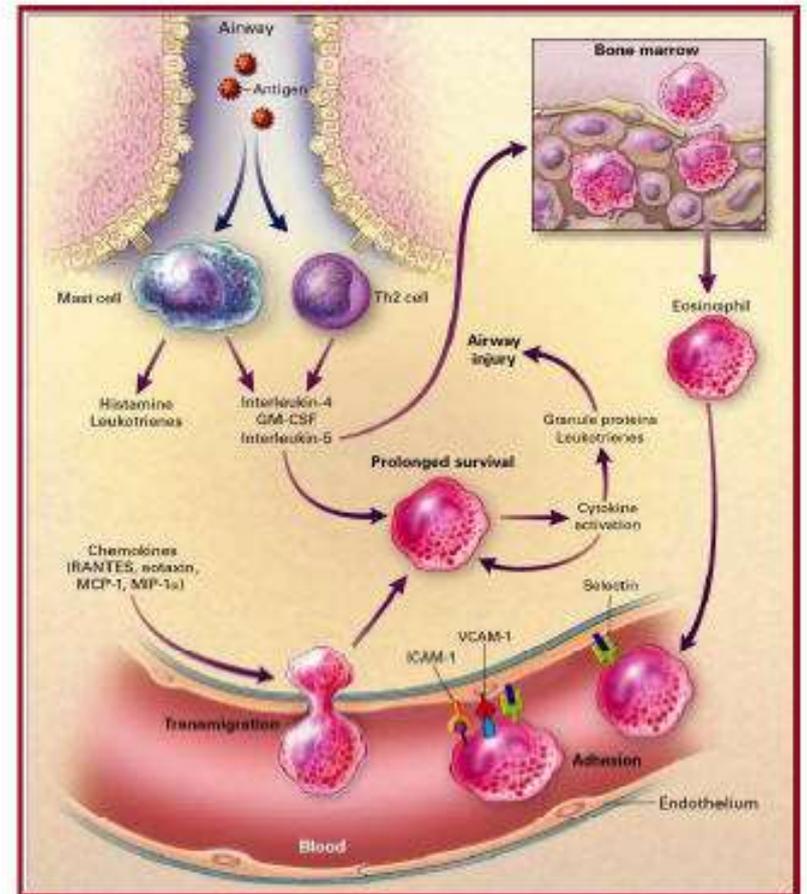
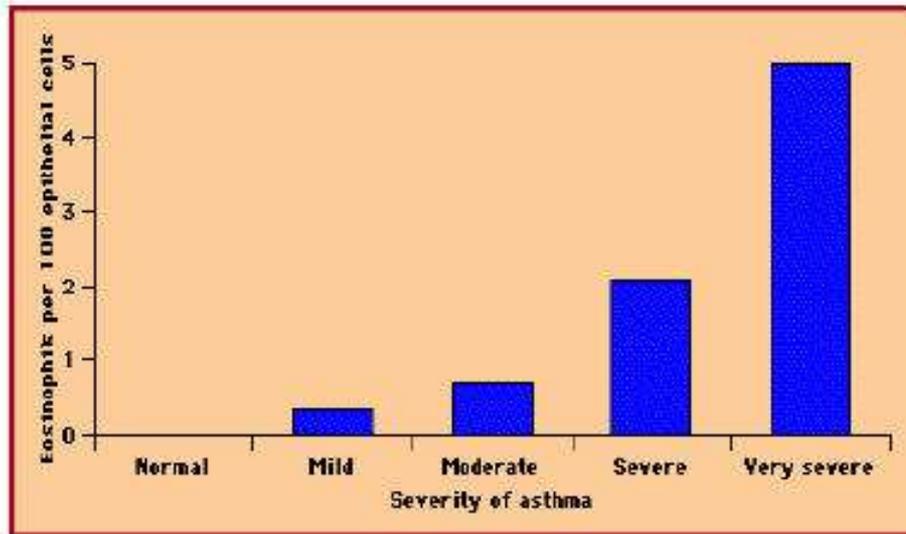
Contracts airway Smooth muscle

Increases vascular Permeability

May recruit more EOSs to the airway

# INFILTRAZIONE DI EOSINOFILI E GRAVITA' DELL'ASMA

Presenza di eosinofili nel lavaggio broncoalveolare di pazienti asmatici in funzione della gravità dell'asma

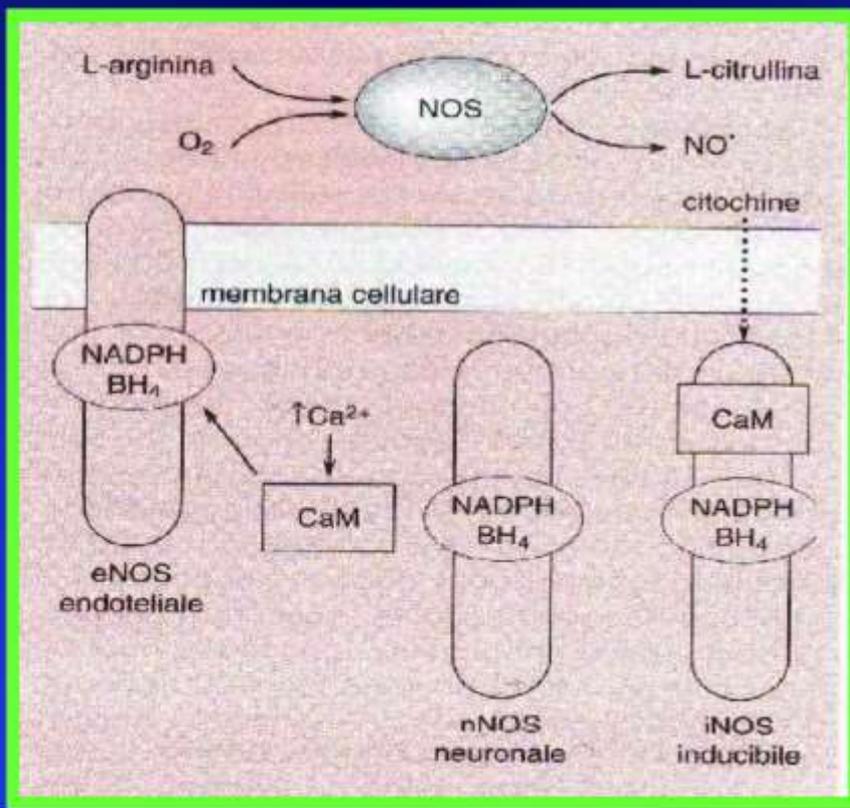


# ASMA

## ALLA BASE LA FLOGOSI CRONICA

- La flogosi cronica, caratteristica dell'asma, persiste anche nei periodi asintomatici ed è responsabile della ipereattività delle vie aeree.
- Se non adeguatamente controllata, da una terapia continuativa, determina alterazioni strutturali con conseguente rimodellamento delle vie aeree.

L'ossido di azoto (NO) rappresenta un importante mediatore della neurotrasmissione a livello delle vie aeree

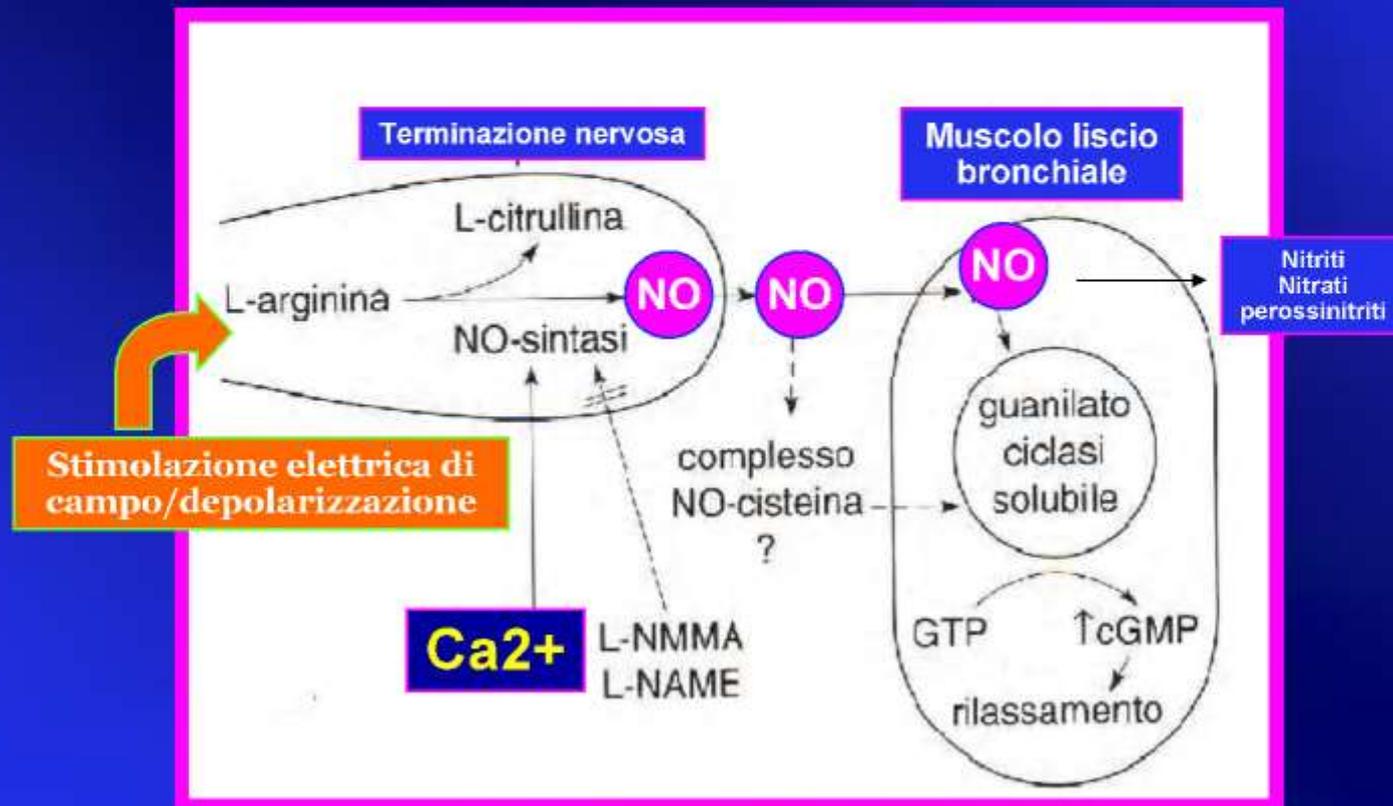


**eNOS** = NO-sintetasi endoteliale  
(endotelio epitelio)

**nNOS** = NO-sintetasi neuronale  
(nervi colinergici)

**iNOS** = NO-sintetasi inducibile  
(epitelio cellule infiammatorie)

# L'ossido di azoto (NO) rappresenta un importante mediatore della neurotrasmissione a livello delle vie aeree



## Role of Nitric oxide in the pathophysiology of pulmonary diseases, including asthma

- At low levels :

**NO acts as a bronchodilator and a stimulator of ciliary activity**

- At sustained high level production :

**NO produces disruption of the airway epithelium, diminished ciliary function, shift the balance from Th1 to Th2 , acts as chemoattractant for eosinophils**

## IL RUOLO DEL PAZIENTE



- La compliance alla terapia antiasmatica (in particolare corticosteroidea) è spesso scarsa:

- la percentuale di giorni di insufficiente utilizzo dei corticosteroidi inalatori è mediamente pari al 69%

- più di 1/3 dei pazienti asmatici in Italia dichiara di non assumere tutte le terapie prescritte dal medico

La mancata adesione alla terapia è determinante per il mancato controllo della patologia.

# GLI EFFETTI DELLA SCARSA ADERENZA



LA SCARSA ADESIONE  
ALLA TERAPIA CONTRIBUISCE  
AL MANCATO CONTROLLO  
NEL 50% DEI PAZIENTI CON  
ASMA

# Terapia

## ASMA BRONCHIALE

Malattia infiammatoria cronica delle vie aeree

..... Episodi di broncospasmo reversibile

Trattare l'infiammazione

**CORTICOSTEROIDI**

Risolvere il broncospasmo

**BRONCODILATATORI**



# Timeline of asthma pharmacology



ADRENALINA

1900

CORTISOLO

ISOPROTERENOLO

1930

IDROSSICORTISONE

TERBUTALINA

ANNI '60/'70

BECLOMETASONE

SALBUTAMOLO

TRIAMCINOLONE

SALMETEROLO

ANNI

FLUTICASONE

FORMOTEROLO

'90

BUDESONIDE

Anti-citochine

2000

Anti-IgE

# CONTROLLO DELL'ASMA LE STRATEGIE



LA TERAPIA DOVREBBE ESSERE IL PIU' POSSIBILE CONTINUATIVA  
PUR SEGUENDO L'ANDAMENTO VARIABILE DELLA  
PATOLOGIA:

