

The background of the slide is a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across it. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance. The text is centered in the middle of the slide.

**FARMACOLOGIA
DELL'APPARATO RESPIRATORIO:
FARMACI DELLE VIE
RESPIRATORIE E
MUCOMODIFICATORI**

GESTIONE FARMACOLOGICA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE



- Interventi mirati a ristabilire le funzioni dell'apparato
- Prevenzioni e controllo di episodi infettivi
- Miglioramento delle performances dei muscoli respiratori
- Trattamento delle alterazioni del circolo che possono esitare nell'ipertensione polmonare e nell'insufficienza ventricolare destra



Conoscenza dei meccanismi di regolazione della funzione respiratoria



IDENTIFICAZIONE
DEI TARGET TERAPEUTICI

FISIOLOGIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO



- Componente muscolare
- Componente vasale
- Componente ghiandolare

- Vie aeree
- Parenchima polmonare

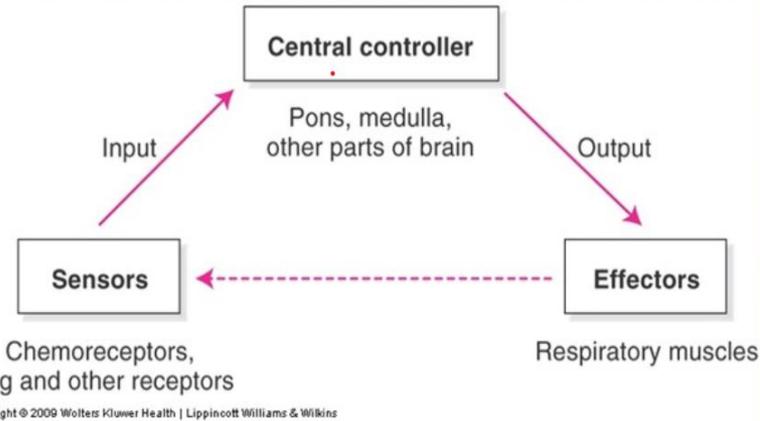
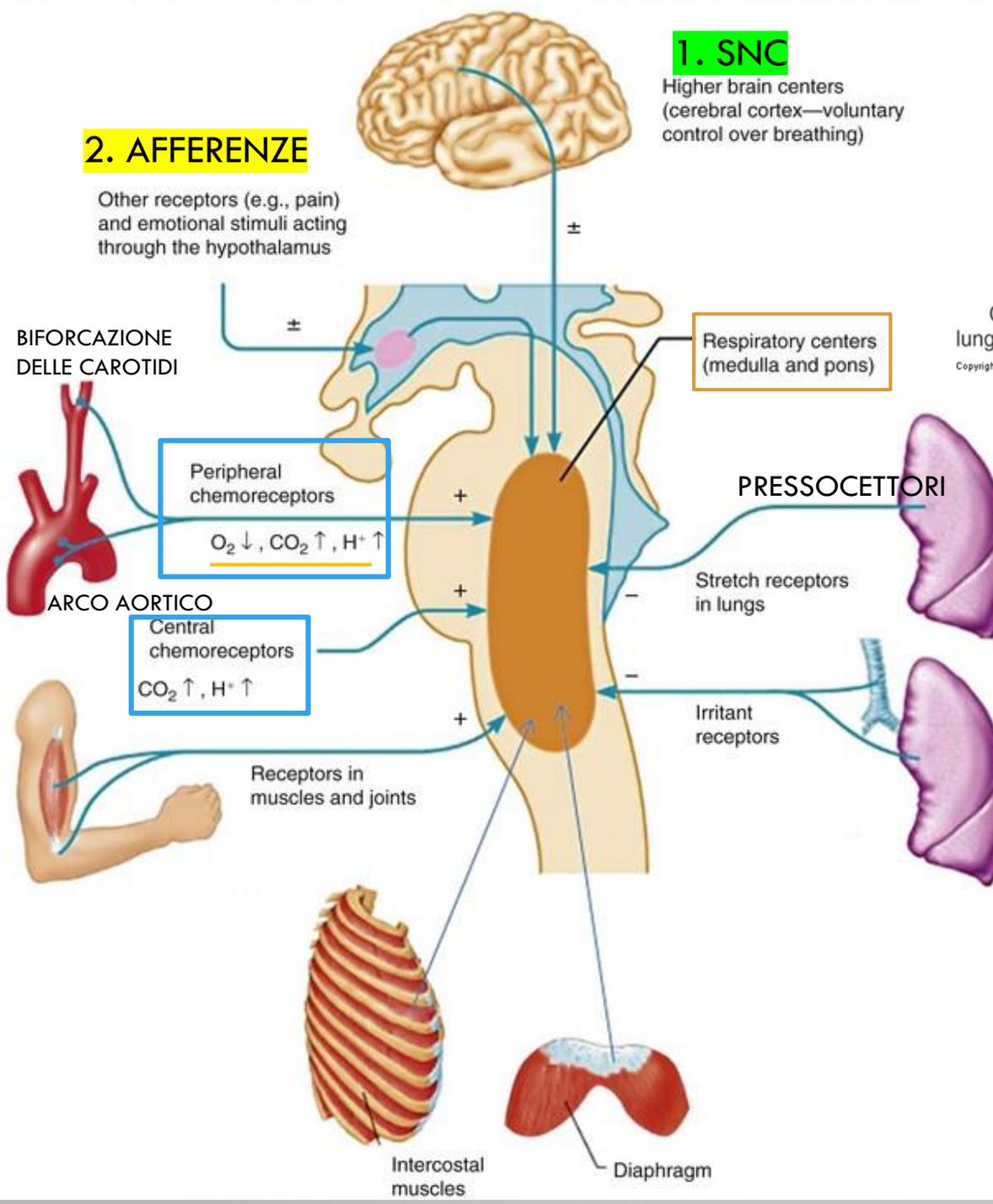
Meccanismi di difesa di tipo diretto o riflesso: tosse, starnuto, secrezione bronco-nasale

1. SNC

Higher brain centers (cerebral cortex—voluntary control over breathing)

2. AFFERENZE

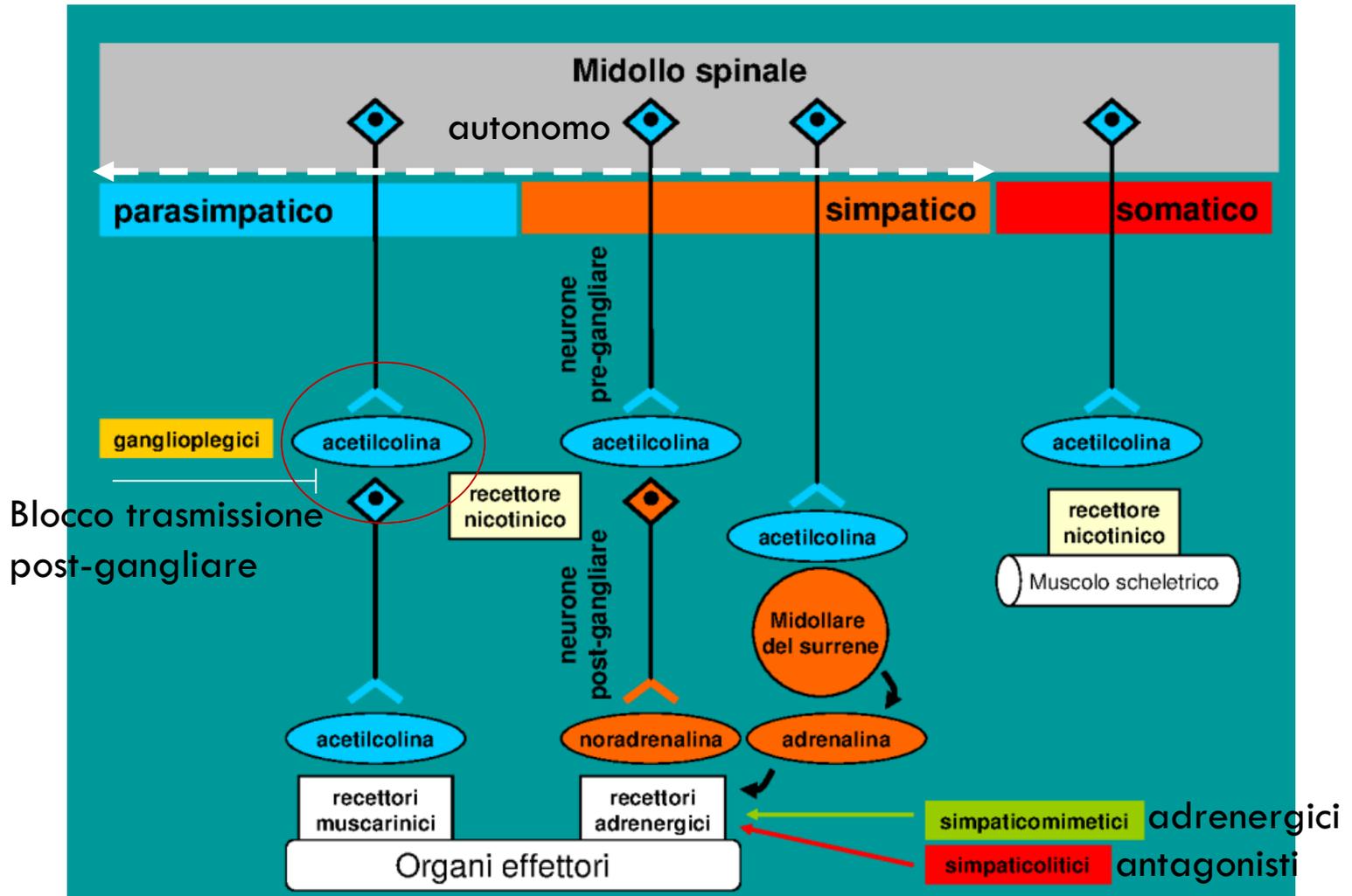
Other receptors (e.g., pain) and emotional stimuli acting through the hypothalamus



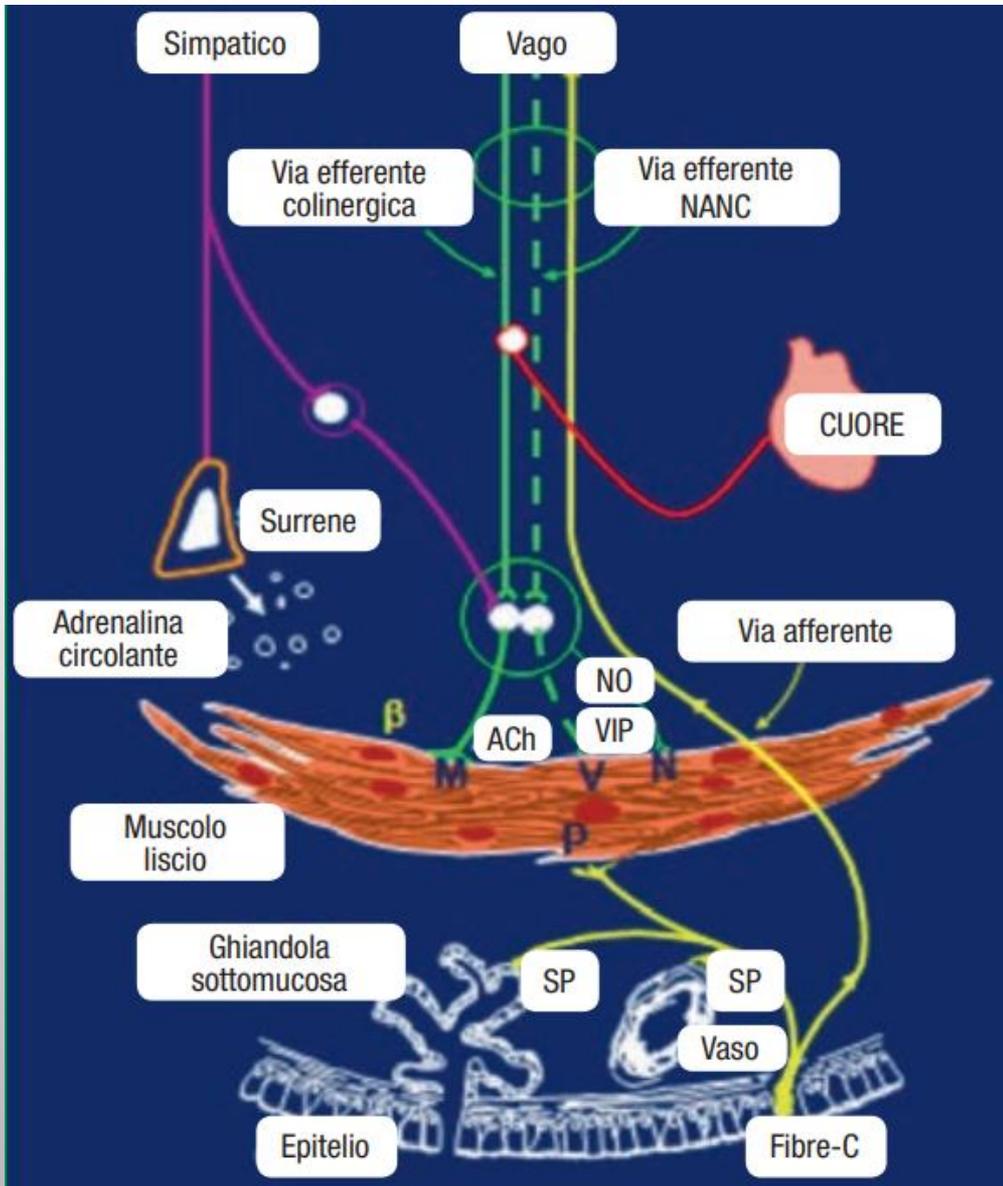
«J Receptors»

- **Location:** In the alveolar walls in juxtaposition to the pulmonary capillaries
- **Stimulation:** Stimulated especially when the pulmonary capillaries become engorged with blood or
- **Example:** When pulmonary edema occurs in such conditions as congestive heart failure.
- **Their excitation may give the person a feeling of dyspnea.**

Prima di andare avanti ricordiamo:
INNERVAZIONE PERIFERICA



Descrizione schematica dell'innervazione delle vie aeree



- Il tono (stato di contrazione) delle vie aeree è principalmente controllato dal **nervo vago**
- esistono recettori beta2-adrenergici sulla muscolatura liscia
- input simpatico sui gangli parasimpatici che controlla il rilascio di acetilcolina
- L'innervazione della muscolatura liscia bronchiale è completata da Fibre non-adrenergiche non-colinergiche (NANC).

