

FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA II

FARMACI COLINOMIMETICI

Molti farmaci non possono essere descritti singolarmente e unilateralmente all'interno di specifiche patologie; in particolar modo il *sistema colinergico* possiede due importanti recettori, i *recettori muscarinici* (5 sottotipi) e i *recettori nicotinici* (2 sottotipi, N_n e N_m).

- **Recettori muscarinici:** sono recettori accoppiati a proteine G che hanno affinità crescente per *nicotina* < *acetilcolina* < *muscarina*. I sottotipi recettoriali noti sono M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 . I recettori muscarinici dispari (M_1 , M_3 , M_5) sono responsabili della cascata del fosfatidilinositolo e quindi la formazione di IP_3/DAG che aumentano la permeabilità di membrana a Ca^{2+} oltre al rilascio di Ca^{2+} a livello del reticolo endoplasmatico. I recettori M_2 e M_4 determinano una riduzione dell'adenilato ciclasi e di conseguenza del cAMP intracellulare, possono essere direttamente collegati all'attività di canale fornendo iperpolarizzazione per apertura dei canali di K^+ : i recettori M_2 e M_4 riducono inoltre la permeabilità del calcio;
- **Recettori nicotinici:** esistono due sottotipi recettoriali a seconda della regione dell'organismo dove intervengono, gli N_n si trovano a livello neuronale (sia centrale che periferico) mentre gli N_m si trovano a livello della placca neuromuscolare. Sono recettori canale per il sodio con affinità crescente per muscarina < acetilcolina < nicotina.

I recettori colinergici hanno differente distribuzione all'interno dell'organismo:

- M_1 : gangli del SNC;
- M_2 : livello cardiaco, presinaptici ad azione autoregolatoria;
- M_3 : muscolatura liscia, endotelio vascolare, ghiandole esocrine;
- M_4 : SNC, polmoni, utero;
- M_5 : SNC, ghiandole salivari, muscolo ciliare dell'iride;
- N_n : neuroni centrali e gangli;
- N_m : muscolatura scheletrica.

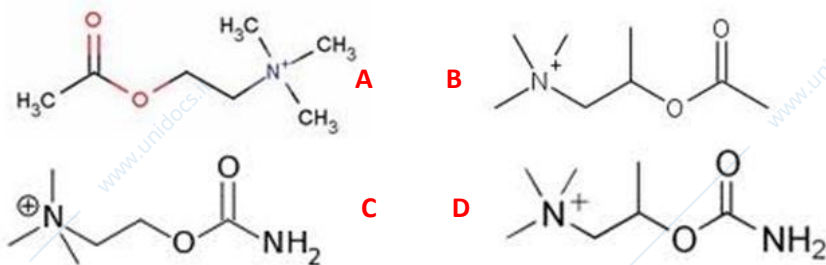
L'azione farmacologica sul sistema colinergico è svolta da farmaci detti *colinomimetici* che possono avere una *attività diretta* (azione sul recettore come agonista recettoriale) o una *attività indiretta* (principalmente inibitori dell'enzima acetilcolina esterasi).

Colinomimetici diretti

I colinomimetici diretti sono principalmente rappresentati dai colinomimetici muscarinici diretti, presenti in due classi:

- Esteri della colina;
- Alcaloidi di derivazione vegetale.

L'acetilcolina è scarsamente utilizzata per l'elevata suscettibilità all'azione dell'acetilcolina esterasi, presente anche a livello plasmatico, che la degraderebbe con estrema rapidità: trova utilizzo quasi esclusivamente in chirurgia oftalmica per indurre rapidamente miosi.

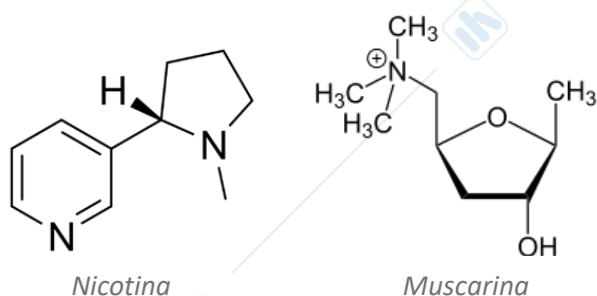


Dall'acetilcolina (A) sono derivate ulteriori strutture meno sensibili alla degradazione enzimatica come metacolina (B), betanecolo (D) e

carbacolo (C): esteri della colina poco suscettibili al metabolismo enzimatico, mostrano diversa interazione anche con i recettori nicotinici.

La metacolina è somministrata come farmaco diagnostico, in quanto induce violenta broncocostrizione in soggetti con iperattività bronchiale aspecifica: è poco suscettibile alla degradazione enzimatica, è selettiva per i recettori muscarinici. Il carbacolo non è utilizzato in terapia poiché non è suscettibile alla degradazione enzimatica e non è molto selettivo nei confronti dei recettori muscarinici (alto rilascio di adrenalina e noradrenalina a livello gangliare con conseguente ipertensione). Il betanecolo è l'unico colinomimetico muscarinico diretto utilizzato in terapia.

Esteri della colina	Suscettibilità alle esterasi	Azione muscarinica	Azione nicotinica
Acetilcolina cloruro	++++	+++	+++
Metacolina cloruro	+	++++	Nessuna
Carbacolo cloruro	Nessuna	++	+++
Betanecolo cloruro	Nessuna	++	Nessuna



Dal regno vegetale sono derivate sostanze come la muscarina (derivata dall'amanita muscaria), la pilocarpina (derivata dal pilocarpo), la nicotina (derivata dal tabacco) e la lobelina (derivata dalla lobelia inflata). Ad oggi trova impiego terapeutico solo la pilocarpina che, grazie alla sua buona attività nei confronti dei recettori muscarinici, penetra facilmente

all'interno dell'occhio e permette di aprire specifici canali di deflusso per ridurre la pressione intraoculare e trattare il glaucoma.

Gli effetti e gli impieghi terapeutici differiscono da molecola a molecola:

- **Acetilcolina**: non è previsto l'uso sistemico (facilmente degradabile), utile solo in casi di chirurgia oculare per generare rapidamente miiosi;
- **Betanecolo cloridrato**: utilizzato nel trattamento dell'atonia gastrica e vescicale per aumentare la motilità;
- **Pilocarpina idrocloridrato**: utilizzata, sia come collirio che come cialda con deposito a rilascio graduale, nel trattamento del glaucoma sia ad angolo aperto che ad angolo acuto per ridurre la pressione intraoculare, nella xerostomia (secchezza delle fauci per mancanza di saliva) per promuovere la salivazione, in alternanza con atropina per rompere eventuali aderenze iride-cristallino;
- **Metacolina cloridrato**: diagnosi di iperreattività bronchiale;

- Cevimeline: farmaco selettivo per gli M₃, presente principalmente a livello delle cellule parietali gastriche e nelle ghiandole esocrine. Si è dimostrato utile nella *sindrome di Sjogren* per il trattamento della xerostomia.

La tossicità dei colinomimetici si manifesta con una serie di effetti collaterali ascrivibili ad una sovraeccitazione del sistema colinergico come diarrea e urgenza urinaria (rilasciamento dei muscoli sfinteri vescicali e aumento della motilità gastrica e vescicale), forte sudorazione, miosi, nausea, broncocostrizione, spasmo dell'accomodazione, vasodilatazione: sono tutti sintomi descrivibili anche da una intossicazione da funghi del genere *Inocybe* e *Clitocybe* dove è presente una alta dose di muscarina.

I colinomimetici diretti non dovrebbero essere assunti da

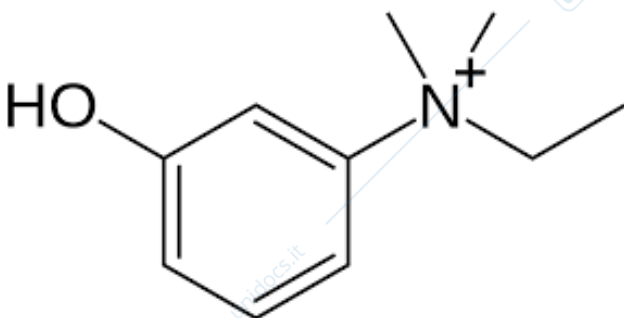
- Pazienti asmatici: per non esasperare il broncospasmo per iperreattività bronchiale;
- Soggetti ipertiroidei: per la presenza di una sovrapproduzione di recettori adrenergici a livello cardiaco che, se stimolati, possono portare ad una esasperata attività adrenergica con conseguenti aritmie cardiache;
- Pazienti con ulcera peptica: il trattamento con colinomimetici promuove la secrezione gastrica con rilascio di istamina dalle cellule enterocromaffini simili sulla parete gastrica e per sovrastimolazione dei recettori M₃;
- Pazienti con insufficienza coronarica: la vasodilatazione indotta dalla stimolazione dei recettori M₂, con conseguente rilascio del fattore di rilascio endoteliale (ossido nitrico, NO), conduce a un ridotto apporto di sangue da circolo coronarico al cuore.

Nei tabagisti la *nicotina* assume una duplice importanza, sia dal punto di vista tossicologico sia dal punto di vista terapeutico, dove è somministrata a dosi decrescenti è utilizzata come disassuefante. Notevole importanza è assunta anche dalla *varenicilina* che non crea assuefazione al principio attivo ed elimina la gestualità dell'uso da sigaretta, agendo come agonista nicotinico del recettore N_n.

Colinomimetici indiretti: inibitori dell'acetilcolina esterasi

Oltre al valore tossicologico, i colinomimetici indiretti sono utilizzati in ambito farmacologico.

Gli anticolinesterasici sono rappresentati da composti appartenenti a tre classi distinte: *carbammati*, *organofosforici* ed *edronio*, l'unico alcol del gruppo. Mentre alcuni anticolinesterasici hanno un'importanza prettamente tossicologica, altri sono utilizzati anche in terapia.

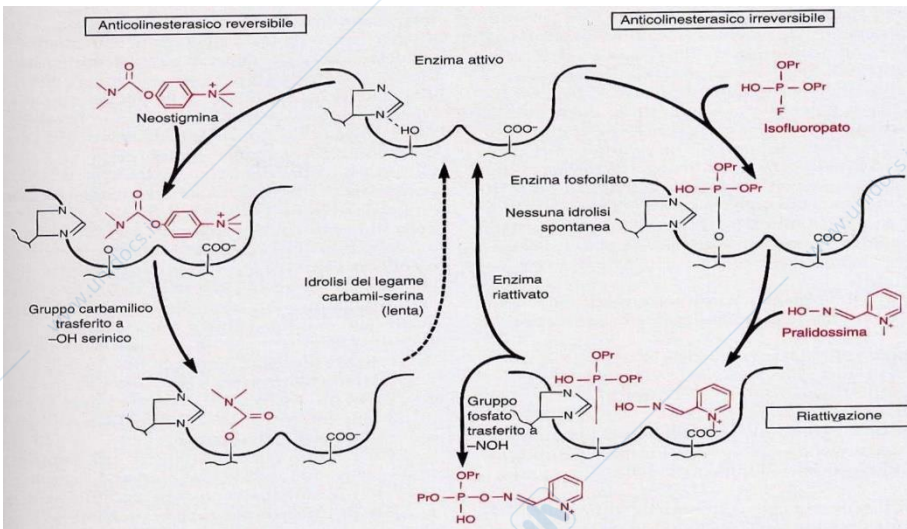


L'edrofonio è utilizzato per diagnosticare la *miastenia gravis*, patologia caratterizzata dalla perdita del tono muscolare su carattere autoimmune: viene aggredito il recettore N_m da parte del sistema immunitario con la sua conseguente distruzione; l'aumento della concentrazione di acetilcolina nella giunzione neuromuscolare sopperisce alla riduzione dei recettori.

Mentre l'edrofonio presenta un'emivita estremamente breve, circa 5', composti come la *neostigmina* e la *piridostigmina*, sempre della classe dei carbammati, presentano un'emivita più lunga che ne permettono un utilizzo terapeutico. Sono farmaci utilizzati principalmente per favorire la motilità gastroenterica in caso di ileo paralitico. L'edrofonio, grazie alla sua breve emivita, è utilizzato in caso di aritmie cardiache mentre la fisostigmina è utilizzata nel trattamento del glaucoma. Così come la fisostigmina, anche l'*ecotiopato* è impiegato nel trattamento del glaucoma: essendo un organofosfato, la sua emivita cresce notevolmente.

CLASSE	COMPOSTO	USO	EMIVITA
ALCOLI	Edrofonio	Miastenia grave, ileo paralitico, aritmie	5' - 15'
CARBAMMATI E ANALOGHI	Neostigmina	Miastenia grave, ileo paralitico	30' - 2h
	Piridostigmina	Miastenia grave	3h - 6h
	Fisostigmina	Glaucoma	30' - 2h
	Ambenonio	Miastenia grave	4h - 8h
	Demecario	Glaucoma	4h - 6h
ORGANOFOSFATI	Ecotiopato	Glaucoma	100h

Da un punto di vista farmacocinetico gli organofosforici risultano più liposolubili e riescono a passare con facilità nel SNC. Da un punto di vista metabolico sono invece metabolizzati dalle esterasi plasmatiche ed epatiche dal CYP450, i carbammati possono essere metabolizzati dalle stesse esterasi ma non da CYP450 ed entrambi sono escreti con le urine.



L'azione degli anticolinesterasici avviene sull'enzima *acetilcolinesterasi*: nel sito catalitico dell'enzima i carbammati danno inibizione dell'attività catalitica interferendo con il residuo -OH della serina, promuovendo l'idrolisi.

Mentre il legame tra il carbammato e la serina si risolve autonomamente con il tempo, la sua fosforilazione da parte di un inibitore irreversibile porta ad un legame estremamente stabile che può essere risolto esclusivamente con la somministrazione precoce di *ossime*, forti nucleofili in grado di strappare il gruppo fosforico. Le ossime come la *pralidossima* devono essere somministrate precocemente per prevenire l'invecchiamento del legame con conseguente risoluzione dopo settimane solo dopo il turn-over dell'enzima.

I colinomimetici indiretti sono utilizzati in terapia anche in altri casi:

- *Intossicazione da atropina e altri farmaci anticolinergici (antipsicotici, antidepressivi triciclici, antistaminici)*: è utilizzata principalmente la fisostigmina, in grado di aumentare presenza di acetilcolina nel recettore. L'uso di colinomimetici in competizione con il mediatore endogeno può essere utile in caso di intossicazione da farmaci specifici per talune patologie ma che mostrano anche tossicità a livello del recettore nicotinico;
- *Paralisi a scopo farmacologico-terapeutico indotta da bloccanti neuromuscolari*: vengono utilizzati antagonisti del recettore come la neostigmina, utilizzata nel post-operatorio come antidoto ai rilassanti muscolari utilizzati per l'anestesia;
- *Atassia di Friedreich e altre atassie*: uso di fisostigmina su base empirica per il trattamento farmacologico;
- *Tachicardia parossistica sopraventricolare*: uso di edrofonio per la correzione dell'aritmia;
- *Morbo di Alzheimer*: i trasmettitori neurologici coinvolti nella degradazione da malattia di Alzheimer sfruttano la colina come neurotrasmettitore. L'uso di un anticolinergico permette l'aumento della permanenza della colina nel vallo sinaptico: questi farmaci alleviano i sintomi ma non risolvono il problema alla base. Farmaci utili nella terapia anti-Alzheimer sono la *tacrina* (non più in uso per epatotossicità), *donazepil*, *rivastigmina* e *galantamina*.

I colinomimetici indiretti mostrano un profilo tossicologico abbastanza comune tra i vari composti:

- Allucinazioni e convulsioni a livello del SNC;
- Effetti esasperati a livello del SNA;
- Blocco neuromuscolare con conseguente morte del soggetto per paralisi muscolatoria in caso di sovradosaggio;
- Neurotossicità da blocco esterasi neurotossica che può portare a morte o alterazioni del SNC nei soggetti sopravvissuti.

In caso di intossicazione da organofosforici si usa un cocktail a base di *atropina*, *ossime* (PAM, obidossima o HI-6) e *benzodiazepine*: è necessario bloccare il recettore muscarinico (atropina), ripristinare l'azione delle acetilcolinesterasi (ossime) e rilasciare la muscolatura contratta (benzodiazepine). Sono in sperimentazione terapie a base di *butirilcolinesterasi ricombinante* ed *enzimi ricombinanti in grado di idrolizzare gli organofosforici*.

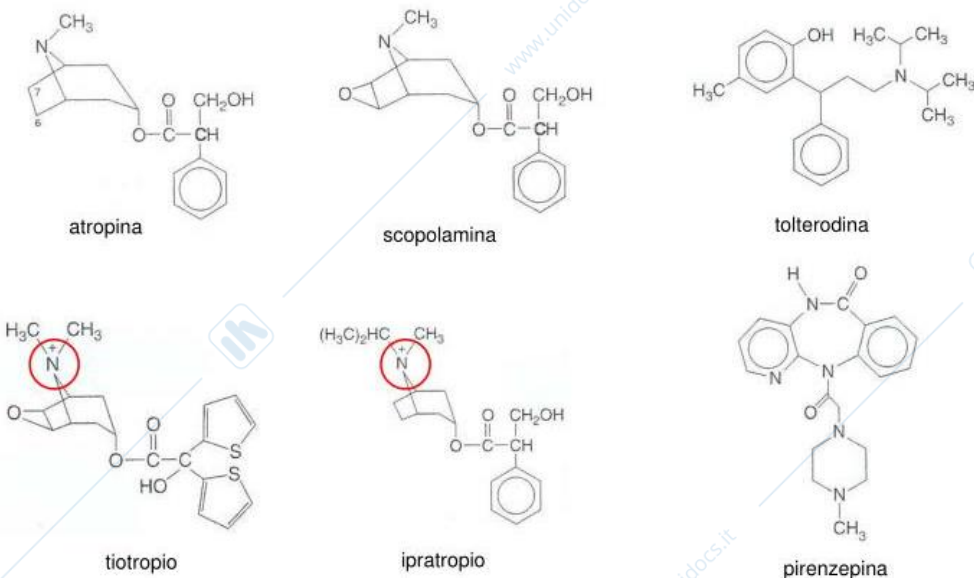
FARMACI ANTICOLINERGICI

I farmaci anticolinergici si distinguono in farmaci antimuscarinici e antinicotinici. Tra i farmaci *antimuscarinici* rientrano l'*atropina* e la *scopolamina*, mentre gli *antinicotinici* sono suddivisi in *bloccanti gangliari* e *bloccanti neuromuscolari*: i primi sono utilizzati principalmente a livello sperimentale mentre i secondi trovano applicazione non nel trattamento di una determinata patologia, bensì in quei casi in cui è vantaggioso avere la muscolatura rilasciata (e.g. fase pre-chirurgica).

Antimuscarinici

Gli antimuscarinici possono avere differenti derivazioni:

- *Origine naturale*: principalmente *atropina* e *scopolamina* dalle quali derivano altre strutture;
- *Origine semisintetica*: *omatropina*, *benztropina*, *metscopolamina*, ecc... sono sostanze ottenute a partire da atropina e scopolamina che, opportunamente modificate, presentano una minore capacità di assorbimento con conseguente effetto prevalentemente locale e non sistemico e con conseguente riduzione degli effetti avversi;
- *Origine sintetica*: *tropicamide*, *ipratropio*, *ossitropio*, *tiotropio*, *pirenzepina*, *telenzepina*, *tolterodina*, *ossibutinina*, ecc... possono presentare sia una maggiore che minore capacità di assorbimento legata principalmente alla presenza di un N terziario o quaternario: N quaternari presentano un peggior assorbimento, N terziari mostrano profili di assorbimento migliori.



Gli effetti generali del blocco muscarinico sono molteplici tra cui la *riduzione delle secrezioni* (lacrimali, salivari, sudoripare), *cicloplegia* e *midriasi*, *bronorilasciamento*, *ridotta motilità e secrezione gastrointestinale*, *ritenzione urinaria*, *tachicardia* e *bradicardia paradossa* a bassi dosaggi, *sedazione a livello del SNC ed amnesia* ma *effetti eccitatori a bassi dosaggi*, *inibizione del sistema extra-piramidale*, *ipertermia* (dovuta alla ridotta sudorazione).

Grazie ai molteplici effetti fisiologici, gli antimuscarinici trovano largo impiego nella pratica terapeutica, con svariati utilizzi:

- *Apparato genitourinario*: trattamento dell'incontinenza nell'anziano e in post-chirurgia, *enuresi notturna* nei bambini (aumento della capacità della vescia e aumento del tono dello sfintere). I farmaci utilizzati sono tutti ammine terziarie (ben assorbibili) tra cui si ricordano la tolterodina (presente anche come cerotto cutaneo), ossibutinina, propiverina, darifenacina, solifenacina: mentre solifenacina e darifenacina sono selettivi per il recettore M₃, gli altri non presentano selettività;
- *Occhio*: gli antimuscarinici sono utilizzati per indurre midriasi a fini diagnostici (indagini del fondo dell'occhio) o, in alternanza con colinomimetici, per ridurre le aderenze dell'iride-

cristallino. Indagini diagnostiche per la valutazione dei difetti di rifrazione possono essere condotte sfruttando l'effetto cicloplegico di questi composti: si impedisce al muscolo ciliare di tendersi ma si mantiene allo stesso posto valutando eventuali difetti nel cristallino. Sebbene la presenza di un N terziario ne favorisca l'assorbimento anche per somministrazione oculare, risultano poco utilizzate sia atropina che scopolamina a causa della loro lunga emivita (7-10 giorni l'atropina, 3-7 giorni la scopolamina). Omatropina, ciclopentolato e tropicamide trovano una applicazione maggiore in ambito diagnostico, sebbene venga preferito l'uso di un adrenergico come la fenilefrina, utile per la breve emivita e per svolgere un effetto di midriasi non accompagnata a cicloplegia;

- **Apparato gastroenterico:** utilizzo principale come antispastici gastrointestinali (azione sulla muscolatura liscia dell'intestino in caso di diarrea, ipermotilità e spasticità gastrointestinale), nel trattamento dell'ulcera peptica, per ridurre la salivazione in caso di parkinsonismo o avvelenamento da metalli pesanti. In caso di diarrea o spasticità intestinale si utilizzano composti quaternari in grado di arrivare nell'intestino evitando un assorbimento sistemico con conseguenti effetti collaterali anche gravi: *clidinio, anisotropina, glicopirrolato e mepenzolato* oltre a *butilscolamina, butilomatropina, metantelina e propantelina* risultano più potenti dell'atropina;
- **BPCO e asma:** utilizzati come broncodilatatori e nella rinorrea per ridurre la secrezione di muco;
- **Anticinetosici:** utilizzo principale della scopolamina per trattare la nausea da movimento.

Atropina: D,L-iosciamina

Per quanto riguarda l'atropina, essa mostra un discreto profilo farmacocinetico con buon assorbimento e buona distribuzione, riuscendo a passare la BEE e la BFP; il legame con le proteine plasmatiche è basso (20-40%) e grazie alla sua natura di base debole si lega principalmente all' α_1 *glicoproteina acida*. Presenta un'emivita breve (2-6 ore) con escrezione urinaria immodificata del 50%, subendo un metabolismo epatico di idrolisi enzimatica.

È somministrabile per via orale, intramuscolare, endovenosa e sottocutanea, oltre alla somministrazione oculare in forma di collirio.

A seconda del dosaggio eseguito si osservano risposte specifiche che, spesso, non corrispondono all'effetto atteso.

Dosaggio	Effetto
0.5 mg	Bradycardia, inibizione sudorazione, lieve secchezza delle fauci
1.0 mg	Maggiore secchezza delle fauci, sete, tachicardia, lieve midriasi
2.0 mg	Marcata secchezza delle fauci, offuscamento della vista
5.0 mg	Difficoltà di parola, cute calda e secca, difficoltà di minzione, ridotta peristalsi intestinale
> 10.0 mg	Iride praticamente scomparsa, vista completamente offuscata, atassia, irrequietezza, allucinazioni, delirio, coma, morte

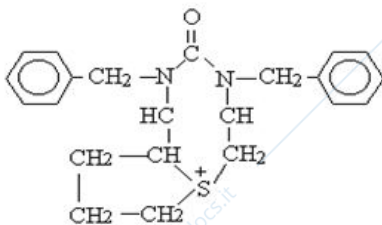
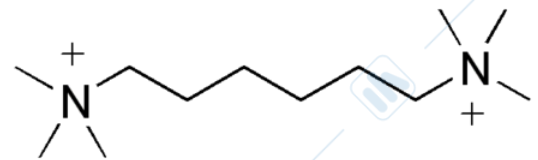
Ad esempio, mentre l'utilizzo di atropina prevede a livello teorico un aumento della frequenza cardiaca, a bassi dosaggi si manifesta bradicardia paradossa.