ridurre od aumentare la posologia in funzione dello  
stato clinico del paziente

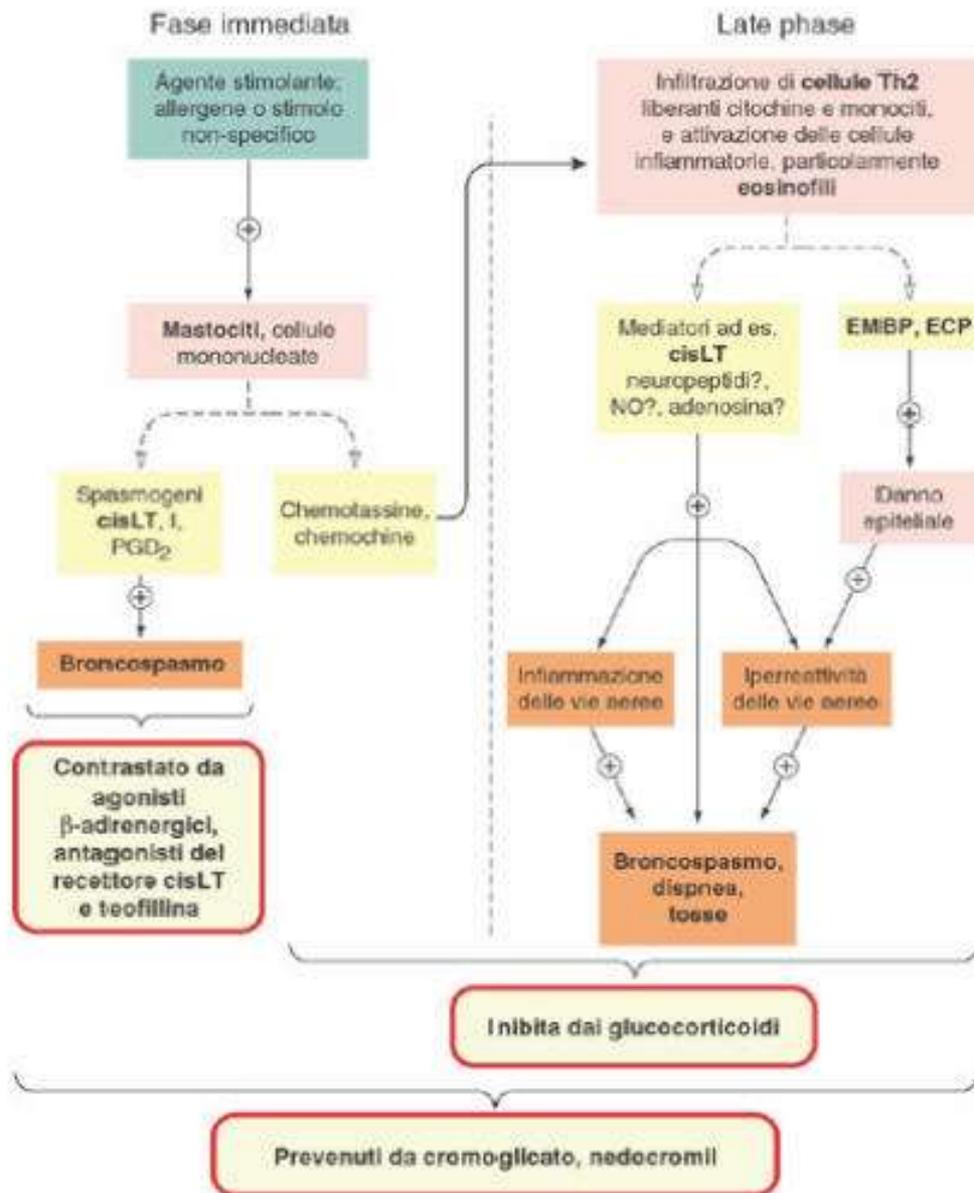


NON CONSIDERARE SOLO L'ASMA, MA ANCHE IL  
PAZIENTE ASMATICO



efficacia  
sicurezza  
costo  
facilità d'uso





Rappresentazione delle reazioni ipotizzate nell'uomo, con le azioni dei principali farmaci

# ASMA: Trattamento farmacologico

---

## Farmaci per il controllo dell'asma:

- $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione
- Glucocorticosteroidi inalatori e orali
- Antagonisti recettoriali dei leucotrieni
  - Metilxantine a lento rilascio
  - Cromoni

# ASMA: Trattamento farmacologico

---

## Farmaci per il sollievo dei sintomi:

- $\beta_2$ -agonisti inalatori a rapida azione
  - Glucocorticosteroidi sistemici
    - Anticolinergici
- Metilxantine ad azione rapida

# ANTINFIAMMATORI

## CORTICOSTEROIDI

Beclometasone

Budesonide

Flunisolide

Fluticasone

Mometasone

Triamcinolone

## ANTIMETABOLITI

antileucotrieni

antiendotelina

antineurochinine

inibitori COX

inibitori iNOS

## STABILIZZATORI DI MEMBRANA

disodiocromoglicato

nedocromil

## IMMUNOMODULATORI

Ciclosporina / MTX / Tacrolimo

rapamicina / micofenolato

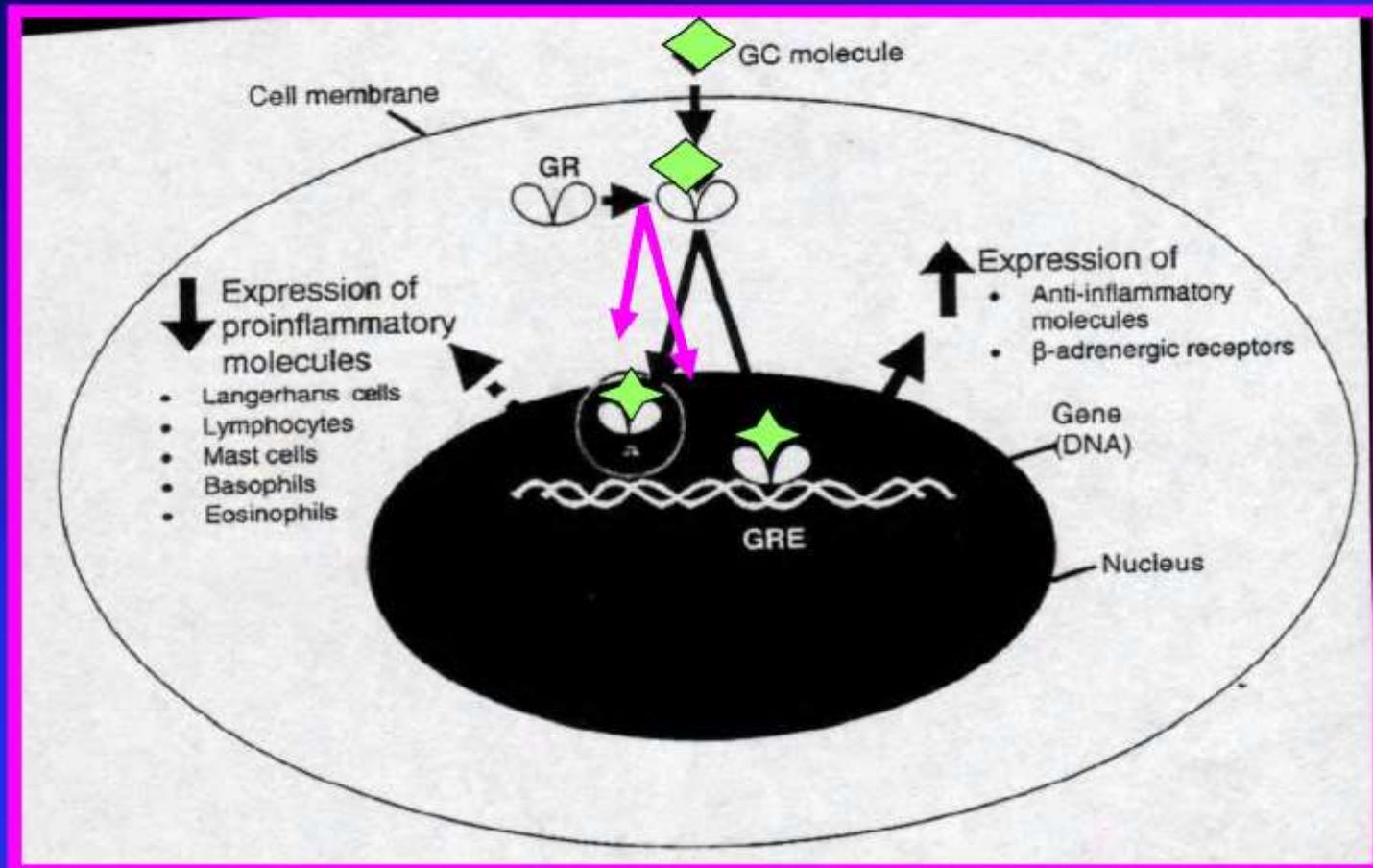
Mabs anti IgE

Mabs anti IL-4

Mabs anti IL-5



# Steroids and asthma (mechanisms of action)



## Corticosteroids actions on effector cells (EOSs)

1. **Reduce secretion and expression of IL-5**  
(which stimulates EOSs)
2. **Reduce expression of ICAM-1 and VCAM-1**  
(which decreases EOS adhesion)
3. **Reduce production of RANTES**  
(chemokines that traffic EOSs to airways)
4. **Promote apoptosis of EOSs**
5. **Reduce degranulation of EOSs**



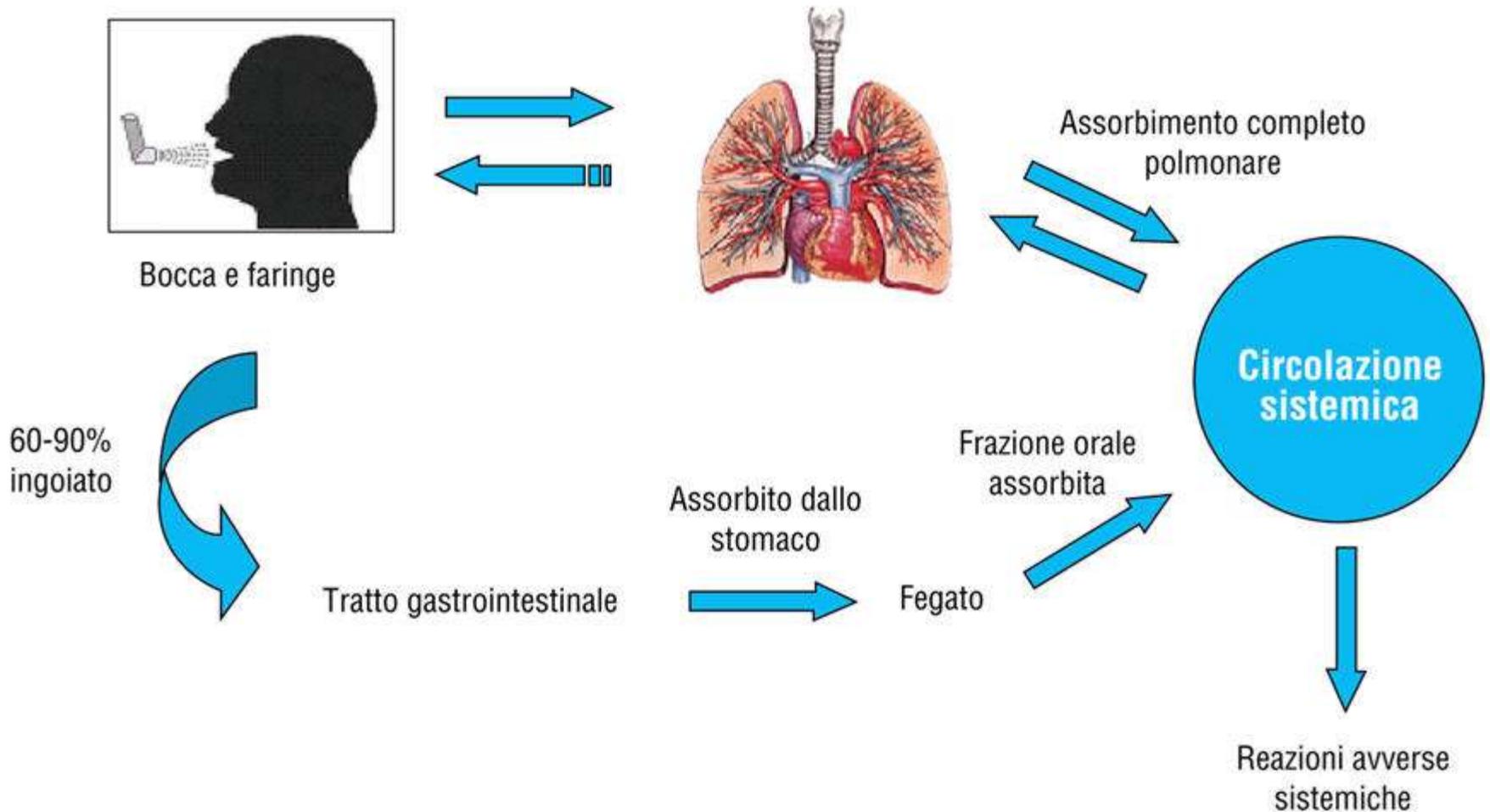
## IL RUOLO DEGLI ANTIINFIAMMATORI

- I corticosteroidi inalatori, assunti in modo continuativo, sono i farmaci di scelta per il controllo della flogosi cronica caratteristica dell'asma.

- La loro azione determina:
  - riduzione dell'iperresponsività delle vie aeree
  - prevenzione e riduzione delle alterazioni strutturali irreversibili (remodelling)

con conseguente miglioramento del quadro clinico.

# DISTRIBUZIONE DEI FARMACI INALATI



# Terapia con corticosteroidi

- 1) la **via inalatoria** ottiene risultati superiori rispetto alla sistemica, con un' importante riduzione degli effetti collaterali
- 2) anche nei pazienti con asma grave è in grado di **ridurre i ricoveri** e i **costi** di gestione della patologia



# CORTICOSTEROIDI USATI NELL'ASMA

Farmaco	Via di somm	Dose (adulti)	Effetti avversi
Beclometasone dipropionato	Inalazione	100-200 µg (1 spruzzo 2/die) <i>Casi di grado elevato: fino a 1000 µg 2/die</i>	Corticosteroidi topici attivi in superficie: candidosi orofaringea, raucedine e faringite Porpora, atrofia cutanea
Budenoside	Inalazione	200-400 µg (1-2 spruzzi 2/die) <i>Casi di grado elevato: 1600 µg al dì</i> <i>Nebulizzatore: 0,5-1mg 2/die</i>	Candidosi orofaringea sintomatica più probabile a dosi 800 µg al dì Gli effetti avversi sistemici sono ridotti. Usare cautela durante il passaggio dalla terapia orale alla terapia aerosol
Fluticasone propionato	Inalazione	50-1000 µg 2/die	La necessità di β2-agonisti può diminuire.
Prednisolone/Prednisone	Orale	30-60 mg al dì da ridurre a <10 mg al dì in 1-3 dosi refratte	La sostituzione con corticosteroidi per inalazione è desiderabile, ma richiede cautela
Cortisolo (idrocortisone) succinato sodico	Endovena	3-4 mg/kg dose di attacco, poi 3 mg/kg ogni 6 ore	Inibizione surrenalica, effetti metabolici, ritenzione salina, psicosi
Tetracosactide (tetracosactrina)	Intramuscolare	0,5-1 mg a giorni alterni; aggiustare fino a ottenere la risposta	Le reazioni allergiche sono rischiose, è necessaria la sorveglianza per almeno 30 min.