IL TONO BRONCOMOTORE È REGOLATO DA MOLTEPLICI SISTEMI EFFETTORI INTEGRATI.

1) NEL NORMALE CONTROLLO NEURONALE LE **VIE AFFERENTI** SONO RAPPRESENTATE DA TRE TIPI DI RECETTORI SENSORIALI:

- **I RECETTORI DI TENSIONE A LENTO ADATTAMENTO (STRETCH-RECEPTORS)**, IMPORTANTI NELLA MODULAZIONE DEL TONO BRONCOMOTORE DURANTE LE FASI RESPIRATORIE. L'ATTIVAZIONE = **BRONCODILATAZIONE**;
- **I RECETTORI PER L'IRRITAZIONE A RAPIDO ADATTAMENTO (IRRITANT-RECEPTORS O RECETTORI DELLA TOSSE)**, ASSOCIATI ALLE FIBRE VAGALI MIELINIZZATE, PRESENTI SIA A LIVELLO DI LARINGE E TRACHEA CHE IN SEDI POLMONARI PIÙ PERIFERICHE. SONO SENSIBILI A STIMOLI MECCANICI, CHIMICI (SO₂ E OZONO) E A MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE (ISTAMINA, SEROTONINA E PROSTAGLANDINE). ATTIVAZIONE = **BRONCOSTRIZIONE** E IL RIFLESSO DELLA TOSSE;

- **LE FIBRE SENSORIALI C TERMINALI AMIELINICHE**, SENSIBILI ALL'AZIONE DI IRRITANTI CHIMICI, *BRADICHININA*, MEDIATORI PRIMARI E SECONDARI DELL'INFIAMMAZIONE (ISTAMINA, SEROTONINA, PROSTAGLANDINE). ATTIVAZIONE = **BRONCOCOSTRIZIONE RIFLESSA** (PRESENTI LUNGO TUTTO IL TRATTO RESPIRATORIO).

Stimoli fisici o chimici (esogeni o endogeni) che agiscono sui **recettori per l'irritazione delle fibre vagali mielinizzate** nelle vie aeree superiori e/o sui **recettori delle fibre C** nelle vie aeree profonde causano quindi tosse, broncocostrizione ed aumento della secrezione mucosa attraverso il **rilascio di acetilcolina dalle fibre efferenti** tributarie delle vie aeree superiori e di neuropeptidi dalle fibre efferenti tributarie delle vie aeree profonde.

2) LE **VIE EFFERENTI** DELL'APPARATO RESPIRATORIO SONO COSTITUITE DA:

- **VIE PARASIMPATICHE COLINERGICHE** – le fibre colinergiche dell'apparato broncopolmonare **originano nei nuclei motori presenti nel midollo allungato.**

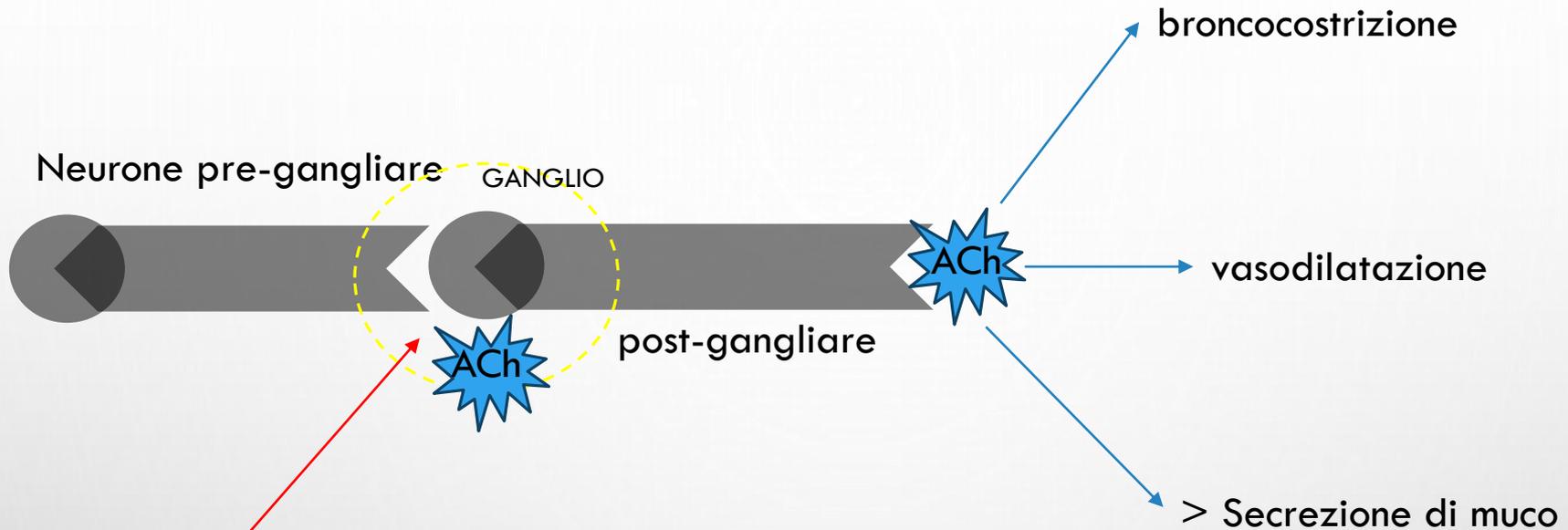
Le fibre pre-gangliari decorrono lungo il nervo vago, quindi formano sinapsi nei gangli parasimpatici compresi nella parete di bronchi e bronchioli; le fibre post-gangliari innervano direttamente la muscolatura liscia bronchiale, la muscolatura liscia vasale e le ghiandole delle vie respiratorie. La distribuzione dell'innervazione colinergica nel tratto respiratorio non è uniforme e la stimolazione vagale modifica in prevalenza le vie aeree di maggiore calibro, per attenuarsi progressivamente nelle vie di minore calibro (differenze nelle varie specie).

*La trasmissione dell'impulso nervoso a livello gangliare è mediata dall'Ach, che agisce sui recettori nicotinici e sui recettori muscarinici M1 con funzione di facilitazione della trasmissione. Le fibre post-gangliari attivate liberano Ach, che agisce sui recettori muscarinici **M2-M3 localizzati su fibrocellule muscolari lisce e a livello ghiandolare.**

- LA TRASMISSIONE COLINERGICA: È MEDIATA DALL'**ACETILCOLINA**, CHE AGISCE SUI RECETTORI M_1 CON FUNZIONE DI FACILITAZIONE DELLA NEUROTRASMISSIONE. LE FIBRE POST-GANGLIARI ATTIVATE LIBERANO ACETILCOLINA, LA QUALE AGISCE A LIVELLO EFFETTORIALE SUI RECETTORI DI TIPO M_2 (**AUTORECETTORI INIBITORI**) ED M_3 **LOCALIZZATI SU FIBROCELLULE MUSCOLARI LISCE A LIVELLO GHIANDOLARE**.

- **LA VIA COLINERGICA HA UN RUOLO DOMINANTE NELLA REGOLAZIONE DEL TONO BRONCOMOTORE**, DEL GRADO DI ATTIVITÀ DELLE GHIANDOLE SOTTOEPITELIALI, DEL TONO DEI VASI POLMONARI E DELLE FUNZIONI DELLE CELLULE INFIAMMATORIE. LA SUA ATTIVITÀ VIENE INOLTRE MODULATA DA UNA SERIE DI AFFERENZE PROVENIENTI DA DIFFERENTI SISTEMI NEUROENDOCRINO/NEUROTRASMETTITORIALI. **INFATTI, LA NEUROTRASMISSIONE PARASIMPATICA PUÒ ESSERE MODULATA A LIVELLO GANGLIARE DA STIMOLI DI NATURA ADRENERGICA**, MENTRE I **MEDIATORI DELL'INFIAMMAZIONE** POSSONO MODULARLA IN SENSO FACILITATORIO O INIBITORIO SIA A LIVELLO GANGLIARE CHE POST-GANGLIARE.

SISTEMA COLINERGICO



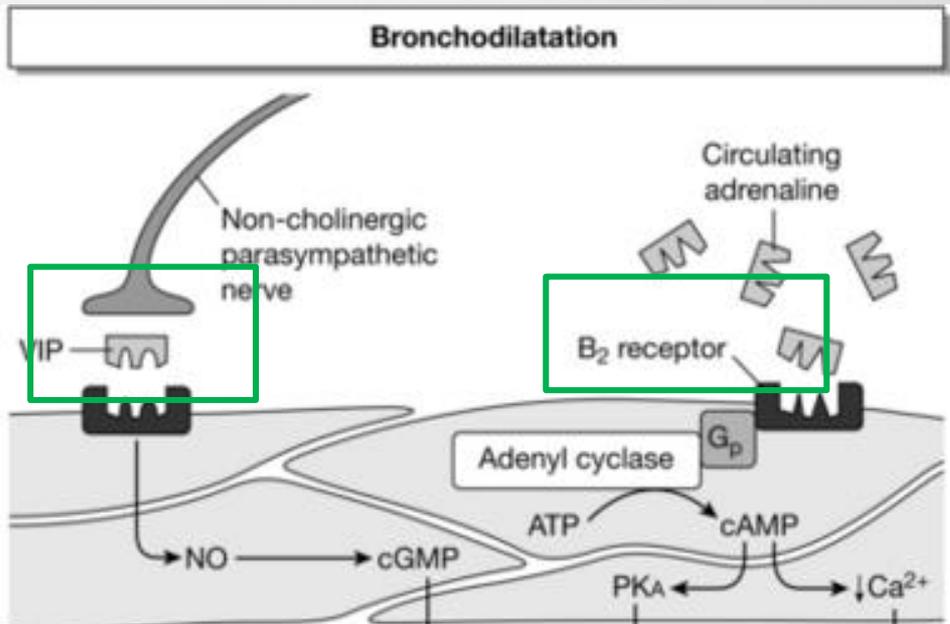
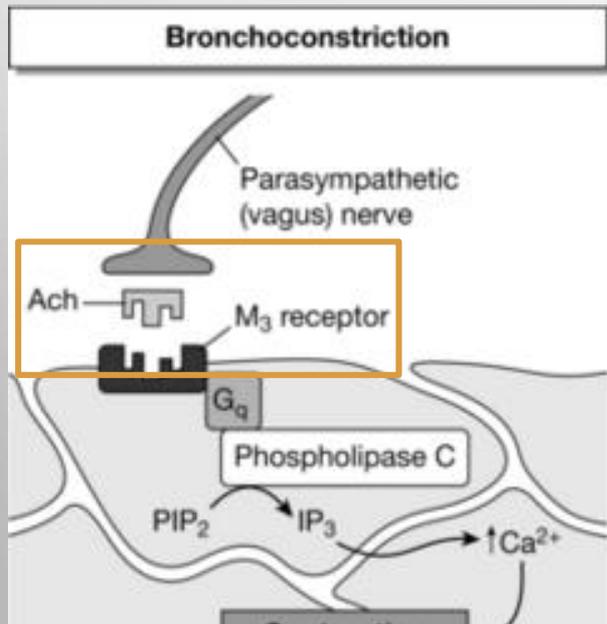
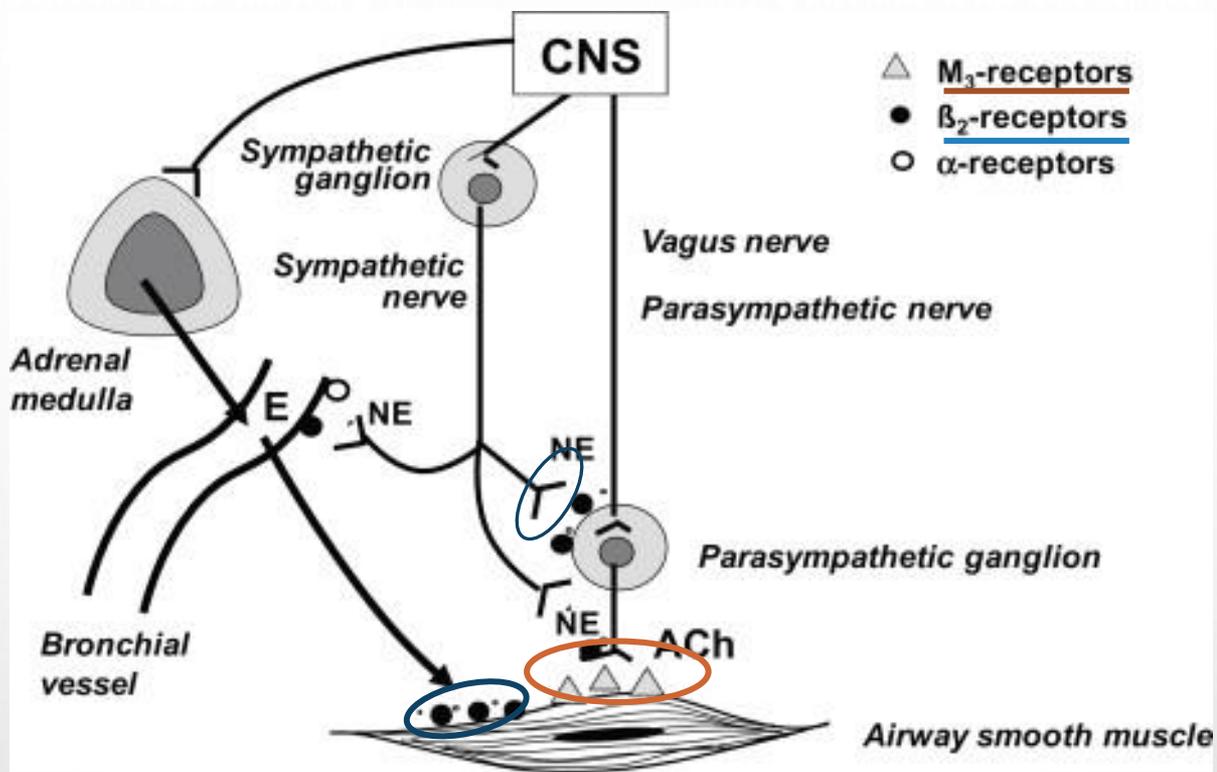
Modulazione
adrenergica a
livello
gangliare