L'uso degli antimuscarinici è sconsigliato in alcuni casi:

- *Glaucoma*: specialmente se ad angolo acuto, per evitare che la midriasi ripieghi il muscolo dell'iride sul canale di Schlemm e riduca l'efflusso di umore acqueo causando un aumento pressorio e danni retinici;
- *Atonia intestinale*: gli antimuscarinici riducono la motilità intestinale esasperando i sintomi;
- *Ipertrofia prostatica*: si ha già compressione degli ureteri da ingrossamento della prostata, la somministrazione di antimuscarinici aumenterebbe ulteriormente la ritenzione urinaria;
- *Ipertiroidismo*: colinomimetici e antimuscarinici possono aggravare la sensibilità alle catecolammine tipica dell'ipertiroidismo. È stato osservato come soggetti ipertiroidei mostrino una sovraespressione dei recettori adrenergici: gli antimuscarinici possono eliminare il naturale antagonismo dell'acetilcolina verso adrenalina e noradrenalina, mentre i colinomimetici possono portare a pericolose aritmie.

Antinicotinici bloccanti gangliari

Questa classe di farmaci agisce come bloccante del recettore nicotino. I bloccanti degli N_n sono utilizzati esclusivamente in sperimentazione come ad esempio l'*esametonio*, utilizzato per bloccare il rilascio dell'acetilcolina a livello pregangliare e valutare taluni effetti sul postgangliare senza l'interferenza dell'acetilcolina.



L'unico farmaco che ricopre un modesto ruolo terapeutico è il *trimetafano*, utilizzato in campo emergenziale nel trattamento delle crisi ipertensive e nella chirurgia dell'aneurisma dissecante dell'aorta per prevenirne la rottura.

Sito	Tono prevalente	Effetto del blocco
Vasi	Simpatico	Vasodilatazione, ipotensione
Cuore	Parasimpatico	Tachicardia
Vie aeree	Parasimpatico	Ridotto tono muscolare
Irìde	Parasimpatico	Midriasi
Muscolo ciliare	Parasimpatico	Cicloplegia
Tratto GI	Parasimpatico	Stipsi, ridotte secrezioni
Vescica	Parasimpatico	Ritenzione urinaria
Ghiandole salivari	Parasimpatico	Xerostomia
Ghiandole sudoripare	Simpatico	Anidrosi

L'attività gangliare riguarda sia l'ortosimpatico che il parasimpatico, non è possibile intervenire selettivamente sull'uno o sull'altro sistema; in aggiunta a ciò, l'attività del SNA varia a seconda delle condizioni di stress cui è sottoposto, di conseguenza i bloccanti gangliari possono portare a reazioni opposte.

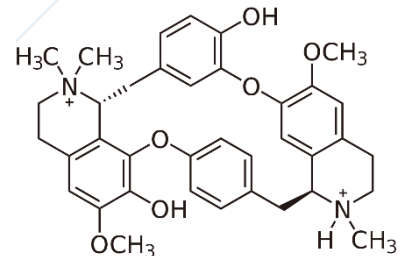
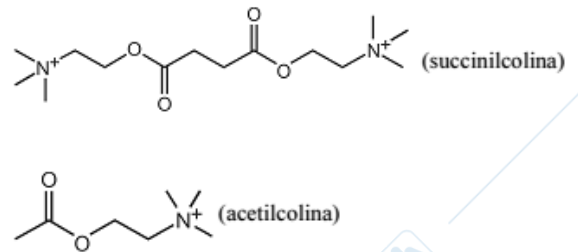
Inducendo un blocco gangliare a riposo ottengo vasodilatazione, tachicardia, midriasi e riduzione del tono muscolare: se a riposo ho prevalenza dell'effetto parasimpatico (azione dell'acetilcolina), bloccando i gangli del SNA ottengo una azione contraria a quella prevista. Agendo invece su un soggetto in stato di allerta, esercito un effetto opposto a quello ortosimpatico previsto.

Antinicotinici bloccanti neuromuscolari

I bloccanti degli N_m si trovano nella placca neuromuscolare e sono utilizzati in casi specifici, ad esempio in fase pre-chirurgica per ottenere il rilasciamento della muscolatura scheletrica, per posizionare un tubo orotracheale o nella gestione delle convulsioni.

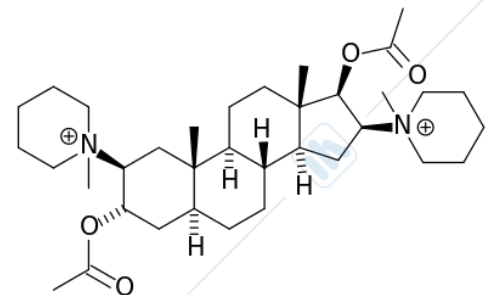
I bloccanti neuromuscolari sono suddivisi in due tipologie:

- **Farmaci ad azione depolarizzante:** unico rappresentante di questa categoria è la *succinilcolina (sussametonio)*, costituita dalla fusione di due molecole di acetilcolina. È un farmaco depolarizzante che promuove l'attività del recettore e l'ingresso di sodio con conseguente depolarizzazione del muscolo scheletrico. Può portare a desensibilizzazione del recettore a causa del suo scarso metabolismo: è metabolizzato solo dalla *butilcolina esterasi* plasmatica che risulta tuttavia poco selettiva aumentando sensibilmente l'emivita del farmaco: viene utilizzata principalmente perché oltre alla contrazione iniziale della muscolatura, si ottiene anche la paralisi flaccida per desensibilizzazione del recettore e relativa perdita di tono e incapacità del soggetto di ventilare autonomamente;
- **Antagonisti competitivi dell'acetilcolina:** tra i non depolarizzanti sono presenti i bloccanti che agiscono sul recettore N_m sulla placca neuromuscolare come la *tubocurarina*, antagonista del recettore N_m con struttura di tipo isochinolinico.



I farmaci depolarizzanti agiscono tramite un meccanismo in due fasi, dapprima si ha *stimolazione* del recettore che porta a ripetute contrazioni dette *fascicolazioni*: il recettore eccessivamente stimolato viene quindi *desensibilizzato*.

Esistono anche *farmaci steroidei* che agiscono da antagonisti recettoriali e che presentano una struttura basata sul colesterolo e che presentano una azione molto simile tra cui si ricordano principalmente il *pancuronio*, *pipecuronio*, *vecuronio* e *rocuronio*.



Gli antagonisti competitivi agiscono diversamente a seconda della dose somministrata: a *basse dosi* essi formano un legame con il sito recettoriale agendo come agonisti semplici verso l'acetilcolina,

ad *alte dosi* invece possono bloccare il canale ionico con un'azione di agonismo non competitivo. Questa azione è stata dimostrata attraverso inibitori della acetilcolinesterasi in associazione a diverse dosi di antagonisti: a basse dosi è possibile spiazzare l'antagonista, ad alte dosi non è possibile risolvere l'effetto.

I farmaci antagonisti sul recettore N_m non danno una paralisi completa e immediata di tutti i muscoli scheletrici del corpo umano ma seguono un preciso ordine cronologico e non privano il soggetto della conoscenza: dapprima occhi e viso poi dita, arti, collo, tronco, muscoli intercostali, diaframma.

Dal punto di vista degli effetti collaterali, la tubocurarina porta a liberazione di istamina dai mastociti con un meccanismo d'azione non molto chiaro: il rilascio di istamina porta a ipotensione, broncospasmo e alterazioni cutanee. Nel *pancuronio* si osserva tachicardia per azione antimuscarinica e scarsa liberazione di istamina, nell'*atracurio* si osserva invece la formazione di un metabolita convulsivante e leggero rilascio di istamina, quest'ultimo osservabile anche nel trattamento con *mivacurio*.

Ulteriori effetti avversi riscontrabili con la somministrazione di antinicotinici sono l'*apnea da succinilcolina* e l'*ipertermia maligna*, entrambe reazioni idiosincrasiche su base genetica. Nel caso dell'apnea da succinilcolina si ha una ridotta produzione dell'enzima *butilcolina esterasi*, responsabile della degradazione della succinilcolina, risultante quindi nella maggior permanenza della succinilcolina a livello plasmatico: in caso di utilizzo di succinilcolina è opportuno verificare se un individuo necessita di tempi maggiori per la sua metabolizzazione.

L'ipertermia maligna si manifesta principalmente in caso di somministrazione di anestetici e sembra essere causata dalla presenza di un gene codificante per il reticolo endoplasmatico e collegato al rilascio di calcio e molecole responsabili dell'aumento della temperatura corporea. Questa patologia è definita "maligna" poiché si manifesta un forte aumento della temperatura che non risponde al trattamento degli antipiretici.

I bloccanti neuromuscolari sono correntemente legalizzati in alcuni paesi per l'utilizzo non terapeutico in caso di esecuzioni capitali ed eutanasia animale.

Esistono ulteriori farmaci rilascianti la muscolatura scheletrica che tuttavia non interagiscono con il recettore N_m e possono prevedere una azione centrale o una azione periferica:

- *Dantrolene*: mostra un'azione periferica e può essere usato anche in caso di ipertermia maligna perché blocca il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico;
- *Tossina botulinica*: inibisce il rilascio di acetilcolina legando proteine coinvolte nel processo di esocitosi del neurotrasmettitore. È utilizzata in ambito cosmetico, per torcicollo e spasmi, inducendo paralisi flaccida e rilasciando la muscolatura scheletrica, agendo a livello periferico;
- *Benzodiazepine*: tra le benzodiazepine, la più conosciuta è il diazepam, in grado di esercitare un'azione facilitatrice sul GABA-A e sul GABA-B, agendo a livello centrale sul SNC e sul midollo spinale;

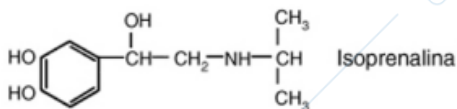
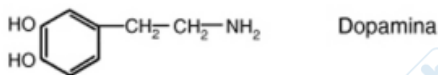
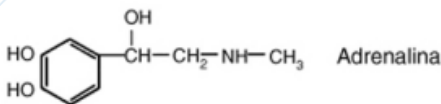
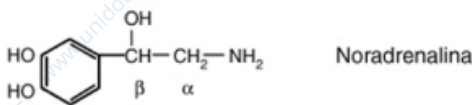
- *Baclofene e Progabide*: agonisti del recettore GABAergico con azione centrale;
- *Tizanidina*: agonista dei recettori α_2 adrenergici agenti sul midollo ad azione centrale;
- *Idrocilamide e Riluzolo*: antagonisti del sistema glutammatergico ad azione centrale.

Farmaci come anestetici, aminoglicosidi, tetracicline, calcio antagonisti ed analgesici oppioidi possono potenziare l'azione di blocco neuromuscolare.

FARMACI SIMPATICOMIMETICI

I *farmaci simpaticomimetici* o *stimolanti adrenergici* sono sostanze che agiscono sul sistema adrenergico potenziandone e stimolandone gli effetti.

Possono essere suddivisi secondo la struttura chimica in *catecolici* e *non catecolici*, secondo la loro origine in *naturali* e *sintetici*, secondo la loro azione in *diretti* e *indiretti*.



I *simpaticomimetici catecolici* sono quelle sostanze che presentano un nucleo catecolico e che agiscono prevalentemente per azione diretta, i *simpaticomimetici non catecolici* mostrano invece strutture diverse al catecolo e possono agire per via diretta, indiretta o mista.

Tra i *catecolici naturali* si ricordano l'adrenalina, la noradrenalina e la dopamina, tra i *catecolici di sintesi* si ricordano invece l'isoprenalina e la dobutamina.

I *non catecolici diretti* agiscono sia sui recettori α che β , agendo quindi da β -agonisti e α -agonisti mentre i *non catecolici indiretti* possono agire inibendo la ricaptazione,

spiazzando le vescicole o inibendo il metabolismo: le MAO e le COMT, responsabili della degradazione delle catecolammine a livello sinaptico, sono un bersaglio ideale di questi farmaci. In terapia sono principalmente utilizzati farmaci che inibiscono la ricaptazione del neurotrasmettitore.

Simpaticomimetici catecolici

Tra i simpaticomimetici catecolici, il composto più importante e rappresentativo risulta essere l'adrenalina, somministrabile per via topica o sistemica.

A livello topico, l'adrenalina determina un'importante azione vasocostrittrice per interazione con il recettore α_1 , sfruttato ai fini dell'emostasi: minore è il calibro dei vasi e maggiore è l'effetto vasocostrittore. Questo effetto è utilizzabile anche per prolungare l'effetto degli anestetici locali: l'adrenalina, inducendo vasocostrizione, riduce la possibilità che l'anestetico penetri nel torrente circolatorio e cessi l'azione terapeutica.

Il profarmaco dell'adrenalina, la *dipivefrina*, risulta più lipofila dell'adrenalina e riesce ad attraversare meglio le membrane, proprietà utile nella terapia per il trattamento del glaucoma: i recettori β_1 coinvolti nella produzione di umore acqueo sono il bersaglio di β -bloccanti, atti a ridurre il volume di liquido prodotto. A questo approccio diretto si preferisce l'utilizzo di dipivefrina per

stimolare i recettori α_2 che, se sollecitati eccessivamente, portano a desensibilizzazione del recettore α_1 o ad un'azione simpaticolitica mediando, in veste di autocettori della fibra postgangliare dell'ortosimpatico e con feedback negativo, il rilascio di noradrenalina.

L'adrenalina mostra una forte attività ed efficacia a livello cardiaco ed è utilizzata in casi di arresto cardiaco, agendo direttamente sul recettore β_1 , stimolandolo: può essere somministrata sia per via topica (iniezione intracardiaca) che per via sistemica.

L'adrenalina risulta utile ed efficace anche nella gestione dell'anafilassi dove il contatto con un antigene cui il sistema immunitario dell'organismo risulta sensibilizzato porta ad una violenta reazione con rilascio di istamina e leucotrieni, sfociante in distress respiratorio e ipotensione per shock: l'adrenalina non solo sostiene l'attività cardiaca, ma la vasocostrizione indotta sostiene la pressione arteriosa e corretta perfusione sanguigna.

Ulteriori simpaticomimetici catecolici degni di nota sono

- *Noradrenalina*: utilizzata principalmente per prolungare l'effetto dell'anestesia locale;
- *Dopamina*: gestione dell'insufficienza cardiaca severa con accumulo di liquidi nei tessuti. La dopamina agisce sul sistema dopaminergico, sui recettori β_1 e ad alte dosi anche sui recettori α_1 . In caso di scarsa attività cardiaca, l'azione sui recettori D_1 porta un aumento della filtrazione renale per vasodilatazione ed aumento del flusso renale;
- *Isoprenalina*: utilizzata in passato per classificare i recettori α e β , oggi è utilizzata solo in caso di arresto cardiaco ed è selettiva per le forme β ;
- *Dobutamina*: analogo strutturale della dopamina ma con buona attività sui recettori β , molto utilizzata nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

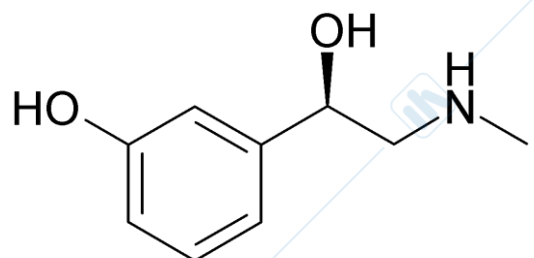
Simpaticomimetici non catecolici

I simpaticomimetici non catecolici possono avere una azione *diretta*, *indiretta* o *mista*.

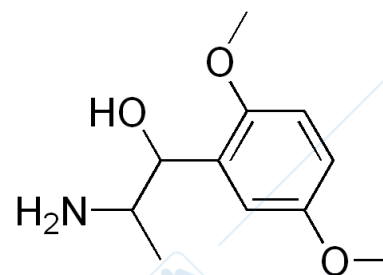
Tra i non catecolici diretti si ricordano farmaci della famiglia degli α_1 -agonisti e dei β_2 -agonisti, con un campo d'applicazione ben specifico.

Gli α -agonisti vengono utilizzati nel trattamento di sintomatologie differenti:

- *Usi oftalmologici*: la *fenilefrina* è utilizzata come decongestionante per vasocostrizione e riduzione della permeabilità vascolare, oltre ad essere un midriatico α_1 -selettivo senza attività cicloplegica. In aggiunta alla *fenilefrina* occorre ricordare anche la *brimonidina* e l'*apraclonidina*, entrambe utilizzate nella terapia contro il glaucoma come α_2 -agonisti;
- *Usi rinologici*: *oximetazolina*, *nafazolina*, *tetrazolina*, *xilometazolina* sono utilizzati come decongestionanti nasali. Sono tuttavia scarsamente selettivi agendo sia sugli α_1 che sugli α_2 ;
- *Ipotensione*: *fenilefrina*, *metossamina* e *midodrina* svolgono un'azione ipotensiva per azione sui recettori α_1 ;



- *Tachicardia atriale parossistica*: una grave patologia che coinvolge l'atrio e che può essere trattata con farmaci α_1 -selettivi come la *fenilefrina* e la *metossamina*. Questi composti, agendo come vasocostrittori, inducono il rilascio di acetilcolina a livello cardiaco che a sua volta porta alla riduzione dell'attività cardiaca per bradicardia.



L'utilizzo di α_1 -agonisti non è privo di effetti collaterali come ipertensione, bradicardia riflessa, aritmie cardiache, emorragie cerebrali, vasospasmo e ulcerazioni mucose. Sono controindicati in caso di ipertensione e patologie ischemiche per evitare uno scarso apporto di ossigeno ai tessuti, in caso di ingrossamento prostatico per evitare o esasperare problematiche inerenti alla minzione o in caso di co-somministrazione di simpaticomimetici indiretti per l'insorgenza di fenomeni di sommatoria degli effetti.

I composti β_2 -agonisti vengono spesso utilizzati nel trattamento di sindromi bronco-ostruttive come broncodilatatori e antiasmatici e in caso di parto prematuro come tocolitici per ridurre le contrazioni uterine. In presenza di malattie cardiache ne è sconsigliata l'assunzione per impedire l'aumento dell'attività cardiaca, così come nel diabete, dove i recettori sono coinvolti nel metabolismo glucidico e nel rilascio di insulina. In caso di ipertiroidismo, invece, si ha un aumento dei recettori adrenergici con conseguente aumento della sensibilità verso i simpaticomimetici.

Altro composto degno di interesse è la *tiramina*, derivato della tirosina, un simpaticomimetico indiretto contenuto in alimenti come fagioli, birra, fave, salsicce, formaggio, cioccolato, vino rosso, ecc... ed è un composto che porta al rilascio di noradrenalina. È metabolizzata dalle MAO e può interferire con altri farmaci ad azione simpaticomimetica.

I simpaticomimetici non catecolici ad azione indiretta possono agire come inibitori del reuptake, del metabolismo (MAO e COMT), ecc... e si ricordano principalmente:

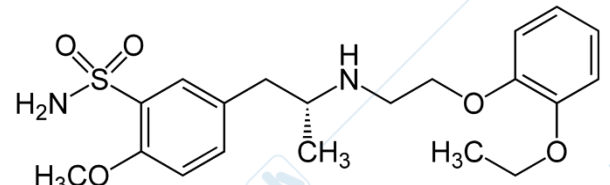
- *Cocaina*: prolunga l'anestesia totale per effetto vasocostrittore;
- *Metilfenidato*: analogo della metanfetamina utilizzato sui bambini in caso di sindrome di deficit dell'attenzione e iperattività;
- *Amfetamina*: sfrutta il reuptake della noradrenalina a livello della terminazione e a livello della vescicola. Spiazzando la noradrenalina porta ad un aumento del rilascio del trasmettitore nel vallo.

In aggiunta all'azione dei non catecolici diretti e indiretti, esistono composti dall'azione farmacologica mista, come l'*efedrina* e la *pseudoefedrina* e il *mirabegron*: le prime due sono utilizzate come decongestionanti e anti-ipertensivi in caso di anestesia spinale, il terzo è utilizzato in caso di vescica iperattiva, rilasciando il muscolo detrusore della vescica.

FARMACI SIMPATICOLITICI

L'uso di simpaticolitici è particolarmente diffuso in caso di ipertensione dove i bloccanti per α_1 e β_1 trovano largo campo di impiego.

Il blocco α a livello presinaptico è responsabile di una esasperata tachicardia riflessa: l'azione su questo blocco con agenti non selettivi porta ad un aumento del rilascio di noradrenalina e inibizione del feedback negativo locale mentre il trattamento con α_1 -selettivi elimina il problema. Anche l'utilizzo di β_1 -selettivi ha portato vantaggi rispetto ad analoghi non selettivi, permettendo lo sviluppo di una serie di β -bloccanti utili nel trattamento dell'ipertensione.



Alcuni composti α_1 -bloccanti sono utilizzati in caso di ipertrofia prostatica: è il caso della *tamsulosina*, agente selettivo per il recettore α_{1A} presente a livello muscolare della prostata.

FARMACI ANTIULCERA

I farmaci antiulcera sono utilizzati principalmente nel trattamento dell'*ulcera peptica*, patologia che colpisce stomaco e duodeno e può portare alla perforazione degli stessi.

L'ulcerazione è associata a diversi fattori quali la predisposizione genetica, utilizzo di FANS e cortisonici (inibizione della produzione di prostaglandine, gastroprotettive), fumo e stress (modifica della produzione acida e/o della produzione di muco protettivo), consumo di alcool e determinati alimenti oltre all'ulcera dovuta ad *Helicobacter pylori*, batterio Gram- responsabile dell'iperproduzione acida oltre alla riduzione delle difese immunitarie.

La formazione dell'ulcera è caratterizzata da uno squilibrio tra i *fattori protettivi e lesivi*:

- *Fattori protettivi*: bicarbonato, prostaglandine, ossido nitrico, muco, fattori di crescita;
- *Fattori lesivi*: acido, pepsina, sali biliari.

Il trattamento dell'ulcera peptica può seguire diverse strategie

- *Neutralizzazione acidità*: uso di sostanze, come il latte, capaci di abbassare i livelli di acidità con effetto tampone;
- *Riduzione secrezione acida*: una delle strategie più utilizzate, anche in funzione preventiva, condotta sfruttando farmaci in grado di agire sulla cellula parietale;
- *Terapia antibiotica*: nel caso l'ulcera sia di origine batterica, il trattamento antibiotico permette l'eliminazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*;
- *Citoprotezione*: il trattamento con citoprotettivi in associazione con antiacido o con IPP permette di ridurre i danni a carico della mucosa gastrica

Farmaci antiacido

I farmaci antiacido possono essere sia *assorbibili* che *non assorbibili*.

Il *bicarbonato di sodio* e il *carbonato di calcio* sono farmaci antiacido assorbibili che agiscono direttamente per ridurre l'acidità dello stomaco. Non sono esenti da effetti collaterali, come nel caso del bicarbonato dove si ha *eruttazione* per sovrapproduzione di anidride carbonica, rischio di *ipertensione* per accumulo di sodio, *alcalinizzazione* di alcuni distretti corporei. Il carbonato di calcio

può portare invece a *ipercalcemia* con spasmi della muscolatura, sovrapproduzione di *gastrina*, *iperparatiroidismo* e *stipsi*.

Tra i farmaci scarsamente assorbibili rientrano composti come l'*idrossido di magnesio* e l'*idrossido di alluminio*, responsabili sì di una riduzione dell'acidità gastrica, ma portatori anche di gravi effetti collaterali.

L'idrossido di alluminio porta principalmente a *stipsi* mentre l'idrossido di magnesio può portare a *diarrea*. In soggetti con insufficienza renale sussiste il rischio di encefalopatie, miopatie e osteopatie in caso di trattamento con idrossido di alluminio mentre in caso di utilizzo di idrossido di magnesio è plausibile l'insorgenza di aritmie cardiache, miastenia e turbe di coscienza.

Gli opposti effetti collaterali principali dei due composti, la stipsi e la diarrea, fanno di essi una ottima formulazione dove la combinazione dei due, portando all'annullamento degli effetti indesiderati.

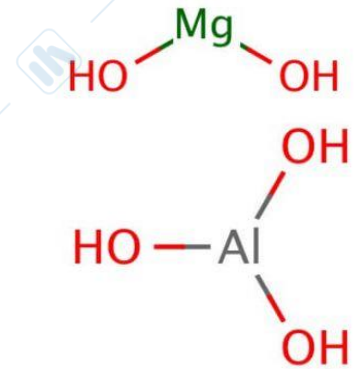
Farmaci che riducono la secrezione acida

Sulla mucosa gastrica esistono cellule in grado di produrre continuamente *mucoproteine* che concorrono alla produzione di un *muco protettivo* che si depone con uno strato spesso sulle pareti gastriche ed ha una funzione protettiva, potenziata anche dall'azione degli anioni bicarbonato secreti dalle stesse cellule epiteliali: l'azione composita porta alla quasi neutralità del pH nelle prossimità della parete gastrica mentre si ha un pH decisamente più acido verso la regione interna (pH 1-3).