- 
- Long-term treatment with inhaled glucocorticosteroids has not been shown to be associated with any increase in **osteoporosis or bone fracture**
  - Studies including a total of over 3,500 children treated for periods of 1 – 13 years have found no sustained adverse effect of inhaled glucocorticosteroids on **growth**

## Principali effetti collaterali indesiderati dei cortisonici inalatori

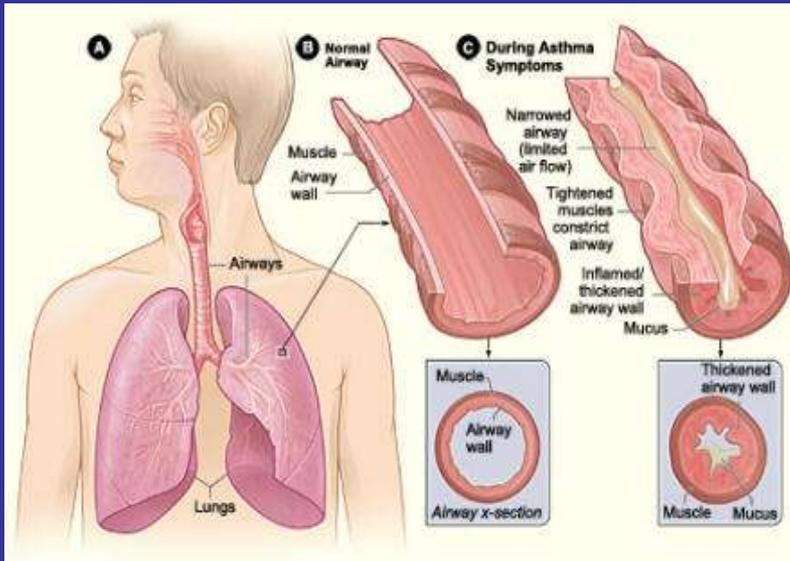
- Candidosi oro-faringea: per questo è necessario sciacquarsi la bocca dopo l'uso di tali composti.
- Disfonia

# Associazione corticosteroidi e agonisti $\beta$ 2-adrenergici: un'azione sinergica

Le due classi di farmaci interagiscono a livello cellulare:

- I corticosteroidi inalatori aumentano il numero di recettori  $\beta$ 2 a livello della mucosa respiratoria
- I  $\beta$ 2-agonisti long-acting attivano i recettori per i corticosteroidi:
  - inducono la traslocazione all'interno del nucleo del recettore per i corticosteroidi (GR) in modo tempo-dipendente
  - aumentano l'affinità di legame del complesso recettore-steroidi agli elementi responsivi del gene
  - aumentano l'espressione di m-RNA per il recettore GR

# Broncodilatatori



Trattamento della ostruzione a carico delle vie respiratorie



Rilasciamento della muscolatura liscia delle vie aeree

**Sistema simpatico  
( $\beta$ 2-recettori)**

**NA-NC**

**Fibrocellula muscolare  
liscia bronchiale**

**Sistema parasimpatico  
(recettori M3)**

# BRONCODILATATORI

- **beta2-agonisti : Short-acting (salbutamolo)**  
**Long -acting (salmeterolo)**  
**LA-SA (formoterolo)**
- **anticolinergici : ipratropio / oxitropio**
- **teofillinici**
- **Modificatori dei canali del K<sup>+</sup>**
- **Analoghi del VIP**
- **Inibitori selettivi delle fosfodiesterasi**



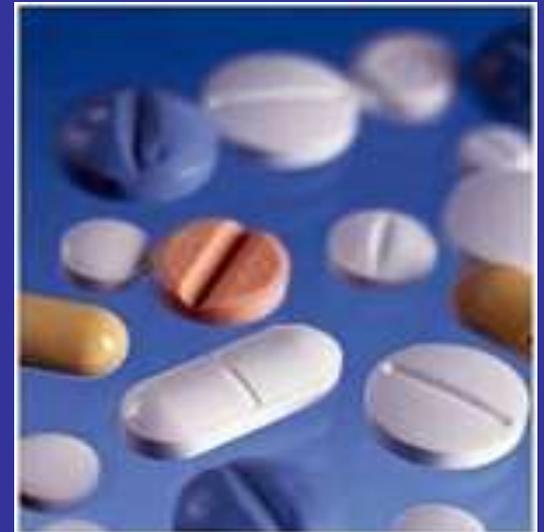
# Classificazione



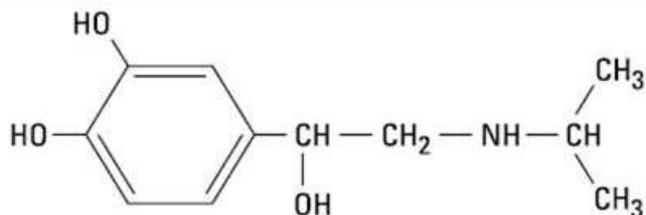
B<sub>2</sub>-agonisti (simpaticomimetici)

Teofillinici (metilxantine)

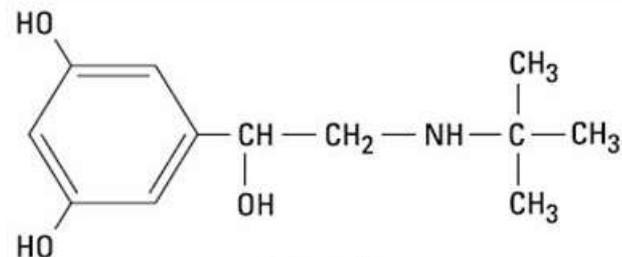
anticolinergici



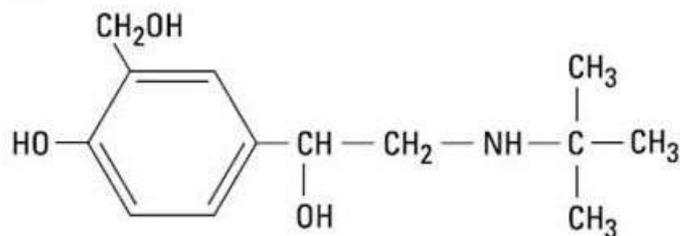
# Formule di struttura di $\beta_2$ -agonisti



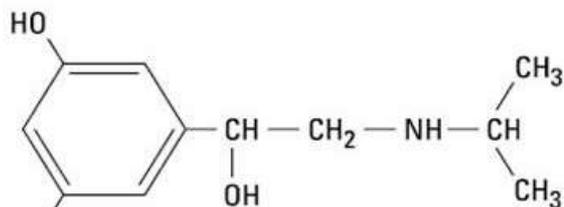
**Isoprenalina (Isoproterenolo)**



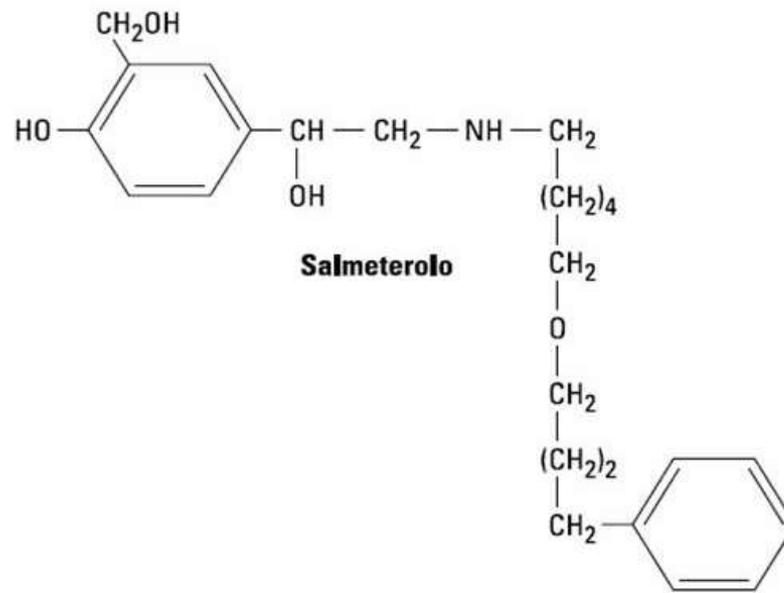
**Terbutalina**



**Salbutamolo (Albuterolo)**



**Orciprenalina (Metaproterenolo)**



**Salmeterolo**



- 
- Rapid-acting inhaled  $\beta_2$ - agonists are the most effective reliever therapy for children and adults
  - These medications are the most effective bronchodilators available and are the treatment of choice for acute asthma symptoms

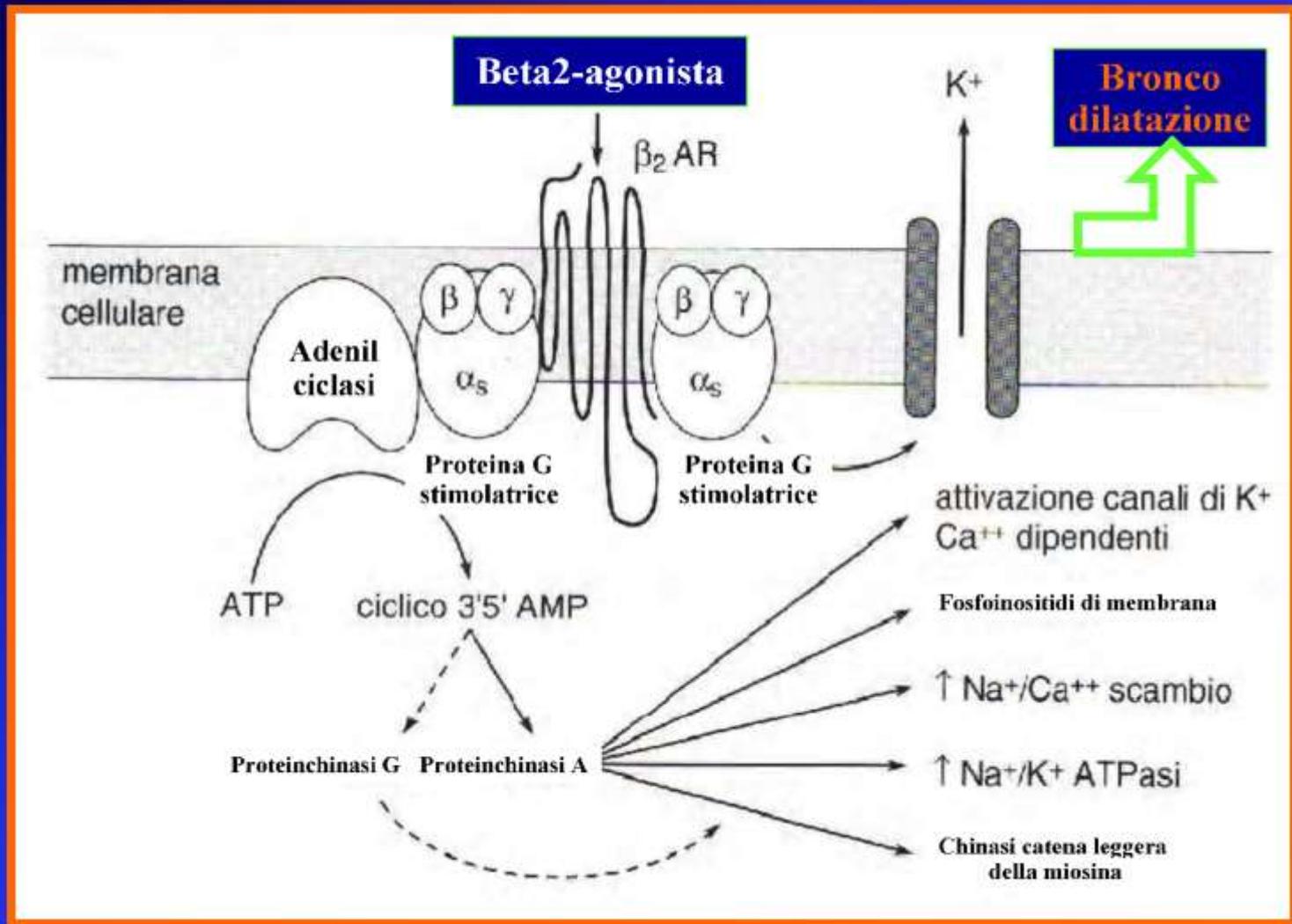
**β2-ADRENOCETTORI :**  
**non solo sulle fibrocellule muscolari lisce bronchiali**

**CELLULA**

- Mast-cell
- Eosinofilo
- Epitelio
- Endotelio
- T-linfociti
- Macrofagi

**FUNZIONE**

- riduzione rilascio mediatori
- riduzione rilascio mediatori
- aumento sopravvivenza (?)
- aumento battito ciliare
- incremento trasporto ioni
- riduzione stravascolo vascolare
- riduzione rilascio citochine
- nessun effetto noto