TARGET:

- Muscolatura liscia bronchiale
- Muscolatura liscia dei vasi bronchiali
- Ghiandole della sottomucosa bronchiale

RECETTORI COLINERGICI

Receptor Type	Other Names	Location	Structural Features	Postreceptor Mechanism
M ₁		Nerves	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₂	Cardiac M ₂	Heart, nerves, smooth muscle	Seven transmembrane segments, G _{i/o} protein-linked	Inhibition of cAMP production, activation of K ⁺ channels
M ₃		Glands, smooth muscle, endothelium	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
M ₄		CNS	Seven transmembrane segments, G _{i/o} protein-linked	Inhibition of cAMP production
M ₅		CNS	Seven transmembrane segments, G _{q/11} protein-linked	IP ₃ , DAG cascade
N _M	Muscle type, end plate receptor	Skeletal muscle neuromuscular junction	Pentamer ($\alpha_2\beta\delta\gamma$) ¹	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel
N _N	Neuronal type, ganglion receptor	Postganglionic cell body, dendrites	α and β subunits only as $\alpha_2\beta_2$ or $\alpha_3\beta_3$	Na ⁺ , K ⁺ depolarizing ion channel



VIE SIMPATICHE ADRENERGICHE E CATECOLAMINE CIRCOLANTI – NON ESISTE

INNERVAZIONE SIMPATICA DIRETTA DELLA MUSCOLATURA LISCIA BRONCHIALE.

- IL CONTROLLO ADRENERGICO DELLE STRUTTURE MUSCOLARI RESPIRATORIE SI VERIFICA O DIRETTAMENTE TRAMITE LE CATECOLAMINE CIRCOLANTI O, INDIRETTAMENTE, ATTRAVERSO LA MODULAZIONE DELLA TRASMISSIONE NERVOSA PARASIMPATICA SVOLTA DALLE AFFERENZE SIMPATICHE A LIVELLO GANGLIARE E NEUROEFFETTORIALE.
- **MODULAZIONE**

IL SISTEMA ADRENERGICO MODULA IL RILASCIO DI ACETILCOLINA DALLE TERMINAZIONI COLINERGICHE MEDIANTE L'ATTIVITÀ DI RECETTORI A_2 (INIBITORI) E B_2 (FACILITATORI) **PRESINAPTICI**. FIBRE NERVOSE SIMPATICHE INNERVANO I VASI E LE GHIANDOLE DELL'APPARATO RESPIRATORIO, DOVE **IL RILASCIO DI NORADRENALINA CAUSA VASOCOSTRIZIONE ED INIBIZIONE DELLE SECREZIONI GHIANDOLARI**.

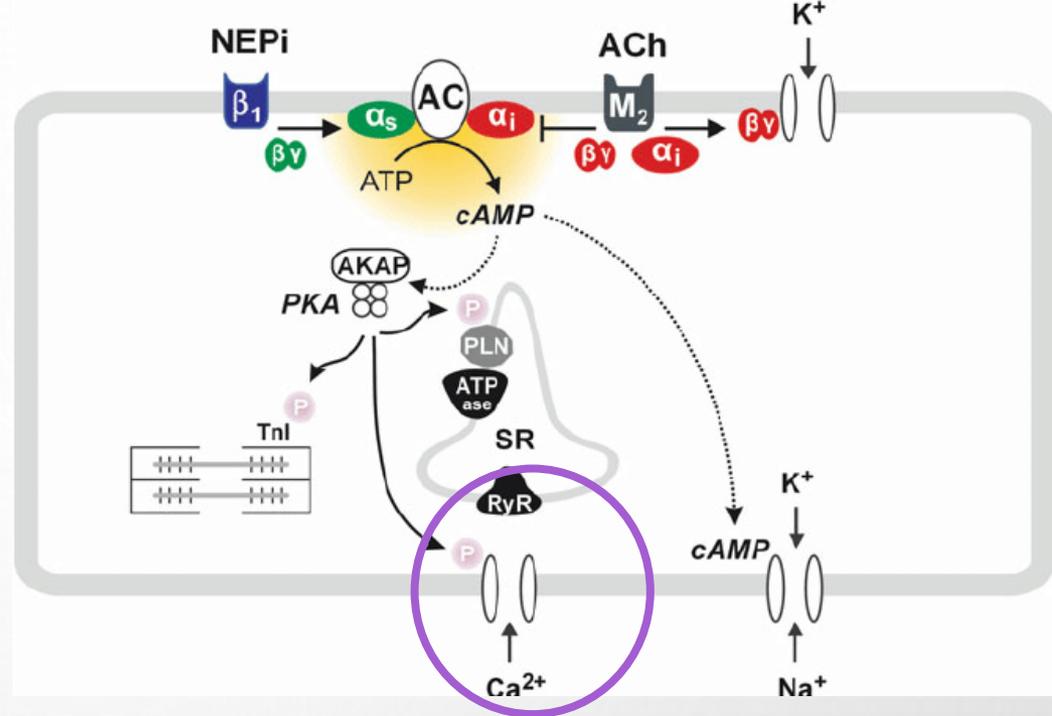
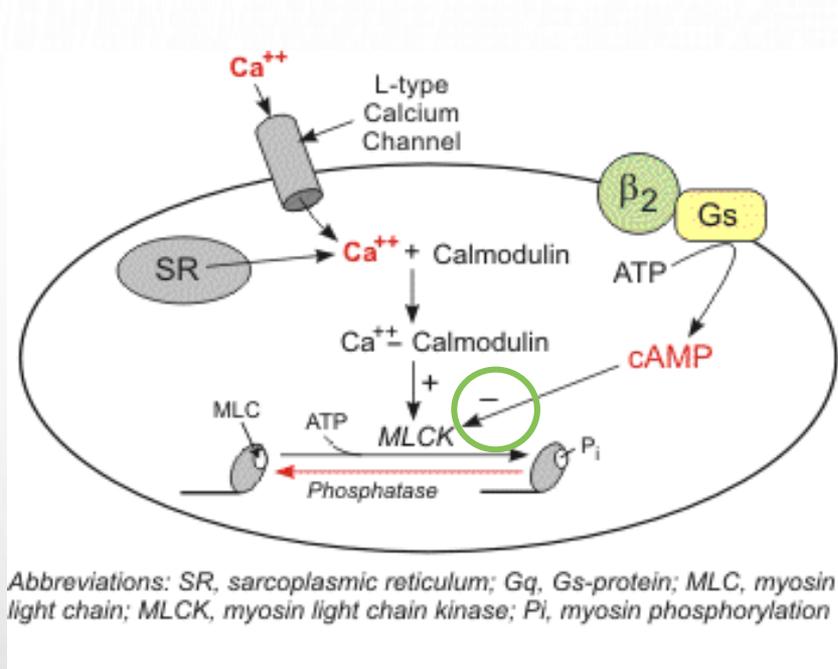
RECETTORI ADRENERGICI

Receptor Type	Tissue Distribution	Mechanism of Action	Agonist Potency	Physiological Effects	Agonist	Antagonist
α_1	Vascular Smooth Muscles, Visceral smooth Muscles	Gq-protein coupled activates <u>Phospholipase C</u> , IP3+DAG	Epi \geq NE \gg Iso	Smooth muscle <u>contractions</u> , Gluconeogenesis, Vasoconstriction	Norepinephrine, Phenylephrine, Methoxamine	Doxazosin, Phentolamine, Prazosin
α_2	Pre-synaptic terminals, pancreas, platelets, Ciliary epithelium, Salivary Glands	Gi-protein coupled inhibits Adenyl cyclase	Epi \geq NE \gg Iso	Inhibits release of Neurotransmitter	Clonidine, Monoxidine	Yohimbine, Idazoxan, Tolazoline
β_1	Heart, Kidney, some pre- synaptic terminals	Gs-protein coupled activates Adenyl cyclase +PKA	Iso $>$ Epi \geq NE	Increase heart rate and Renin secretion	Isoproterenol, Norepinephrine, Dobutamine	Propranolol, Metoprolol, Atenolol
β_2	Visceral smooth muscles, Bronchioles, Liver, Skeletal Muscles	Gs-protein coupled activates Adenyl cyclase +PKA, Ca- channels	Iso $>$ Epi \gg NE	Vasodilation, Bronchodilation, Inhibits insulin secretion	Isoproterenol, Salbutamol, Salmeterol, Albuterol, Formoterol, Terbutaline, Levalbuterol	Propranolol, ICI- 118,551, Nadolol, Butoxamine
β_3	Adipose Tissue	Gs-protein coupled activates Adenyl cyclase +PKA	Iso = NE $>$ Epi	Increase lipolysis	Isoproterenol, Amibegron, Solabegron	SR59230A

produzione di cAMP

NE: Norepinephrine, Epi: Epinephrine and Iso: Isoproterenol

- Recettori b-adrenergici, dei sottotipi **b₁**, **b₂** e **b₃**, si trovano su fibrocellule muscolari lisce, epiteli (in particolare a livello alveolare), su tessuto ghiandolare e sui mastociti, in concentrazioni differenti nelle diverse regioni dell'albero respiratorio ed in funzione delle diverse specie animali.
- **IL SOTTOTIPO B₂** SEMBRA MAGGIORMENTE ESPRESSO A TUTTI I LIVELLI ESAMINATI. LA STIMOLAZIONE FARMACOLOGICA DEI RECETTORI B-ADRENERGICI, **CONCENTRATI MAGGIORMENTE IN SEDE PERIFERICA** RISPETTO A TRACHEA E GROSSI BRONCHI, INDUCE **RILASCIAMENTO DELLA MUSCOLATURA LISCIA**, INIBIZIONE DELLA LIBERAZIONE DI MEDIATORI DAI MASTOCITI ED AUMENTO DELLA **CLEARANCE MUCOCILIARE**.



MUSCOLATURA LISCIA

Vascular smooth muscle has β_2 -adrenoceptors that have a high binding affinity for circulating epinephrine and a relatively lower affinity to norepinephrine released by sympathetic adrenergic nerves.