L'acidità dello stomaco è dovuta alla presenza di acido cloridrico, presente in grande quantità grazie all'azione delle *cellule parietali* e alle loro *pompe protoniche*, in grado di scambiare ioni potassio con protoni: questi, combinati con il cloro naturalmente presente nello stomaco, portano alla produzione dell'acido cloridrico.

Le sostanze in grado di stimolare l'attività della pompa protonica sono essenzialmente *gastrina*, *acetilcolina* e *istamina*: esse interagiscono tutte con i relativi recettori posti sulla membrana della cellula parietale (CCK₂ per la gastrina, M₃ per l'acetilcolina e H₂ per l'istamina) andando a incentivare l'attività della pompa protonica. La gastrina e l'acetilcolina possono agire ulteriormente per interazione con propri recettori (M1 per l'acetilcolina e G per la gastrina) con le *cellule enterocromaffini simili* contenenti istamina: la loro stimolazione, gestita dal sistema parasimpatico, porta al rilascio di istamina e quindi ad una stimolazione indiretta della cellula parietale a produrre HCl.

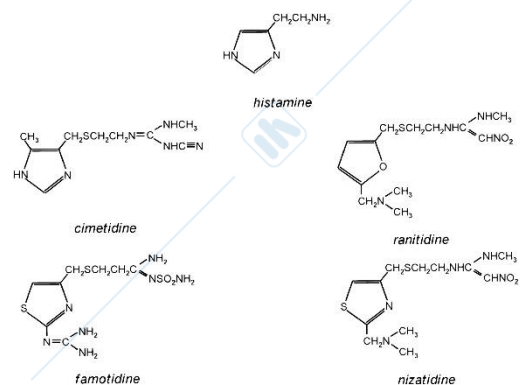
I farmaci in grado di ridurre la secrezione gastrica sono classificati in due grandi classi: *farmaci antagonisti dei recettori istaminergici H₂* e *farmaci inibitori della pompa protonica*.



Farmaci anti-H₂

I farmaci anti-H₂ sono antagonisti reversibili dei recettori istaminergici presenti nello stomaco e sono tutti derivati dall'istamina: *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* e *nizatidina*.

	Cimetidina	Ranitidina	Famotidina	Nizatidina
Potenza	1	4-10	20-50	4-10
Biodisponibilità	80	50	40	>90
Durata effetto	6 h	8 h	12 h	8 h
Emivita	1.5-2 h	1.5-2.5 h	2-4 h	1-1.6 h
Inibizione CYP450	si	---	---	---



Gli anti-H₂ presentano una buona biodisponibilità ma la durata dell'effetto richiede la somministrazione di più dosi giornaliere.

Il composto più potente è la famotidina che necessita quindi di un dosaggio più basso, mentre la cimetidina non è più in commercio per i molti effetti collaterali e l'interazione con altri farmaci.

Da un punto di vista farmacocinetico, gli anti-H₂ presentano un metabolismo di primo passaggio importante per ranitidina e famotidina, scarso legame con le PP, eliminazione renale come metaboliti, somministrabili sia per os che per via intramuscolare o endovenosa (solo ranitidina e famotidina). Risultano estremamente maneggevoli, non riescono a passare la BEE e possono essere utilizzati in associazione ad altri farmaci (tranne la cimetidina).

Possono tuttavia portare a diarrea o stipsi, cefalea, astenia e mialgie oltre ad un ridotto assorbimento di vitamina B12 e ferro. Raramente possono portare a confusione e sonnolenza, oltre a effetti endocrini ed inibizione enzimatica ed interazione farmacologica per inibizione di CYP450. La cimetidina mostra gli effetti avversi più gravi con antagonismo verso gli androgeni che porta a impotenza e ginecomastia.

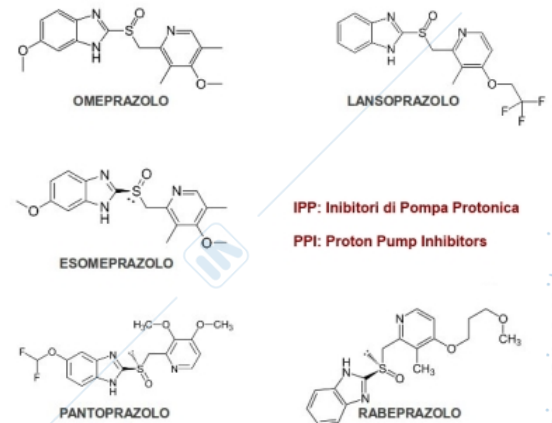
Sono utilizzati per il trattamento dell'ulcera peptica (4 settimane di terapia se duodenale, 6-8 se gastrica) e per il reflusso gastroesofageo (terapia di 6-8 settimane, probabile origine da ernia iatale o da malfunzionamento del cardias).

La ranitidina, il composto più utilizzato di questa classe farmacologica, presenta un picco di effetto dopo 1-2 h dalla somministrazione per os e 15' per somministrazione intramuscolare; può essere somministrato 1-2 volte al giorno in posologia non superiore a 600 mg/die.

Farmaci inibitori della pompa protonica

I farmaci inibitori di pompa protonica (IPP o PPI) agiscono in maniera irreversibile legandosi alla pompa, vengono somministrati come profarmaci che, attivati dall'azione dell'acido, vengono convertiti in sulfenamide ciclica: essi si legano nella porzione ATPasica della pompa con i residui cisteinici.

Sono somministrati in formulazioni tali da non rilasciare il contenuto all'interno del lume gastrico, bensì nel lume intestinale dove viene assorbito, redistribuito in forma attiva a livello gastrico e va ad agire sulla pompa protonica disattivandola. Grazie al legame irreversibile, l'unica possibilità della pompa di ricominciare a funzionare è di subire un turnover.



Farmaco	Biodisponibilità	Emivita
Omeprazolo	40-65%	0.5-1
Esomeprazolo	50-89%	1.2
Lansoprazolo	80-90%	1.5
Pantoprazolo	77%	1.9
Rabeprazolo	52%	0.7-2

L'emivita di questi composti è estremamente breve ma l'effetto può perdurare per giorni grazie al legame irreversibile con la pompa.

Il farmaco deve essere somministrato ogni giorno e la manifestazione degli effetti avviene dopo circa 5 giorni quando si ha l'inibizione totale di tutte le pompe: l'inibizione avviene quindi sia in condizioni basali che in presenza di cibo.

Gli IPP hanno in generale una buona biodisponibilità, la cui relativa diminuzione è perlopiù dovuta a metabolismi di primo passaggio a livello epatico.

Tendono a legarsi molto alle proteine plasmatiche e per questo motivo, in caso di politerapia, è preferito l'utilizzo di anti-H₂ per evitare l'insorgenza di effetti collaterali.

Oltre alla somministrazione orale, i composti lansoprazolo e pantoprazolo sono disponibili e somministrabili anche per via intravascolare.

L'omeprazolo è stato il precursore della classe degli IPP e da questo sono derivati gli altri composti come l'esomeprazolo (presente solo in forma levogira). L'omeprazolo presenta un picco plasmatico dopo 0,5-3 h, è metabolizzato da CYP3A4 e da CYP2C19: quest'ultimo citocromo è a sua volta inibito dall'azione del farmaco. Generalmente gli IPP sono somministrati un'ora prima dei pasti affinché le pompe siano maggiormente esposte nel lume grazie all'innalzamento dell'acidità dello stomaco.

Gli IPP sono comunemente utilizzati in caso di

- *Reflusso gastroesofageo*: utilizzo degli IPP per ridurre l'acidità in soggetti con malfunzionamento del cardias e per evitare che l'eccessivo reflusso acido possa portare alla formazione di una massa tumorale all'esofago,
- *Ulcera*: in caso di ulcera peptica da H.pylori, oltre a ridurre l'acidità, l'uso di IPP funge anche da antibatterico;

- *Profilassi per ulcera da stress*: utile in soggetti che soffrono di eccessivo stress o in terapia con FANS (la COX-1 inibita dai FANS è coinvolta a livello gastrico nella produzione della prostaglandina E₂ e delle prostaglandine, utili nella protezione delle pareti gastriche);
- *Sindrome Zollinger-Hellinson*: un rilascio eccessivo di gastrina porta all'innalzamento dell'acidità gastrica per azione diretta sulla cellula parietale gastrica o indirettamente per rilascio di istamina dalle cellule enterocromaffini simili.

L'utilizzo continuato di IPP porta nel lungo periodo ad un aumento della secrezione di gastrina per compensare la diminuzione di acidità gastrica (*ipergastrinemia*). L'omeprazolo può inoltre portare a interazioni farmacologiche per inibizione di CYP2C19 oltre che condurre a stati anemici per un ridotto assorbimento di vitamina B12 e ferro a causa delle variate condizioni di acidità gastrica.

Eradicazione di *Helicobacter pylori*

Il batterio è in grado di produrre stati infiammatori a livello gastrico che possono condurre ad ulcerazione e formazioni tumorali: sebbene non sia ancora del tutto chiaro, la causa viene riconosciuta in alcuni metaboliti tossici prodotti dal batterio o dalla risposta del sistema immunitario stesso.

La multiterapia prevede l'associazione di tre o più farmaci che vanno a colpire e trattare l'infezione in punti e con meccanismi differenti.

Farmaco 1	Farmaco 2	Farmaco 3	Farmaco 4
Omeprazolo	Claritromicina	Amoxicillina	---
Omeprazolo	Claritromicina	Metronidazolo	---
Omeprazolo	Salicilato di bismuto	Tetraciclina	Metronidazolo

L'utilizzo di *omeprazolo* o altri IPP è necessario per ridurre il pH gastrico e impedire la proliferazione dell'infezione batterica mentre *tetraciclina*, *claritromicina* e *amoxicillina* sono antibiotici che possono essere associati al *metronidazolo*, con attività antiprotozoarica.

Antimuscarinici

È possibile utilizzare antimuscarinici come la *pirenzepina* e la *telenzepina* in funzione *anti-M₁*, responsabile della regolazione della secrezione acida per il parasimpatico: lo scarso grado di assorbimento conduce inoltre a una riduzione degli effetti avversi. Sebbene siano scarsamente utilizzati, risultano utili nel trattamento di stati ulcerosi con aumento del dolore dovuto all'aumento del tono vagale.

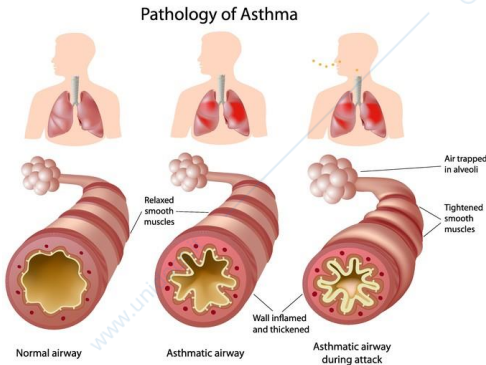
Gastroprotettori e citoprotettori

Per l'azione gastroprotettiva o citoprotettiva, si possono utilizzare diversi composti come il *sucralfato* (saccarosio octasolfato e alluminio, in grado di legare le mucoproteine e creare un complesso protettivo della mucosa), *sali di bismuto*, *misoprostol* (analogo PgE₁ utilizzato in caso di ulcere da FANS non somministrabile in gravidanza per induzione delle contrazioni della mucosa uterina). Altri agenti degni di nota sono il *carbenossolone* e l'*alginato sodico* (polisaccaride derivato dalle alghe brune in grado di costituire una barriera meccanica in ambiente acido).

In gravidanza risulta problematica la somministrazione di farmaci per la possibilità del passaggio della barriera feto-placentare: la scala di pericolosità nell'assunzione di farmaci antiulcera parte dagli antiacido non assorbibili fino ad arrivare agli IPP.

Antiacido non assorbibili/alginato/sucralfato < anti-H₂ < IPP

FARMACI ANTIASMATICI



L'asma è una patologia costituita da un importante broncospasmo dovuto all'infiammazione prolungata dell'albero respiratorio. In aggiunta al broncospasmo è possibile l'associazione con dispnea, oppressione toracica, tosse e sibilo respiratorio.

La terapia antiasmatica deve quindi andare a contrastare due importanti aspetti della patologia: la contrazione esagerata della muscolatura liscia dell'albero bronchiale e l'infiammazione

responsabile del broncospasmo.

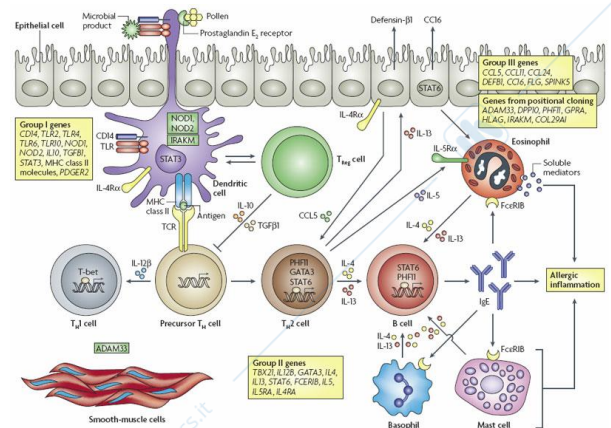
Esistono due tipi di asma:

- *Asma intrinseca*: dovuta alla sensibilizzazione allergica dove possono giocare un ruolo importante le stesse cellule del sistema immunitario. All'interno della categoria rientrano diversi sottotipi: l'*asma da esercizio fisico* coinvolge principalmente l'attività delle cellule mastocitarie, l'*asma da aspirina* e in generale dai FANS è causata dall'inibizione delle COX, l'*asma notturna* è dovuta da un'eccessiva azione del parasimpatico nelle ore notturne causando ipertono vagale e ripercuotendosi su stomaco e vie aeree;
- *Asma estrinseca*: di origine allergica, è dovuta alla reattività del sistema immunitario.

Asma di tipo allergico

Quando il soggetto è esposto ad un agente cui risulta sensibile si ha una immediata reazione delle IgE che stimolano i mastociti e li portano a degranulazione.

La degranulazione mastocitaria rilascia mediatori come l'istamina o forma leucotrieni derivati dalla via ciclossigenasica. I linfociti T concorrono rilasciando interleuchine, responsabili della risposta tardiva che si manifesta dopo 5-6 ore dal primo attacco: l'azione è dovuta al cambiamento del quadro della muscolatura liscia per il richiamo di cellule infiammatorie da parte delle citochine. Concorrono inoltre agli eosinofili che portano al rilascio di proteine che danneggiano l'epitelio delle vie aeree: si ottiene quindi una aumentata



reattività della muscolatura liscia oltre all'aumento della produzione di muco e ispessimento della parete della muscolatura liscia.

Asma da aspirina

È una tipologia di asma che assume questa denominazione perché osservata in concomitanza dell'assunzione del farmaco, in realtà si osserva la stessa reattività nei confronti di tutti i FANS.

Il meccanismo d'azione non è stato ancora chiarito poiché mentre alcuni studiosi reputano che sia dovuta ad una sensibilizzazione per aumento dei recettori, molti altri pensano che invece il blocco delle COX sposti in maniera importante l'attenzione sulle LOX con un rilascio massiccio di leucotrieni che portano all'infiammazione.

Adrenalina e noradrenalina promuovono il rilascio di cAMP e quindi della muscolatura: il sistema simpatico non controlla direttamente la muscolatura liscia ma agisce su di essa per rilascio di acetilcolina.

Le cellule muscolari lisce delle vie aeree rispondono all'adrenalina circolante rilasciata dalla midollare del surrene e presentano un'innervazione di tipo I-NANC e C-NANC.

BPCO

È una patologia molto simile all'asma ma, a differenza di questa che può regredire anche spontaneamente, nella BPCO si ha una condizione di restringimento dell'albero bronchiale che non regredisce spontaneamente e che mostra una risposta ridotta al trattamento farmacologico.

Si ha dispnea e difficoltà respiratoria ed è una patologia tipica del paziente fumatore con alterazione dell'elasticità dei polmoni e distruzione degli alveoli: è possibile intervenire comunque con broncodilatatori e antinfiammatori oltre ad alcuni antimuscarinici.

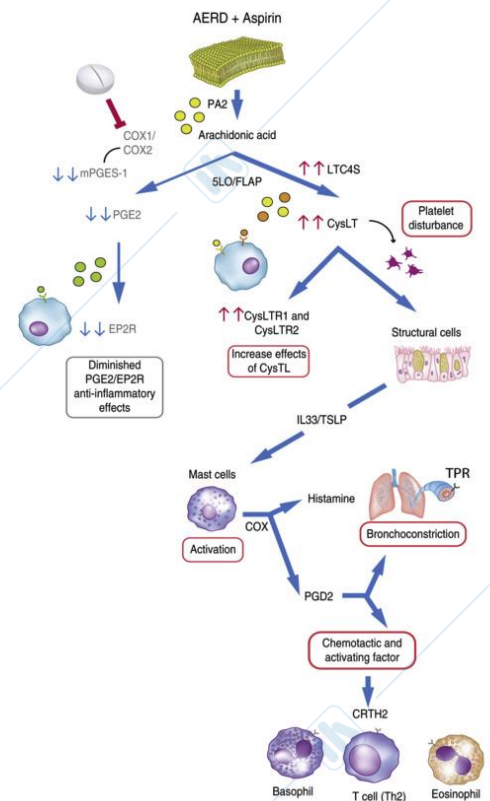
I broncodilatatori agiscono attivando recettori che rilasciano Ca^{2+} dal reticolo endoplasmatico: l'acetilcolina agisce invece sul recettore M_3 portando al rilascio di IP_3 e calcio, attivando un recettore responsabile della broncoconstrizione.

Farmaci broncodilatatori

Servono ad aumentare il diametro delle vie aeree ed il lume bronchiale. È possibile utilizzare *agonisti α_2 -adrenergici*, *metilxantine*, *antimuscarinici*, *antagonisti dei leucotrieni* e *inibitori delle fosfodiesterasi IV e cromoni*.

Agonisti α_2 -adrenergici

Agiscono sui recettori β_2 presenti sulla muscolatura liscia e sulle cellule infiammatorie: l'azione del farmaco è quindi anche parzialmente antinfiammatoria.



Alcuni recettori sulla muscolatura liscia rispondono ad adrenalina e noradrenalina che, in condizioni di allerta, sono rilasciati dalla midollare del surrene: non essendo così efficienti è necessaria l'azione farmacologica. Il recettore β_2 presente nel presinaptico concorre all'effetto terapeutico con una facilitazione nel rilascio di noradrenalina, con effetto maggiore sugli α_2 dove giocano un ruolo di feedback negativo nei confronti del rilascio: i recettori β_2 sono meno sensibili all'azione della noradrenalina ma possono essere stimolati dai β -agonisti che sono selettivi per il recettore.

Tra i *farmaci β_2 selettivi* non è più utilizzata l'isoprenalina poiché è poco selettiva e non distingue tra la forma β_2 e β_1 ; composti e formulazioni più recenti mostrano una maggiore selettività nei confronti del sottotipo recettoriale e meno sensibili all'azione delle COMT e delle MAO mostrando anche un'azione più lunga.

I *farmaci β_2 non selettivi* risultano farmaci di seconda scelta come l'*efedrina* e l'*adrenalina*. La prima, oltre all'azione diretta sui recettori β , porta al rilascio di adrenalina.

Farmaci β -stimolanti

La classificazione di questi farmaci in *SABA* e *LABA* dipende dalla durata d'azione.

I *SABA* hanno una durata d'azione breve (3-6 ore) e sono utilizzati singolarmente nei soggetti con crisi di asma acute ma sporadiche, resistono alle MAO e sono utilizzati anche di notte. In questa classe di farmaci rientra il *salbutamolo*, che mostra una rapida azione, così come la *terbutamina*, *metaproterenolo*, *pirbuterolo*, *bitolterolo*, *fenoterolo*, *procaterolo*: sono tutti somministrati per aerosol ma sono disponibili anche formulazioni per os, sottocutanea e intravenosa.

I *LABA* invece mostrano una durata d'azione prolungata fino a 12 ore: sono utilizzati principalmente per la prevenzione in soggetti asmatici con entità non modesta per controllare il tono della muscolatura liscia e prevenire un attacco acuto. In caso di attacco acuto, oltre al *LABA* il paziente può assumere un *SABA* e gestire la crisi.

Sono somministrabili anche per os e garantiscono il vantaggio di una minore somministrazione nella giornata con effetti visibili dopo 20-30' e che possono durare anche 12 ore.

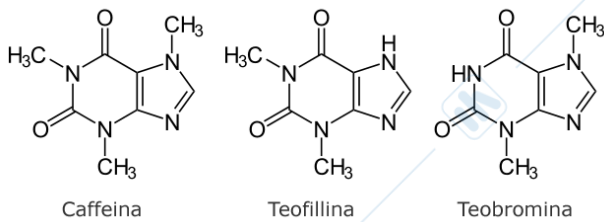
Questi farmaci sono eliminati per via renale con un metabolismo di fase 2 prevalentemente di glucucronoconiugazione e non sono esenti dagli effetti avversi come tremore, ipopotassemia, tachicardia ed aritmie cardiache, iperglicemia, stati emotivi alterati (irrequietezza, ansia, depressione per minimo passaggio della BEE ed azione sul SNC), aumento dell'iperreattività bronchiale per desensibilizzazione del recettore β_2 con forme di tolleranza e peggioramento nel paziente asmatico.

Generalmente, la somministrazione di farmaci per aerosol conduce a minori effetti collaterali.

Metilxantine

Anche le metilxantine come *caffeina*, *teobromina* e in particolar modo la *teofillina*, possono essere utilizzate con azione broncodilatatrice oltre che antinfiammatoria. La teofillina inoltre può essere

sintetizzata e utilizzata come sale etilendiamminico con il vantaggio di una maggiore solubilità e la conseguente possibilità di somministrazione anche per via endovenosa.



Il meccanismo d'azione delle metilxantine è l'*inibizione delle fosfodiesterasi* (in particolar modo la fosfodiesterasi IV), enzimi responsabili della conversione di cAMP in AMP: il loro blocco porta all'aumento della concentrazione di cAMP e sono farmaci utilizzati insieme ai β_2 -antagonisti per ottenere un effetto sinergico.

Possono agire anche sui *recettori adenosinici* A_1 , A_{2b} e A_3 , presenti sulla muscolatura liscia e responsabili del broncospasmo: le metilxantine agiscono su questi recettori come antagonisti, bloccando la cascata di segnalazione che portano alla contrazione bronchiale (la teofillina è infatti un antagonista non selettivo dei recettori adenosinici).

Possono stimolare il *centro respiratorio* (formazione reticolare del midollo allungato) producendo un'agevolazione alla respirazione nel soggetto asmatico con aumento della capacità ventilatoria.

L'azione sulla muscolatura scheletrica porta ad un *aumento della contrattilità diaframmatica e alla diminuzione dell'affaticamento*, mentre la stimolazione delle fibre simpatiche a livello midollare porta al rilascio delle catecolammine. Si ottiene inoltre *l'inibizione del rilascio delle citochine pro-infiammatorie e l'acetilazione della istone deacetilasi-2* con conseguente riduzione complessiva della risposta infiammatoria.

La teofillina è metabolizzata da CYP450 ed escreta attraverso le urine, con effetti collaterali ascrivibili a quelli delle metilxantine come ansia, irritabilità, insonnia, irritazione e iperacidità gastrica, tremore, tachicardia e aritmie, aumento della diuresi, ipotensione, ipersensibilità e reazioni allergiche.

Antagonisti muscarinici

Sono farmaci molto meno utilizzati degli anti- β_2 e sono usati esclusivamente per questa patologia.: poiché il sistema colinergico regola il tono delle vie aeree, un antimuscarinico va ad indurre broncorilasciamento.

Il recettore M_3 è coinvolto nella secrezione della mucosa mentre il recettore M_2 ha una azione inibitoria nel rilascio di adrenalina e facilitatoria sul rilascio di acetilcolina.

L'azione del parasimpatico può anche essere controllata anche dalle *fibre C* che riescono a raggiungere l'epitelio e, se stimolate, indurre un riflesso nel parasimpatico mediato dalle fibre del colinergico e portare al rilascio di neurochine nell'albero bronchiale come la *sostanza P*, *neurochina A* e *B*. Queste sostanze sono responsabili dell'infiammazione di tipo neurogeno che si può realizzare in caso di importante stimolazione delle fibre c: se attivate scatenano un broncospasmo, aumentano la permeabilità vascolare con formazione di edema e favoriscono la produzione di muco.