**Beta2-agonista**

**Bronco dilatazione**

membrana cellulare

Adenil ciclasi

$\alpha_s$

Proteina G stimolatrice

Proteina G stimolatrice

ATP

ciclico 3'5' AMP

Proteinchinasi G

Proteinchinasi A

attivazione canali di  $K^+$   $Ca^{++}$  dipendenti

Fosfoinositidi di membrana

$\uparrow$   $Na^+/Ca^{++}$  scambio

$\uparrow$   $Na^+/K^+$  ATPasi

Chinasi catena leggera della miosina

$K^+$

# B2-agonisti (simpaticomimetici)

## Farmaci di fondo

- per via inalatoria a lunga durata d'azione
- Orali a lunga durata d'azione

## Farmaci sintomatici

- per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione
- Orali a breve durata d'azione

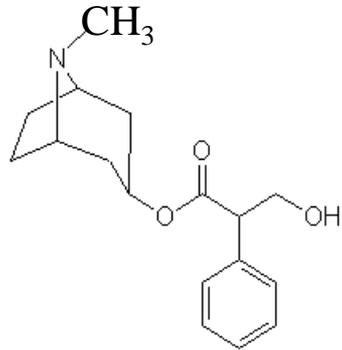
# B<sub>2</sub>-agonisti (simpaticomimetici)

## Reazioni avverse

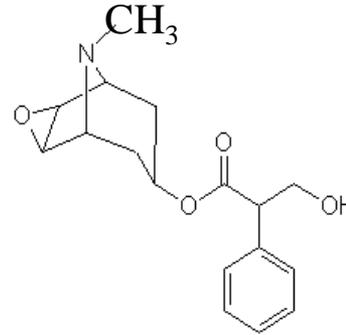
Stimolazione B<sub>2</sub>-recettori  
extrabronchiali

- reazioni sistemiche negative: tachicardia, extrasistoli, tremori muscolari, ipopotassemia
- desensibilizzazione per *down-regulation* recettoriale

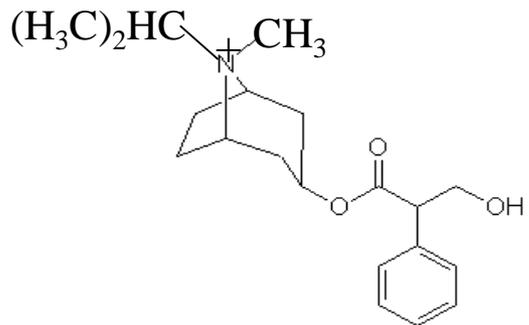
# ANTIMUSCARINICI



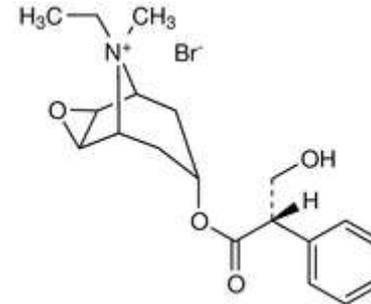
ATROPINA



SCOPOLAMINA



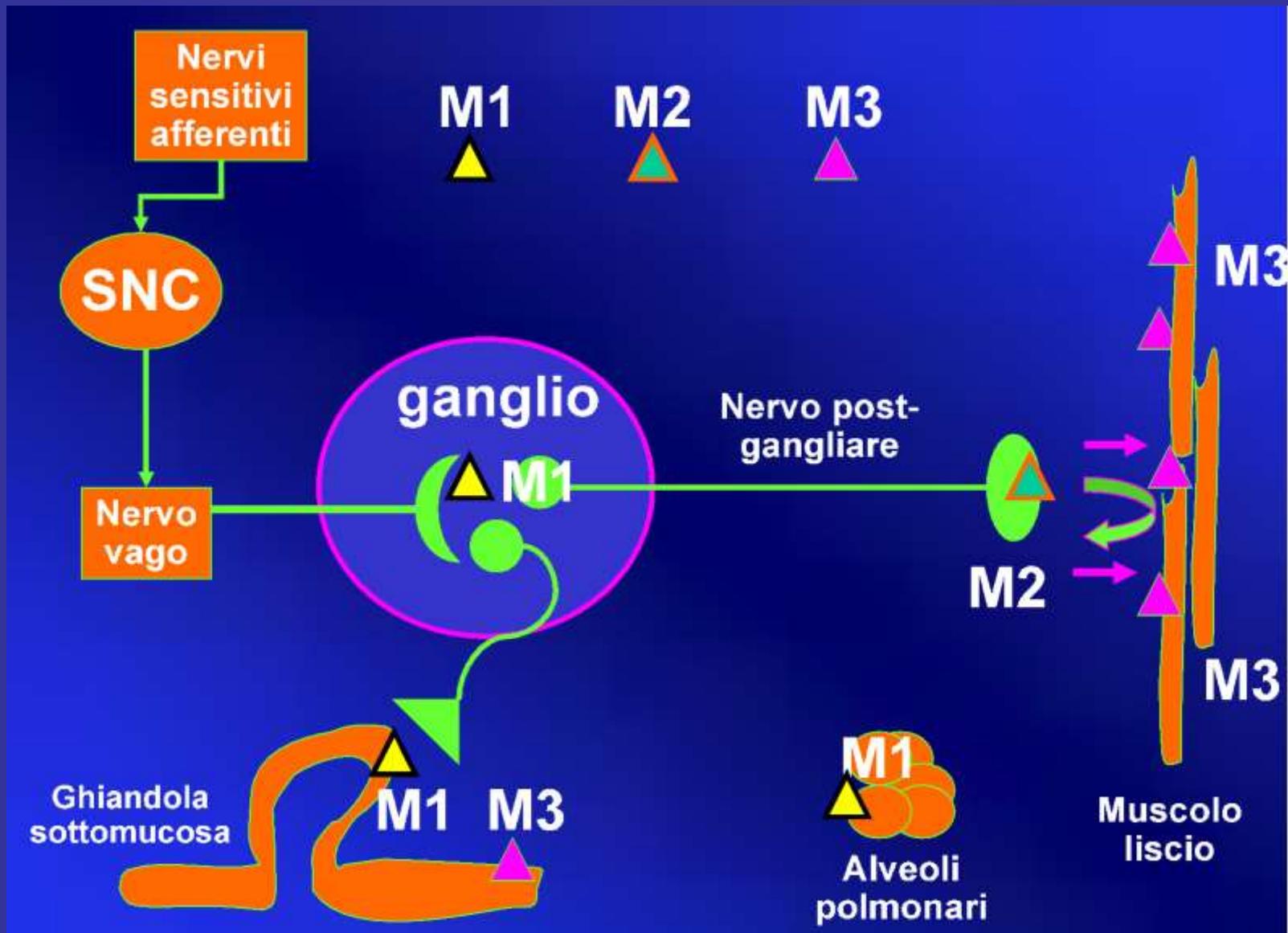
IPRATROPIO

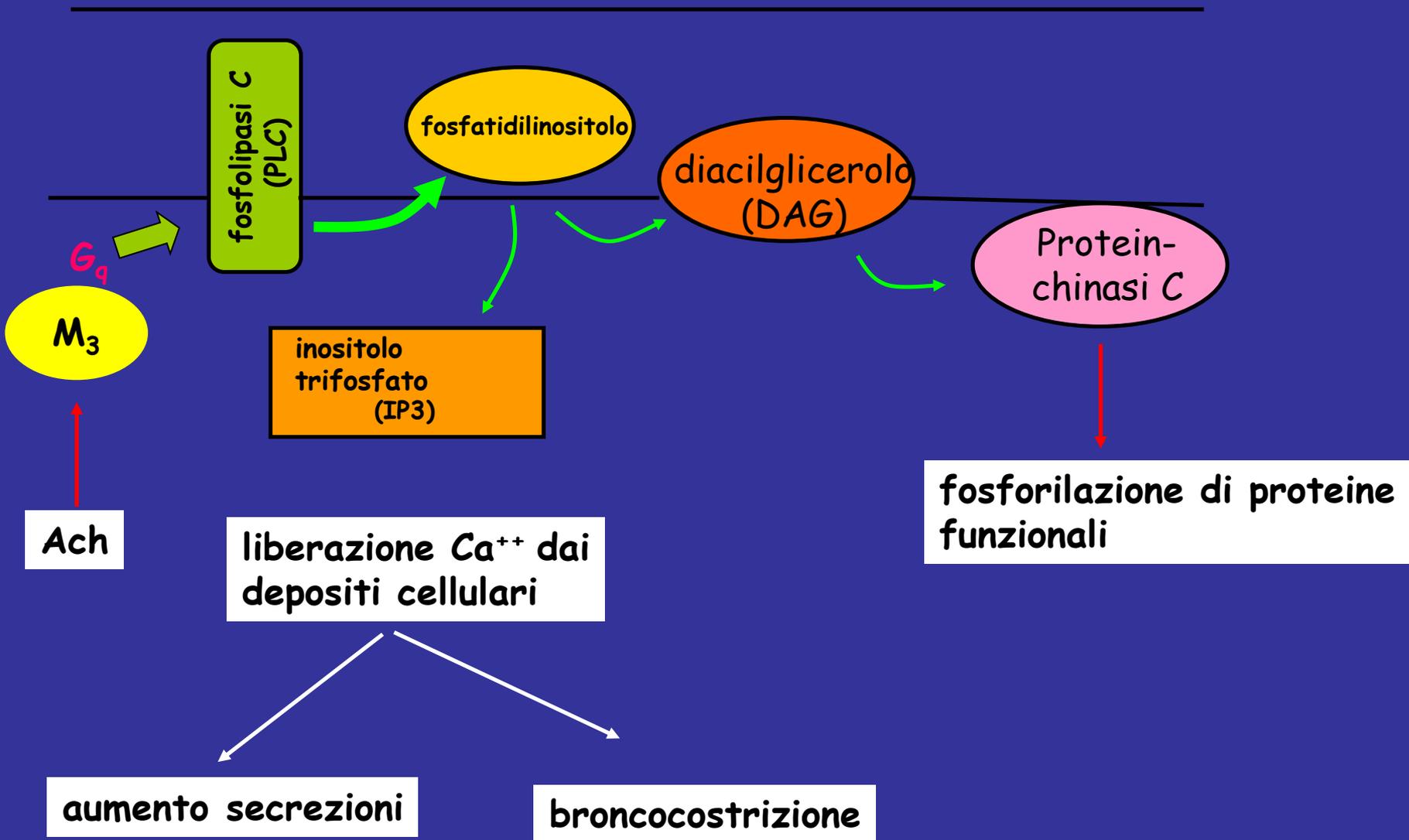


OXITROPIO BROMURO

# DISTRIBUZIONE DEI RECETTORI MUSCARINICI NELLE VIE AEREE

<b>Tipo</b>	<b>localizzazione</b>	<b>funzione</b>
M <sub>1</sub>	gangli epitelio alveolare ghiandole mucosali	aumento trasmissione gangliare ? secrezione di muco
M <sub>2</sub>	presinaptico	inibizione rilascio Ach
M <sub>3</sub>	muscolo liscio bronchiale ghiandole mucosali	contrazione secrezione di muco





# AGENTI ANTIMUSCARINICI

## ipratropio e tiotropio

### Effetti terapeutici

- Broncodilatazione (effetto protettivo verso agonisti colinomimetici, attivazione vagale riflessa,  $\beta$  bloccanti)
- Inibizione della secrezione mucosa

### Effetti collaterali

- secchezza delle fauci

# CONFRONTO TRA BRONCODILATATORI

## RISPOSTA BRONCODILATORIA

	Selettività	Somministrazione	Comparsa (min)	Picco (ore)	Durata (ore)
<b>FARMACI ADRENERGICI</b>					
Adrenalina	Nessuna	Inalazione	3-5	-	1-2
		Sottocutanea	6-15	0,5	<1-4
Metaproterenolo (Orciprenalina)	$\beta_2$ +++	Inalazione	5-15	1-2	3-6
		Orale	15-30	0,5	4-8
Albuterolo (Salbutamolo)	$\beta_2$ ++++	Inalazione	5-15	1-2	3-6
		Orale	15-30	2-3	4-8
Terbutalina		Iniezione	15	0,5	1-2
Salmeterolo	$\beta_2$ ++++	Inalazione	5-15	2-4	12
<b>FARMACI ANTICOLINERGICI</b>					
Ipratropio	Blocca i recettori muscarinici +++ e nicotinici +	Inalazione	15	1-2	6
Atropina	Blocca i recettori muscarinici +++	Inalazione	15	1-2	3