Increased intracellular cAMP by beta-2-agonists inhibits myosin light chain kinase thereby producing relaxation

These receptors, like those in the heart, are coupled to a Gs-protein, which stimulates the formation of cAMP. Although increased cAMP enhances cardiac myocyte contraction (see above), in vascular smooth muscle an increase in cAMP leads to smooth muscle relaxation. The reason for this is that **cAMP inhibits myosin light chain kinase (MLCK)** that is responsible for phosphorylating smooth muscle myosin. Therefore, **increases in intracellular cAMP caused by β_2 -agonists inhibits myosin light chain kinase thereby producing less contractile force (i.e., promoting relaxation).**

CUORE

Beta-adrenoceptors are coupled to **Gs-proteins**, which activate adenylyl cyclase to form **cAMP** from ATP. **Increased cAMP activates a cAMP-dependent protein kinase (PK-A) that phosphorylates L-type calcium channels**, which causes increased calcium entry into the cells. Increased calcium entry during action potentials leads to enhanced release of calcium by the sarcoplasmic reticulum in the heart; these actions **increase inotropy (contractility)**. Gs-protein activation also increases heart rate by **opening ion channels** responsible for **pacemaker currents** in the sinoatrial node. PK-A phosphorylates sites on the sarcoplasmic reticulum, which enhances the release of calcium through the ryanodine receptors (**ryanodine-sensitive, calcium-release channels**) associated with the sarcoplasmic reticulum. This provides more calcium for binding the **troponin-C**, which enhances inotropy. Finally, **PK-A can phosphorylate myosin light chains**, which may also contribute to the positive inotropic effect of beta-adrenoceptor stimulation. In summary, the cardiac effects of a β -agonist are increased heart rate, contractility, conduction velocity, and relaxation rate.

3) SISTEMA “NON ADRENERGICO-NON COLINERGICO” (NANC)

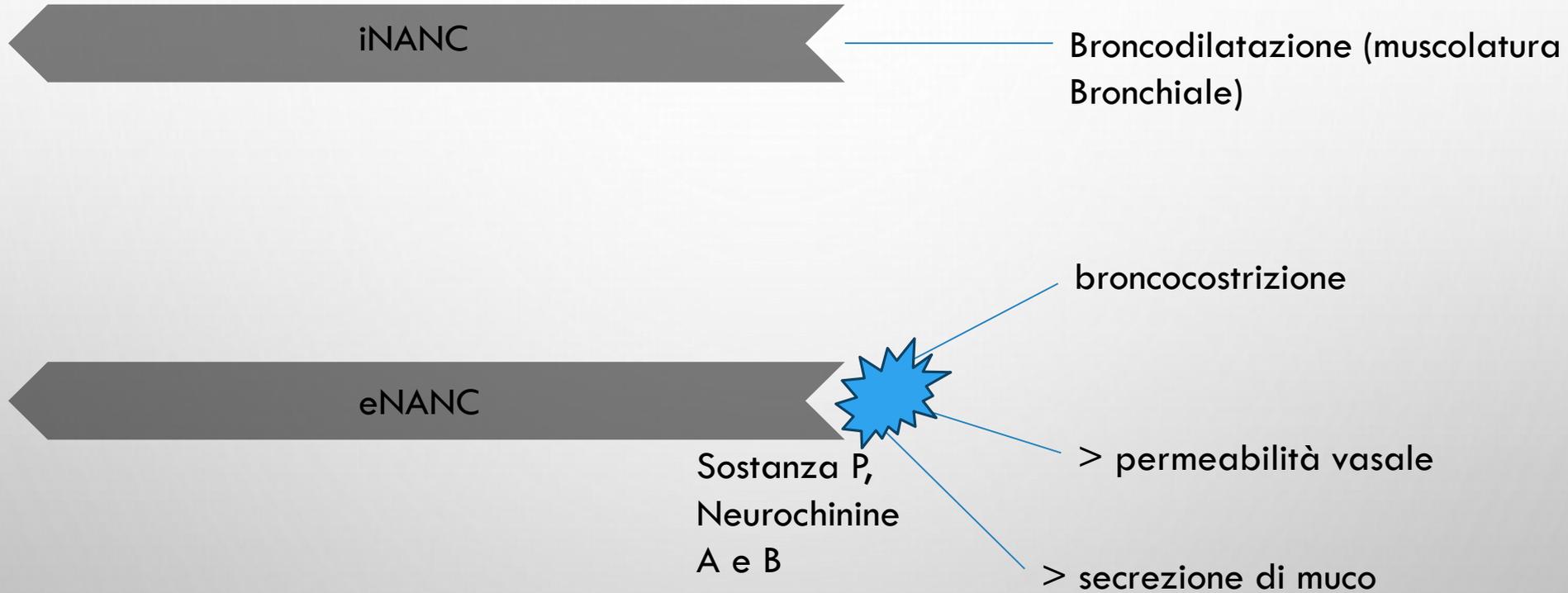
LE VIE AEREE RICEVONO INNERVAZIONE ANCHE DA PARTE DEL SISTEMA NON ADRENERGICO NON COLINERGICO (NANC), DI TIPO **INIBITORIO (INANC)** ED **ECCITATORIO (ENANC)**.

- Il sistema iNANC: rappresenta il principale sistema inibitorio artefice del miorilassamento a livello tracheale e dei bronchi di calibro maggiore. Principali mediatori del sistema inanc sono considerati l'ossido nitrico (**NO**), il polipeptide intestinale vasoattivo (**VIP**).

- Mediatori del sistema **eNANC** maggiormente rappresentati a livello polmonare sono le **tachichinine**, e tra queste la **sostanza P** (aumento della permeabilità vascolare ed induzione delle secrezioni ghiandolari) e la **neurochinina A** (potente azione spasmogena).

Negli animali domestici alcune situazioni, come la sindrome asmatica felina (**fas**) o le sindromi ostruttive ricorrenti delle vie aeree del cavallo (*recurrent airway obstruction* - **rao**), risultano caratterizzate da iperreattività bronchiale, infiammazione e reazioni di ipersensibilità assimilabili, per lo meno dal punto di vista sintomatologico, alla sindrome asmatica o alle broncopneumopatie croniche umane, per le quali la terapia sintomatica risulta ancora l'unico intervento applicabile.

INNERVAZIONE NON ADRENERGICA NON COLINERGICA



IN SINTESI:

Oltre all'azione delle **fibre nervose parasimpatiche** esistono anche **meccanismi locali costrittivi** sulla muscolatura bronchiolare:

- varie sostanze liberate nel tessuto polmonare dai mastociti durante le reazioni allergiche (es. **istamina**) provocano costrizione bronchiolare per azione diretta;
- gli stessi agenti irritanti (polvere, fumo, smog, alcuni gas) responsabili dei riflessi broncocostrittori parasimpatici delle vie aeree possono innescare **reazioni locali non mediate dal sistema nervoso** che determinano costrizione ostruttiva delle vie aeree;
- l'accumulo di mediatori infiammatori e proinfiammatori (es. **bradichinina**, sostanza P, prostaglandine) attiva il riflesso della tosse con meccanismo analogo.

FARMACI

Suddivisione generale

Apparato respiratorio:

- Trachea
- Bronchi
- Polmoni

Farmaci delle vie respiratorie:

- Broncodilatatori
- Antiinfiammatori

- Agonisti b2-adrenergici
- Antagonisti muscarinici
 - Metilxantine

- Corticosteroidi

Attivi nel ripristino della pervietà e del funzionamento delle vie respiratorie

Meccanismo di difesa

- Clearance mucociliare

Farmaci mucomodificatori

Mucoattivi diretti

Mucoattivi indiretti

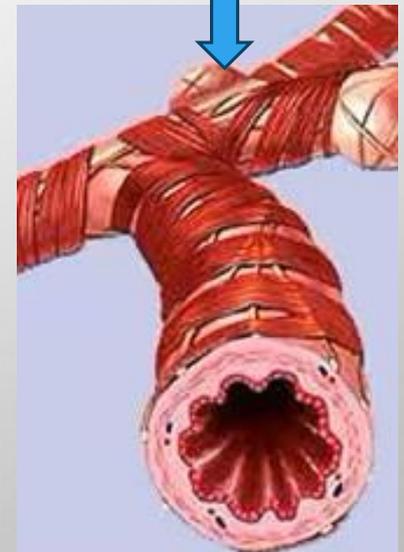
FARMACI BRONCODILATATORI

- TRATTAMENTO DEL BRONCOSPASMO

PER **BRONCOSPASMO** SI INTENDE LA **CONTRAZIONE PERSISTENTE DELLA MUSCOLATURA LISCIA CHE RIVESTE L'ALBERO BRONCHIALE.**

QUESTO FENOMENO PUÒ GENERARSI ATTRAVERSO DIFFERENTI MECCANISMI D'AZIONE CHE SONO TUTTAVIA ESSENZIALMENTE RICONDUCIBILI A TRE EVENTI:

- 1) UNA ESACERBATA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO (Vedi sistema colinergico)
- 2) INIBITA FUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO (Vedi sistema adrenergico),
- 3) AL RILASCIO LOCALE DI **MEDIATORI LEIO-MIOCONTRATTURANTI** COME L'ISTAMINA (BRONCOSPASMO ALLERGICO)



UN EFFICACE TRATTAMENTO DEL BRONCOSPASMO ACUTO PUÒ ESSERE CONSEGUITO UTILIZZANDO DIFFERENTI CLASSI DI FARMACI:

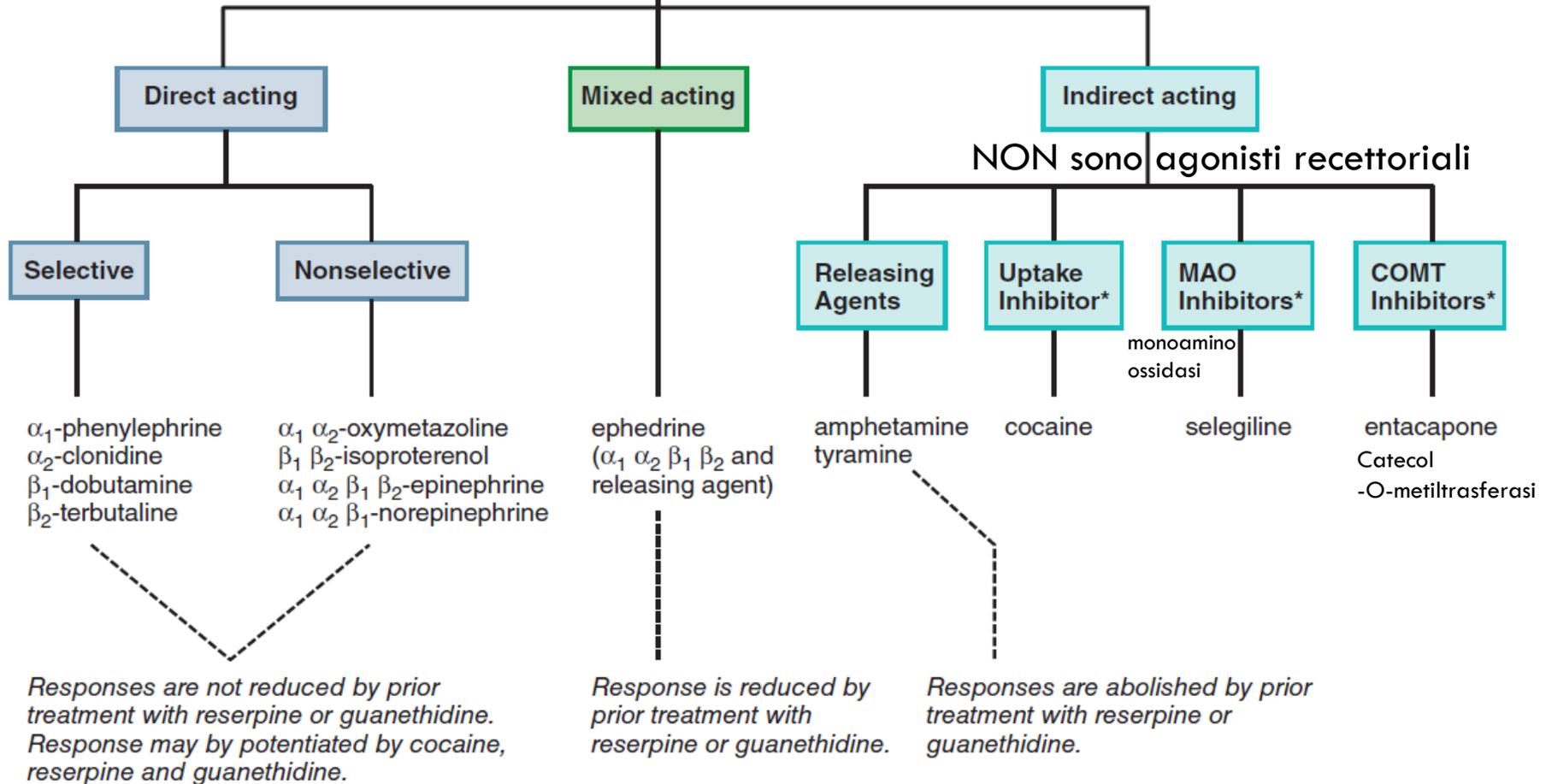
- **AGONISTI B2 ADRENERGICI,**
- **FARMACI ANTICOLINERGICI**
- **METILXANTINE**
- **ANTISTAMINICI** (risultano di beneficio solo quando l'istamina è patogeneticamente coinvolta, ES. BRONCOSPASMO ALLERGICO).
- **ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELLE TACHICHININE (mediatori eNANC),**
- **DONATORI DI NO (NO mediatore iNANC)**

FARMACI AGONISTI ADRENERGICI

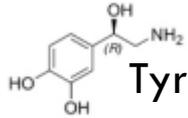
Simpatico-mimetici

Adrenergic Agonists

I farmaci attivi sui recettori adrenergici sono importanti modulatori delle funzioni cardio-circolatorie e respiratorie



Classification of adrenergic receptor agonists (sympathomimetic amines) or drugs that produce sympathomimetic-like effects. For each category, a prototypical drug is shown. (*Not actually sympathetic drugs but produce sympathomimetic-like effects.)