Gli antimuscarinici più comuni sono *ipratropio*, *ossitropio* e *tiotropio*: differiscono per durata di azione ma agiscono a livello delle vie aeree. Sono derivati dell'atropina e vengono somministrati per via inalatoria tramite aerosol, sono poco assorbibili e sono utili per l'ipertono vagale. Presentano effetti tipici dei parasimpaticolitici ed un assorbimento inferiore rispetto ad atropina e scopolamina. Presentano tutti una lunga durata d'azione perché hanno un tempo di dissociazione da M_3 prolungato rispetto a M_1 e M_2 .

L'*aclidinio* presenta una selettività per M_3 ma non è selettivo per il legame ma per una prolungata azione sul recettore; un nuovo composto di interesse per il trattamento della BPCO è il *glicopirronio*.

Tutti gli antimuscarinici esistono come sali di bromuro.

Antagonisti dei leucotrieni

I leucotrieni agiscono a livello delle vie aeree per mezzo dei recettori CysLT1 con diversi effetti come broncospasmo duraturo, iperreattività delle vie aeree per le fibre c (dette capsaicino-sensibili), proliferazione delle cellule muscolari lisce, aumento della permeabilità vascolare e edema, ipersecrezione di muco e ridotto trasporto mucociliare, chemotassi e infiammazione delle cellule infiammatorie.

Gli antagonisti dei leucotrieni sono sia broncodilatatori che antinfiammatori e il capostipite di questa famiglia è il farmaco *zileutron*, ritirato dal mercato per gravi reazioni di epatotossicità: era un composto in grado di inibire la *5-lipossigenasi*. Le nuove classi di farmaci non inibiscono più l'enzima bensì il recettore specifico, cioè CysLT1: questi composti appartengono alla famiglia dei *lukast* (zafirlukast, montelukast, pranlukast) ma possono condurre ad una grave condizione nota come *sindrome di Churg-Strauss*, una sorta di vasculite generalizzata.

Anche in questo caso la farmacogenetica determina la maggiore o minore risposta al farmaco a seconda dell'individuo.

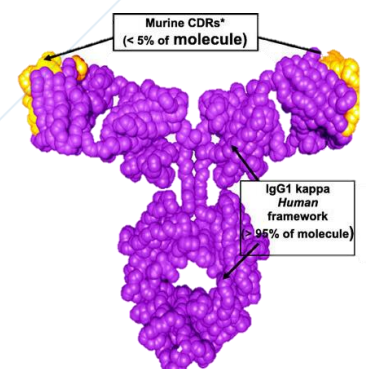
Cromoni

Il *sodio cromoglicato* ed il *sodio nedocromile* sono farmaci di scarsa efficacia, usati sui bambini per prevenire effetti collaterali gravi. Agiscono come stabilizzanti del mastocita inibendo la degranulazione mastocitaria, antagonizzano i canali del cloro e iperpolarizzano la cellula con attivazione delle fibre capsaicino-sensibili.

Sono somministrati per aerosol, mostrano scarso assorbimento e tossicità in associazione a un profilo di efficacia non prevedibile.

Omalizumab

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che presenta una maggiore emivita e, riconoscendo porzioni di IgE, impedisce il legame al suo recettore sul mastocita con conseguente degranulazione.



L'anticorpo è molto simile a quello umano, presentando porzioni murine inferiori al 5%, presenta una biodisponibilità del 60% ed un'emivita di 26 giorni: la somministrazione è sottocutanea ogni quattro settimane. Gli effetti avversi più comuni sono dati da possibili reazioni allergiche e aumento del rischio di infezioni per riduzione degli effetti del sistema immunitario.

Ulteriori farmaci

Ulteriori farmaci utilizzati a vario titolo per la gestione dell'asma sono gli *inibitori delle fosfodiesterasi IV* tra cui spicca il *roflumilast*, importante strumento nella gestione e nel trattamento della BPCO.

Immunosoppressori sono scarsamente utilizzati per gestire il fattore di necrosi tumorale sulle patologie autoimmuni (sono ancora in sperimentazione) mentre sono soprattutto usati nel trattamento dell'asma allergico per la riduzione degli effetti collaterali.

È possibile anche, conoscendo l'antigene che porta all'insorgenza dell'asma, *indurre il sistema immunitario alla tolleranza* per esposizioni prolungate a dosi crescenti di antigene.

Corticosteroidi

Sono i farmaci che contribuiscono principalmente all'attività antinfiammatoria riducendo la cascata dell'acido arachidonico impedendo la produzione di leucotrieni e riducendo la presenza di linfociti B e T. Agiscono inoltre sui macrofagi e sulle cellule dendritiche riducendone il numero, esercitano una azione immunosoppressoria e di diminuzione delle citochine, portando alla diminuzione dell'effetto proinfiammatorio.

I corticosteroidi agiscono tramite un recettore intracellulare steroideo legato alla proteina *heat shock protein 90*: se il recettore lega lo steroide la proteina si slega, il recettore dimerizza e forma un omodimero che passa alla membrana nucleare e, agendo sul nucleo, interagisce con l'espressione genica.

I corticosteroidi possono essere somministrati sia per via inalatoria che per via sistemica:

- *Corticosteroidi somministrabili per via inalatoria*: beclometasone, triamcinolone, flunisolide, budesonide, fluticasone, ciclenoside, mometasone;
- *Corticosteroidi somministrabili per via sistemica*: prednisone, metilprednisolone, idrocortisone.

I corticosteroidi sono utili in caso di asma cronica se non si ha adeguata risposta per trattamento con stimolanti β_2 adrenergici oppure in caso di asma grave è consigliato l'uso di corticosteroidi sistemici come farmaco di primo utilizzo ai quali accompagnare corticosteroidi ad uso inalatorio per la prosecuzione della terapia.

A livello polmonare, i corticosteroidi portano ad una riduzione degli eosinofili e dell'edema oltre ad influire sulla trascrizione genica, aumentandola o riducendola a seconda dei casi:

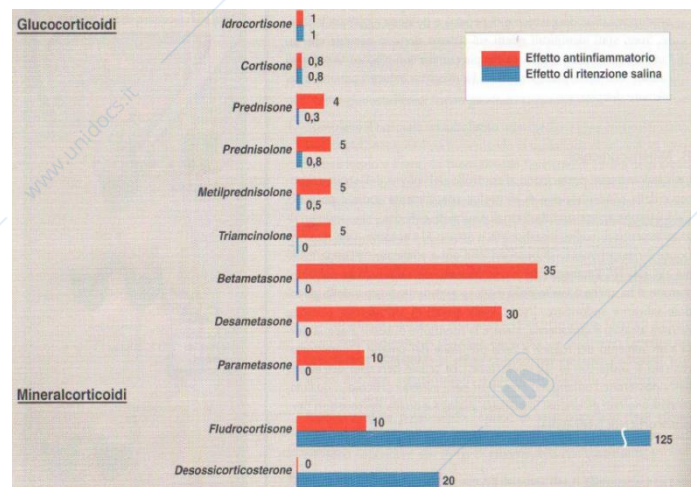
- *Aumento della trascrizione genica*: lipocortina (responsabile dell'inibizione della cascata dell'acido arachidonico, recettori β_2);

- **Riduzione della trascrizione genica:** citochine, NOS, fosfolipasi-2, COX-2, fattori di crescita, molecole di adesione.

I corticosteroidi influiscono inoltre sul metabolismo aumentando la glicemia, la gluconeogenesi, la glicogenosintesi e diminuendo l'utilizzo del glucosio. Riducono la sintesi proteica e, aumentando il catabolismo, riducono la massa magra.

Si può avere una azione lipolitica per l'azione delle catecolammine sui recettori β_3 che inducono lipolisi: soggetti in trattamento con corticosteroidi possono mostrare accumuli lipidici sulla schiena o sul volto, assumendo una conformazione rotondeggiante. A livello del SNC si ha una azione importante che può portare ad euforia o depressione oltre che determinare psicosi e allucinazioni.

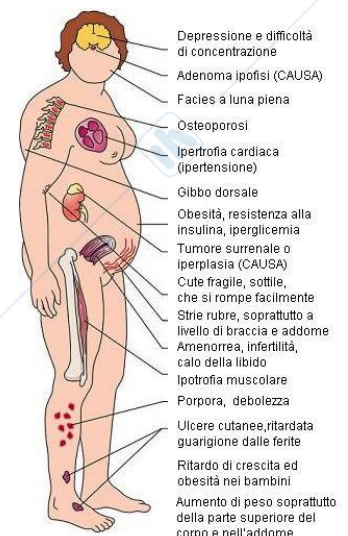
Gli effetti dei mineralcorticoidi a livello del tubulo distale e del dotto collettore si manifestano con riassorbimento di Na^+ ed escrezione di Ca^{2+} , H^+ e K^+ , aumento dell'acqua extracellulare e plasmatica e aumento della pressione arteriosa. Se si valuta l'attività antinfiammatoria in rapporto all'effetto di ritenzione urinaria, si nota come i corticosteroidi più potenti siano il *betametasone* e il *desametasone* mentre i mineralcorticoidi presentano la massima ritenzione salina (tutto in rapporto all'attività dell'idrocortisone): sono tutti farmaci disponibili in formulazioni orali, iniettabili e topiche.



Oltre all'utilizzo come antiasmatici e per il trattamento della BPCO, i corticosteroidi possono essere utilizzati in diversi casi:

- **Azione antinfiammatoria/immunosoppressiva:** asma,ipersensibilità gravi, reazioni infiammatorie locali, malattie autoimmuni, rigetto di trapianti;
- **Malattie neoplastiche:** in associazione con farmaci citotossici (in caso di leucemie e linfomi), per ridurre l'edema in caso di tumori cerebrali o per ridurre il vomito;
- **Terapia sostitutiva per l'insufficienza corticosurrenalica:** utilizzo di idrocortisone per l'insufficienza primaria (morbo di Addison) e per la secondaria, utilizzo di fludrocortisone solo nella primaria;
- **Diagnosi della sindrome di Cushing:** presente un aumentato rilascio di corticosteroidi (in caso di elevato utilizzo di parla di *cushing iatrogeno*). È caratterizzata da ipertensione, schiena a gobba di bufalo, cataratta, faccia tonda e guance rossastre, presenza di striature sui lati di un addome dilatato dal grasso;
- **Accelerazione della maturazione polmonare nel neonato:** somministrazione di beclometasone alla madre 48 ore prima del parto.

L'utilizzo di corticosteroidi non è esente dal rischio di effetti collaterali, anche gravi: ad esempio, a livello osseo, si può manifestare osteoporosi per



bilanciamento del calcio perso a livello renale oltre a problemi inerenti all'aumento degli osteoclasti. È possibile anche un aumento dell'appetito, insorgenza di ipertensione e irsutismo, ipokaliemia, glaucoma, formazione di ulcera gastrica o duodenale oltre a peggioramento di edemi per ritenzione idrica.

FARMACI DELL'EMOSTASI

L'emostasi è quel processo biologico che avviene a seguito della rottura di un vaso e che permette al sangue di non fuoriuscire. L'emostasi è caratterizzata da una *fase vascolare* (riduzione del lume vascolare), una *fase piastrinica* (formazione del tappo piastrinico per aggregazione delle piastrine) e infine una *fase fibrinolitica* (dissoluzione della fibrina prodotta e disgregazione del coagulo).

Tra tutte le fasi, l'ultima è la più importante: in diverse patologie si hanno problemi con la rottura del coagulo che non riesce a dissolversi.

Un *trombo* è un coagulo di sangue adeso alla parete vascolare mentre un *embolo* è un coagulo che si è distaccato dalla parete e migra nel torrente vascolare: grossi trombi o emboli possono ridurre drasticamente il passaggio di sangue, la cui riduzione di afflusso porta a infausti esiti nel tessuto a valle.

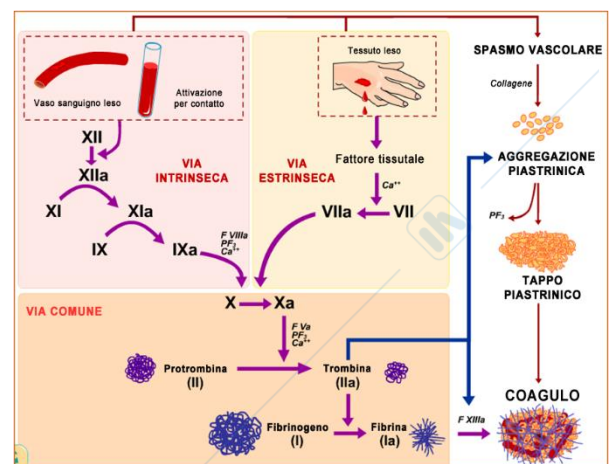
I trombi possono essere di tipo *venoso* (ricchi in fibrina possono fermarsi nel polmone e generare edema polmonare, sono trattabili con anticoagulanti) oppure di tipo *arterioso* (particolarmente ricchi di piastrine ma con una piccola coda di fibrina, possono essere trattati o prevenuti con terapia antiaggregante piastrinica).

I farmaci generalmente utilizzati nell'emostasi sono farmaci che agiscono sul processo di coagulazione, bloccandolo o inducendolo e si dividono in

- *Farmaci antitrombotici*: anticoagulanti, fibrinolitici, antiaggreganti piastrinici;
- *Farmaci antiemorragici*: antifibrinolitici, fattori della coagulazione, vitamina K.

Farmaci anticoagulanti

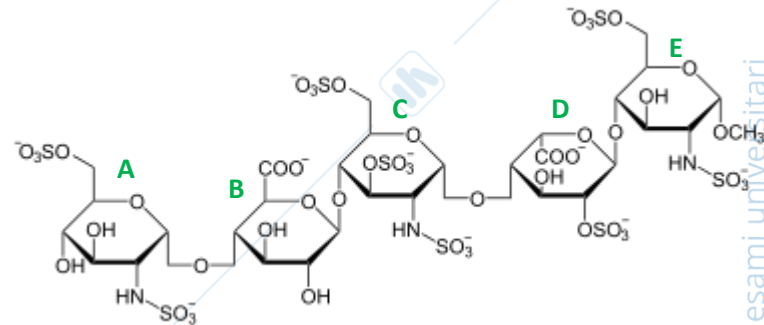
Esistono due importanti vie coinvolte nel processo di coagulazione, una *via intrinseca* ed una *via estrinseca*: mentre la via estrinseca è attivata da un danno tissutale, la via intrinseca è attivata dal semplice contatto con una superficie estranea (e.g. le pareti di una provetta). Le due vie, pur avendo origini distinte (la via intrinseca attiva il fattore XII mentre la estrinseca il VII) raggiungono una *via comune* con l'attivazione del fattore X in Xa che poi converte, attraverso la produzione di *trombina* da *protrombina*, il *fibrinogeno* in *fibrina*: si attiva in ultima istanza la *attivazione piastrinica* con condizioni tali da aumentare l'attività coagulativa a vari livelli della cascata. I fattori II, VII, IX e X sono strettamente collegati alla presenza di un cofattore e sono detti *fattori dipendenti dalla vitamina K*.



Esami di laboratorio possono valutare l'attività della via intrinseca ed estrinseca per permettere un corretto adattamento della terapia, laddove l'efficacia farmacologica non possa essere correttamente valutata.

Eparina

Il primo farmaco ad essere utilizzato con scopo antitrombotico è l'*eparina*, ad oggi disponibile in varie formulazioni e con forme frazionate denominate "eparine a basso peso molecolare". Sono state inizialmente estratte dal fegato canino e poi derivate dal tessuto polmonare bovino o dalla mucosa intestinale suina.



L'eparina risulta essere un mucopolisaccaride presentando una struttura carboidratica costituita dalla molteplice ripetizione di una *struttura pentasaccaridica* con sequenza A-B-C-D-E (N-acetilglucosamina-6-O-solfato, acido glucuronico, glucosamina-3,6-O-disolfato N-solfatata, acido ialuronico 2-O-solfato, glucosamina 6-O-solfato N-solfatata). La presenza di numerosi gruppi solfato determinano una alta carica negativa per cui, assieme alla sua natura carboidratica che il suo peso molecolare rendono l'eparina un farmaco non somministrabile per via orale: è somministrata principalmente per via sottocutanea o endovenosa, evitando la intramuscolare per ridurre il rischio di emorragie.

L'eparina non frazionata ha tuttavia un'emivita molto breve e necessita di ripetute somministrazioni durante il giorno, risultando poco pratica: nel lungo periodo è preferito l'utilizzo del *warfarin*.

L'eparina agisce come *cofattore della antitrombina 3*, molecola endogena collegata alla regolazione del processo coagulante dei fattori Xa e IIa: legandosi a questi fattori, l'antitrombina ne determina una trasformazione per mezzo dell'attività proteasica. Per effettuare le necessarie analisi di laboratorio sull'efficacia della coagulazione occorre utilizzare provette eparinizzate o con chelanti del calcio come il citrato o l'EDTA.

L'*eparina classica* o *UFH (Unfractionated Heparin)* ha un peso molecolare compreso tra 15 e 30 kDa ma il suo dosaggio non è espresso in mg, bensì in *unità*: 1 u di eparina corrisponde alla quantità di sostanza necessaria a inibire la coagulazione di 1 ml di plasma citrato di pecora per 60' dopo l'aggiunta di calcio citrato 1%. Può essere somministrata per via sottocutanea o endovena (in bolo o in infusione): la via endovenosa è preferita nei soggetti ospedalizzati che necessitano di un continuo controllo della coagulazione.

Ha una azione molto rapida e un'emivita molto breve che può però essere aumentata per aumento del dosaggio e saturazione dei sistemi di eliminazione del farmaco con prevalenza del sistema renale, molto più lento. Presenta un *alto legame con le proteine plasmatiche*, in particolar modo con globuline e fibrinogeno ma non con l'albumina. È eliminata principalmente dal sistema reticoloendoteliale per mezzo di intrappolamento in fagociti e in maniera minore per via urinaria.

L'eparina è correntemente utilizzata nella pratica clinica della prevenzione della trombosi nel post-operatorio, trattamento dell'embolia polmonare e dell'infarto miocardico acuto, durante la terapia di emodialisi per impedire il processo coagulativo nel macchinario.

Si preferisce l'utilizzo di eparina nel caso di voglia ottenere un effetto rapido (azione immediata se somministrata per via endovenosa), in caso invece di somministrazione per periodi prolungati è utilizzato il warfarin (da utilizzare previa somministrazione di eparina per 5-10 giorni e sovrapposizione per 3-4 giorni per la latenza di effetto del farmaco).

Data la bassa biodisponibilità dell'eparina ad alto PM e la difficoltà nel monitoraggio dell'effetto terapeutico occorre dosarne e verificare attentamente il dosaggio nella prima fase della terapia per mezzo della *valutazione del aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata)*: tempi di coagulazione di 1,5 a 2,5 volte rispetto a un soggetto non trattato rappresentano il trattamento ideale, per valori superiori a 2,5 c'è il serio rischio di emorragia.

L'eparina è utilizzabile in gravidanza poiché non supera la BEE ma non è comunque priva di effetti collaterali, anche nei soggetti non in gravidanza. Esiste il rischio di emorragie e reazioni immunitarie come febbre, orticaria e shock anafilattico o trombocitopenia, evento nel quale il sistema immunitario aggredisce le piastrine che legano l'eparina.

Esistono forme di resistenza all'eparina dovute principalmente a deficit di antitrombina III congenito o per cirrosi o nefrosi, per aumentata clearance o per elevata concentrazione di proteine leganti l'eparina come la *vitronectina* e *PF₄ (Platelet Factor 4)*. Per l'eparina esiste un antidoto, la *protamina* che, essendo ricca di cariche positive, si lega all'eparina per legame ionico.

Eparine a basso peso molecolare (LMWH)

Sono eparine frazionate, ottenute dalla degradazione enzimatica o chimica delle eparine ad alto peso molecolare e raggiungono un peso molecolare compreso tra 4 e 5 kDa, comunque molto elevato.

Tra le eparine a basso peso molecolare si ricordano *enoxaparina*, *dalteparina* e *tinzaparina* che, nonostante il frazionamento presentano caratteristiche simili sebbene a livello farmacodinamico funzionino come cofattori dell'antitrombina 3 solo nei confronti del fattore Xa, senza aumento dell'attività proteasica nei confronti della trombina.

Rispetto alle eparine ad alto peso molecolare presentano una biodisponibilità maggiore che può raggiungere anche il 90%, sono assorbite meglio a livello cutaneo e presentano un'emivita più lunga (3-4 volte rispetto a quella dell'eparina). L'attività anticoagulante è riproducibile e non sono necessarie azioni di monitoraggio con un abbattimento dei costi sanitari e riduzione degli effetti collaterali di trombocitopenia. Tuttavia, rispetto all'eparina, l'utilizzo di protamina come antidoto non risulta così efficace.

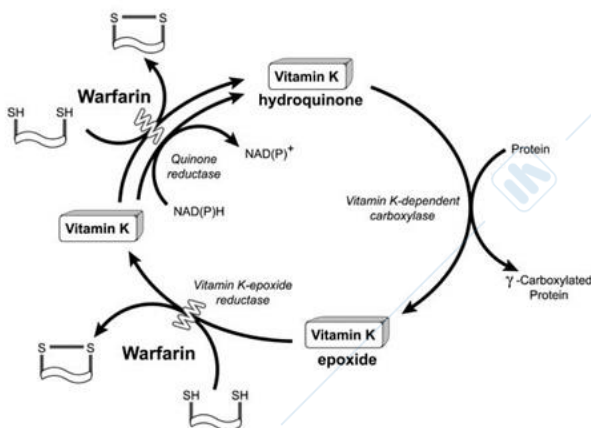
Anticoagulanti orali

Il principale rappresentante di questa categoria farmacologica è il *warfarin sodico* oltre al *fenindione*: sono analoghi della vitamina K e derivati dicumarolici.

Inizialmente utilizzato come rodenticida, il warfarin è poi entrato nella pratica clinica comune.

Sia il warfarin che le molecole correlate, non agiscono a livello ematico, bensì a livello epatico.

Affinché la cascata coagulativa volga a compimento, alcuni fattori devono essere attivati dalla vitamina K attraverso una γ -ossidazione: per ripristinare la forma da epossido a chinonica prima e da chinonica a idrochinonica poi, è necessario l'intervento dell'enzima *vitamina K reduttasi*. Gli anticoagulanti intervengono come analoghi strutturali della vitamina K agendo come inibitori enzimatici: si ha un accumulo di vitamina K in forma epossidica inutilizzabile dal punto di vista della coagulazione.



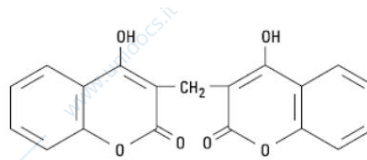
I fattori coinvolti sono II, VII, IX e X: sebbene il fattore VII abbia un'emivita di sole 6 ore, i primi effetti della somministrazione della terapia si cominciano a vedere in 2-3 giorni, appena avvenuto il turnover dei fattori della coagulazione. Per interventi più rapidi è necessaria la somministrazione di eparina e poi di warfarin.

Gli anticoagulanti orali presentano un'alta biodisponibilità e un'emivita di 25-60 ore: questo grande intervallo temporale è dovuto al fatto che il warfarin è

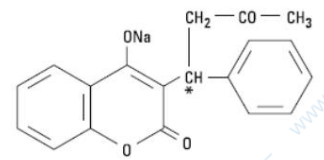
somministrato come un racemo in cui l'enantiomero levogiro viene metabolizzato da una forma di CYP450 soggetta a polimorfismi nella popolazione mentre l'enantiomero destrogiro è metabolizzato da una diversa forma di CYP450 non soggetta a polimorfismi. La durata di azione è di 2-5 giorni con una discreta lentezza di insorgenza dei primi effetti (2-3 giorni); presenta un alto legame alle proteine plasmatiche (circa il 99%) e la possibilità di passare sia la BEE che la BFP per cui va assolutamente evitato l'uso in gravidanza.

Il warfarin è utilizzato in caso di *embolia polmonare* e per la profilassi e la terapia della *trombosi venosa profonda* che si può verificare in caso di fibrillazione atriale, cardiopatia reumatica o per installazione di protesi valvolari cardiache.

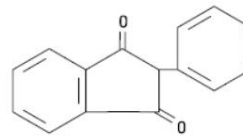
Il monitoraggio della terapia anticoagulante deve essere accuratamente eseguito soprattutto nelle prime fasi della terapia ed è basato sulla misurazione del *tempo di protrombina* (PT, circa 10 secondi): il PT del paziente rapportato al PT di un paziente sano ed elevato a un indice ISI specifico per la nazione danno un valore di INR.