## **CONTROLLO DELL'ASMA: ASSOCIAZIONE CORTICOSTEROIDI E LABA UNA TERAPIA DI SCELTA**

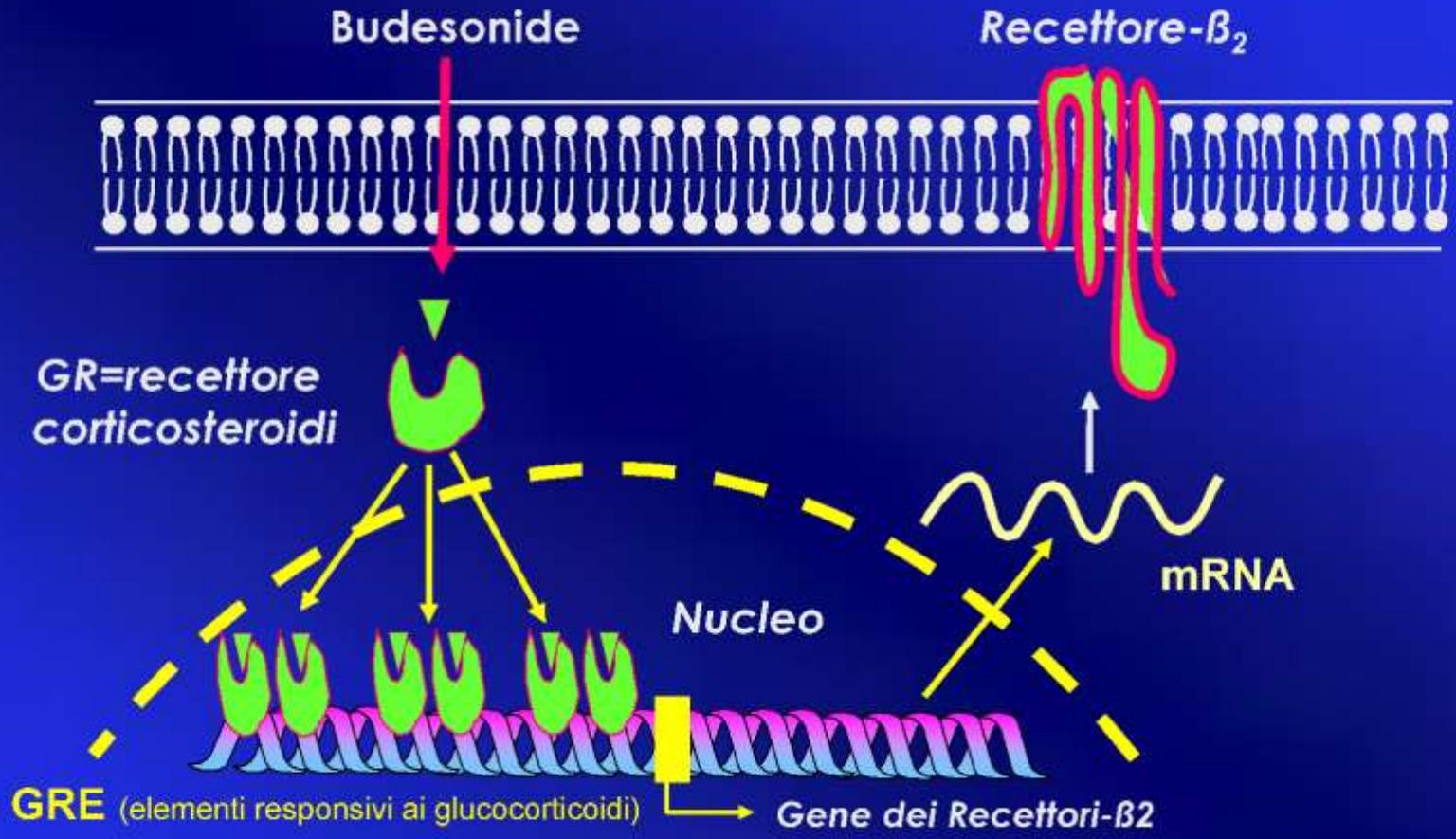
- Le Linee Guida Internazionali raccomandano l'associazione tra corticosteroidi inalatori e  $\beta_2$ -agonisti long-acting come terapia di scelta nei pazienti non controllati dai soli steroidi.
- L'aggiunta di un LABA alla terapia con corticosteroidi determina un migliore controllo rispetto all'aumento della dose degli steroidi.

## ASSOCIAZIONE CORTICOSTEROIDI E LABA : UN'AZIONE SINERGICA

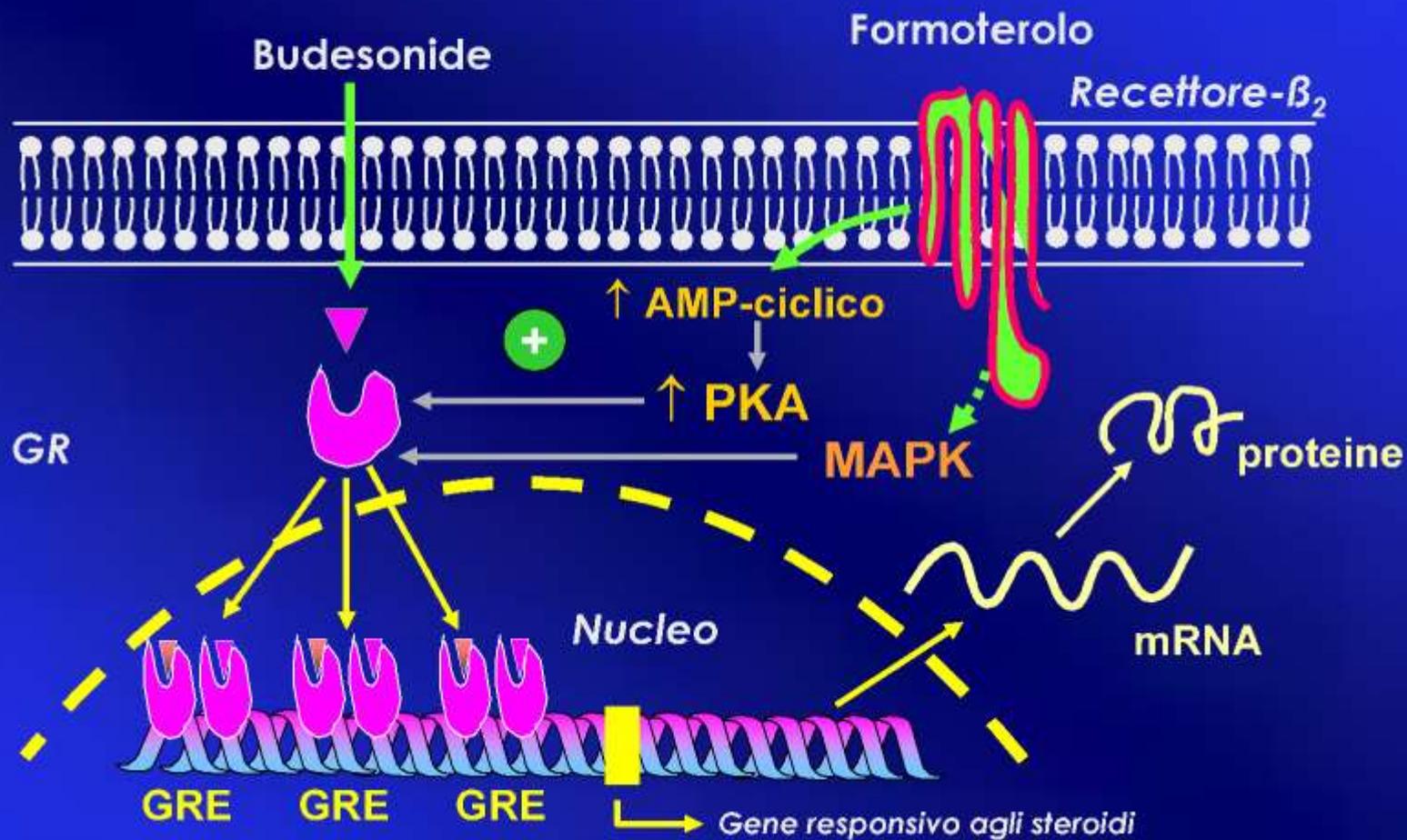
### LE DUE CLASSI DI FARMACI INTERAGISCONO A LIVELLO CELLULARE:

- I **corticosteroidi inalatori**, come la budesonide, **aumentano il numero di recettori beta-2 a livello della mucosa bronchiale**
- Il **formoterolo**, beta-2-agonista long-acting **attiva i recettori per i corticosteroidi**:
  - Induce la traslocazione all'interno del nucleo del recettore per i corticosteroidi (GR) in modo tempo-dipendente
  - Aumenta l'affinità di legame del complesso recettore-steroidi agli elementi responsivi del gene
  - Aumenta l'espressione di m-RNA per il recettore GR

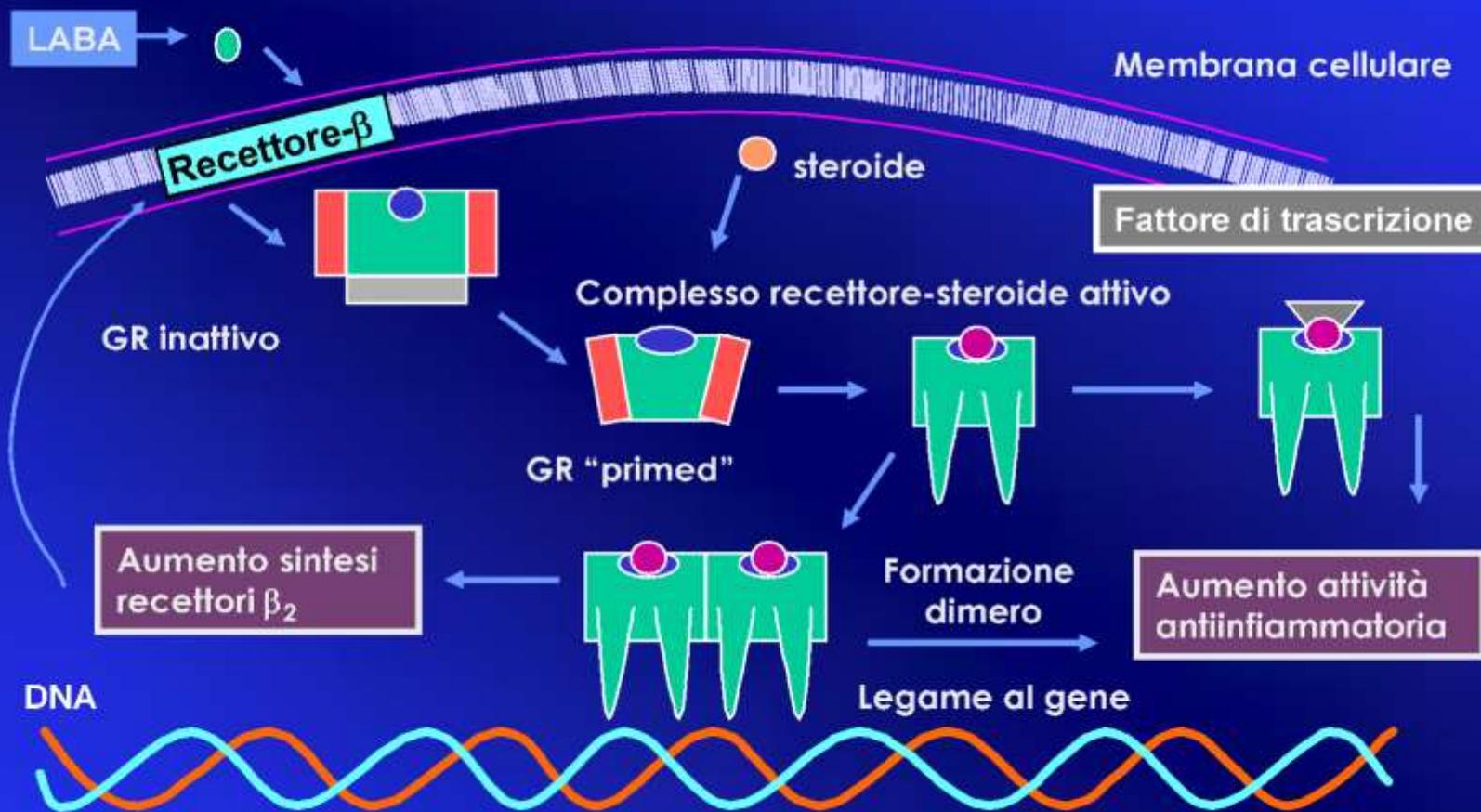
# AZIONE DI BUDESONIDE SUI RECETTORI BETA-2



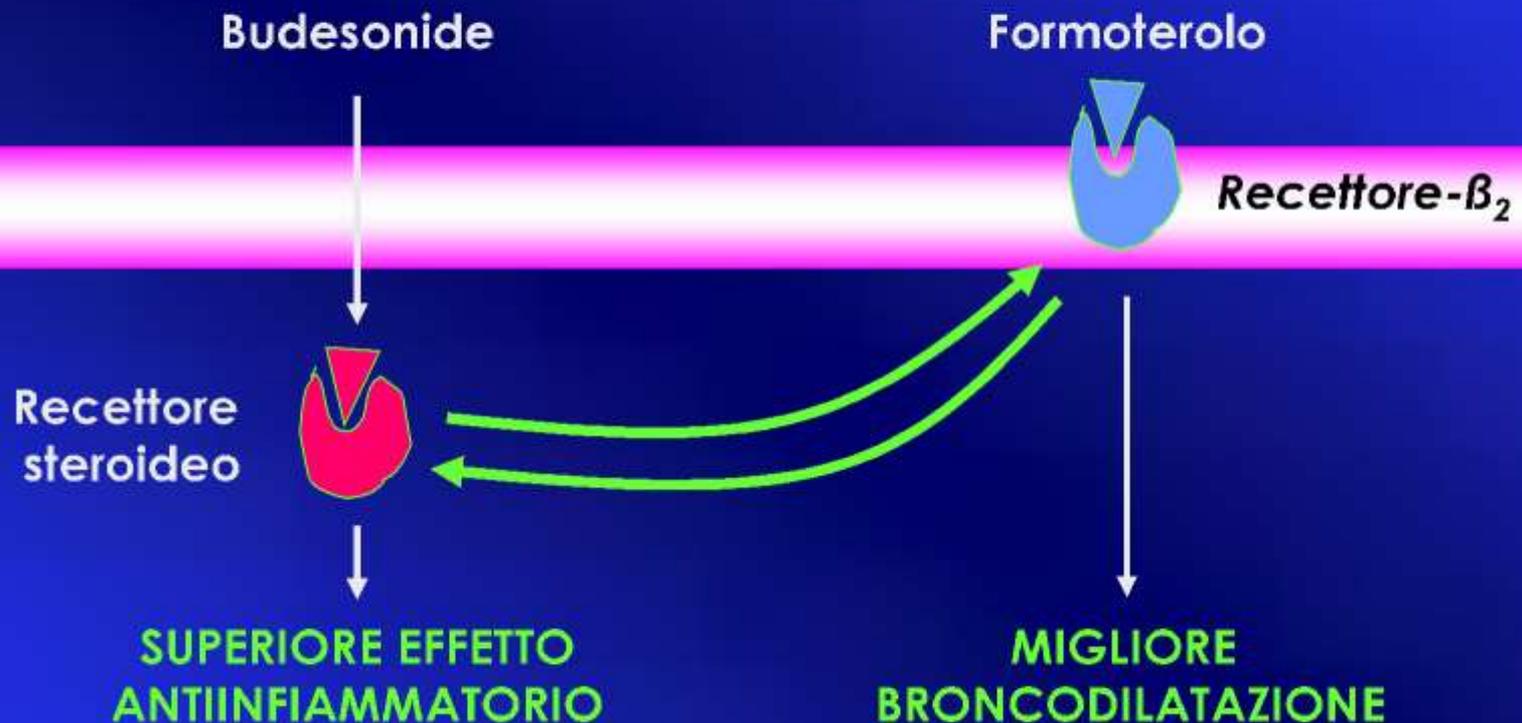
# AZIONE DI FORMOTEROLO SUI RECETTORI CORTICOSTEROIDEI



# AZIONE SINERGICA DI BUDESONIDE E FORMOTEROLO NELLA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE



# AZIONE SINERGICA DI BUDESONIDE E FORMOTEROLO: GLI EFFETTI



**“In conclusion, combination therapy will probably be the optimal treatment for bronchial asthma during the next ten years... Even in the case we will find a more effective treatment, it will take many years to be fully developed and applied...”**