Catecolamine

- inizio dell'azione rapido
- durata dell'azione breve
- non somministrate per bocca
- non attraversano la barriera ematoencefalica

Non Catecolamine

- Confrontate con le catecolamine:
- durata d'azione più lunga
 - possono essere somministrate per bocca

Farmaco	Selettività recettoriale	Potenziati usi terapeutici
Adrenalina	α_1, α_2 β_1, β_2	Asma acuto Trattamento del glaucoma ad angolo aperto Shock anafilattico Negli anestetici locali per aumentare la durata d'azione
Noradrenalina	α_1, α_2 β_1	Trattamento dello shock
Isoproterenolo	β_1, β_2	Come broncodilatatore nell'asma Come stimolante cardiaco
Dopamina	Dopaminergica β_1	Trattamento dello shock Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia
Dobutamina	β_1	Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia
Fenilefrina	α_1	Come decongestionante nasale Trattamento della tachicardia sopraventricolare
Metossamina	α_1	Trattamento della tachicardia sopraventricolare
Clonidina	α_2	Trattamento dell'ipertensione
Metaproterenolo	$\beta_2 > \beta_1$	Trattamento del broncospasmo
Terbutalina Ritodrina Salbutamolo (albuterolo)	β_2	Trattamento del broncospasmo e del travaglio di parto prematuro
Amfetamina	$\alpha, \beta, \text{SNC}$	Come stimolatore del SNC nel trattamento dei bambini affetti da sindrome da deficit dell' attenzione
Efedrina	$\alpha, \beta, \text{SNC}$	Trattamento dell'asma Come decongestionante nasale

FARMACI ADRENERGICI β_2 -AGONISTI

I recettori β adrenergici (sottotipo β_2) mediano il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale  **broncodilatazione** e miglioramento della ventilazione.

Questi sono potentemente stimolati dall'**adrenalina** (agonista non selettivo a e b-adrenergico) e dall'**isoprenalina** (agonista non selettivo b-adrenergico), **meno dalla noradrenalina**. Nella pratica corrente (insieme all'**efedrina**), il loro uso come broncodilatatori è fortemente limitato dalla scarsa selettività (*promuovono contemporanea stimolazione cardiaca-effetto β_1*) e dalla loro breve durata d'azione (inferiore a 1 h).

*L'ADRENALINA tuttavia rimane il farmaco d'elezione nel corso di reazione anafilattica acuta, dove risulta particolarmente utile la **combinazione degli effetti** b2-broncodilatatori, b1-cardiaci e alfa-vasocostrittori.

LA DISPONIBILITÀ DI **MOLECOLE DOTATE DI ATTIVITÀ β_2 ADRENERGICA SELETTIVA** E DI MAGGIORE DURATA D'AZIONE OFFRE MAGGIORI VANTAGGI NELLA GESTIONE DELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE.

ES: Composti amminici (strutturalmente correlati all'adrenalina) **modificati a livello delle catene laterali per ottenere una maggiore selettività** per i sottotipi recettoriali b_2 , rappresentano attualmente la classe maggiormente utilizzata per il trattamento del broncospasmo.

L'effetto terapeutico di questi farmaci sulla funzione respiratoria è **coadiuvato** dalla loro capacità di:

- **MODULARE IL RILASCIO DI MEDIATORI BRONCOSTRITTORI (ES.: ISTAMINA) DAI MASTOCITI E DAI BASOFILI;**
- **DI RIDURRE LA REATTIVITÀ BRONCHIALE A STIMOLI SPECIFICI E LA PERMEABILITÀ VASCOLARE;**
- **DI FAVORIRE AL CONTEMPO LA CLEARANCE MUCO-CILIARE MEDIANTE STIMOLAZIONE DELL'ATTIVITÀ DELLE CIGLIA E/O MODIFICAZIONE DELLA COMPOSIZIONE DELLE SECREZIONI MUCOSE.**

Attualmente, vengono individuate due principali categorie di farmaci β_2 agonisti in base alla persistenza dei loro effetti broncodilatatori:

- **B_2 AGONISTI A RAPIDA INSORGENZA E MEDIA DURATA D'AZIONE**, utilizzati per via inalatoria negli **attacchi acuti** e per via orale per le terapie a lungo termine. comprendono **clenbuterolo**, **salbutamolo** (noto anche come **albuterolo**), **metaproterenolo**, **bitolterolo**, **pirbuterolo**, e **terbutalina**. La breve emivita li rende poco pratici nella terapia a lungo termine. l'unico registrato in europa per uso veterinario in bovini e cavalli: il clenbuterolo.

- **B_2 AGONISTI LONG-ACTING (EMIVITA FINO A 15 H)**, indicati per la **gestione a lungo termine** delle patologie broncospastiche ma non per il trattamento acuto degli attacchi asmatici sono rappresentati da **salmeterolo**, **formoterolo**, **fenoterolo** e **bambuterolo** (profarmaco che viene enzimaticamente convertito nel β_2 agonista terbutalina). Le segnalazioni d'uso in medicina veterinaria sono ancora limitate.

- IN ASSOCIAZIONE AI GLUCOCORTICOIDI PER VIA INALATORIA I B₂ AGONISTI *LONG-ACTING* MIGLIORANO LA SINTOMATOLOGIA DIMINUENDO LA FREQUENZA DELLE CRISI NOTTURNE, MIGLIORANDO LA FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA E RIDUCENDO LA NECESSITÀ DI UTILIZZARE B₂ AGONISTI INALATORI A RAPIDA INSORGENZA D'AZIONE.
- LA LUNGA PERSISTENZA DELL'AZIONE SEMBRA DOVUTA ALLA NOTEVOLE LIPOSOLUBILITÀ, CHE PERMETTE LORO DI DISSOLVERSI IN CONCENTRAZIONI ELEVATE NEL FILM LIPOPROTEICO DELLA MEMBRANA CELLULARE.

Gli effetti collaterali dei β_2 agonisti (tremori, ipokaliemia e stimolazione cardiovascolare) sono in gran parte dovuti alla stimolazione dei recettori extrabronchiali:

- EFFETTI CARDIACI INDESIDERATI PER ATTIVAZIONE DEI RECETTORI B1 (E.G. TACHICARDIA) COMPAAIONO IN GENERE IN CASO DI SOVRADOSAGGIO
- TREMORI MUSCOLARI (PROBABILMENTE TRAMITE UN MECCANISMO CA^{++} -MEDIATO) E SONO STATI OSSERVATI CON UNA CERTA FREQUENZA NEL CORSO DELLE TERAPIE CON CLENBUTEROLO.
- *DOWN-REGULATION* RECETTORIALE (Riduzione della concentrazione del recettore-fenomeno di desensitizzazione).

FARMACI ANTAGONISTI MUSCARINICI

ANTICOLINERGICI

VAGO=SISTEMA ECCITATORIO predominante

- Il rilascio di ACh dalle terminazioni nervose vagali rappresenta il meccanismo eccitatorio funzionalmente predominante nel controllo motorio della muscolatura liscia delle vie respiratorie. La sua iperreattività è tra gli artefici principali del broncospasmo come dimostrato nelle patologie polmonari di tipo ostruttivo come la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) e la RAO (*recurrent airway obstruction*).

I farmaci anticolinergici muscarinici sono in grado di indurre un effetto di broncodilatazione per antagonismo competitivo con l'acetilcolina in più, gli antagonisti muscarinici, riducono la produzione di secrezioni mucose.

- Le molecole ad attività antimuscarinica sono rappresentate dalla **atropina** e da derivati sintetici dell'ammonio quaternario: **glicopirrolato**, **propantelina**, **ipratropium bromuro** (derivato dell'atropina per introduzione di un gruppo isopropilico), **ossitropium bromuro** (derivato n-etil-sostituito della scopolamina) e **tiotropium bromuro**.

CHOLINERGIC ANTAGONISTS

ANTIMUSCARINIC AGENTS

- Atropine
- Cyclopentolate
- Ipratropium
- Scopolamine
- Tropicamide

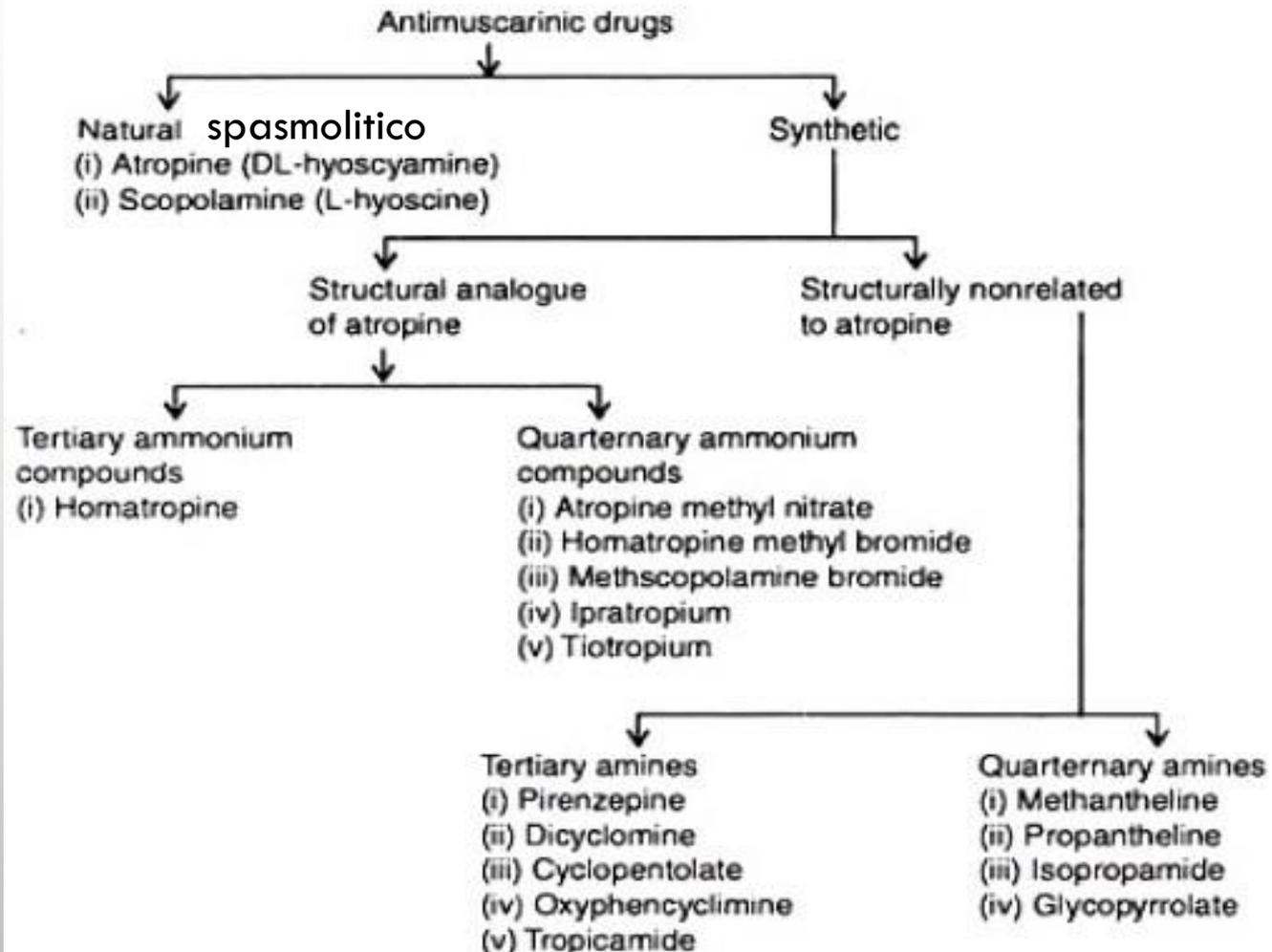
GANGLIONIC BLOCKERS

- Mecamylamine
- Nicotine

NEUROMUSCULAR BLOCKERS

- Atracurium
- Cisatracurium
- Doxacurium
- Metocurine
- Mivacurium
- Pancuronium
- Rocuronium
- Succinylcholine
- Tubocurarine
- Vecuronium