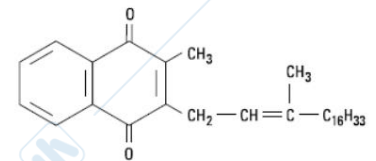
Dicumarolo



Warfarin sodico



Fenindione

Fitonadione (vitamina K₁)

L'INR (*International Normalized Ratio*) permette di valutare l'andamento della terapia con anticoagulanti con valori che dovrebbero assestarsi attorno a 2,5 per la prevenzione della trombosi venosa profonda o attorno a 3,5 in caso di pazienti portatori di protesi valvolari.

I principali effetti collaterali da somministrazione di anticoagulanti sono rappresentati dall'insorgenza di *emorragie da sovradosaggio o da interazioni farmacologiche*, facilmente trattabili con trasfusioni di sangue o con infusione di vitamina K, antidoto per il farmaco: per avere un effetto da somministrazione di vitamina K occorre attendere il turnover dei fattori, per ottenere un effetto più rapido occorre intervenire con una trasfusione. A livello della progenie si possono manifestare *effetti teratogeni* con malformazioni fetali a carico di ossa e SNC oltre a *effetti emorragici fetali e neonatali*.

Analoghi eparinici

Due sono gli analoghi eparinici degni di menzione, selezionati principalmente per la loro azione anti Xa e per l'assenza della trombocitopenia come effetto collaterale. Uno è il *fondaparinux*, unità pentasaccaridica costituente dell'eparina e prodotto per via sintetica, l'altro è invece *danaparoid*, un cocktail di mucopolisaccaridi non eparinici di derivazione suina.

Inibitori diretti della trombina

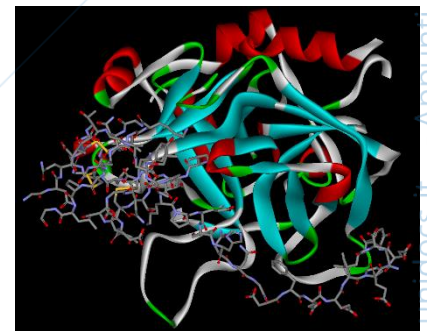
La trombina è il fattore IIa e su di essa vengono riconosciuti diversi siti: il *sito di legame dell'eparina*, il *sito catalitico* e il *sito di legame della fibrina*. Le scoperte in tale campo derivano dallo studio degli effetti dell'*irudina*, composto sfruttato dalla sanguisuga per non far coagulare il sangue.

Rispetto all'utilizzo della sola eparina, si manifestano numerosi vantaggi, a partire dal ridotto peso molecolare alla simultanea inibizione della trombina solubile e di quella legata alla fibrina oltre a un effetto indipendente dall'antitrombina III.

Le irudine riescono a legare in modo irreversibile sia il sito catalitico che il sito della fibrina presenti sulla trombina. La *lepirudina* (65 amminoacidi, ottenuta per tecnica del DNA ricombinante) e la *bivalirudina* (20 amminoacidi, origine sintetica) sono due composti correntemente utilizzati nella pratica medica.

Possono essere somministrati per via endovenosa e presentano un'emivita variabile (1 ora circa per la lepirudina, 25 minuti per la bivalirudina), sono escreti tramite le urine e non necessitano il monitoraggio di aPTT: in caso di insufficienza renale si presenta il rischio di accumulo, per cui si vede necessario aggiustare il dosaggio.

Sono utilizzati e indicati nel trattamento di patologie tromboemboliche in pazienti con trombocitopenia da eparina e nell'angioplastica coronarica, pur permanendo la controindicazione in caso di gravidanza e allattamento.



Inibitori diretti del fattore Xa

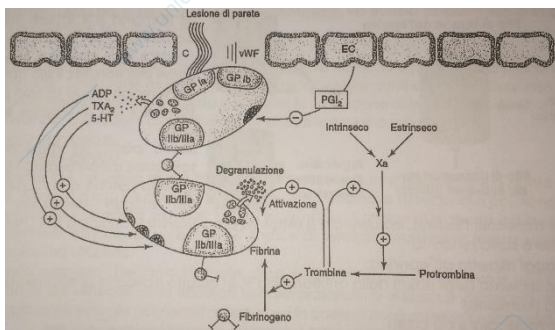
I composti *rivaroxabam*, *apixaban*, *edoxaban* appartengono alla categoria degli xabani e sono utilizzati come anticoagulanti con azione *anti-Xa*. Sono farmaci di nuovissima generazione somministrabili anche per os che rappresentano una valida alternativa al warfarin.

Antitrombina umana ricombinante da capre transgeniche

Capre modificate geneticamente possono produrre antitrombina umana direttamente nel latte. È utilizzata in associazione all'eparina in soggetti con deficit di antitrombina.

Farmaci antiaggreganti piastrinici

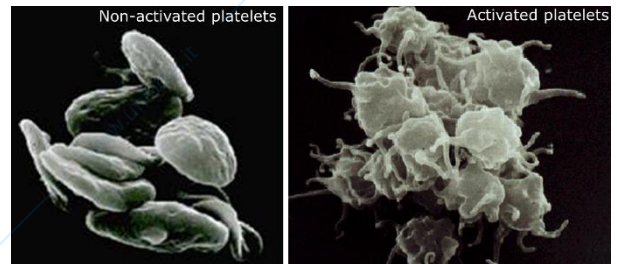
Sono utilizzati in caso di patologie tromboemboliche arteriose dove si hanno concentrazioni più modeste di fibrina.



Ogni piastrina contiene una specifica proteina, la *glicoproteina IIb/IIIa* che, se attivata, permette l'aggregazione piastrinica con mediazione del *fibrinogeno*, composto in grado di legare alle due estremità due unità piastriniche. Il *trombossano A₂* (TXA₂, prodotta dalla COX₁ della piastrina stessa) è un potente aggregante piastrinico, così come l'ADP e la *serotonina* (non esistono antiaggreganti agenti a livello della serotonina o di ADP). La *prostaglandina E₂* (PGE₂) è

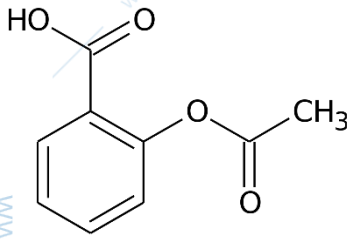
invece prodotta a livello endoteliale e mostra una attività opposta a TXA₂, sebbene presentino il medesimo sito di origine. Il recettore per ADP è di tipo P2Y12 accoppiato a proteine G e sono presenti anche recettori di tipo P₁ per l'adenosina, con effetto opposto a quelli per ADP.

In condizioni normali, la glicoproteina IIb/IIIa non è in una conformazione tale da permettere il legame con il fibrinogeno ma con l'attivazione piastrinica si ha una alterazione della struttura tale da permettere il legame.



Gli antiaggreganti possono essere utilizzati in diversi contesti terapeutici come la terapia post-infarto, in seguito ad interventi chirurgici o in caso di trombosi arteriose, nella terapia preventiva per *angina* per evitare uno scarso apporto di ossigeno al miocardio per problemi trombotici a livello delle coronarie.

Ad oggi sono a nostra disposizione composti come l'*aspirina*, un FANS dal quale è possibile escludere l'effetto antinfiammatorio agendo sul dosaggio (solo effetto antiaggregante per dosaggi di 100 mg). Altri farmaci con effetto antiaggregante sono la *ticlopidina*, *clopidogrel*, *prasugrel*, *abciximab*, *eptifibatide*, *tirofiban*, *dipiridamolo*. Sul dipiridamolo occorre spendere una piccola riflessione dato che il suo meccanismo d'azione non è ancora completamente noto sebbene si supponga possa essere implicato nel reuptake dell'adenosina aumentandone la concentrazione a livello extracellulare: al momento non risulta essere un farmaco molto utilizzato.

Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico mostra differenti effetti fisiologici a seconda del dosaggio assunto: per dosi 100 mg/die si ha azione antiaggregante, per dosi tra 500 e 1000 mg/die si ha azione analgesica e antipiretica, azione antinfiammatoria per dosi di 3 g/die. Dosi superiori possono portare al *salicismo* con nausea, vomito, iperventilazione, cefalea, capogiri, confusione mentale, tinnito.

Con dosi superiori si possono manifestare gravi intossicazioni, soprattutto nei bambini, che si manifestano nella *sindrome di Reye* con iperventilazione, acidosi e letargia.

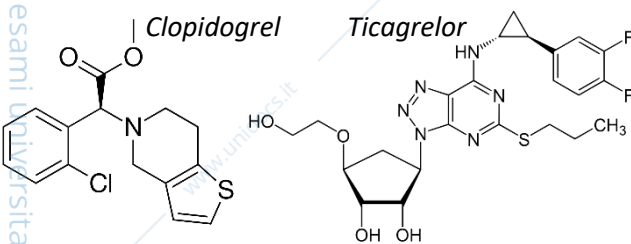
L'acido acetilsalicilico inibisce la formazione di TXA_2 bloccando irreversibilmente la cascata delle cicloossigenasi; si può avere inoltre l'inibizione della formazione di prostaciline da parte dell'endotelio: mentre l'endotelio può compensare esprimendo nuovamente la COX_1 , le piastrine non sono in grado di compensare con un risultante effetto prevalente sul TXA_2 .

L'aspirina presenta un buon assorbimento orale e una buona distribuzione oltre a un legame con le PP dell'80-90%, soprattutto l'albumina, presentando quindi rischi in caso di cosomministrazione con farmaci quali il warfarin. Presenta un'emivita di 2-3 ore e un metabolismo complesso di fase I e II che porta ad escrezione renale.

Gli effetti collaterali relativi all'assunzione dell'aspirina possono essere molteplici, dai disturbi dell'apparato gastrointestinale all'asma da aspirina fino alla sindrome di Reye nei bambini.

Composti tienopiridinici

All'interno di questa classe si ricordano i profarmaci *ticlopidina*, *clopidogrel* e *prasugrel* e il *ticagrelor*, che invece non esiste come profarmaco.



Mostrano interazioni e formano un legame reversibile con il recettore $P2Y_{12}$ che media per un la riduzione dell'attività della adenilato ciclasi attraverso l'ADP: si ottiene un'importante alterazione della struttura della glicoproteina IIb/IIIa, fondamentale per l'aggregazione del fibrinogeno.

Il ticagrelor forma un legame reversibile con il recettore $P2Y_{12}$, non è in forma di profarmaco e origina un metabolita attivo; è somministrabile per via orale e subisce escrezione biliare.

I composti tienopiridinici non sono esenti da effetti avversi, differenti a seconda del composto utilizzato: la ticlopidina mostra leucopenia e trombocitopenia (i maggiori problemi a livello ematico), il ticagrelor può condurre a gravi emorragie mentre il clopidogrel e il prasugrel sono mediamente più sicuri del resto dei composti.

Antipiastrinici parenterali

Abciximab è un anticorpo chimerico, non un anticorpo chimerico ma un FAb, cioè un frammento anticorpale costituito dal dominio costante 1, il dominio costante nella catena leggera e da due domini variabili nella catena pesante e leggera.

Presenta un'emivita minore rispetto all'anticorpo intero e deriva dal topo, presentando come antigene la glicoproteina IIb/IIIa. È utilizzato in associazione ad eparina ed aspirina.

Si lega al posto del fibrinogeno alla glicoproteina impedendo l'aggregazione piastrinica ma come tutti gli antiaggreganti presenta come principale effetto collaterale possibili emorragie.

Eptifibatide e *tirofiban* sono rispettivamente un peptide ciclico e un composto di natura non ciclica, utilizzati come antiaggreganti. Vengono somministrati per infusione endovenosa in associazione ad aspirina in caso di sindromi coronariche acute o infarto. Presentano un'emivita di due ore circa e si legano entrambi alla glicoproteina IIb/IIIa.

Farmaci fibrinolitici

I farmaci fibrinolitici agiscono direttamente sulla fibrina e, di conseguenza, sul coagulo o embolo già formato.

Questi farmaci determinano la disgregazione della fibrina per *attivazione del plasminogeno*.

I primi farmaci di questa classe erano derivati direttamente dalle urine umane e non sono più utilizzati per evitare il rischio di contrarre infezioni: oggi sono utilizzati composti prodotti con tecniche di DNA ricombinante.

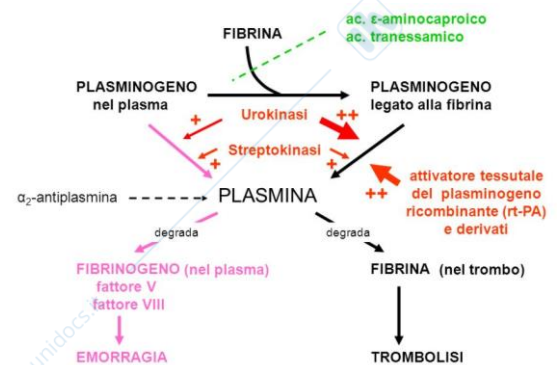
L'attivatore del plasminogeno, attiva il plasminogeno convertendolo in *plasmina* che regola il processo emostatico demolendo la fibrina, agendo sia sul precursore del fibrinogeno che sulla fibrina.

La *streptochinasi* può generare antigenicità e determinare reazioni del sistema immunitario: è utilizzata in associazione al plasminogeno umano ed è denominata *antistreplasi*.

Altri attivatori ricombinanti del plasminogeno sono la *alteplasi*, la *tenecteplasi*, la *reteplasi*, la *duteplasi*.

Farmaci antiemorragici

I farmaci antiemorragici sono comunemente utilizzati per la gestione delle emorragie massive e sono suddivisi per meccanismo d'azione.



Farmaci antifibrinolitici

I farmaci antifibrinolitici attualmente utilizzati sono l'*acido aminocaproico* e l'*acido tranexamico*, analoghi della *lisina*.

Possono essere somministrati per via orale e sono utilizzati in caso di emorragie causate da fibrinolitici, dato che intervengono inibendo l'attivazione del plasminogeno.

Sono utilizzati anche nella terapia complementare dell'emofilia e in caso di recidive emorragiche da aneurismi endocranici.

Rispetto agli anticoagulanti, fibrinolitici ed antiaggreganti, i farmaci fibrinolitici presentano la possibile formazione di trombi come effetto avverso.

Fattori della coagulazione

In caso di forti emorragie è possibile somministrare direttamente i fattori chiave della cascata della coagulazione per favorire l'arresto della perdita ematica.

Tra i fattori approvati per l'uso si hanno la *trombina umana ricombinante* (approvata per il sanguinamento minore da chirurgia), il *fattore VIIa umano ricombinante* (approvato per deficit congenito), il *fattore VIII umano ricombinante* (utilizzato per l'emofilia A) e il *fattore IXa umano ricombinante* (utilizzato per l'emofilia B).

Vitamina K

La vitamina K risulta un importante complemento per l'attivazione dei fattori dipendenti da essa e implicati nella coagulazione.

È un composto importante somministrato in caso di emorragie dovute a sovradosaggio di warfarin dato che presenta un effetto di antidotismo.

È introdotta con gli alimenti in forma di K_1 , convertita poi dalla flora intestinale in K_2 : la forma K_3 è invece un derivato di sintesi.

È presente soprattutto nei vegetali verdi a foglia larga: i soggetti che fanno uso di warfarin dovrebbero adeguare la loro dieta riducendo il consumo di questi alimenti perché possono contrastare l'azione del warfarin.

È una vitamina liposolubile.

FARMACI ANTIANEMICI

Esistono numerose tipologie di anemie, che possono derivare da molteplici problematiche.

L'anemia nasce da una carenza di globuli rossi che, come conseguenza, genera uno scarso apporto di ossigeno ai tessuti. Può derivare da una carenza di *produzione del gruppo eme*, generalmente scaturita da una *carenza di ferro*.

Il ferro può essere somministrato in caso di anemie microcitarie, caratterizzate dalla presenza di globuli rossi di piccole dimensioni per scarsa maturazione: la terapia marziale (a base di ferro) è estremamente utile in questo caso o come forma di prevenzione in caso di particolari patologie.

Il ferro è assorbito in forma ferrosa a livello intestinale ma, dato che il pH gastrico influisce sull'assorbimento del ferro e della vitamina B12, è possibile avere malassorbimento di ferro per incremento dell'acidità gastrica.

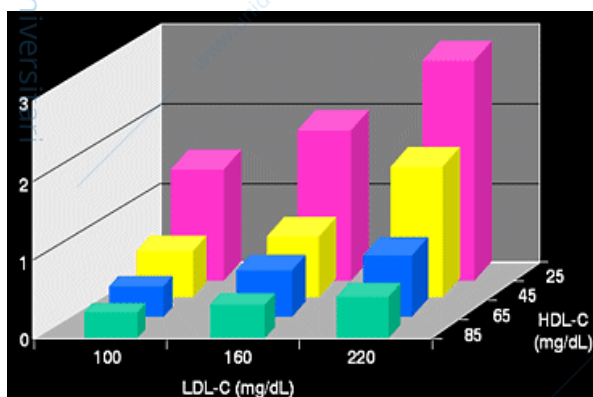
Il ferro può essere somministrato come *ferritina* ma possono anche essere somministrate vitamine come la B12 in forma di *cianocobalamina* o *idrossicobalamina*. Hanno strutture simili ma l'idrossicobalamina presenta una durata d'azione maggiore: carenze di B12 nell'organismo possono essere dovute a ridotta assunzione a livello alimentare o a ridotta sintesi del fattore intrinseco a livello gastrico.

Un'altra importante vitamina è l'acido folico o *vitamina B9*, necessaria insieme alla B12 nella sintesi delle purine e quindi del DNA: l'anemia dovuta alla carenza di vitamine è detta *anemia macrocítica* per la presenza di cellule di grandi dimensioni che si sono sviluppate ma non hanno potuto dividersi.

Si può avere *anemia da carenza di eritropoietina*, un ormone che funziona da fattore di crescita nel rene e che per compromissione renale può scarseggiare. Oggi viene prodotta grazie alla tecnica del DNA ricombinante con alcune caratteristiche che ne migliorano il profilo farmacocinetico. È utilizzata come agente dopante per aumento della performance muscolare ma può portare all'insorgenza di tumori e alla formazione di trombi.

È possibile somministrare anche farmaci ricombinanti come i fattori di stimolazione di granulociti e macrofagi stimolanti il midollo osseo: il *filgrastim* è correntemente utilizzato per proseguire i trattamenti antitumorali in seguito alla riduzione delle cellule ematiche per chemioterapia.

FARMACI ANTIIPERLIPIDEMICI



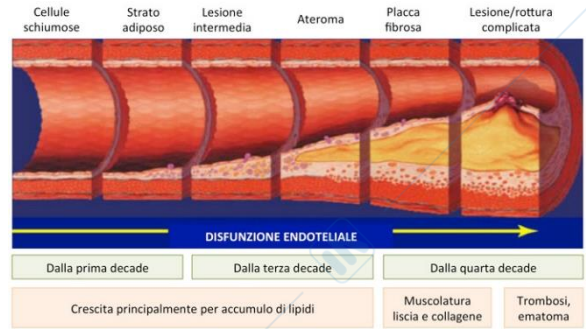
L'iperlipidemia è causata da un aumento della concentrazione ematica di lipidi. Essi viaggiano nel sangue legate alle proteine formando lipoproteine a varia densità come le *LDL (Low Density Lipoprotein)*, *VLDL (Very Low Density Lipoprotein)*, *chilomicroni*, *HDL (High Density Lipoprotein)*, tutte elencate in ordine di aterogenicità decrescente.

Le LDL sono comunemente note come "colesterolo cattivo" mentre le HDL come "colesterolo buono": ovviamente il rischio cardiovascolare più elevato è dato dall'associazione di

una bassa concentrazione di HDL e una elevata presenza di LDL.

Il valore massimo di colesterolo totale è di 200, ma valori di 240 sono comunque accettabili purché i valori di LDL non siano superiori a 160.

Elevate quantità di lipidi nel sangue sono pericolose perché possono depositarsi sulle pareti dei vasi e formare un ateroma con rinforzo della muscolatura del vaso e aumento del collagene. Se l'ateroma non viene rimosso, si ha una fibrotizzazione della parete del vaso e poi rigidità con successiva lesione: se il danno è a carico di grandi vasi si ha un alto rischio di morte. Si produce anche una modesta disfunzionalità del vaso con squilibri nel rilascio di NO.



Dal punto di vista farmacologico è possibile controllare diverse tipologie di iperlipidemie:

- **Iperlipidemie primarie:** sono di origine genetica
 - Tipo I o iperchilomicronemia familiare (aumento di chilomicroni);
 - Tipo IIA o ipercolesterolemia familiare (aumento delle LDL);
 - Tipo IIB o iperlipidemia combinata familiare (aumento di VLDL e LDL);
 - Tipo III o disbetalipoproteinemia familiare (aumento di IDL);
 - Tipo IV o ipertrigliceridemia familiare (aumento di VLDL);
 - Tipo V o ipertrigliceridemia mista familiare (aumento di chilomicroni e VLDL)
- **Iperlipidemia secondarie:** non sono di origine genetica ma hanno altre cause.

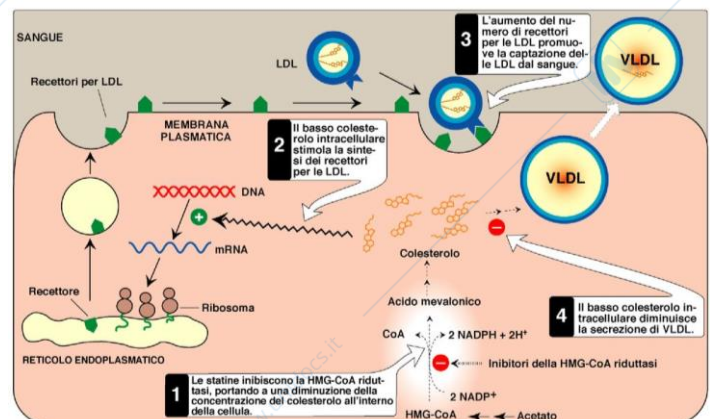
In caso di ipercolesterolemie è preferibile un approccio dietetico prima dell'intervento farmacologico mentre, in caso l'origine dell'iperlipidemia fosse genetica, si inizia contemporaneamente una dieta adeguata in associazione alla specifica terapia.

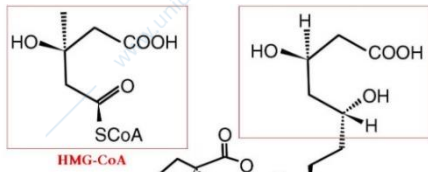
Dal punto di vista farmacologico l'approccio alla patologia viene affrontato con numerosi farmaci, differenziati per il meccanismo d'azione: *statine, fibrati, niacina (vitamina PP o acido nicotinic), sequestranti degli acidi biliari, inibitori dell'assorbimento del colesterolo.*

Statine

Sono i farmaci più utilizzati per la gestione di questo tipo di patologia: interferiscono con l'enzima HMG-CoA reduttasi bloccando la sintesi del colesterolo. In ordine di potenza crescente si hanno *lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina*: lovastatina e simvastatina sono profarmaci attivati per metabolismo a livello epatico.

L'HMG-CoA reduttasi è un enzima che converte l'HMG-CoA in mevalonato, precursore del colesterolo: dato che le statine hanno una struttura simile all'intermedio di reazione, impegnano l'enzima come falso substrato e lo inibiscono. La diminuzione dell'attività dell'enzima porta alla riduzione della produzione di VLDL e in conseguenza,

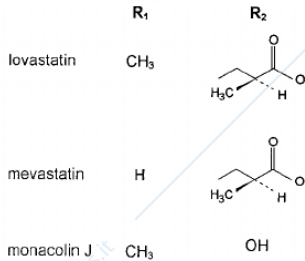




un aumento dei recettori delle LDL sulla superficie cellulare che porta ad un aumento della captazione dal sangue.

Da un punto di vista farmacocinetico, le statine vanno incontro ad un pesante metabolismo di primo passaggio da CYP450: alcune vengono attivate mentre altre producono metaboliti attivi. Sono escrete principalmente per via biliare e presentano un'emivita di 1,5-2 ore.