**(Barnes PJ, AAAI Congress, 2001, New Orleans)**

# TEOFILLINICI

## Struttura chimica

Derivati **purinici** di origine vegetale

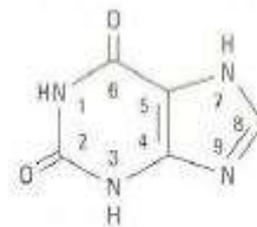
Teofillina: 1,3-dimetilxantina

Teobromina: 3,7-dimetilxantina

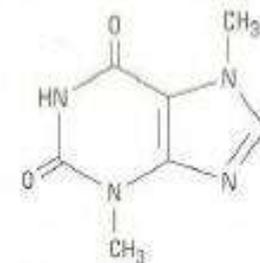
Caffeina: 1,3,7-trimetilxantina

Aminofillina:

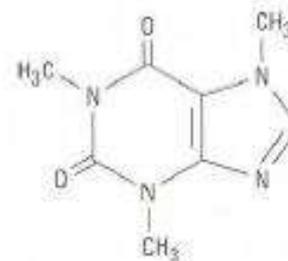
complesso teofillina-  
etilendiamina



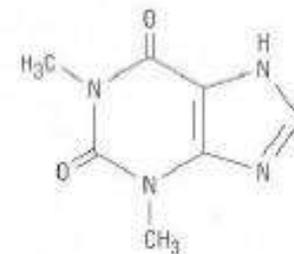
Xanthine



Theobromine



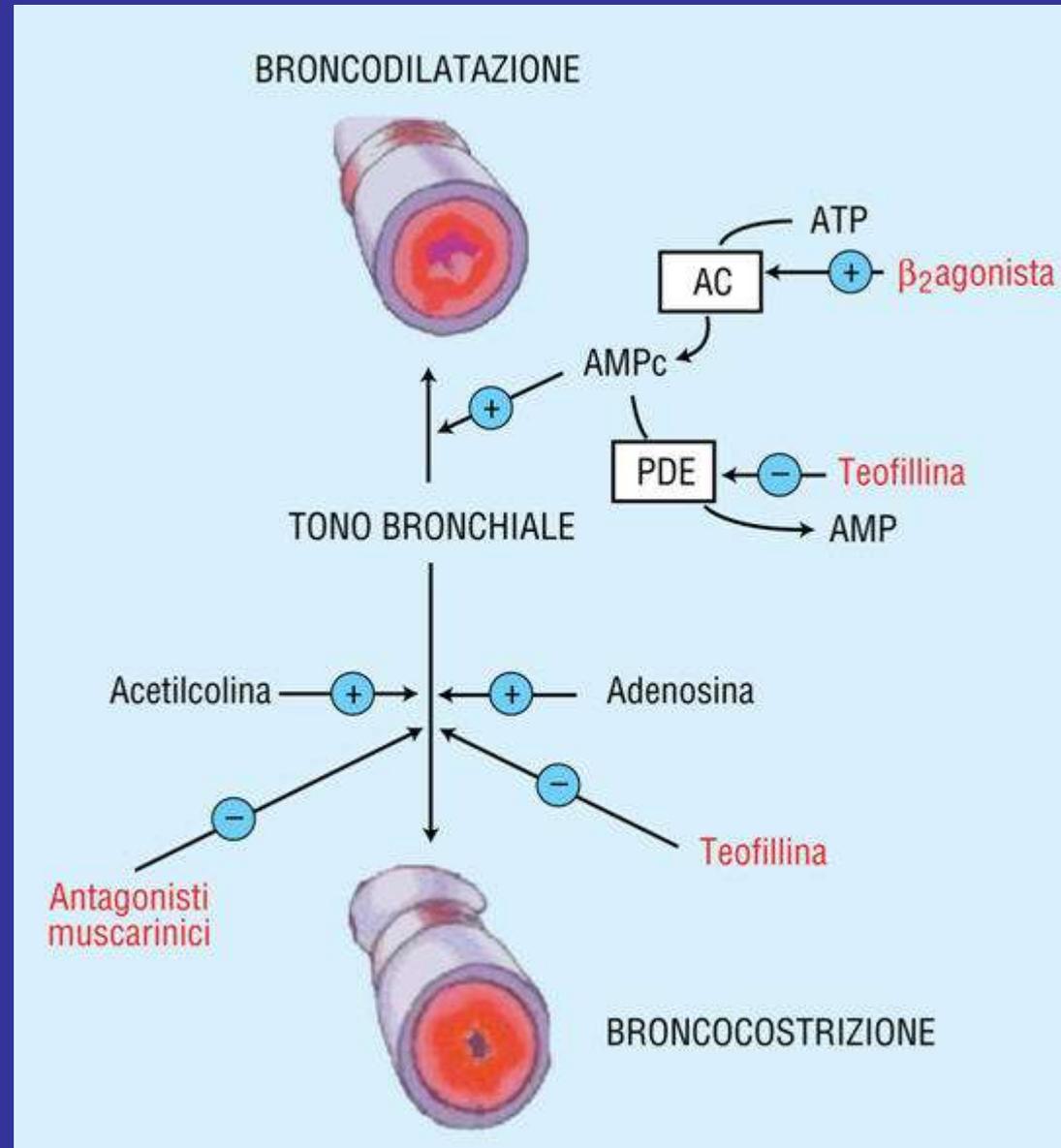
Caffeine



Theophylline

# Meccanismo d'azione

- Inibizione delle fosfodiesterasi III e IV ( $\uparrow$  cAMP)
- Antagonismo recettoriale verso l'adenosina ( $A_1$ ,  $A_{2B}$ )
- Interferenza con i flussi di  $Ca^{2+}$
- Inibizione sintesi e secrezione dei mediatori da parte di basofili e mastocellule



## I teofillinici si caratterizzano per

- 1) effetti clinici tendenzialmente inferiori a quelli dei beta2-agonisti
- 2) effetti “ancillari” (contrattilità muscolare, emodinamica polmonare) di rilevanza clinica modesta e dubbia)
- 3) scarsa maneggevolezza per :
  - ristretto indice terapeutico
  - farmacocinetica influenzata da molti fattori (farmaci,età,ecc.)
  - necessità di misurare i livelli plasmatici di teofillina
  - effetti collaterali : cardiaci, gastrointestinali, cefalea, convulsioni

# Farmacocinetica **teofillina**

---

- Somministrazione per via orale ed **endovenosa**
- Rapidamente e completamente assorbita
- Preparazioni a lento rilascio
- Grandi **variazioni interindividuali** nella clearance e nel metabolismo epatico (cit. P450)
- Più elevate concentrazioni plasmatiche al mattino
- Emivita varia con l'età:

neonati, 20-36 h

bambini, 3.5 h

adulti, 8-9 h



**LIVELLI PLASMATICI TERAPEUTICI 5-20 mg/L**

## Teofillinici : la “ finestra terapeutica “



effetti tossici

**15 ug/ml**



effetti terapeutici

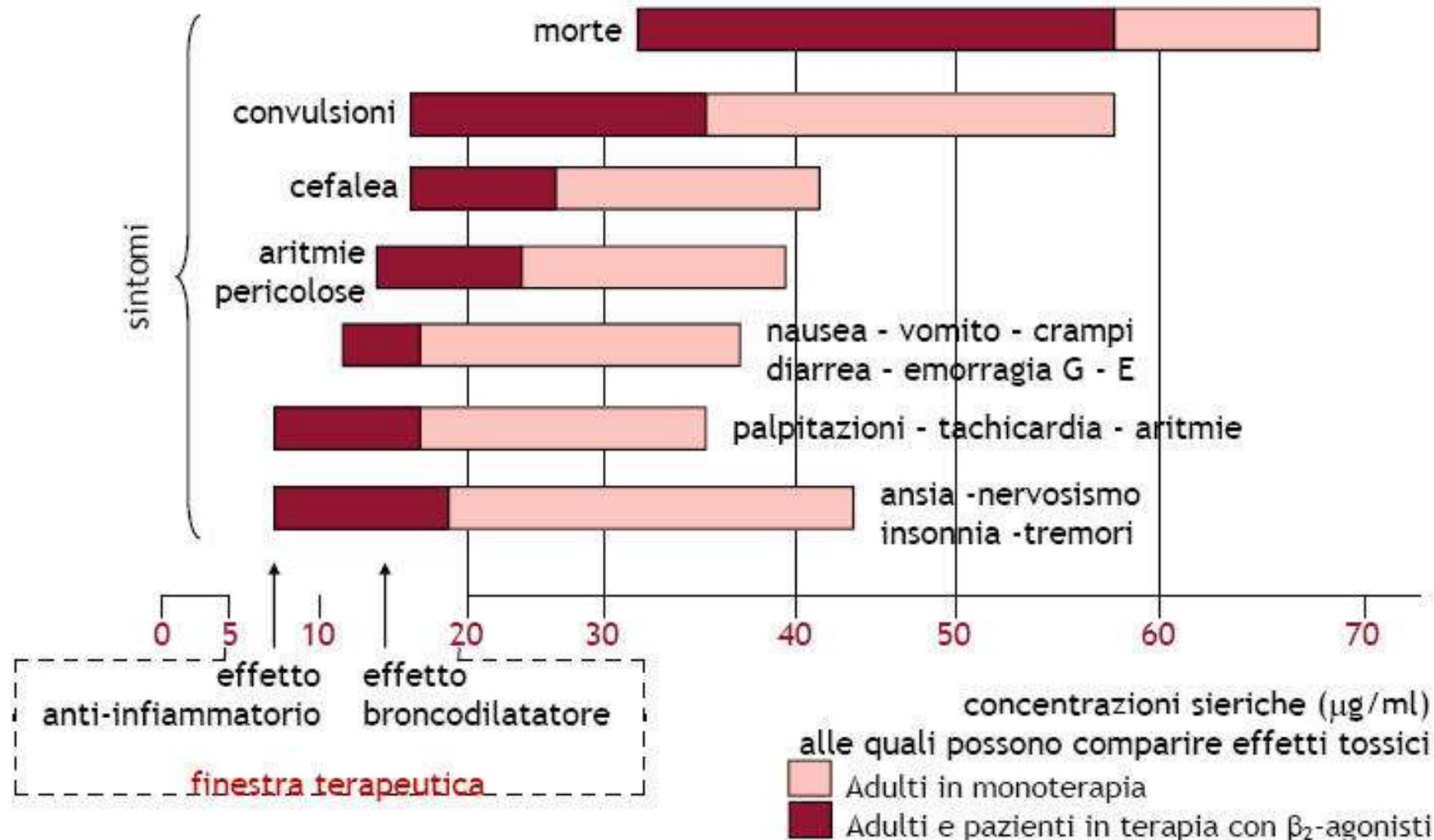
**5 ug/ml**



assenza di effetti  
terapeutici

# Effetti indesiderati

LO SPETTRO DELLE REAZIONI AVVERSE ALLA TEOFILLINA IN FUNZIONE DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA E DELL'ASSUNZIONE DI  $\beta_2$ -AGONISTI



# INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- Antiaggreganti piastrinici (**ticlopidina**): aumenta le concentrazioni plasmatiche
- Antibatterici (**chinoloni, eritromicina**): aumenta il rischio di convulsioni
- Antidepressivi (**fluvoxamina**): aumenta le concentrazioni plasmatiche
- Calcio-antagonisti (**verapamil**): aumenta le concentrazioni plasmatiche
- Farmaci anti-ulcera peptica (**cimetidina**): aumenta le concentrazioni plasmatiche
- Pasti ricchi di grassi e carboidrati ne alterano l'assorbimento aumentandone la tossicità.