FARMACI ANTAGONISTI MUSCARINICI



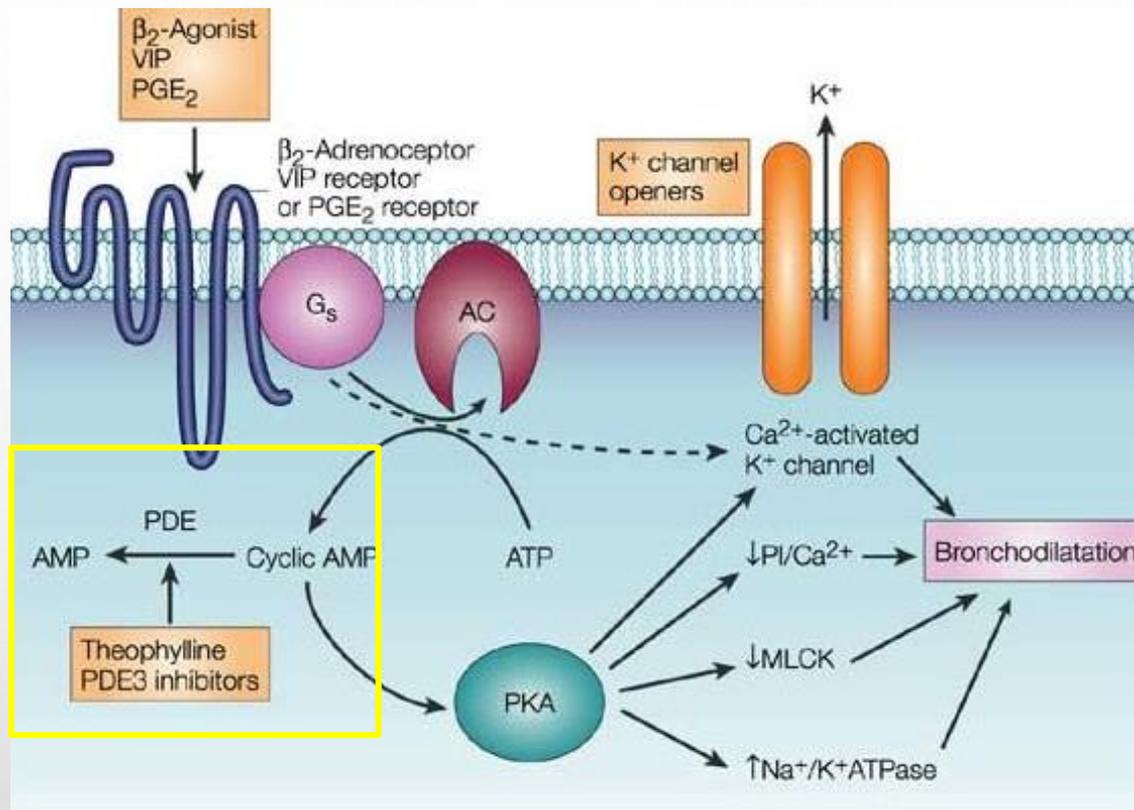
- L'utilizzo dell'atropina nelle patologie broncostruttive è fortemente limitato dalla **scarsa selettività** nei confronti dei differenti sottotipi recettoriali muscarinici che ne condiziona la maneggevolezza ed è causa di insorgenza di evidenti effetti indesiderati

- **L'ipratropium bromuro** è il farmaco anticolinergico che oggi viene più frequentemente utilizzato per il controllo del broncospasmo nelle forme respiratorie croniche ostruttive e per il controllo delle secrezioni nelle riniti allergiche e non allergiche e nella rinorrea. L'**ipratropium** viene spesso associato ad un farmaco b2-agonista (ad esempio l'albuterolo) nel trattamento delle patologie croniche ostruttive come l'asma felina e la RAO del cavallo.

- **Ipratropium**, così come l'**ossitropium** e il **tiotropium bromuro**, vengono generalmente somministrati per via inalatoria (aerosol, soluzioni o polveri) e, nonostante la possibilità di ingestione di quote anche significative di farmaco, l'assorbimento gastroenterico risulta scarso per cui gli effetti sistemici indesiderati sono minimi. L'effetto di broncodilatazione è generalmente evidente dopo 30 minuti dalla somministrazione, e persiste per 4-6 h per l'ipratropium e fino a 24 per il tiotropium.

METILXANTINE

- Sono composti attivi naturali utilizzati, soprattutto nella **specie equina** e nel **gatto**, come broncodilatatori per il trattamento dell'asma e del broncospasmo in generale.
- L'effetto principale di broncodilatazione è accompagnato da un **moderato effetto analettico centrale**, dal miglioramento della forza contrattile dei muscoli respiratori con evidente miglioramento della ventilazione polmonare, da un moderato **incremento della forza contrattile del miocardio** e da dilatazione coronarica.
- Le metilxantine, inoltre, esercitano un **effetto antiinfiammatorio** conseguente alla riduzione dell'espressione di mediatori dell'infiammazione nella cellule della flogosi e immunocompetenti. Nel complesso tutti questi effetti concorrono a migliorare la funzione respiratoria.
- Tutte le molecole appartenenti al gruppo possono indurre broncodilatazione, tuttavia la **teofillina** (1,3-dimetilxantina) e il suo sale etilendiaminico (**aminofillina**) rappresentano le metilxantine più importanti dal punto di vista applicativo.



Il meccanismo con cui viene indotta la broncodilatazione xantino-mediata è ancora poco chiaro. Il rilasciamento delle fibrocellule muscolari lisce dell'apparato bronchiale è attribuito **all'inibizione aspecifica degli enzimi fosfodiesterasi**, che catalizzano l'idrolisi dei secondi messaggeri intracellulari (AMPc e GMPc). In particolare, l'inibizione delle fosfodiesterasi 3 e 4 porta **all'accumulo di AMPc intracellulare** e al rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia.

LA BRONCODILATAZIONE INDOTTA DALLE SOLE XANTINE RISULTA **MENO** EFFICACE RISPETTO A QUELLA OTTENIBILE CON L'USO DEI B₂ AGONISTI, TUTTAVIA, COME GIÀ SOTTOLINEATO, L'ASSOCIAZIONE TRA LE DUE CLASSI DI FARMACI HA DIMOSTRATO UN SINERGISMO CHE PUÒ GIUSTIFICARE TALE SCELTA TERAPEUTICA.

- LA MOLECOLA PIÙ LARGAMENTE UTILIZZATA NELLA PRATICA CLINICA VETERINARIA È IL SALE ETILENDIAMINICO DELLA TEOFILLINA (**AMINOFILLINA**), IDROSOLUBILE E DISPONIBILE IN PREPARAZIONI INIETTABILI, UTILIZZATA NEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA.

- IN EUROPA È APPROVATO ANCHE L'USO DELLA **DIPROFILLINA O DIFILLINA** (DIIDROSSIPROPIL-TEOFILLINA) PER TUTTE LE SPECIE DA PRODUZIONE ALIMENTARE.

- LE MAGGIORI DIFFICOLTÀ NELL'USO DELLE XANTINE SONO RAPPRESENTATE DAL LORO RAPIDO METABOLISMO (LIMITE IN PARTE RISOLTO CON L'UTILIZZO DI PREPARAZIONI **A LENTO RILASCIO**) E DALLA LORO SCARSA MANEGGEVOLEZZA.

GLI EFFETTI AVVERSI ALLA TEOFILLINA SONO DOSE-CORRELATI E QUINDI POSSONO ESSERE EVITATI APPLICANDO UN CORRETTO REGIME TERAPEUTICO.

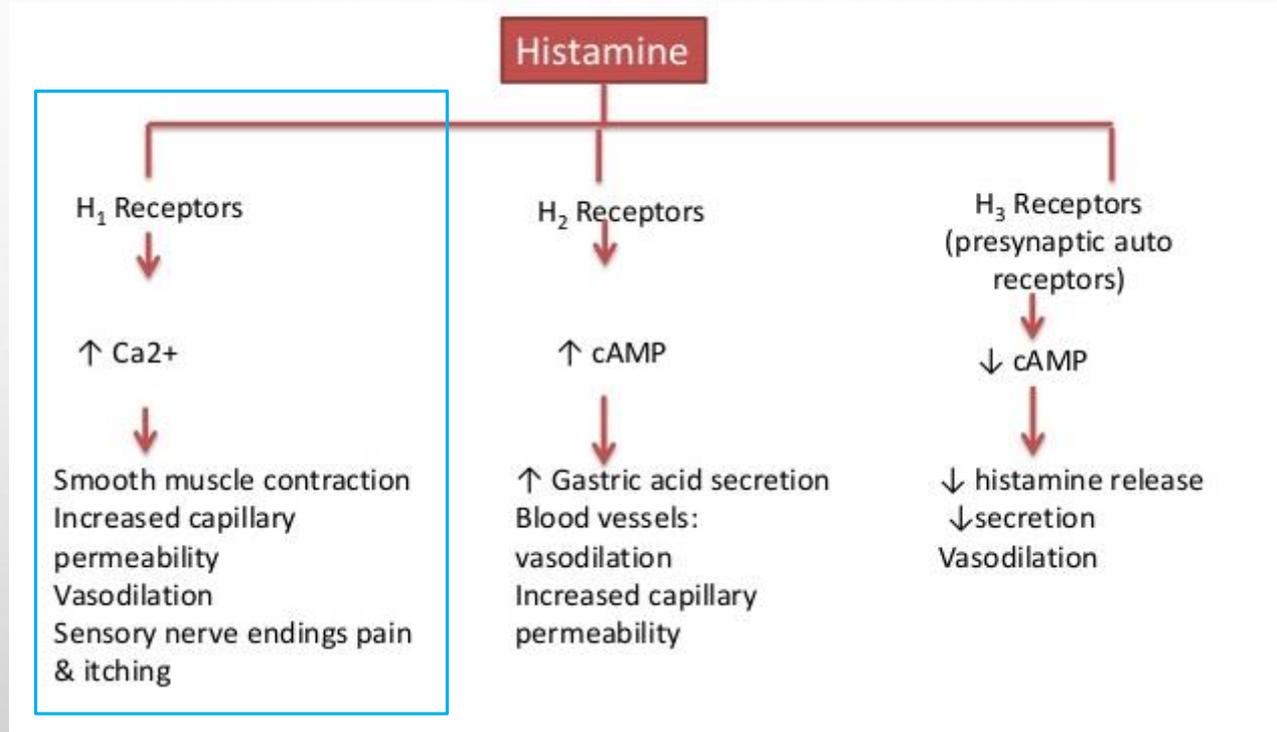
- La teofillina, tuttavia, viene metabolizzata a livello epatico, per cui tutte le patologie che riducono la funzionalità epatica possono condurre ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche fino a livelli tossici. **Farmaci inibitori degli enzimi metabolizzanti epatici** (es. Cimetidina, ketoconazolo, eritromicina).
- LE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI TEOFILLINA POSSONO AUMENTARE O, VICEVERSA, DIMINUIRE IN SEGUITO ALL'ASSUNZIONE DI FARMACI INDUTTORI (ES. FENOBARBITALE, RIFAMPICINA, GRISEOFULVINA).
- E' STATO OSSERVATO CHE I FLUOROCHINOLONI, ED IN PARTICOLARE LA CIPROFLOXACINA, INTERFERISCONO CON IL METABOLISMO DELLA TEOFILLINA PROMUOVENDO L'INCREMENTO DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DEL FARMACO E LA COMPARSA DI REAZIONI AVVERSE ANCHE GRAVI (ECCITAZIONE, TREMORI, CONVULSIONI).

FARMACI ANTIISTAMINICI

L'ATTIVAZIONE DEI **RECETTORI H₁**, PER L'ISTAMINA DELL'APPARATO RESPIRATORIO DETERMINA UNA POTENTE CONTRAZIONE DELLA MUSCOLATURA BRONCHIALE NELLA CAVIA, NEL CONIGLIO, NEL CANE, NELLA CAPRA, NEL VITELLO, NEL SUINO, NEL CAVALLO E NELL'UOMO ACCOMPAGNATA DA EDEMA DELLE MUCOSE CON IPERSECREZIONE MUCOSA E MIGRAZIONE DI CELLULE INFIAMMATORIE SULLA SUPERFICIE EPITELIALE.