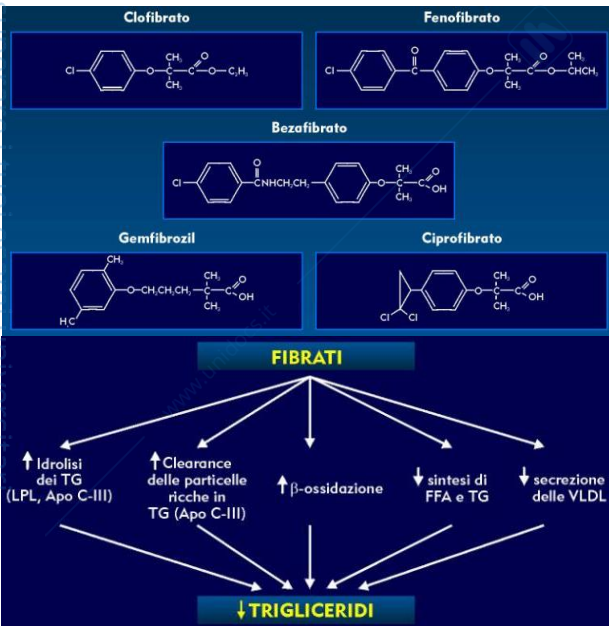
Possono presentare numerosi effetti avversi tra cui l'alterazione della funzionalità epatica, miopatia e rabdomiolisi. Sono sconsigliate in gravidanza perché il colesterolo è necessario allo sviluppo e alla costituzione delle nuove membrane e perché sono stati registrati effetti tossici e teratogeni a carico del feto.



Il dosaggio è generalmente compreso tra 10 mg e 40 mg, ma per patologie con conclamata iperlipidemia si possono tranquillamente superare queste dosi.

Presentano una bassa biodisponibilità per il metabolismo di primo passaggio, si distribuiscono bene e riescono a passare la BFP e la BEE. Si legano bene alle PP portando anche a importanti interazioni con altri farmaci e non subiscono il circolo enteroepatico.

Fibrati



Della classe dei fibrati si ricordano il *clofibrato*, *gemfibrozil*, *ciprofibrato*, *bezafibrato*, *fenofibrato* o *acido fenofibrato*: sono ormai farmaci passati in disuso in favore delle statine.

Il meccanismo d'azione dei fibrati consiste nell'attivazione dei recettori *PPAR-α*: la loro attivazione comporta una importante alterazione nell'espressione di alcuni geni coinvolti nel controllo del metabolismo cellulare.

Riducono la presenza di VLDL attraverso l'aumento dell'attività della *lipoproteina lipasi* a livello dei vasi: da questo consegue un aumento del rilascio di acidi grassi liberi con conseguente trasformazione di VLDL e chilomicroni. Si ha una ulteriore riduzione nella sintesi dell'*apolipoproteina C* e un aumento nella produzione delle

apolipoproteine A₁ e *A₂*, presenti nelle HDL.

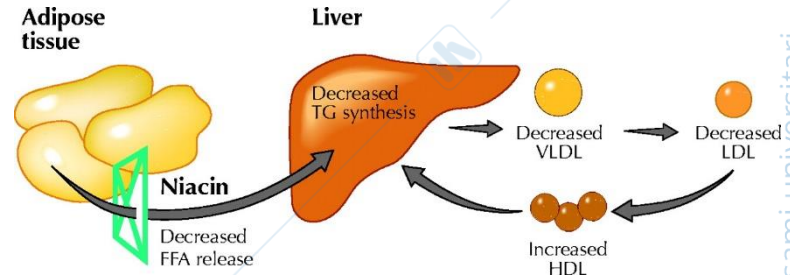
Da un punto di vista farmacocinetico si ha una alta biodisponibilità ed un elevato legame alle proteine plasmatiche. Sono sottoposte ad un elevato metabolismo e, a differenza delle statine che vengono escrete per via biliare, presentano un'escrezione a livello renale (questo fa preferire l'utilizzo di statine in caso di paziente con funzionalità renale compromessa).

Tra gli effetti avversi riportati per l'utilizzo di fibrati si annotano disturbi gastrointestinali, coledoliti, miosite, miopatia, rabdomiolisi e interazioni per competizione sulle proteine plasmatiche.

Niacina o vitamina PP

La pellagra è una patologia causata dalla carenza di vitamina PP (o niacina o acido nicotinico): può essere dovuta anche alla carenza di triptofano, composto dal quale si origina la vitamina PP a livello endogeno.

La niacina agisce inibendo la lipolisi del tessuto adiposo: si formano meno acidi grassi liberi e circolanti e si riduce la sintesi di VLDL e LDL. Sebbene non sia ancora del tutto chiaro il meccanismo d'azione, sembra che anche le HDL risentano positivamente di questa azione, aumentando la propria concentrazione.



Resine

Colestiramina, *colestipolo* e *colesevelam* sono farmaci che non sono assorbiti e non producono effetti sistemici.

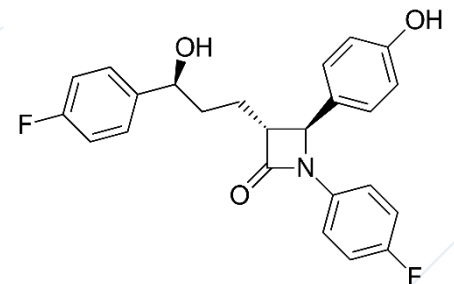
Sono resine a scambio ionico che intrappolano gli acidi biliari a livello intestinale, riducendo così il colesterolo epatico e aumentando l'espressione dei recettori per LDL sulla superficie delle cellule epatiche.

Le possibili manifestazioni avverse correlate all'uso di resine sono stipsi, meteorismo e nausea, malassorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) e dei farmaci liposolubili: le vitamine e i farmaci liposolubili possono sciogliersi negli acidi biliari ed essere intrappolati nelle resine.

Ezetimibe

Ezetimibe inibisce selettivamente l'assorbimento del colesterolo dato che è un inibitore del trasportatore specifico del colesterolo.

È un farmaco di recente introduzione che comporta una riduzione delle LDL con modesto incremento delle HDL, presentando tuttavia un meccanismo d'azione non molto chiaro.



FARMACI ANTIIPERTENSIVI

Si parla di ipertensione quando i valori di pressione sistolica e diastolica superano il limite rispettivamente di 140 e 90.

Deve essere necessariamente trattata perché è alla base dell'alterazione della struttura dei vasi, di problematiche circolatorie a livello cardiaco, perché aumenta il rischio di aterogenicità e il rischio di infarto di cardiaco e ictus.

È possibile agire aumentando il diametro dei vasi o riducendo il volume ematico per ridurre la pressione del sangue.

Nel primo caso è possibile agire sui fattori che rilasciano la muscolatura liscia antagonizzando recettori coinvolti nella vasocostrizione o liberando direttamente fattori rilascianti.

Nel secondo caso è possibile invece eliminare l'acqua favorendo la diuresi e intervenire sulla gittata cardiaca.

Alcuni farmaci del sistema adrenergico vengono definiti simpaticolitici sebbene siano degli agonisti del recettore α_2 che si trova a livello del centro vaso motore bulbare e che influenza l'attività simpatica sul cuore.

Gli agonisti α_2 agiscono a livello centrale ma hanno effetti anche a livello periferico inibendo il rilascio di noradrenalina: sono anche detti *simpaticolitici ad effetto centrale*.

Agiscono sul corpo di neuroni inibitori presenti a livello del centro vaso motore bulbare che determinano una riduzione dell'attività delle fibre simpatiche. I veri e propri simpaticolitici sono gli *anti- α_1* e gli *anti- β* .

I recettori α_1 si trovano sulla muscolatura liscia dei vasi assieme all'isoforma α_2 , sebbene la prima isoforma sia la più importante da un punto di vista della vasocostrizione. Mentre il blocco dell'isoforma 1 porta al vasorilasciamento, il blocco dell'isoforma 2 porta al rilascio di noradrenalina e, quindi, a esasperata tachicardia riflessa: lo sviluppo di anti- α_1 selettivi ha permesso di produrre vasorilasciamento senza tachicardia riflessa.

I recettori β vengono attaccati dai β -bloccanti che, a differenza degli anti- α_1 agiscono a livello cardiaco e renale, coinvolgendo il sistema renina-angiotensina favorendo la diuresi. I β -bloccanti sono numerosi, classificati in quattro generazioni e suddivisi in base alla selettività.

Farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina

I farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina sono tra quelli più utilizzati e ne sono presenti due tipologie: gli ACE-inibitori e i sartani.

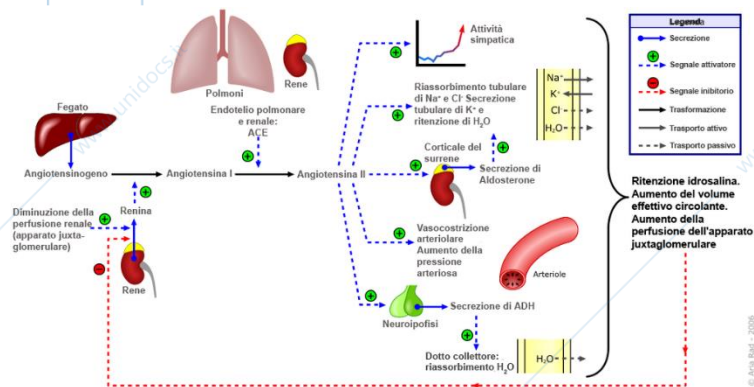
Gli *ACE-inibitori* inibiscono la formazione dell'angiotensina-2, responsabile della vasocostrizione e dell'azione mineral-corticoide di ritenzione idrosalina per rilascio di aldosterone. I *sartani* agiscono come *antagonisti del recettore AT_1* dell'angiotensina-2, recettore che provoca gli effetti fisiologici derivati dalla produzione dell'angiotensina-2.

I sartani sono preferiti agli ACE-inibitori perché inibiscono solamente l'isoforma 1 del recettore AT, mentre gli altri composti inibiscono anche l'isoforma 2, che porta ad effetti fisiologici opposti alla 1. Il trattamento con ACE-inibitori porta anche a comparsa di tosse secca per l'aumento di bradichinina, altrimenti catabolizzata da ACE.

Un'ulteriore classe di farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina è costituita dalla classe degli *inibitori della renina*, rappresentata dall'*aliskiren*.

Poiché spesso le cause dell'ipertensione non sono chiare, è opportuna la somministrazione congiunta di due farmaci distinti oppure il cambio di tipologia di farmaco.

L'angiotensina-2 è prodotta dall'angiotensina-1 grazie all'enzima ACE, mentre l'angiotensina-1 deriva dall'angiotensinogeno per azione della renina.



L'angiotensina-2 produce numerosi e importanti effetti fisiologici tra cui l'aumento dell'attività simpatica, l'aumento del riassorbimento tubulare di Na^+ e Cl^- , secrezione di tubulare di K^+ e ritenzione di acqua (effetto ancora di più esasperato dal contemporaneo rilascio di aldosterone dal surrene con funzione ritentiva sul sodio e sull'acqua). Si ha inoltre vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa oltre al riassorbimento di acqua.

La continua vasocostrizione dei vasi può portare ad aterosclerosi, aggravata dall'aumento dei parametri cardiaci per stimolazione simpatica che possono condurre a scompenso cardiaco e cardiomegalia.

ACE-inibitori

Impediscono la conversione di angiotensina-1 in angiotensina-2 inibendo l'enzima ACE, bloccando tuttavia i recettori AT_2 oltre agli AT_1 .

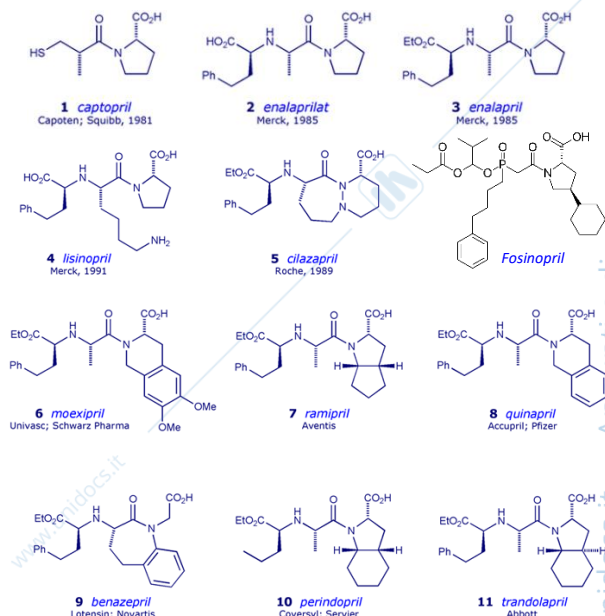
Sono suddivisi in tre categorie: i sulfidrilici (captopril), i dicarbossilici (i più importanti) e i fosforici (fisenopril).

Composti come l'enalapril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, perindopril, fosinopril e trandolapril sono profarmaci che necessitano di essere attaccati dalle esterasi epatiche o a livello della mucosa intestinale: sono metabolizzati e attivati, glucuronati e poi escreti.

Differenziano nella potenza e quindi sul dosaggio (captopril poco potente, benazepril molto potente) e nella biodisponibilità (captopril buona biodisponibilità orale, lisinopril scarsa biodisponibilità orale), talvolta influenzata dall'assunzione di taluni cibi. Anche l'emivita varia da composto a composto, con un'emivita di 2 h per il captopril contro un'emivita di circa 30 h del ramipril.

Gli ACE-inibitori presentano una scarsa tachicardia riflessa riducendo la stimolazione cardiaca sia per la riduzione nella produzione di catecolamine, sia per la ridotta quantità di angiotensina-2. Permettono una migliore emodinamica renale e permettono una maggiorazione dell'efficacia dal 50% al 100% in caso di somministrazione congiunta con diuretici, calcio-antagonisti o β -bloccanti.

Presentano tuttavia alcuni importanti effetti avversi per aumento di bradichinina (sebbene la stessa eserciti un'azione vasorilasciante) tra cui tosse secca, angioedema al collo e al volto. Si può manifestare anche iperkaliemia e teratogenicità.



Sartani

Farmaci come *valsartan*, *losartan*, *candesartan*, *irbesartan*, *telmisartan* ed *eprosartan* appartengono alla classe dei sartani e, a differenza degli ACE inibitori, pochi di loro sono profarmaci.

I sartani sono antagonisti insormontabili dei recettori AT₁ presentando una scarsa dissociazione del recettore (si suppone anche l'esistenza di un certo effetto allosterico): anche aumentando la quantità di angiotensina-2 non si ha il ripristino dell'effetto massimale del mediatore.

I vantaggi nell'utilizzo dei sartani sono molteplici, dall'assenza di produzione di tosse secca per aumento della bradichinina all'aumento della specificità. Si ha un'assenza di azione vasorilasciante diretta perché non si ha un effetto mediato dalla bradichinina, possono essere somministrati una volta al giorno e presentano escrezione renale e biliare.

Dal punto di vista degli effetti avversi risultano meno pericolosi ma, dato che permangono i potenziali effetti teratogeni per inibizione dell'angiotensina-2, non vengono utilizzati durante la gravidanza.

Farmaci vasorilascianti diretti

Questi composti agiscono direttamente sulla muscolatura dei vasi e una delle categorie più rappresentative è quella dei *calcio-antagonisti* oltre ai *farmaci rilascianti NO* e quelli che *aprono i canali del potassio*.

NO, tramite *guanilato ciclasi*, aumenta nella cellula muscolare liscia il cGMP che, agendo a livello della fosfatasi della miosina, determina vasorilasciamento. Il calcio entra nella cellula muscolare liscia attraverso specifici canali di tipo L con attivazione di una chinasi della catena leggera della miosina per legame con la calmodulina: si ottiene la formazione di legami crociati tra miosina e actina con conseguente contrazione. I composti di questa classe farmacologica sono distinti in base alla tipologia di somministrazione.

Tra i vasorilascianti diretti somministrabili per os si ricordano *minoxidil* e *idralazina*. Mentre il meccanismo d'azione del minoxidil (utilizzato principalmente in lozioni contro la calvizie) è conclamato e correlato al blocco dei canali del potassio, in particolar modo i KTP, il meccanismo d'azione dell'idralazina non è del tutto noto. Agiscono ad ogni modo a livello delle arterie diminuendo il post-carico ma possono generare tachicardia riflessa e sono generalmente somministrati in associazione a β -bloccanti.

I vasorilascianti somministrabili per via parenterale non presentano una buona biodisponibilità e sono usati principalmente nelle emergenze ipertensive. Tra questi si ricordano il *nitroprussiato* (vasodilatatore per vene e arterie che agisce per rilascio di NO, può dare tossicità da cianuri), il *diazossido* (scarsamente utilizzato) e il *fenoldopam* (agonista dopaminergico dei recettori D₁). È, ad ogni modo, una classe di farmaci poco utilizzata.

Bloccanti dei canali del calcio

Sono tra i farmaci vasorilascianti più utilizzati, mostrando un'azione prevalente sui canali di tipo L che si trovano a livello muscolare e neuronale e possono essere utilizzati anche in caso di angina o aritmie.

Questi composti sono classificati in base alla struttura chimica, dove la classe più rappresentata è quella delle *diidropiridine* oltre poi a *verapamil* (fenilachilamina) e *diltiazem* (benzodiazepina).

Composto	Miocardio	Vasi	Nodo seno atriale
<i>Verapamil</i>	+	+	+
<i>Diltiazem</i>	+	+	+
<i>Nifedipina</i>	+	++	-
<i>Nimodipina</i>	+	+++	-
<i>Felodipina</i>	+	++++	-
<i>Nisoldipina</i>	+	++++	-
<i>Amlodipina</i>	+	++++	-

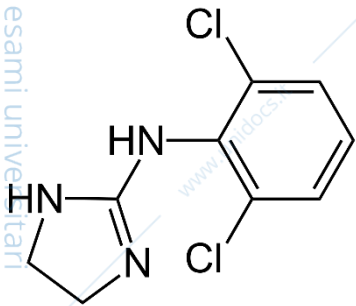
Presentano una biodisponibilità variabile per metabolismo di primo passaggio e un legame di circa 90-99% alle PP. Anche l'emivita, così come la biodisponibilità, è molto variegata all'interno della classe farmacologica, ad esempio diltiazem e verapamil hanno un'emivita di circa 3-6 ore mentre amlodipina presenta un'emivita di 30-50 ore. Sono disponibili anche formulazioni a lento rilascio per verapamil e diltiazem.

La somministrazione di calcio antagonisti può condurre a stipsi per rilasciamento della muscolatura liscia e assenza di motilità intestinale oltre a cefalea, ipotensione e stanchezza.

L'assunzione di questi farmaci è ben tollerata dai pazienti anziani e, mentre gli ACE inibitori sono poco efficaci nella popolazione nera, i calcio antagonisti risultano efficaci e ben tollerati.

Farmaci α_2 -agonisti ad azione centrale

Clonidina



La clonidina è un agonista α_2 parziale, è utilizzato oggi nelle emergenze ipertensive gravi che non rispondono rapidamente ad altri farmaci: può essere somministrata per via endovenosa e arrivare rapidamente al SNC.

Ha una modesta selettività per gli α_2 dato che stimola parzialmente anche gli α_1 : alla somministrazione si nota un primario innalzamento della pressione (stimolazione degli α_1) seguito poi dalla sua riduzione, effetto principale.

È una imidazolina che agisce a livello del centro vaso motore bulbare legandosi ad appositi recettori.

Presenta una biodisponibilità prossima al 100% anche in caso di somministrazione per os, presenta un legame alle PP del 20-40% e un'emivita che oscilla tra 8 e 12 ore, consentendo due somministrazioni al giorno: esistono anche formulazioni a rilascio transdermico della durata di una settimana.

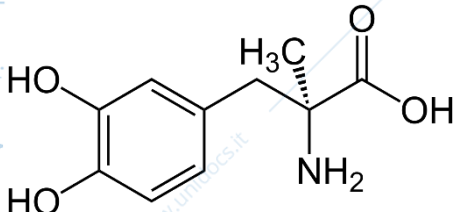
È utilizzata, oltre ai casi di ipertensione grave, anche per discriminare tra ipertensione essenziale e feocromocitoma (tumore della midollare del surrene con rilascio di catecolamine): in caso di

feocromocitoma non si ha risposta al farmaco e si rilasciano catecolammine, in caso di ipertensione si ha invece la risposta al farmaco.

Può essere utilizzata anche in caso di sindrome di astinenza da oppiacei per iperattivazione adrenergica e nelle vampate durante la menopausa per alterazione del simpatico.

In caso di brusca interruzione del trattamento con clonidina occorre prestare attenzione ad una eventuale grave ipertensione con rottura dei vasi, tremore, tachicardia e sudorazione.

α -metil DOPA



È un attivatore dei recettori α_2 per generazione di un falso neurotrasmettitore e sfrutta il trasporto degli amminoacidi aromatici.

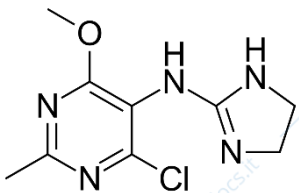
Arriva nei neuroni a livello del SNC ed è convertito in metilnoradrenalina che presenta un'azione uguale alla clonidina ma agisce come α_2 stimolante poiché presenta nei confronti dei suddetti

recettori una affinità maggiore rispetto alla noradrenalina.

È poco utilizzata per il rischio di tossicità epatica, anemia emolitica, azione allergica ed effetti simil-Parkinson per deplezione della dopamina.

Presenta un'emivita di 2 ore e una durata d'azione di 24 h: il duraturo effetto è dovuto al fatto che il farmaco è convertito a noradrenalina, conservato nelle vescicole. È successivamente eliminato per via renale e metabolizzato al 50%.

Farmaci agonisti selettivi del recettore I_1



Uno dei più importanti farmaci rappresentativi della categoria è la *moxonidina*. È stato sviluppato sull'ipotesi della funzionalità dei recettori delle imidazoline, tuttavia non risulta abbastanza efficace.

Farmaci simpaticolitici antagonisti

Il recettore cui fare riferimento è l' α_1 , presente sulla muscolatura liscia dei vasi e che, se stimolato, porta a vasocostrizione.

È possibile somministrare sia farmaci selettivi che non selettivi nei confronti del recettore

- *Farmaci non selettivi*: poco utilizzati se non la fenossibenzamina e la fentolamina per la preparazione chirurgica al feocromocitoma e nel trattamento della sindrome di Raynaud;
- *Farmaci α_1 -selettivi*: sono tra i farmaci più utilizzati dato che la selettività per l'isoforma 1 previene l'interferenza con il recettore α_2 presinaptico che esercita una funzione di feedback negativo nel rilascio di noradrenalina oltre alla possibile insorgenza di tachicardia riflessa. In questa classe si ricordano la prazosina, capostipite della famiglia, e la tamsulosina, utilizzata nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna;
- *Farmaci α_2 -selettivi*: non hanno impiego a livello terapeutico ma solo sperimentale.

Prazosina

È stata il capostipite dei farmaci α_1 -selettivi, presenta una durata d'azione di 7-10 h e presenta una azione di inibizione anche sulle esterasi, favorendo un'azione vasodilatatrice diretta.

Antagonizza il recettore sia a livello delle vene che delle arterie, alleggerendo sia il precarico che il postcarico. Presenta una scarsa tachicardia riflessa per la mancata azione sugli α_2 , un legame del 95% alle PP e una biodisponibilità del 50-70%.

Agisce anche sul colesterolo riducendone la concentrazione plasmatica, a differenza di altri β -bloccanti che possono portare a iperlipidemia.

Nei soggetti che presentano iperplasia prostatica benigna si verifica difficoltà nella minzione perché la compressione nella prostata e l'effetto di contrazione muscolare esercitata dall'ortosimpatico esercitano una riduzione del lume dell'uretra. L'utilizzo di un α_1 -agonista permette di ridurre questo effetto di contrazione e ottenere un miglior profilo di svuotamento vescicale.

Dal punto di vista degli effetti collaterali dei farmaci non selettivi si registrano nausea e vomito, tachicardia riflessa per attivazione dei barocettori e aggravata dal blocco α_2 e legame irreversibile della fenossibenzamina con il recettore.

Per quanto riguarda i farmaci selettivi si può manifestare ipotensione ortostatica per il controllo esercitato dai barocettori senza azione compensatoria cardiaca e il possibile rischio di "effetto prima dose", che necessita la somministrazione progressiva di dosi crescenti a partire da dosi sub-cliniche per non ottenere una grave ipotensione.

Farmaci β -bloccanti

Sono farmaci di prima scelta, molto più utilizzati degli α -bloccanti e sono ben tollerati anche nella popolazione anziana.

Il capostipite della classe è il *propranololo* e da questo sono state sviluppate 3 o 4 generazioni (a seconda della caratteristica di suddivisione). Si ha una *prima generazione* di farmaci non selettivi e dotata di spiccati effetti collaterali, una *seconda generazione* caratterizzata dalla β_1 selettività e una *terza generazione* che presenta caratteristiche peculiari.