# CROMONI

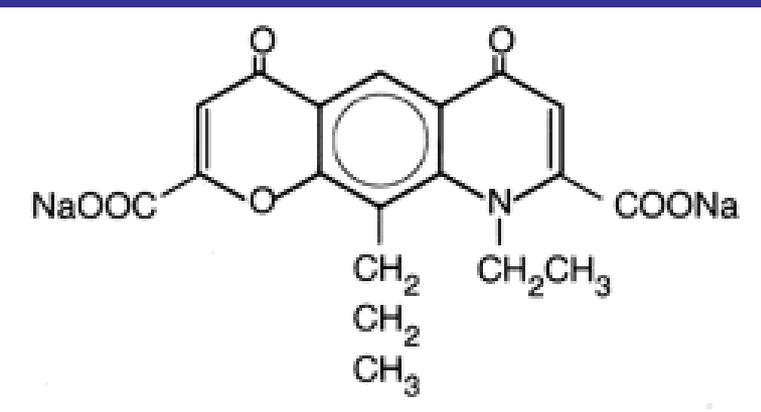
Sono stati sintetizzati nel tentativo di migliorare l'attività broncodilatante della "khellina", un derivato della *Amni visnaga*, pianta utilizzata dagli antichi egizi come spasmolitico.



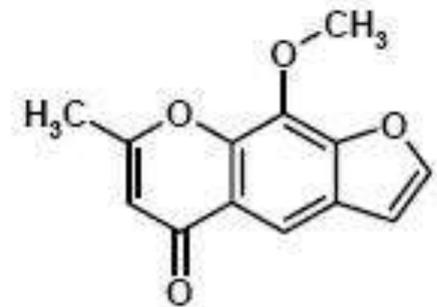
*Ammi visnaga*



CROMOGLICATO SODICO



NEDOCROMIL SODICO



Khellina

# CROMONI

- CROMOGLICATO SODICO
- NEDOCROMIL SODICO

## Meccanismo d'azione:

- inibizione del rilascio dei mediatori dai mastociti
- inibizione della migrazione dei leucociti nelle vie aeree dei pazienti asmatici
- riduzione dell'iperattività dei riflessi neuronali
- inibizione del rilascio delle citochine dai linfociti T

Effetti avversi: cefalea, disturbi gastrointestinali, raramente reazioni di ipersensibilità (broncospasmo, edema laringeo, tosse, dispnea, angioedema, emicrania, nausea, rash cutaneo)

# Farmacocinetica

---

- Somministrazione per **via inalatoria** (aerosol e nebulizzatori)
- 1-10% assorbiti *per os* ed escreti immutati in bile ed urine
- Biodisponibilità del 6-9% quando inalato,  $T_{max}$  entro i 15 min, emivita di eliminazione di 45-100 min (**livelli ematici minimi**)
- Via orale (prevenzione allergie alimentari)

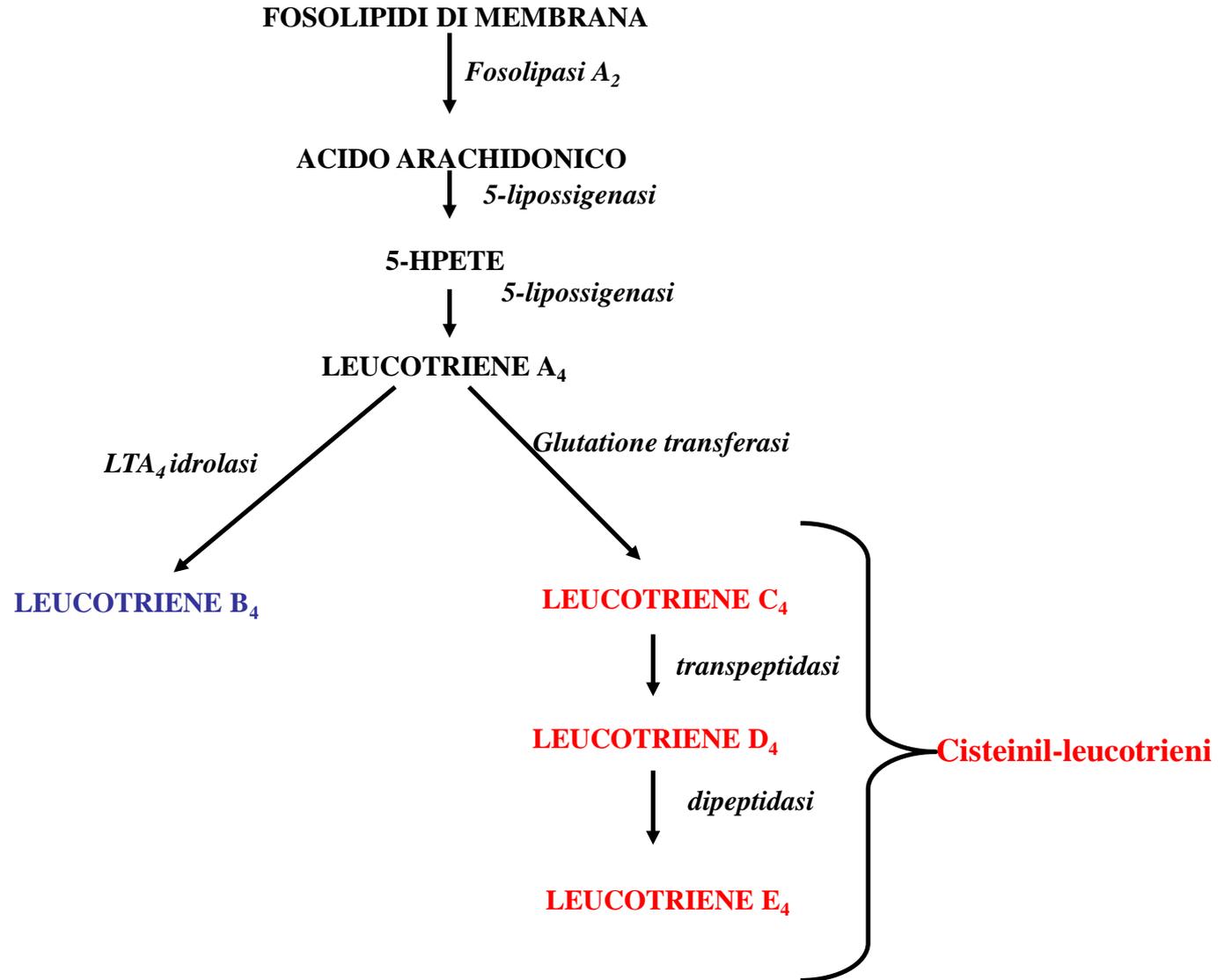
## Gli antileucotrieni nella terapia dell'asma

<b>Cellula</b>	<b>LTB4</b>	<b>LTC4</b>
Neutrofili	+	
Monociti	+	+
Eosinofili	+	
Mastcellule	+	
Eritrociti	+	
Cellule endoteliali	+	+
Linfociti T	+	
Piastrine	+	

## Overview schematica dei recettori dei LTs

RECETTORE	AGONISTA	EFFETTI
Recettore BLT	LTB4	attivazione leucocitaria secrezione citochine sintesi IgE trascrizione nucleare
Recettore CysLT1	LTC4, LTD4 LTE4, lipoxinaA4	broncospasmo essudazione plasmatica vasocostrizione reclutazione eosinofila secrezione muco cardiodepressione proliferazione miocellule lisce
Recettore CysLT2	LTC4, LTD4	vasocostrizione e dilatazione contrazione miocellula liscia

# SINTESI DEI LEUCOTRIENI



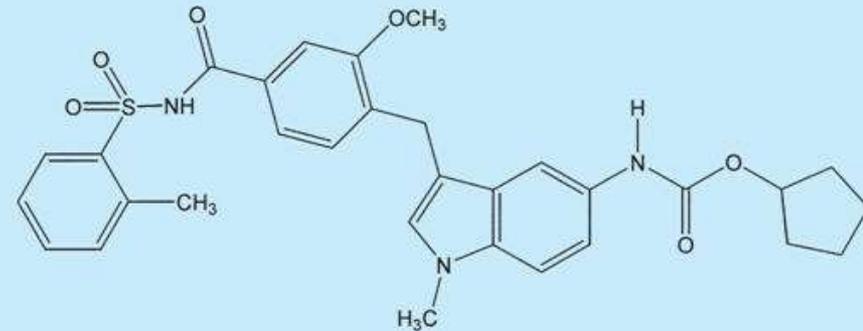


## Antagonisti recettoriali:

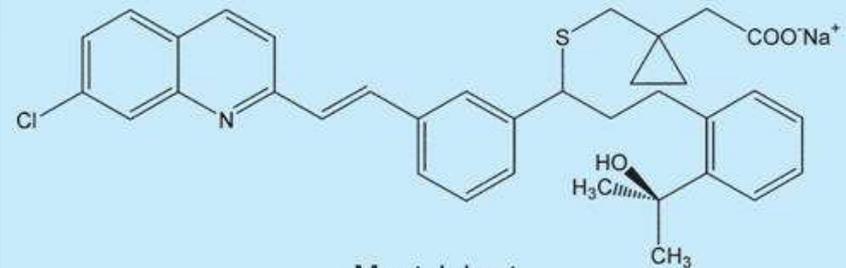
- montelukast
- zafirlukast
- pranlukast

## Inibitori 5-LO:

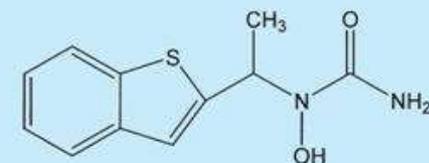
- zileuton



Zafirlukast

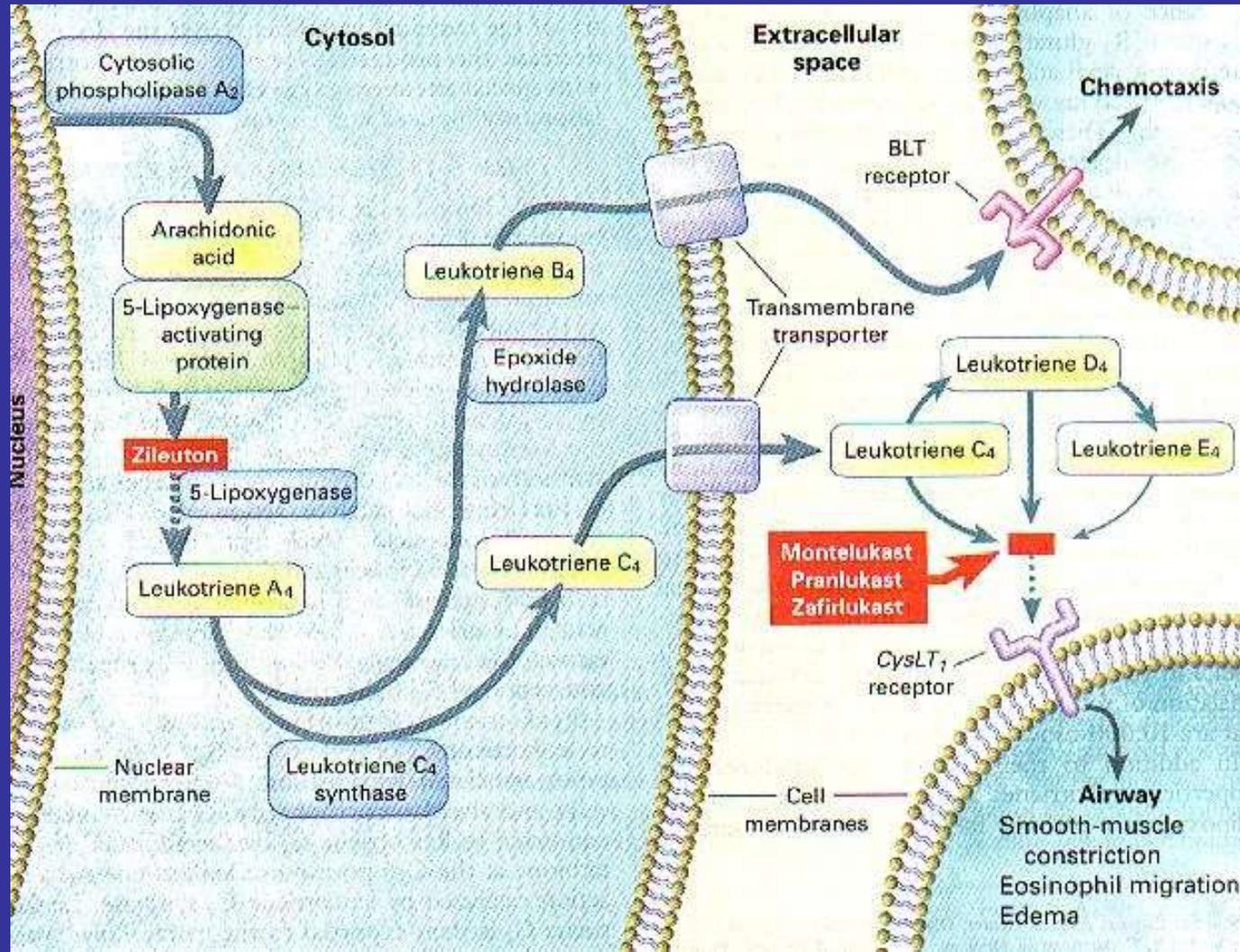


Montelukast



Zileuton

# Metabolismo dell'acido arachidonico con formazione di leucotrieni: sede d'azione di zarfilukast, montelukast e zileuton



# ZARFILUKAST (Accoleit, Zafirst)

Composto appartenente alla classe degli indoli, antagonista competitivo nei confronti di LTD4 ed LTE4.

Emivita per via orale: 13 h

Dosaggio: 20mg x 2/die; max 40mg x 2/die. Non assumerlo durante i pasti (1h prima o 2h dopo)

Controindicazioni: Cirrosi ed anziani: clearance ridotta.

Controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave e in gravidanza, allattamento (escreto nel latte).

Eventuale ipersensibilità, eosinofilia, vasculite eosinofila (Churg-Strauss), insufficienza cardiaca. Cosomministrazione con eritromicina riduce i livelli plasmatici del 40%, teofillina 30%, inibisce il metabolismo del warfarin

# MONTELUKAST (Lukasm)

Composto di struttura chinolonica con una nutrita serie di analoghi, antagonista competitivo LTD4.