IMPORTANTE: L'ATTIVAZIONE DEI **RECETTORI H₂** INDUCE BRONCODILATAZIONE, PERTANTO FARMACI ANTAGONISTI SU TALI SITI POSSONO RISULTARE CONTROINDICATI IN SOGGETTI AFFETTI DA PATOLOGIA BRONCOSPASTICA

RECETTORI ISTAMINERGICI



Stimoli di varia natura, infatti, inducono la liberazione di istamina, ma il fenomeno è sempre correlato ad **un netto incremento del Ca⁺⁺** citosolico conseguente a diversi possibili meccanismi di attivazione del segnale. Sotto questo aspetto farmaci come gli agonisti b₂-adrenergici, che interagiscono con recettori localizzati sui mastociti la cui stimolazione determina aumento di AMPc e riduzione di Ca⁺⁺ nel citosol, possono inibire il rilascio di istamina.

LA **CIPROEPTADINA**, MOLECOLA CLASSIFICATA TRA GLI **ANTAGONISTI ANTI-H₁**, MA DOTATA ANCHE DI ATTIVITÀ ANTAGONISTA DEI RECETTORI DELLA SEROTONINA, E DESCRITTA COME PARTICOLARMENTE EFFICACE PER IL TRATTAMENTO DI ALCUNE FORME DI BRONCOCOSTRIZIONE DEL GATTO.

STIMOLA ANCHE L'APPETITO NEL GATTO (HA UN'AZIONE ANCHE SUL SISTEMA SEROTONINERGICO)

NUOVE PROSPETTIVE PER IL CONTROLLO DEL BRONCOSPASMO

- SONO OGGI IN FASE DI STUDIO MOLECOLE NON PEPTIDICHE AD ATTIVITÀ ANTAGONISTA PER I RECETTORI NK (RECETTORI PER LE NEUROCHININE MEDIATORE ENANC) CHE SI PROPONGONO COME POTENZIALI FARMACI PER IL CONTROLLO DI QUELLE FASI DELLA BRONCOCOSTRIZIONE NEUROCHININA-INDOTTE.
- NUMEROSI STUDI DIMOSTRANO CHE LE VIE INANC RISULTANO ESSERE IL SOLO MECCANISMO NERVOSO **MIORILASCIANTE IN GRADO DI CONTRASTARE EFFICACEMENTE LA BRONCOCOSTRIZIONE INDOTTA DAL SISTEMA COLINERGICO**. NELLE VIE AEREE DEL GATTO LA RISPOSTA INANC È MENO IMPORTANTE NELLE REGIONI DISTALI DELL'ALBERO TRACHEOBRONCHIALE, MA È PREDOMINANTE NELLE VIE AEREE DI CALIBRO MAGGIORE.
- OGGI UN RUOLO PRINCIPALE NELLA BRONCODILATAZIONE INDOTTA DALL'ATTIVAZIONE DEL SISTEMA INANC È ATTRIBUITO ALL'OSSIDO NITRICO (NO), UN GAS MESSAGGERO TRANSCELLULARE CHE SI FORMA NELLA CELLULA NERVOSA A SEGUITO DELL'ATTIVAZIONE DELL'ENZIMA NO-SINTASI NEURONALE (NNOS) Ca^{++} -DIPENDENTE.

- NEI CAVALLI COLPITI DA EPISODI ACUTI DI **RAO (OSTRUZIONE RICORRENTE DELLE VIE RESPIRATORIE)** È STATA COSTANTEMENTE DIMOSTRATA UNA RIDOTTA ATTIVITÀ DEL SISTEMA INANC NEI GROSSI BRONCHI.
- LA DISPONIBILITÀ DI **FARMACI DONATORI DI NO**, OGGI IN FASE DI STUDIO, ANCHE IN FORMA DI MOLECOLE ASSOCIATE AD ANTINFIAMMATORI STEROIDEI (NITRO-STEROIDI) E NON STEROIDEI (NITRO-FANS) RAPPRESENTA UNA NUOVA POTENZIALE STRATEGIA PER LA MODULAZIONE DELLA BRONCOCOSTRIZIONE IN CORSO DI MALATTIE RESPIRATORIE ACUTE O CRONICHE

ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI

I PRINCIPALI FARMACI AD ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA UTILIZZATI NELLE DIVERSE SINDROMI RESPIRATORIE SONO RAPPRESENTATI DAI CORTICOSTEROIDI.

CORTICOSTEROIDI

RAPPRESENTANO I FARMACI MAGGIORMENTE UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DEI PROCESSI INFIAMMATORI CRONICI DELLE VIE RESPIRATORIE.

TUTTAVIA IL LORO UTILIZZO PER LE BRONCOPATIE OSTRUTTIVE CRONICHE NEGLI ANIMALI È ATTUALMENTE CONTROVERSO. I CORTICOSTEROIDI NON PRODUCONO UN MIGLIORAMENTO IMMEDIATO DELLA SINTOMATOLOGIA E I BENEFICI TERAPEUTICI SI OSSERVANO NON PRIMA DI 24-72 H.

OLTRE ALL'INIBIZIONE INDIRETTA DELL'ATTIVITÀ DELLA FOSFOLIPASI A₂:

- 1) LA RIDUZIONE DELLA SINTESI DI LEUCOTRIENI, DOTATI DI POTENTE AZIONE CONTRATTURANTE DELLA MUSCOLATURA BRONCHIALE ED AZIONE CHEMIOTATTICA;**
- 2) LA RIDUZIONE DELLA SINTESI E/O DEL RILASCIO DI CITOCHINE E DI ALCUNI LORO EFFETTI;**
- 3) L'INIBIZIONE DELLA PRODUZIONE DI PROSTAGLANDINE AD AZIONE VASODILATATORIA PER INIBIZIONE DELL'INDUZIONE DELLA CICLOOSSIGENASI (COX-2);**
- 4) LA RIDUZIONE DELLA FORMAZIONE DI EDEMA PER AZIONE DIRETTA SULL'ENDOTELIO (RIDUZIONE DELLA PERMEABILITÀ MICROVASCOLARE);**
- 5) AZIONE STIMOLANTE L'ESPRESSIONE DEL GENE CHE CODIFICA PER IL RECETTORE B₂ NELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE TRACHEO-BRONCHIALI (PREVENIRE LA *DOWN-REGULATION*)**

I CORTICOSTEROIDI POSSONO ESSERE SOMMINISTRATI PER **VIA INALATORIA** O PER **VIA SISTEMICA**.

LE MOLECOLE UTILIZZABILI PER **VIA INALATORIA** INCLUDONO **TRIAMCINOLONE ACETONIDE, BECLOMETASONE DIPROPIONATO, FLUTICASONE, FLUNISOLIDE E BUDESONIDE**, DERIVATI DALLA MODIFICAZIONE CHIMICA DI MOLECOLE TRADIZIONALI CON L'INTRODUZIONE DI SOSTITUENTI LIPOFILI. NELLE FORMULAZIONI FARMACEUTICHE QUESTE MOLECOLE SONO INGLOBATE IN MICROPARTICELLE (> 1NM) CHE LE VEICOLANO NELL'ALBERO BRONCHIALE.

FARMACOCINETICA : PROLUNGATA PERMANENZA DEL FARMACO A LIVELLO POLMONARE, RIDOTTA BIODISPONIBILITÀ SISTEMICA E PIÙ EFFICACE DEGRADAZIONE METABOLICA. LA RIDOTTA DISPONIBILITÀ SISTEMICA DI QUESTI FARMACI **RIDUCE GLI EFFETTI COLLATERALI** CLASSICI ASSOCIATI AL LORO UTILIZZO, IN PARTICOLAR MODO NEI TRATTAMENTI A LUNGO TERMINE. L'UTILIZZO DI PREPARAZIONI LOCALI PER PERIODI PROLUNGATI PUÒ PREDISPORRE ALLE **INFEZIONI DA CANDIDA SPP. A CARICO DELLE MUCOSE DEL CAVO OROFARINGEO** **CONSEQUENTI AD UN DEFICIT LOCALE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA.**

I CORTISONICI UTILIZZATI PER VIA SISTEMICA, SIA INIETTIVA CHE ORALE IN MEDICINA VETERINARIA SONO IL **PREDNISONO**, IL **PREDNISOLONE** O IL **METILPREDNISOLONE**, PER LA LIMITATA ATTIVITÀ MINERALCORTICOIDE E L'EMIVITA RELATIVAMENTE BREVE, ANCHE SE MOLECOLE PIÙ POTENTI COME IL **TRIAMCINOLONE** E IL **DESAMETAZONE** TROVANO UGUALMENTE APPLICAZIONE.

EFFETTI COLLATERALI (AUMENTO DI PESO, DIABETE MELLITO, IMMUNODEPRESSIONE...)

MECCANISMI DI DIFESA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

CENNI DI FISIOLOGIA

La produzione e la clearance del muco tracheobronchiale, insieme all'attività fagocitica dei macrofagi alveolari, rappresentano la prima linea di difesa dell'apparato respiratorio.

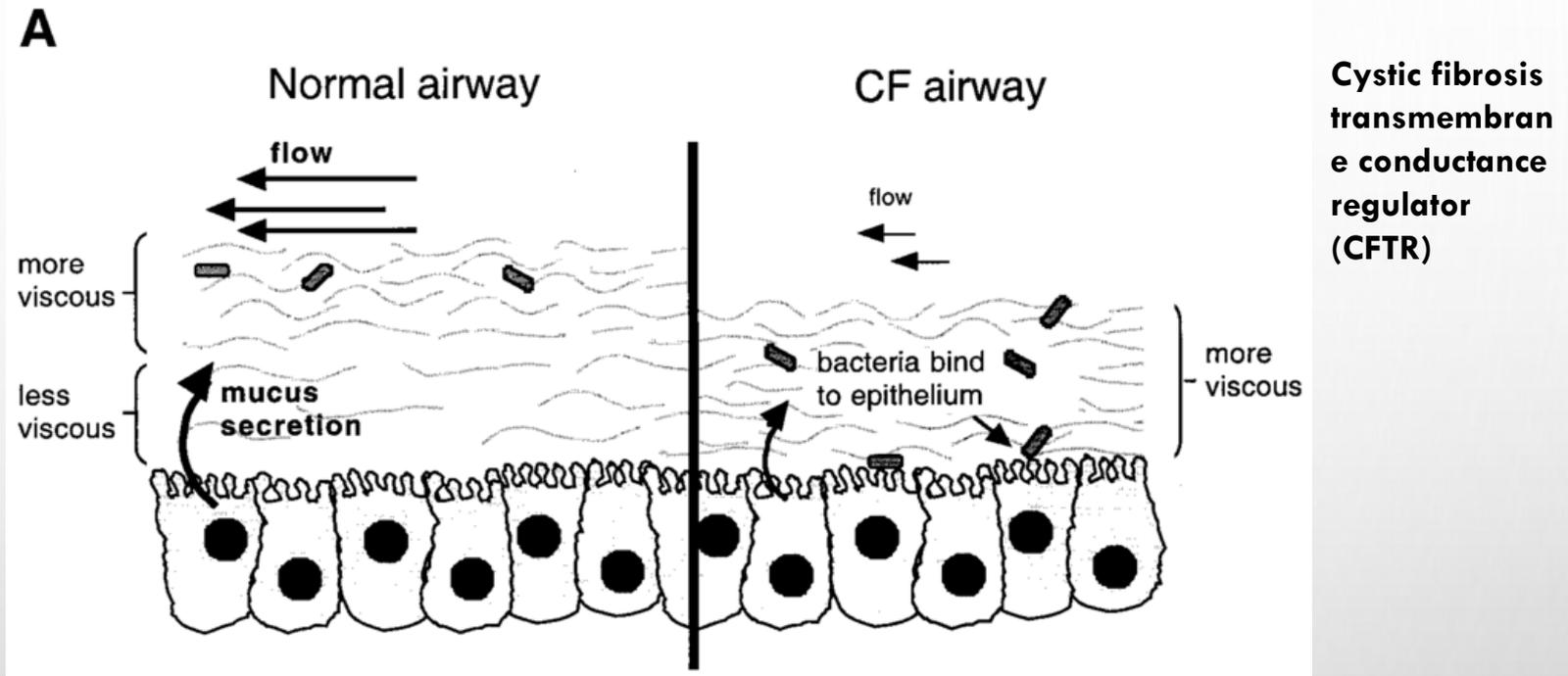
Apparato mucociliare: rappresenta il principale meccanismo di difesa delle vie respiratorie.

Ha funzioni di:

- protezione fisico-chimica (umidificazione, impermeabilizzazione)
- di barriera (intrappolamento del materiale particolato neutralizzazione dei gas tossici)
- di trasporto (meccanismo di *clearance* mucociliare)
- di protezione immunitaria (immunità anticorpale e cellulomediata).

Epitelio respiratorio: pseudostratificato, batiprismatico ciliato.