I β -bloccanti di terza generazione possono essere non selettivi o β_1 -selettivi e sono caratterizzati, oltre al blocco adrenergico, da altri effetti come il rilascio di NO, l'interferenza con l'ingresso di calcio nelle cellule e azione antiossidante. I β -bloccanti di terza generazione sono differenti per potenza e affinità per i recettori, oltre al fatto che possono esercitare un'azione di antagonismo o di agonismo. Possono avere una azione anestetica locale per blocco dei canali del sodio e sono liposolubili, caratteristica che permette il passaggio della BEE e il processo di eliminazione.

L'azione simpaticomimetica intrinseca fornisce un minor rischio di asma, mentre i β -bloccanti possono dare origine a fenomeni di broncospasmo, sono comunque utili laddove persista il rischio di una riduzione eccessiva della funzionalità cardiaca.

L'azione su altri recettori, come il recettore α , permette di ottenere una maggiore vasodilatazione e possono essere utilizzati anche come antianginosi: l'angina è una patologia determinata da dolore toracico causato da scarso apporto di ossigeno al cuore per vasocostrizione coronarica o formazione di un trombo alle coronarie.

Sono state elaborate numerose ipotesi sul funzionamento dei β -bloccanti, tra cui:

- *Livello cardiaco*: blocco dei recettori α_1 cardiaci e riduzione della gittata cardiaca;
- *Livello renale*: il recettore renale β_1 , se stimolato, conduce alla produzione di renina con riduzione del sistema renina-angiotensina promossa dall'attività del simpatico;
- *Livello centrale*: i farmaci che riescono a passare la BEE si suppone possano esercitare un'azione a livello del SNC e ridurre la scarica del simpatico;
- *Livello pressorio*: si ipotizza una azione di aggiustamento della sensibilità sui barocettori;
- *Livello recettoriale*: l'azione di blocco del recettore β_2 (un recettore facilitatorio) permette di ridurre il rilascio di noradrenalina;
- *Effetto diretto*: liberazione nel torrente circolatorio di sostanze vasoattive come prostaciline o prostaglandine.

I Generazione	II Generazione	III Generazione (non selettivi)	III Generazione (selettivi)
Propranololo	Acebutololo	Carvedilolo	Betaxololo
Nadololo	Atenololo	Carvedilolo	Celiprololo
Penbutololo	Bisoprololo	Labetalolo	Nebivololo
Pindololo	Esmololo	Tilisololo	
Timololo	Metoprololo		

I β -bloccanti di terza generazione presentano, oltre alla riduzione del precarico e del postcarico, effetti fisiologici aggiuntivi quali la produzione di NO (celiprololo), agonismo sui recettori β_2 , antagonismo sui recettori α_1 (labetalolo, carvedilolo), blocco dei canali Ca^{2+} (carvedilolo) e apertura dei canali K^+ (tilisololo) oltre ad effetti antiossidanti (carvedilolo).

Gli effetti collaterali collegati all'utilizzo dei β -bloccanti sono molteplici e coinvolgono diversi distretti:

- *SNC*: effetti collaterali ristretti ai soli farmaci in grado di passare la BEE e riassumibili in depressione, impotenza, incubi notturni;
- *Apparato gastro-intestinale*: nausea, diarrea;
- *Metabolismo*: il recettore β_2 è implicato nella disponibilità di glucosio. Se stimolato induce la glicogenesi, quindi un blocco di questo recettore può portare problematiche nella popolazione diabetica e predisporla all'ipoglicemia;
- *Cuore*: bradicardie, bradiaritmie, ipotensione eccessiva;
- *Vasi*: si può manifestare la sindrome di Reynaud poiché, togliendo l'azione β_2 può indurre il vasospasmo;
- *Vie aeree*: si può manifestare broncospasmo se non si ha selettività verso i recettori β_1 ;

- **Sindrome da brusca sospensione:** il recettore β può andare facilmente incontro a fenomeni di adattamento e desensibilizzazione e, se bloccato, va incontro ad iperespressione. I fenomeni di iperespressione recettoriale sono responsabili dell'esasperazione degli effetti adrenergici che possono, nel soggetto cardiopatico, condurre anche all'infarto cardiaco.

I β -bloccanti sono utilizzati anche in altre patologie come il glaucoma (colinergico che riduce la produzione di umore acqueo e aumenta l'efflusso attraverso il canale di Schlemm), angina, infarto cardiaco e aritmie (riduzione del carico cardiaco), oltre all'ipertiroidismo (eccessiva produzione di recettori con necessità di controllo dell'attività del simpatico) e nella prevenzione dell'emigrania. Sono altresì utilizzati in caso di astinenza da alcolici, attacchi di panico e ansia da prestazione per ridurre la tachicardia ed effetti simpatici, in caso di tremore benigno essenziale e aneurisma dissecante dell'aorta oltre che nell'insufficienza cardiaca congestizia.

Simpaticolitici: depletanti o bloccanti neuronali

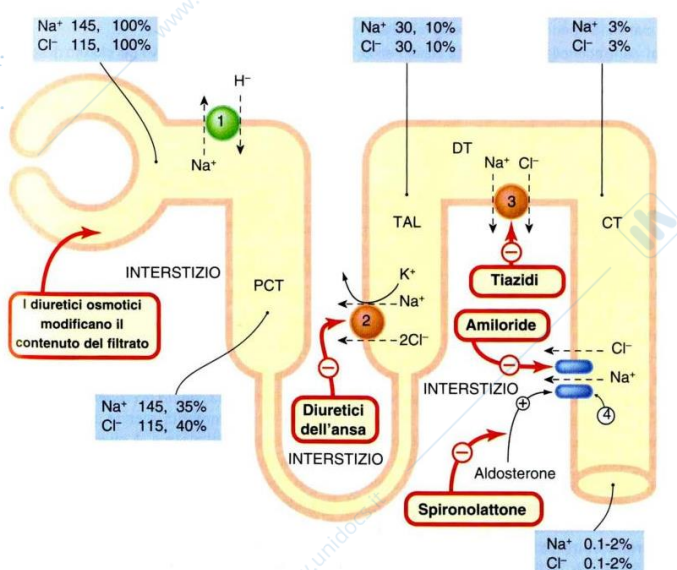
Sono farmaci che agiscono eliminando il neurotrasmettitore nervoso dell'ortosimpatico attraverso uno spiazzamento dalle vescicole.

La *guanetidina* e, in maniera simile il *guanadrel*, intervengono a livello del trasportatore, competendo con la noradrenalina per il trasporto a livello della sinapsi; la *reserpina* agisce invece a livello vescicolare.

Non sono farmaci molto usati in terapia perché deprimenti del SNC che possono portare a depressione e tendenze suicide. Sono tuttavia utilizzati in fase sperimentale per eliminare eventuali azioni mediate sia dal simpatico che dal sistema adrenergico: i soggetti trattati con reserpina mostrano iperreattività per la primaria attività adrenergica con un successivo innesto dell'attività simpaticolitica.

FARMACI DIURETICI

I diuretici sono classificati in base alla sede e al meccanismo di azione:



- **Diuretici osmotici:** utilizzati nel trattamento emergenziale dell'ipertensione e non per terapie a lungo corso;
- **Diuretici dell'ansa:** (inibitori del simporto $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / 2 \text{Cl}^-$) sono i diuretici più potenti a disposizione e utilizzati solo in caso di grave ipertensione e edemi;
- **Diuretici tiazidici:** (inibitori del simporto $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$) sono tra i diuretici più utilizzati. Sebbene non tutti presentino la stessa struttura, agiscono comunque nel medesimo modo;
- **Risparmiatori di potassio inibitori canali Na^+ :** coinvolti anche nell'azione dell'aldosterone;
- **Risparmiatori di potassio antagonisti dell'aldosterone:**

- *Inibitori dell'anidrasi carbonica;*
- *Antagonisti del recettore per ADH*

La potenza diuretica è inversamente proporzionale alla durata d'azione con composti più potenti che hanno in genere una emivita molto più breve: unica eccezione è rappresentata dai composti tiazidici che mostrano un profilo di potenza ed emivita accettabile per la terapia a lunga durata.

Diuretici osmotici

Sono introdotti nel tubulo renale attraverso la filtrazione e qui agiscono richiamando acqua nel lume del tubulo, agendo anche nella parte sottile dell'ansa di Hanle.

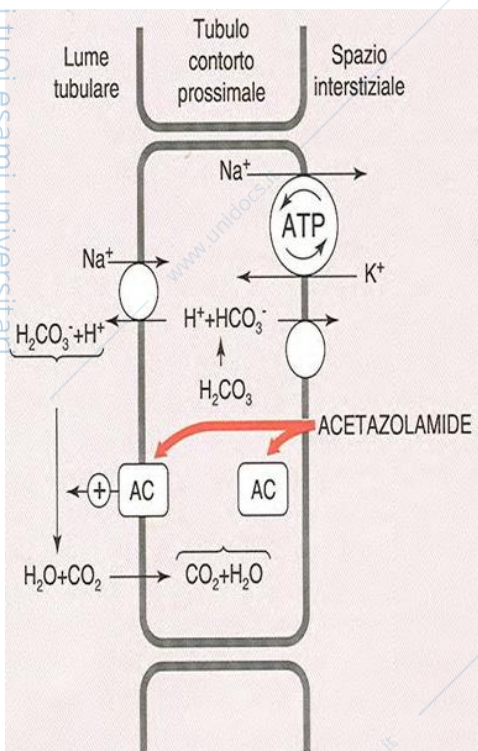
Sono molto usati sia il *mannitolo* che il *glicerolo* mentre l'*urea* è tossica e poco utilizzata: anche l'*isosorbide* ha un utilizzo limitato.

Sono principalmente utilizzati non tanto per l'ipertensione ma per ridurre edemi a livello cerebrale, peritoneale e polmonare.

Inibitori dell'anidrasi carbonica

Agiscono a livello del tubulo contorto prossimale ma non sono molto utilizzati per il trattamento dell'ipertensione o per l'azione diuretica, quanto per il trattamento del glaucoma.

Farmaco	Struttura	AssorbimentoOrale	t 1/2	Vie di eliminazione
Glicerolo	<chem>OCC(O)CO</chem>	attivo	0.5-0.75 h	M
Isosorbide	<chem>O=C1OC(O)C(O)O1</chem>	attivo	5-9.5 h	R
Mannitolo	<chem>OCC(O)C(O)C(O)CO</chem>	Negligibile	0.25-1.7 h*	R
Urea	<chem>NC(=O)N</chem>	Negligibile	ID	R



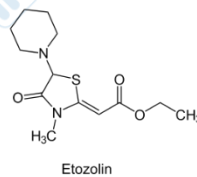
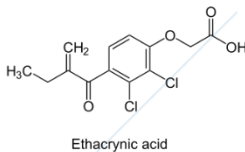
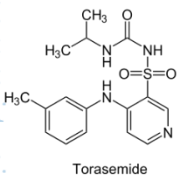
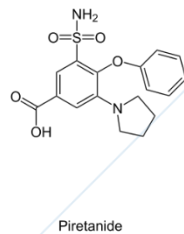
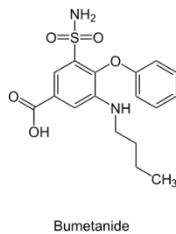
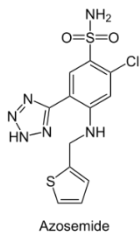
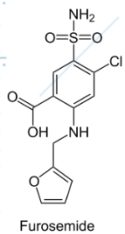
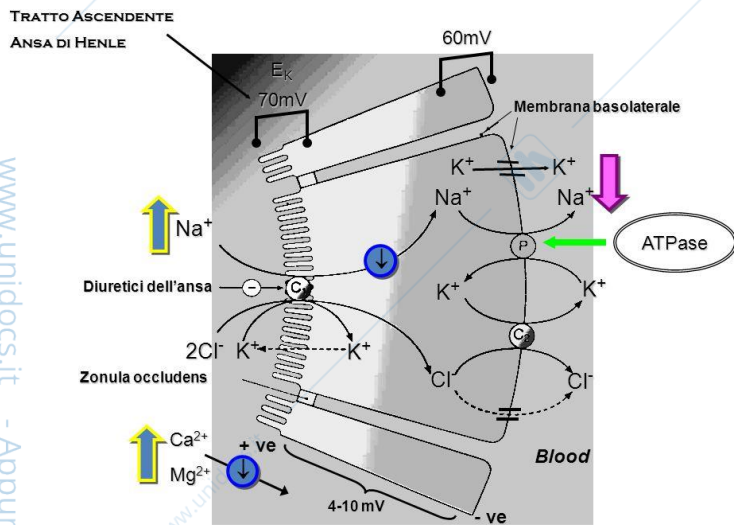
Questo scarso utilizzo è dovuto principalmente al fatto che l'anidrasi carbonica è presente sia a livello intracellulare della cellula epiteliale del tubulo sia a livello della membrana apicale promuovendo da una parte la produzione di bicarbonato da acqua e anidride carbonica e l'opposta reazione dall'altro lato.

Gli inibitori dell'anidrasi carbonica facilitano la perdita di bicarbonato con l'azione intracellulare provocando un minor rilascio di protoni attraverso la pompa e, di conseguenza, un ridotto richiamo di sodio.

Venendo meno la sintesi di acqua e anidride carbonica, anche il circolo che ne consegue si blocca: nel corso del tempo l'efficacia del farmaco si autolimita e li rende poco utili.

Diuretici di questa classe sono l'*acetazolamide*, la *dorzolamide* e la *brinzolamide* che presentano una azione a livello oculare di inibizione della secrezione di umore acqueo, rendendoli efficaci nel trattamento del glaucoma.

Diuretici dell'ansa



Sono i diuretici più potenti e sono detti “diuretici drastici” poiché determinano una grande perdita di Na⁺ e acqua, intervenendo direttamente nell’ansa ascendente di Henle in una zona con forte recupero di sodio e acqua: il target molecolare è lo scambiatore che cotrasporta Na⁺, K⁺ e 2Cl⁻.

Un farmaco molto utilizzato in situazioni emergenziali e di grave edema è il Lasix, contenente il principio attivo *furosemide*: esistono anche *bumetanide*, *torsemide* e *acido etacrinico* ma sono meno utilizzati.

Il blocco dello scambiatore del sodio porta ad una importante perdita di ioni sodio, potassio e cloro oltre a calcio e magnesio, determinando anche una alterazione dell’equilibrio di recupero ionico dal sangue.

Determinano una imponente diuresi associata ad una durata d’azione molto breve e sono molto utili anche nel trattamento della ipercalcemia.

Presentano un forte legame alle PP (cosa non comune invece tra i diuretici tiazidici) con un rischio di interferenza farmacocinetica. Sono assorbiti a livello gastroenterico e sono eliminati principalmente per secrezione tubulare: la secrezione è fondamentale nei diuretici perché portano il composto ad agire laddove è necessario (fanno eccezione gli antagonisti dell’aldosterone che agiscono direttamente a livello recettoriale).

La furosemide sembra presentare una azione mediata dalle prostaglandine e una azione vasorilasciante diretta che viene tuttavia persa in caso di utilizzo di FANS.

I casi più comuni che necessitano la somministrazione di diuretici dell’ansa sono l’edema polmonare, l’insufficienza cardiaca congestizia, l’ipertensione acuta, l’ipercalcemia e l’insufficienza renale cronica.

I diuretici dell’ansa non sono privi di effetti avversi come ipotensione e iponatremia, ipovolemia e ipokaliemia, iperuricemia e ototossicità.

Diuretici tiazidici

Agiscono nella parte distale del tubulo e nell’ultima parte dell’ansa ascendente di Henle, inibendo il trasportatore di Na⁺ e Cl⁻.

Non tutti questi diuretici hanno una struttura tiazidica: mentre *idroclorotiazide* presenta una struttura tiazidica, *clortalidone* e *indapamide* non sono tiazidi.

A differenza dei diuretici dell'ansa, i diuretici tiazidici mostrano una azione più lenta e al contempo la necessità di dosi più basse per la buona affinità per il suo target.

La biodisponibilità dei farmaci tiazidici è molto variabile, sono composti che vengono filtrati e secreti e possono aumentare l'escrezione di Cl^- , Na^+ , K^+ e bicarbonato, riducendo contemporaneamente l'escrezione del calcio.

Possono condurre a ipokaliemia, iponatremia e iperuricemia.

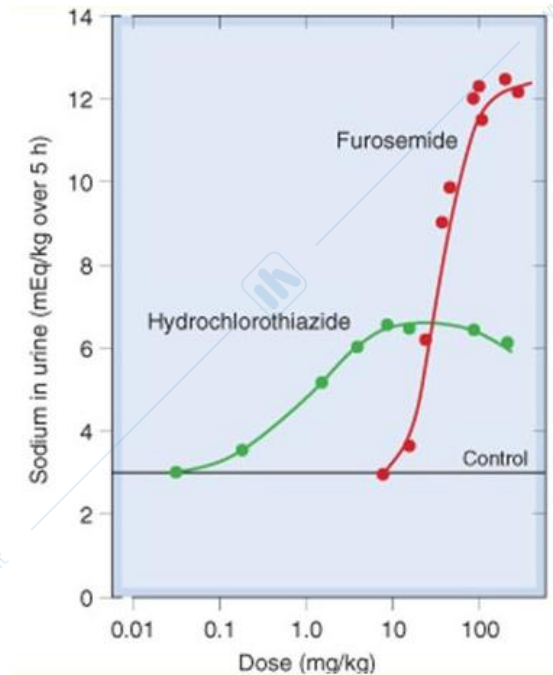
Diuretici potassio-risparmiatori

Agiscono a livello del dotto collettore e permettono di recuperare il potassio perso dai diuretici tiazidici e dell'ansa. Esistono due tipologie di risparmiatori del potassio: quelli che agiscono nel dotto collettore per il recupero di sodio e gli inibitori del recettore dell'aldosterone.

Nel primo caso, i risparmiatori di potassio agenti nel dotto collettore per il recupero del sodio, si hanno solo due farmaci noti (*amiloride* e *triamterene*) che agiscono sul canale su cui agisce l'aldosterone: aumentano l'espressione e l'apertura del canale, oltre all'aumento dell'espressione del trasportatore del sodio sulla membrana basolaterale che fa uscire sodio e recupera potassio. Sono meno potenti dei tiazidici e dei diuretici dell'ansa, sono ben assorbiti a livello gastroenterico e sono associati in associazione ad altri diuretici. Sono utilizzati nell'ipertensione, nell'edema e nell'insufficienza cardiaca congestizia e possono determinare ipotensione, iperkaliemia e acidosi metabolica.

I risparmiatori di potassio antagonisti del recettore dell'aldosterone presentano una struttura steroidea come il *canrenone* (derivato dallo *spironolattone*) e l'*eplerenone*. Sono assorbiti dal tratto gastroenterico e, mentre lo spironolattone è ampiamente metabolizzato nel circolo enteroepatico, l'eplerenone non subisce il metabolismo enteroepatico e presenta un'emivita quasi tripla rispetto al concorrente (5 ore contro 1,6). Gli antagonisti del recettore dell'aldosterone sono utilizzati in associazione a diuretici tiazidici o dell'ansa in caso di ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia e edema da cirrosi oltre al trattamento dell'iperaldosteronismo.

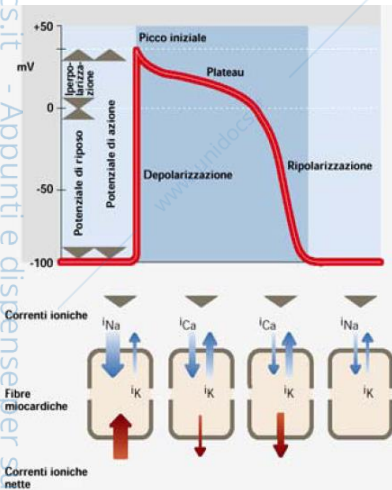
Gli effetti avversi correlati all'utilizzo di questi farmaci coinvolgono le interferenze con i recettori del progesterone e degli androgeni determinando ginecomastia, impotenza e irregolarità mestruale oltre a iperkaliemia, acidosi metabolica, sonnolenza e letargia. Si aggiungono anche effetti simil-cortisonici a livello gastrico con ulcera peptica e disturbi gastrointestinali per alterazione della sintesi delle prostaglandine.



FARMACI ANTIARITMICI

Le aritmie sono anomalie nella conduzione o nella produzione dell'impulso che regola la funzionalità cardiaca che possono portare a bradicardia o tachicardia, impulsi generati in punti diversi dal nodo senoatriale o atrioventricolare, impulsi che viaggiano lungo vie accessorie che causano depolarizzazioni devianti: le aritmie esistono quindi in numerose tipologie.

Per comprendere l'importanza del sito d'azione dei farmaci è importante comprendere le quattro fasi che regolano il potenziale d'azione delle cellule cardiache

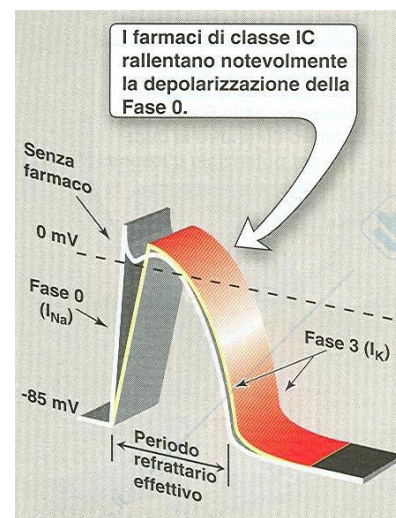
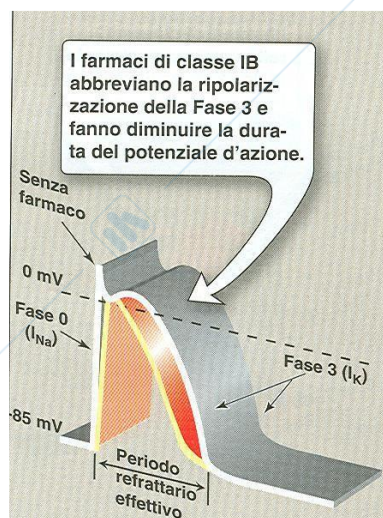
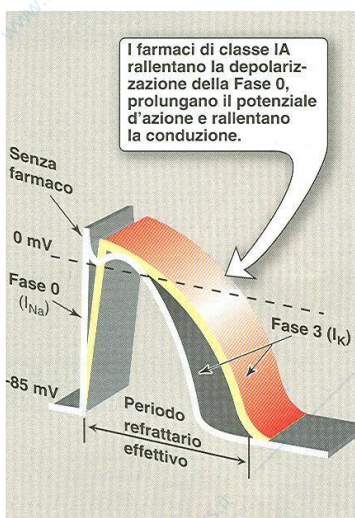


- **Fase 0 – Depolarizzazione rapida:** entra Na^+ nella cellula e si ottiene depolarizzazione rapida;
- **Fase 1 – Ripolarizzazione parziale:** si chiudono i canali per Na^+ e si aprono i canali del K^+ che è libero di uscire dalla cellula;
- **Fase 2 – Plateau:** K^+ continua ad uscire ma si associa l'ingresso di Ca^{2+} con ripolarizzazione più modesta e lenta;
- **Fase 3 – Ripolarizzazione:** si chiudono i canali di Ca^{2+} e si aprono quelli di K^+ con ripolarizzazione rapida;
- **Fase 4 – Depolarizzazione lenta:** apertura dei canali del Na^+ con lenta depolarizzazione e preparazione al successivo potenziale di azione.

I farmaci antiaritmici sono suddivisi in quattro classi: *bloccanti dei canali del sodio*, *bloccanti dei recettori β -adrenergici*, *bloccanti dei canali del potassio*, *bloccanti dei canali del calcio* oltre ad altri antiaritmici, *adenosina* e *digossina*.

Classe I: bloccanti del sodio

Questi farmaci interferiscono con il passaggio del sodio all'interno della cellula e sono suddivisi in tre distinte classi: IA se hanno una velocità d'azione intermedia, IB se sono rapidi, IC se sono lenti.



A prescindere dalla velocità intervengono tutti sul canale attivato con una azione uso-dipendente e più il canale è sollecitato, più si acuisce l'azione di blocco del farmaco: non tutti i farmaci di questa classe agiscono allo stesso modo.

I farmaci della classe IA rallentano debolmente la depolarizzazione determinando un allungamento del potenziale d'azione generale (*disopiramide, procainamide, chinidina*), i farmaci di classe IB riducono il periodo refrattario (*lidocaina, tocainide, mexiletina*). I farmaci di classe IC determinano un maggior rallentamento della fase 0 senza altre ripercussioni importanti sul resto del potenziale d'azione (*flecainide, propafenone*).