Dosaggio: 10mg/die prima di coricarsi; pediatrico 5mg/die compresse masticabili

Controindicazioni: ipersensibilità

Nei pazienti con asma aspirino sensibile, non modifica la necessità di evitare l'assunzione di aspirina.

Metabolismo epatico (CYP 3A4), escrezione biliare.

Fenobarbitale diminuisce la sua concentrazione plasmatica del 40%, attenzione cosomministrazione con fenobarbitale, fenitoina, rifampicina.

Effetti collaterali: dolori addominali e cefalea. Aumento di episodi infettivi a livello gastrointestinale e respiratorio.

Non utilizzare in gravidanza ed allattamento.

# ZILEUTON

Inibitore selettivo della 5-lipossigenasi (B4, C4, D4, E4)

Emivita: 3,5 h

Metabolismo: citocromo P450; UDP-glucoroniltransferasi

Legame proteico: 93%

Dosaggio: 600mg x 4/die

Effetti collaterali: tossicità epatica; effetti neuropsichiatrici:  
allucinazioni, depressione, comportamenti suicidari, tremori

FARMACO	Nome Commerciale	Dosaggio	Avvertenze
Montelukast	Singulair	10 mg alla sera  (5mg da 6 a 12 anni)	
Pranlukast	Onon, Ultair  (solo in Giappone)	225 mg ogni 12 ore	
Zafirlucast	Accoleit	20 mg ogni 12 ore	Va preso 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto
Zileuton	Zyflo  (solo negli USA)	600 mg ogni 6 ore	Tossicità epatica:  misurare transaminasi ogni mese per 3 mesi, poi ogni tre mesi



# Allergen-specific Immunotherapy

---

- Greatest benefit of specific immunotherapy using allergen extracts has been obtained in the treatment of allergic rhinitis
- A number of questions must be addressed regarding the role of specific immunotherapy in asthma therapy
- Specific immunotherapy should be considered only after strict environmental avoidance and pharmacologic intervention, including inhaled glucocorticosteroids, have failed to control asthma
- Perform only by trained physician

# TERAPIA DELL'ASMA

## il futuro prossimo



# NEW ANTI-INFLAMMATORY TREATMENTS FOR ALLERGIC DISEASES

## New steroids

- 'Soft steroids'
- 'Dissociated steroids'

## Anti-eosinophil drugs

- IL-5 inhibition
- VLA4 inhibitors
- CCR3 antagonists

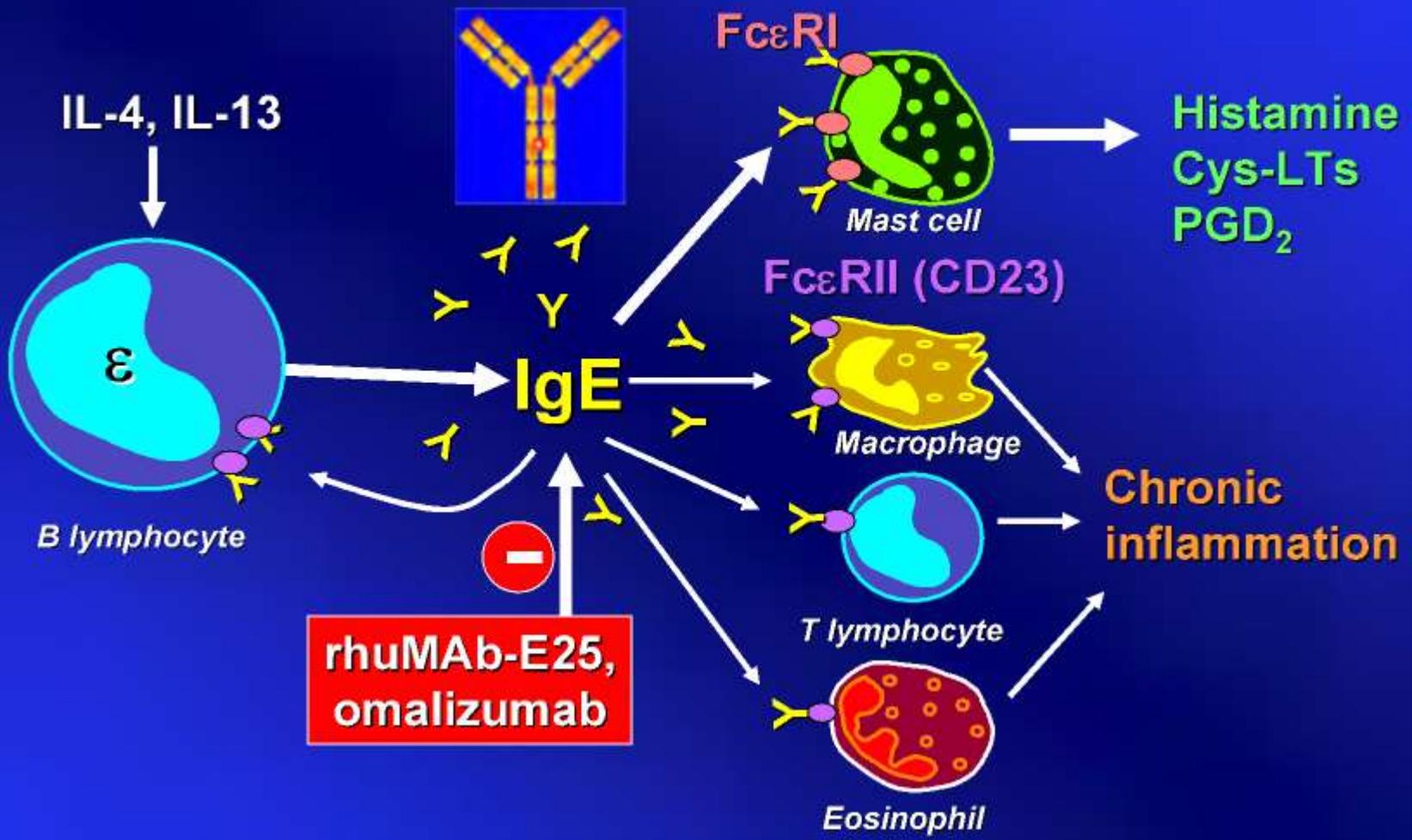
## Non-steroidal anti-inflammatory agents

- PDE4 inhibitors
- NF- $\kappa$ B inhibitors
- p38 MAP kinase inhibitors

## Anti-allergic drugs

- Anti-IgE
- Anti-IL-4
- IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$

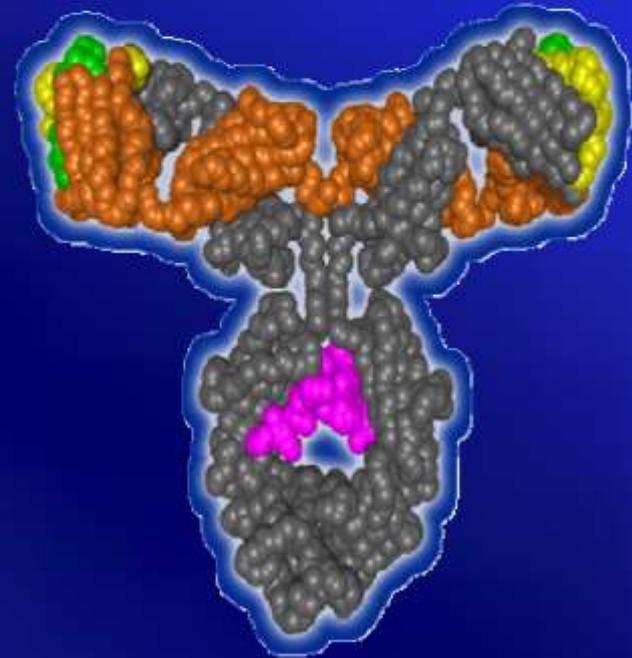
# IgE AND ITS INHIBITION IN ATOPY



# **Xolair<sup>®</sup> (omalizumab)**

## **anti-IgE monoclonal antibody**

- **IgG1 kappa human framework containing 5% murine antibody complementarity-determining regions ( $M_w \sim 150\text{kD}$ )**
- **Binds circulating free IgE**
- **Prevents IgE binding to high- and low-affinity receptors**
- **Forms small, biologically inert omalizumab:IgE complexes**



# Omalizumab

- E' indicato per la profilassi negli adulti, adolescenti e bambini in età compresa tra i 6 ed i 12 anni con asma grave e persistente di accertata natura IgE mediata .
- Solo per somministrazione sottocutanea da personale specializzato.
- Possibili reazioni di ipersensibilità

## Terapia dell'asma bronchiale : il futuro

### R-salbutamol (Xopenex, Sepracor)

comparing levalbuterol with racemic albuterol :



- GREATER BRONCHODILATION
- MEDIATES LOSS IN BRONCHO-PROTECTION TO METHACHOLINE
- LESS SIDE EFFECTS ( ipok; iperglic;tachyc)

Nelson et al., J Allergy Clin Immunol 1998

Gawcik et al., J Allergy Clin Immunol, 1999

Cockcroft et al., J Allergy Clin Immunol, 1999

## Terapia dell'asma bronchiale : il futuro

# Therapy against IL-4

## IMMUNEX : soluble rh-IL-4R



- 25 patients with moderate asthma
- abrupt withdrawal of ICS
- placebo vs. IL4R 500ug vs IL-4R 1.500 ug

Larry Borish et al.,  
Am J Respir Crit Care Med , 1999

## Potential target sites to interfere with IL-5

1) IL-5 producing cell

IL-12, IL-10  
IFN-g IFN-a  
Stat-6, Gata3  
ISIS IL-5 ASO

2) IL-5

Neutralizing IL-5 Ab  
Soluble IL-5 R

3) IL-5 responding  
cell

Blocking IL-5R Ab  
IL-5R antisense oligos

**More  
Mediators**



**One  
Disease**

**Selective  
Drug  
Associations**

**AntiH1**

**Steroidi**

**Anti  
leucotrieni**

**ITS**

**teofillinici**

**Beta2-agonisti  
anticolinergici**

**Anti-IgE**

# ANTINFIAMMATORI

## CORTICOSTEROIDI

Beclometasone

Budesonide

Flunisolide

Fluticasone

Mometasone

Triamcinolone

## ANTIMETABOLITI

antileucotrieni

antiendotelina

antineurochinine

inibitori COX

inibitori iNOS

## STABILIZZATORI DI MEMBRANA

disodiocromoglicato

nedocromil

## IMMUNOMODULATORI

Ciclosporina / MTX / Tacrolimo

rapamicina / micofenolato

Mabs anti IgE

Mabs anti IL-4

Mabs anti IL-5



## INDICAZIONI ALL'IMMUNOTERAPIA NELL' ASMA

---

L'ITS può essere indicata nei pazienti con asma allergica, da lieve a moderata, specialmente quando l'asma è associata a rinite, in accordo con le indicazioni già definite.

Lo scopo è quello di ridurre i sintomi ed il consumo di farmaci, nonché di interferire con la storia naturale della malattia. L'immunoterapia ed il trattamento farmacologico non sono mutuamente esclusivi.

L'immunoterapia non deve essere somministrata a pazienti con asma severa persistente o non adeguatamente controllata dalla terapia.

# Therapy of Bronchial Asthma

## The “future-future”

**Pharmacogenetic**

# Farmaci antiasmatici raccomandati

## Step 1: Adulti

Gravità	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 1: Intermittente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nessuno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nessuno</li></ul>

Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ -agonisti a rapida azione q.o, in uso occasionale.

# Farmaci antiasmatici raccomandati

## Step 2: Adulti

Gravità	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni ( <i>in ordine di efficacia globale</i> )
Step 2: Lieve Persistente	• Glucocorticosteroidi di inalatori (< 500 µg BDP o equivalenti), anche in singola dose giornaliera	• Antileucotrieni • Cromoni

Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ -agonisti a rapida azione q.o, in uso occasionale.

# Farmaci antiastmatici raccomandati

## Step 3: Adulti

Gravità	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni <i>(in ordine di efficacia globale)</i>
Step 3: Moderato persistente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticosteroidi inalatori (200 – 1000 µg BDP o equivalenti)</li></ul> <i>più</i> $\beta_2$ - agonisti inalatori a lunga durata d'azione	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticosteroidi inalatori (500 – 1000 µg BDP o equivalenti) <i>più</i> antileucotrieni, <i>or</i></li><li>• Glucocorticosteroidi inalatori (500 – 1000 µg BDP o equivalenti) <i>più</i> teofillina a lento rilascio, <i>o</i></li><li>• Glucocorticosteroidi inalatori a dosi più alte (&gt; 1000 µg BDP o equivalenti)</li></ul>

Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ - agonisti a rapida azione q.o, in uso occasionale.

# Farmaci antiasmatici raccomandati

## Step 4: Adulti

Gravità	Farmaci quotidiani per il controllo	Altre opzioni
Step 4 Grave persistente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucocorticosteroidi inalatori (&gt; 1000 µg BDP o equivalenti) <i>più</i> <math>\beta_2</math>-agonisti a lunga durata d'azione</li><li>• <i>più</i> uno o più dei seguenti, se necessario:<ul style="list-style-type: none"><li>- Antileucotrieni</li><li>- Teofillina a lento rilascio</li><li>- Glucocorticosteroidi orali (solo dopo aver ottimizzato tutto il resto)</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valutare possibili fattori aggravanti o che possono rendere la malattia non controllata (aderenza al trattamento, fattori psico-sociali, esposizione ad allergeni, RGE, rino-sinusite, sensibilità ad ASA, etc)</li></ul>

Farmaci per il sollievo dei sintomi:  $\beta_2$ -agonisti a rapida azione q.o, in uso occasionale.