Apparato mucociliare: cellule ciliate + strato di muco



- È costituito dalle cellule ciliate di **rivestimento dell'albero tracheobronchiale** e dallo strato fluido di muco che ricopre le ciglia stesse, prodotto dalle **cellule caliciformi** dell'epitelio e dalle **ghiandole sottomucose** bronchiali. Le secrezioni tracheobronchiali sono costituite in media da acqua (92-95%), glicoproteine (1-3%), responsabili della viscosità del secreto, glicidi (1%), lipidi (1-2%) e ioni (1%). Le interazioni molecolari non covalenti tra i componenti del muco tracheobronchiale conferiscono a questa matrice proprietà viscoso-elastiche che ne facilitano il trasporto da parte dell'apparato ciliare. Anche la **stimolazione colinergica parasimpatica aumenta la secrezione di muco denso**, mentre l'attività b-adrenergico-mediata provoca la secrezione sia di muco che di elettroliti e acqua, e di conseguenza di muco più fluido.

INALAZIONE DI SOSTANZE PARTICOLATE (POLLINI, POLVERI, FUMI, BATTERI, VIRUS)



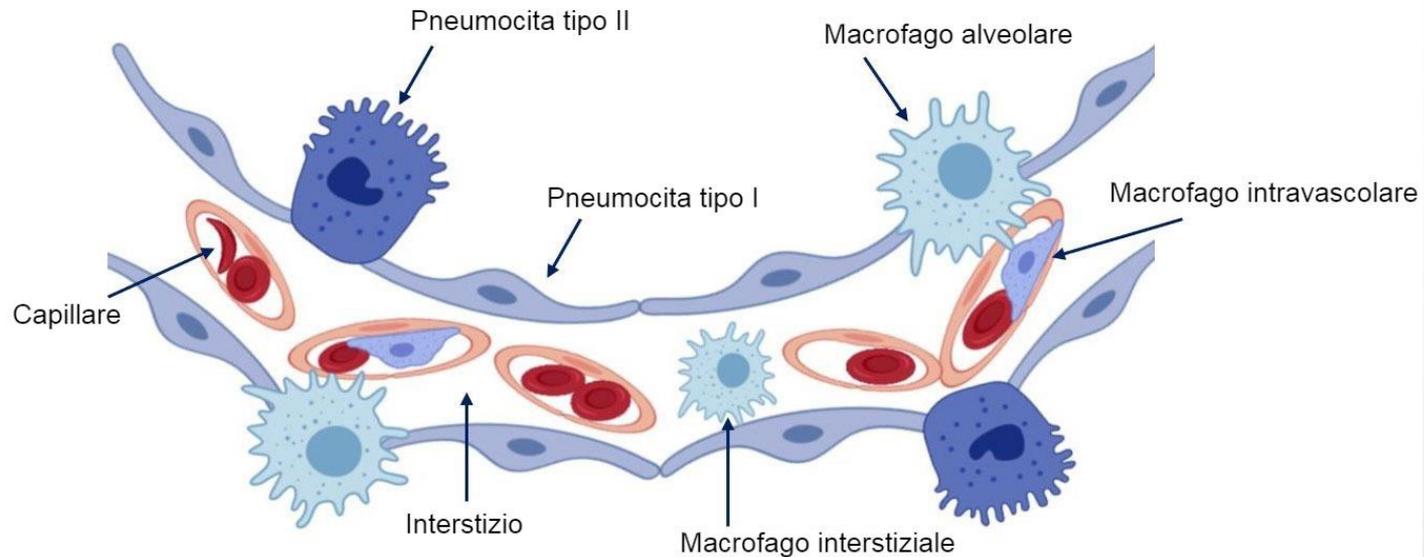
- INTRAPPOLAMENTO NEL FILM DI MUCO
- PROGRESSIONE IN SENSO CAUDO-CRANIALE FINO AL RINOFARINGE (GRAZIE ALLE CIGLIA)
- DEGLUTIZIONE

*Tali meccanismi di trasporto sono influenzati dai cambiamenti di consistenza del muco (maggiore o minore fluidità)

**I fenomeni infiammatori e le infezioni influenzano le secrezioni

Stimolazione colinergica = aumento secrezione muco denso

Attività b-adrenergico mediata = aumento fluidità del muco



- Alveolar Macrophages (“PAMs”)
- Intravascular Macrophages (“PIMs” > *ruminants, cats, pigs and horses*)

Sistema dei fagociti mononucleati respiratori: è costituito prevalentemente dai **macrofagi alveolari**. Nel gatto, nel vitello, nella capra, nella pecora, nel cavallo e nel suino il sistema fagocitario respiratorio comprende anche i *macrofagi intravascolari polmonari (PIMs)*, cellule residenti strettamente aderenti all’endotelio dei capillari polmonari che svolgono attività fagocitarie nei confronti di batteri, materiale particolato, immunocomplessi ed endotossine circolanti.

Risposta infiammatoria



ATTIVAZIONE SISTEMA FAGOCITARIO POLMONARE



LIBERAZIONE DI MEDIATORI PREFORMATI (ISTAMINA/SEROTONINA) O SINTETIZZATI LOCALMENTE (PROSTAGLANDINE/LEUCOTRIENI/FATTORE ATTIVANTE DELLE PIASTRINE (PAF))



EDEMA
CHEMIOTASSI
AUMENTO PRODUZIONE DI MUCO
BRONCOCOSTRIZIONE

La mucosa dell'apparato respiratorio risponde agli stimoli con un **aumento della secrezione di muco** con proprietà viscoso-elastiche alterate che rallentano la sua eliminazione per via ciliare favorendone l'accumulo.

- I COMPOSTI CAPACI DI INTERVENIRE SULLE CARATTERISTICHE DEL MUCO VENGONO INDICATI COME **FARMACI MUCOATTIVI O MUCOMODIFICATORI.**

DIDATTICAMENTE VENGONO CLASSIFICATI IN:

- **MUCOCINETICI,**
- **MUCOLITICI,**
- **SECRETOGOGHI**
- **ESPETTORANTI**

FARMACI MUCOCINETICI

SI DEFINISCONO TALI I FARMACI CHE FAVORISCONO E ACCELERANO IL TRASPORTO DEL MUCO, **SIA MEDIANTE L'APPARATO CILIARE CHE MEDIANTE LA TOSSE**. DIVERSI COMPOSTI VENGONO UTILIZZATI CON QUESTA FINALITÀ:

- **ACQUA O SOLUZIONI SALINE PER VIA INALATORIA:** LA NEBULIZZAZIONE DI SOLUZIONI SALINE IPERTONICHE (3-7%) AUMENTA LA CLEARANCE SIA IN SOGGETTI NORMALI CHE ASMATICI. L'EFFETTO MUCOCINETICO SEMBRA DOVUTO ALL'AUMENTO DELLA SALINITÀ DEL SECRETO CHE INDUCE UNA IPERIDRATAZIONE OSMOTICA ALTERANDO LE SUE PROPRIETÀ REOLOGICHE E RENDENDOLO **PIÙ TRASPORTABILE DALL'APPARATO CILIARE**. LA SOMMINISTRAZIONE PER AEROSOL DI ACQUA E/O SOLUZIONI SALINE PUÒ INDURRE BRONCOSPASMO IN SOGGETTI PREDISPOSTI.

- **FATTORE SURFATTANTE:** LA SOMMINISTRAZIONE ESOGENA DI SURFATTANTE POLMONARE (MISCELA DI LECITINE E SFINGOMIELINE AD ATTIVITÀ TENSIOATTIVA CHE PERMETTE AGLI ALVEOLI DI MANTENERSI DILATATI), OLTRE A PROMUOVERE LA NORMALIZZAZIONE DELLA VISCOSITÀ DELLE SECREZIONI MUCOSE, SEMBRA POSSEDERE PROPRIETÀ MUCOCINETICHE AUMENTANDO LA CLEARANCE MUCOCILIARE.

- **BRONCODILATATORI:** OLTRE AGLI EFFETTI CLASSICI, AMINOFILLINA E TEOFILLINA SOMMINISTRATE PER VIA SISTEMICA IN SOGGETTI CON PATOLOGIE BRONCHIALI CRONICHE HANNO DIMOSTRATO UN'APPREZZABILE ATTIVITÀ DI STIMOLAZIONE DELLA CLEARANCE TRACHEOBRONCHIALE NEL CANE.

ANCHE I B-AGONISTI, SPESSO PRESCRITTI IN PAZIENTI CHE MOSTRANO RITENZIONE DEL SECRETO, HANNO DIMOSTRATO IN DIVERSI STUDI LA CAPACITÀ DI FAVORIRE L'ATTIVITÀ CILIARE TRACHEOBRONCHIALE ANCHE IN CONSEGUENZA DEL FATTO CHE LA BRONCOCOSTRIZIONE È SPESSO ASSOCIATA ALLA STASI. IN PARTICOLARE IL **SALMETEROLO** È RISULTATO IN GRADO DI PROMUOVERE ANCHE IL RIPRISTINO A LIVELLO POLMONARE DELLA FUNZIONE SECRETIVA DELLE CELLULE SOTTOMUCOSE GHIANDOLARI SIEROSE.

FARMACI MUCOLITICI

QUESTA CLASSE DI SOSTANZE VIENE SOMMINISTRATA CON L'INTENTO DI ALTERARE L'ORGANIZZAZIONE TRIDIMENSIONALE DELLE COMPONENTI FIBRILLARI DEL MUCO, LISANDOLE O SCOMPAGINANDOLE (MUCOLITICI CLASSICI, MUCOLITICI PEPTIDICI E MUCOLITICI «NON DISTRUTTIVI»).

- **I MUCOLITICI CLASSICI** (AGENTI SULFIDRILICI): Si tratta di composti tiolici riducenti, la cui azione è caratterizzata dalla **frammentazione della struttura fibrillare delle mucoproteine** dopo rottura dei ponti disolfuro e da un'importante attività antiossidante. La **cisteina** e il suo derivato **n-acetil-l-cisteina** (NAC) sono le molecole maggiormente impiegate (orale, meno frequentemente i.M.) Che inalatoria (soprattutto in medicina umana).

LA **S-CARBOSSIMETILCISTEINA** (SCMC) È un agente mucolitico che possiede proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie. La SCMC, al contrario degli agenti mucolitici precedentemente descritti, non agisce direttamente sulla struttura del muco, ma facilita il trasporto di ioni cloro attraverso le membrane epiteliali. Gli effetti antiinfiammatori della SCMC sono invece conseguenti alla riduzione dell'infiltrazione neutrofilica nel lume delle vie aeree e dei livelli di IL-8, IL-6, citochine e 8-isoprostano.

- I FARMACI **GLUCOCORTICOIDI** ESSI POSSONO ESSERE IMPIEGATI ANCHE IN RELAZIONE ALLA LORO NOTA CAPACITÀ DI MIGLIORARE LA CLEARANCE MUCO CILIARE. IN QUESTO CASO, IL PREDNISOLONE RAPPRESENTA IL GLUCOCORTICOIDE DI SCELTA.

- GLI **ANTIBIOTICI MACROLIDI** A QUESTA FAMIGLIA APPARTENGONO MOLECOLE COME L'ERITROMICINA, L'AZITROMICINA, LA CLARITROMICINA E LA ROXITROMICINA CHE SONO IN GRADO DI **RIDURRE LA PRODUZIONE DELLE SECREZIONI MUCOSE** IN AFFEZIONI COME LE BRONCHITI, LE SINDROMI SINO-BRONCHIALI E LE OTITI. LIMITANO LA CHEMIOTASSI DI GRANULOCITI NEUTROFILI, MACROFAGI E LINFOCITI E MODULANO IL TONO DELLA MUSCOLATURA LISCIA CON MECCANISMI ANCORA POCO CHIARITI.

FARMACI SECRETOGOGHI

Sostanze in grado di stimolare ulteriormente la produzione di secreto mucoso, qualora ciò sia ritenuto opportuno, comprende diversi farmaci usati per decenni nel trattamento della tosse. L'uso di questi farmaci non deve mai essere associato agli agenti antitussivi. **Molte di queste molecole sono in realtà degli emetici usati in dosaggi subclinici**, che sfruttano il riflesso vagale che induce un aumento della produzione di muco anche nell'emesi.

- **Guaiafenesina**: a seguito di una sua somministrazione sistemica negli animali la produzione di muco risulta aumentata come conseguenza della stimolazione delle vie colinergiche che attivano la funzione delle ghiandole aeree sottomucose.
- **Bromexina** e il suo metabolita attivo **ambroxolo**: entrambi sono tradizionalmente ritenuti in grado di svolgere attività secretogoga, mucolitica e antiossidante, sebbene studi clinici recenti abbiano dimostrato effetti scarsi o nulli sulla *clearance* tracheobronchiale, per cui attualmente sono ritenuti privi di efficacia clinica.
- **Composti iodati**: utilizzati di frequente in diversi paesi, con effetti benefici sulla sintomatologia di affezioni bronchiali croniche; tuttavia, sono possibili interferenze negative con il metabolismo tiroideo.
- **Ammonio cloruro, ipecacuana e scilla marittima**: sono composti spesso presenti in preparazioni farmaceutiche per il trattamento della tosse, tuttavia dati clinici che ne giustificano l'uso sono completamente assenti.