Sono tutti utilizzati in aritmie dove si ha un aumento della frequenza cardiaca.

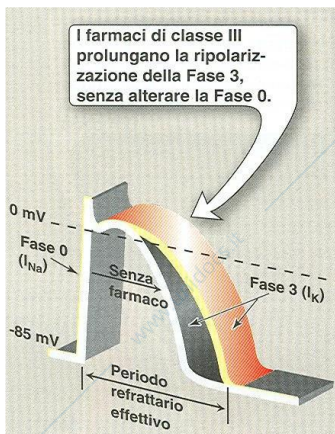
Classe II: bloccanti dei recettori β -adrenergici

Sono farmaci appartenenti alla categoria dei β -bloccanti, utili per il trattamento dell'ipertensione e di altre patologie.

Oltre all'*esmololo* (importante per la brevissima emivita), si ricordano *propranololo, pindololo* e *metoprololo* che sono noti per presentare attività anestetica locale, forse dovuta alla loro interazione con i canali del sodio.

Riducono la depolarizzazione di fase 4 e la frequenza cardiaca e sono utilizzati in quei tipi di aritmie da iperattività del simpatico.

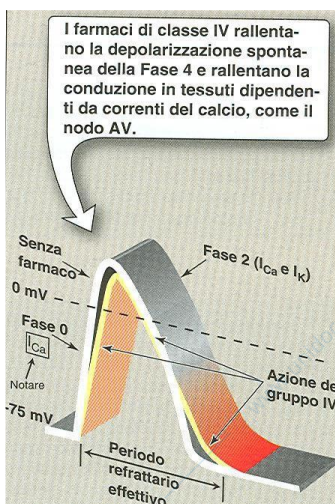
Classe III: bloccanti dei canali del potassio



In questa classe si trovano *amiodarone, bretilio* e *sotalolo*. Agiscono bloccando i canali del potassio e la ripolarizzazione, senza alterare la fase 0. Portano ad una alterazione del tracciato elettrocardiografico per allungamento del tratto QT ed essere fonte della *torsades de point*.

L'amiodarone contiene iodio e può alterare la corretta funzionalità tiroidea: da esso è stato derivato un farmaco non contenente iodio che previene questa anomalia.

Classe IV: bloccanti dei canali del calcio



Sono composti che bloccano i canali del calcio di tipo L: mentre a livello antiipertensivo fanno giocoforza composti come le diidropiridine, a livello cardiovascolare rivestono un importante ruolo *diltiazem* e *verapamile*.

Questi farmaci rallentano la conduzione atrio-ventricolare e sono utilizzati in caso di aritmie atriali con effetto sia sulla formazione che sulla conduzione dell'impulso dall'atrio.

Altri farmaci

La *digossina* è un composto derivato dalla *Digitalis purpurea* che presenta un'azione antiaritmica per l'attività di aumento del tono vagale tramite un meccanismo non del tutto noto: riduce la conduzione atrio-ventricolare con effetto positivo su alcune forme di aritmia oltre a presentare azione inotropica positiva, utile a potenziare l'attività cardiaca.

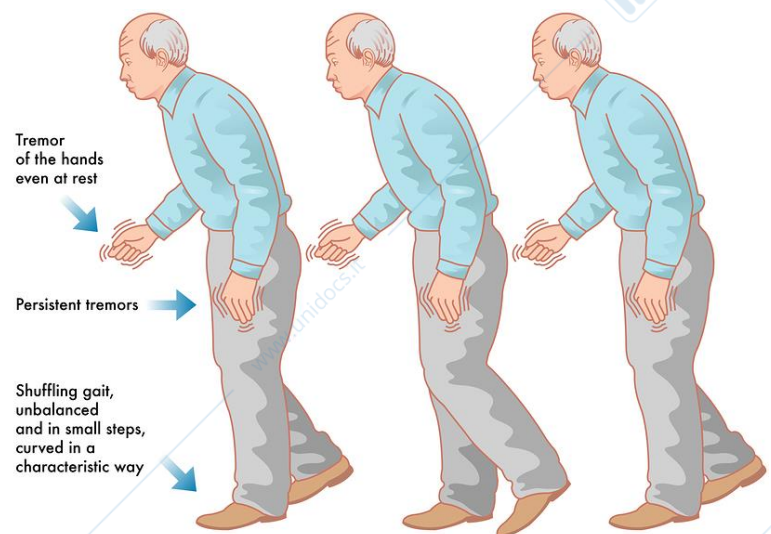
L'azione di potenziamento avviene per il blocco dello scambiatore sodio-potassio a livello della cellula muscolare cardiaca: si ottiene il blocco del trasportatore sodio-calcio con aumento del calcio intracellulare e miglioramento della funzionalità cellulare. A livello del SNC si può manifestare confusione, visione offuscata e alterata percezione dei colori.

L'*adenosina* presenta una azione molto veloce ed è utilizzata principalmente nel controllo rapido di aritmie sopraventricolari. Presenta una azione inotropica negativa con riduzione della velocità di conduzione e l'automaticità atrio-ventricolare oltre al prolungamento del periodo refrattario del potenziale d'azione.

L'adenosina è largamente utilizzata nell'emergenza cardiaca per gestire in tempi brevi alcune aritmie.

FARMACI ANTIPARKINSON

Il Parkinson coinvolge un processo neurodegenerativo e si sviluppa principalmente in soggetti anziani. È una malattia che presenta alterazioni della muscolatura scheletrica con tremori, rigidità muscolare, alterazione dell'equilibrio posturale, movimenti lenti, bradicinesia oltre a pesanti alterazioni del Sistema Nervoso Autonomo e decadimento delle funzioni cognitive. Si manifestano anche problemi legati alla minzione e alla defecazione per problematiche correlate al SNA.



Il processo di degradazione coinvolge in primo luogo il sistema dopaminergico, principalmente a livello nigro-striatale: risulta maggiore l'impatto del sistema colinergico con funzioni opposte rispetto alle fibre dopaminergiche.

Il processo di degenerazione ricorda molto quello della malattia di Alzheimer con deposizione di proteine che innescano il processo neurodegenerativo. Nell'Alzheimer è coinvolta la proteina β -amiloide, nel Parkinson invece la α -sinucleina che, ripiegandosi in modo non corretto, genera i cosiddetti *corpi di Lowry*.

Il processo neurodegenerativo nella malattia di Alzheimer conduce in primo luogo a deficit cognitivi, solo nel lungo periodo anche a problematiche motorie, nella malattia di Parkinson si manifesta invece l'esatto opposto.

La dopamina coinvolta nelle vie dopaminergiche si forma dalla stessa via metabolica che produce adrenalina e noradrenalina ed è utilizzata come precursore per la noradrenalina nella via surrenale.

I farmaci utilizzati nella terapia antiParkinson tendono a recuperare il tono dopaminergico o a simulare l'azione della dopamina, agendo in vari modi.

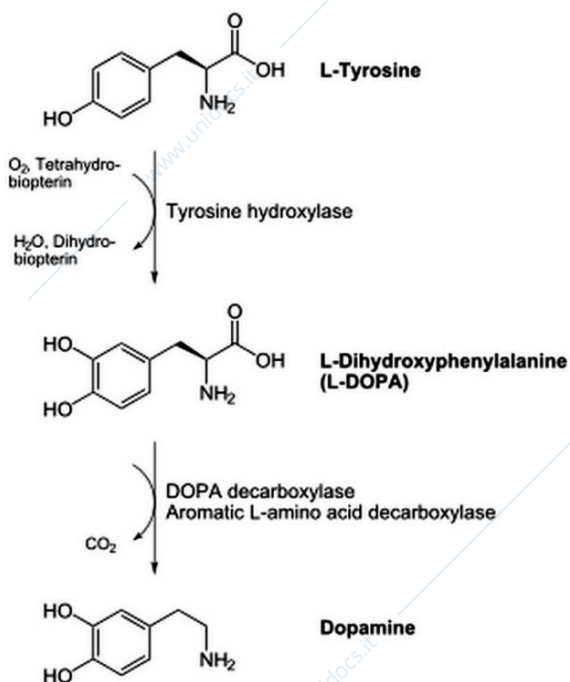
Il farmaco più utilizzato è la levodopa, un precursore della dopamina che riesce a raggiungere il SNC tramite il sistema di trasporto degli aromatici: nel SNC è captata e metabolizzata dalla DOPA-decarbossilasi e convertita in dopamina. Tuttavia, la L-DOPA è metabolizzata anche a livello periferico dalle decarbossilasi presenti al di fuori del SNC: si somministrano quindi inibitori della DOPA-decarbossilasi per evitare che si riduca la quantità di farmaco trasportata al di là della BEE.

I farmaci antiParkinson sono suddivisi in diverse classi tra cui:

- *Precursori della dopamina*: L-dopa;
- *Agonisti dopaminergici*: fanno le funzioni della dopamina legandosi agli specifici recettori;
- *Inibitori del metabolismo della dopamina*: inibitori delle COMT e delle MAO;
- *Antagonisti muscarinici*: non sono farmaci di prima scelta ma possono essere utili per contrastare l'esasperazione degli effetti colinergici.

Occorre precisare che si possono solamente alleviare i sintomi ma non è ancora possibile eradicare la causa del Parkinson.

Precursori della dopamina



Il farmaco più utilizzato nel trattamento del Parkinson è la L-dopa: mancando una adeguata quantità di dopamina, si rimpiazza con il suo precursore. Non è possibile somministrare direttamente dopamina poiché verrebbe rapidamente degradata senza passare in quantità sufficiente la BEE.

Composti come la *carbidopa* e la *benserazide* sono utilizzati in associazione a inibitori delle decarbossilasi per impedire che venga degradata a livello periferico e possa essere condotta nel SNC dal trasportatore degli aminoacidi aromatici.

Presenta un buon profilo di assorbimento sebbene risulti parzialmente metabolizzato già a livello della mucosa intestinale: l'assorbimento migliora se associato ad un pasto scarsamente proteico. Il picco plasmatico avviene dopo 0,5-

2 h con un'emivita di circa 1-3 h (esistono anche formulazioni a lento rilascio): l'eliminazione avviene a livello renale.

La somministrazione di levodopa non è esente da effetti collaterali che vanno dai disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) all'ipotensione ortostatica a deficit neurologici come incubi notturni, deliri, allucinazioni.

L'utilizzo prolungato di levodopa conduce anche alla riduzione dell'effetto farmacologico che può sfociare in *fenomeni di wearing-off* (fluttuazioni motorie nel soggetto verso il termine dell'effetto della dose) e *fenomeni di on/off* (perdita repentina delle funzionalità motorie con improvvisa capacità di muoversi o alzarsi). Con il tempo si possono manifestare discinesie di capo, tronco e arti che peggiorano con il progredire della patologia.

Agonisti dopaminergici

Esistono essenzialmente due tipologie di farmaci: *ergolinici* e *non ergolinici*.

I farmaci a struttura ergolinica come *bromocriptina*, *pergolide* e *cabergolina* sono poco utilizzati perché sono stati sviluppati farmaci con meno effetti avversi: in particolar modo la pergolide non è più utilizzata per la possibilità di sviluppo di fibrosi delle valvole cardiache.

Gli agonisti non ergolinici come il *pramipexolo*, *ropinirolo* e *rotigotina* sono farmaci innovativi per il trattamento del Parkinson. Pramipexolo e rapinirolo hanno un'emivita molto breve ma sono disponibili formulazioni transdermiche a lento rilascio.

Rispetto alla levodopa, questi composti agiscono selettivamente sui recettori D1, D2 e D3 apportando minor probabilità di effetti collaterali. Non necessitano della somministrazione di inibitori della dopa decarbossilasi o di particolari diete aproteiche e non producono metaboliti tossici come la levodopa.

Sono tuttavia farmaci molto costosi e con un'efficacia non identica alla levodopa: sono quindi utilizzati in caso di sintomatologia modesta o nelle fasi terminali della terapia, in associazione con levodopa per potenziarne l'effetto quando questa comincia a perdere attività.

Inibitori delle MAO-B e delle COMT

Le MAO-B sono un'isoforma presente a livello delle cellule gliali nel SNC e a livello dei neuroni serotoninergici. Producono un effetto positivo nel Parkinson riducendo il metabolismo della dopamina a livello periferico e che può essere captata a livello degli stessi neuroni serotoninergici che poi la convertono in dopamina e la metabolizzano.

Tra gli inibitori delle MAO-B si ricordano la *selegilina* e la *rasagilina*, che conducono una azione reversibile: la selegilina presenta numerosi effetti collaterali dovuti alla sua conversione da CYP450 in derivati simil-amfetaminici che portano a euforia, eccitazione, insonnia.

Sono utilizzati in caso di parkinsonismo lieve-moderato e, rispetto ad analoghi anti-MAO utilizzati come antidepressivi, non manifestano *cheese reaction*: una particolare reazione avversa dovuta al contemporaneo consumo di formaggi molto fermentati e l'assunzione di anti-MAO (i formaggi contengono tiramina che non viene più metabolizzata da MAO-A ed esercita un forte effetto simpaticomimetico).

Gli inibitori delle COMT permettono di limitare gli effetti di wearing off e ridurre la dose di levodopa del 20-30%: si ricordano l'*entacapone* e *tolcapone*.

Entacapone è un inibitore periferico delle COMT mentre tolcapone agisce anche sul cervello dove sussiste una azione della COMT sulla dopamina. Intervengono anche a livello periferico sul metabolismo della levodopa, permettendone un maggior ingresso a livello del SNC.

Antagonisti muscarinici

Inizialmente l'atropina era utilizzata per alleviare alcuni sintomi del Parkinson mediati dall'acetilcolina, tra cui la scialorrea.

Sono stati poi derivati composti come la *benzatropina mesilato*, *triefenidile cloridrato*, *biperidene* e *l'orfenadrina* che presentano una azione antimuscarinica sul SNC ma sono scarsamente utilizzati nel Parkinson.

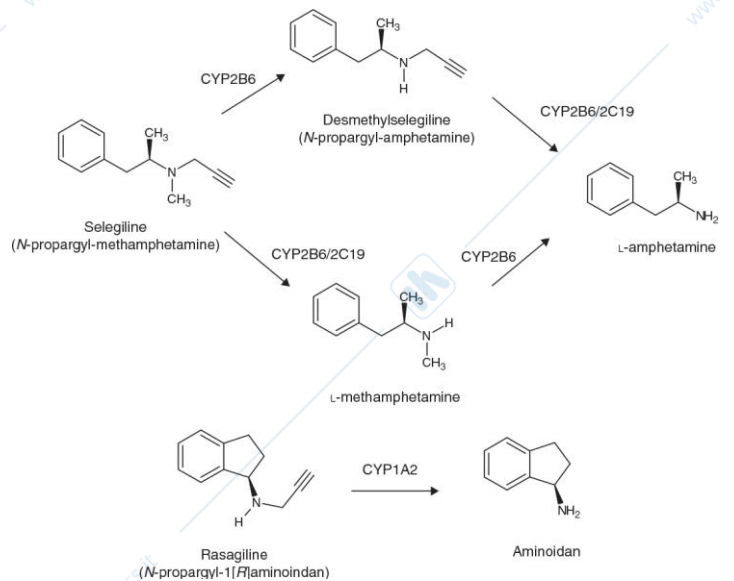
Un ulteriore composto utilizzato per ridurre le discinesie indotte da levodopa è l'*amantadina*, utilizzata inizialmente come antivirale per l'influenza, ha mostrato effetti di aumento del rilascio di dopamina per antagonismo del recettore NMDA del glutammato: il glutammato è un mediatore eccitatorio del SNC e responsabile anche dei fenomeni neurodegenerativi per eccito-tossicità del neurone.

Sono utilizzati inoltre altri farmaci come gli *antipsicotici atipici* a causa degli incubi, allucinazioni e deliri causati come effetto collaterale dell'uso di levodopa, oppure antidopaminergici come il *domperidone* per contrastare gli effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale sempre per assunzione di levodopa.

FARMACI ANESTETICI LOCALI

Sono farmaci utilizzati per la loro azione sui neuroni e per l'azione a livello del midollo.

Possono essere somministrati al di sotto della dura madre e produrre un blocco completa della trasmissione nervosa in alcuni distretti dell'organismo oppure essere somministrati per generare una azione di blocco minima e localizzata selettivamente in un particolare tessuto, come l'anestesia a livello odontoiatrico: rispetto all'analgesia si ha una azione più ampia e su più tipi neuronali.

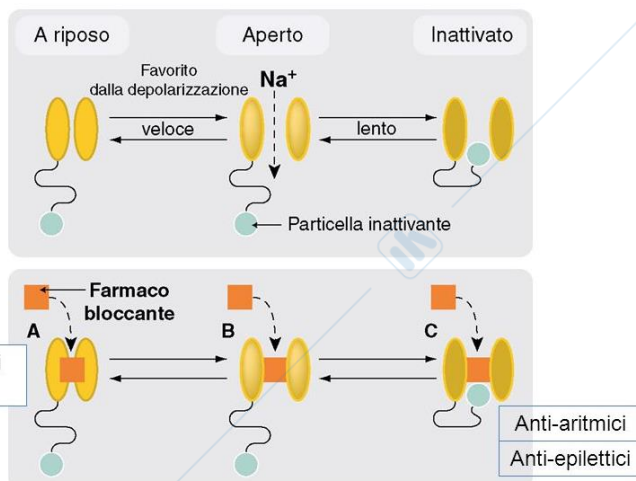


Come gli analgesici riducono la sensibilità dolorifica ma in più agiscono anche sulle fibre pre- e postgangliari e sulle altre fibre mielinizzate come le fibre A: non agiscono tuttavia sulla conduzione del nervo motore perché altamente mielinizzato.

Gli anestetici, sebbene esistano in due categorie, agiscono con un unico meccanismo: entrano nella cellula nervosa e si legano alla parte interna del canale del sodio dell'assolemma in fase di apertura e bloccano il passaggio del sodio dal canale. Non possono tuttavia agire in caso di canale chiuso e la loro efficacia è uso-dipendente: più il canale è attivato e più viene esercitato l'effetto.

Gli anestetici locali esistono come *esteri* e come *ammidi* ma sono tutte ammine terziarie debolmente basiche, parzialmente lipofile per la presenza dell'anello benzenico e parzialmente idrofile per i sostituenti idrofili cui è legata.

Il primo anestetico è stato la cocaina, usata principalmente per i suoi effetti psicotropi e psicostimolanti. Presenta un'azione simpaticomimetica che genera vasocostrizione, effetto raggiungibile dagli altri anestetici solo per uso combinato con adrenalina.



Gli anestetici possono agire direttamente sui canali della muscolatura liscia provocando rilasciamento e ridurre l'attività del simpatico generando vasodilatazione: la vasodilatazione è un fenomeno da evitare perché può provocare effetti avversi in caso di assorbimento. Qui entra in gioco l'adrenalina che blocca non solo l'assorbimento del farmaco, ma permette di aumentarne l'effetto facendolo permanere più a lungo nel sito di somministrazione.

La cocaina è stata inizialmente utilizzata come anestetico in ambito oftalmologico e odontoiatrico e ne sono stati poi realizzati derivati come la *procaina*, *tetracaina* e *benzocaina*.

Gli esteri sono metabolizzati dalla *butilcolina esterasi* a livello plasmatico ed epatico, differiscono dalle ammidi non tanto dal punto di vista del meccanismo d'azione quanto al profilo farmacocinetico.

Gli esteri si differenziano tra loro per la potenza: la procaina ha potenza 1, la cocaina ha potenza 2 ed un'azione più lunga mentre la tetracaina ha una potenza di 16 e un'azione estremamente più lunga.

La benzocaina è un farmaco caratterizzato da scarsa solubilità ed è utilizzata principalmente per uso topico nelle ulcere cutanee e come ritardante in alcuni profilattici.

Uno dei composti più noti della classe delle ammidi è la lidocaina, utilizzata anche come antiaritmico, si ricordano comunque anche *mepivacaina*, *bupivacaina*, *levobupivacaina*, *etilidocaina*, *prilocaina* e *ropivacaina*.

Generalmente, gli anestetici più potenti sono anche quelli che presentano una maggiore durata d'azione. Bupivacaina e ropivacaina hanno una durata d'azione molto lunga ma l'insorgenza di effetto è tardiva, vengono quindi somministrati in associazione ad un farmaco che permetta un effetto rapido.

Gli esteri presentano un metabolismo più rapido per opera della butirilcolina esterasi mentre le ammidi sono metabolizzate più lentamente a livello epatico.

Generalmente alle ammidi è associata una più elevata tossicità sistemica per il lento metabolismo,

mentre sono più frequenti reazioni allergiche correlate all'utilizzo di esteri rispetto alle ammidi. Gli esteri sono poco stabili in soluzione e presentano un effetto d'azione più lento, sebbene all'interno delle stesse categorie esistano farmaci più o meno veloci rispetto agli altri.

	<i>Esteri</i>	<i>Ammidi</i>
<i>Metabolismo</i>	Rapido	Lento
<i>Tossicità sistemica</i>	Meno probabile	Più probabile
<i>Reazione allergica</i>	Più probabile	Meno probabile
<i>Stabilità in soluzione</i>	Scarsa	Meno stabile
<i>Inizio effetto</i>	Generalmente lento	Più rapido
<i>pKa</i>	> pH fisiologico	Simile al pH fisiologico

Il meccanismo d'azione è il medesimo e riguarda il blocco del canale del sodio, operabile solo nel caso sia in posizione aperta: è importante la lipofilità del farmaco per permettergli di superare la doppia membrana fosfolipidica e agire sul canale. Per legarsi poi al canale è necessaria la presenza della conformazione carica, determinata dal pH del distretto: gli esteri hanno una pKa più alta del pH fisiologico, le ammidi hanno invece una pKa molto simile.

La velocità con cui si raggiunge l'azione anestetica dipende principalmente dal tipo di somministrazione: il blocco subaracnoideo, al di sotto della dura madre dove si trova il liquido cefalorachidiano, avviene prima rispetto al blocco peridurale, effettuato al di sopra della dura madre.

Durante la gravidanza si hanno modificazioni anatomiche di riduzione dello spazio sub-aracnoideo dopo il primo trimestre: dopo il primo trimestre si ha un aumento del livello del blocco dell'attività dei neuroni per la riduzione dello spazio a causa della maggiore pressione addominale. Nel primo trimestre si ha invece un aumento della sensibilità all'azione anestetica per l'aumentata concentrazione dell'ormone progesterone.














Sono farmaci potenzialmente molto tossici se assorbiti a livello sistemico ed è fondamentale accertarsi che durante la somministrazione non si entri accidentalmente in arteria o vena per evitare effetti indesiderati anche gravi. Concentrazioni ematiche crescenti di anestetico possono portare a cefalea, intorpidimento di bocca e lingua, ronzii e disturbi visivi, spasmi muscolari, sonnolenza, convulsioni, coma, arresto respiratorio e depressione cardiovascolare. Per evitare questi problemi è necessario utilizzare la minima dose efficace, inoculare il farmaco nel punto più vicino possibile al nervo da bloccare. L'iniezione deve essere lenta e non deve rilasciare in vena o in arteria, occorre monitorare il paziente e avere un continuo contatto verbale durante e dopo il blocco.

FARMACI ANESTETICI GENERALI

Gli anestetici generali sono farmaci molto diversi tra loro e non suddivisibili rispetto alla struttura chimica. L'anestesia generale è una condizione clinica determinata dalla completa perdita della percezione sensoriale e una condizione detta *triade dell'anestesia generale*: perdita di coscienza, analgesia, rilasciamento della muscolatura scheletrica.

Il primo anestetico ad essere stato utilizzato è l'etere dietilico, sostituito dal cloroformio e poi dal ciclopropano: sono stati poi introdotti tiopentale e curaro nella prima metà del 1900.

Esistono quattro diversi stadi nell'anestesia:

STAGE	PUPIL		RESP	PULSE	B.P.
	USUAL SIZE	REACTION TO LIGHT			
1 ST INDUCTION				IRREGULAR	NORMAL
2 ND EXCITEMENT	 OR 			IRREGULAR AND FAST	HIGH
3 RD OPERATIVE				STEADY SLOW	NORMAL
4 TH DANGER				WEAK AND THREADY	LOW

- *Stadio 1*: euforia, amnesia, analgesia;
- *Stadio 2*: eccitazione, delirio, atteggiamento combattivo;
- *Stadio 3*: perdita di coscienza, respiro regolare, riduzione del riflesso corneale;
- *Stadio 4*: arresto respiratorio, depressione e arresto cardiaco, perdita del riflesso corneale.

Dal punto di vista chirurgico si ambisce a far permanere il paziente nello stadio 3: al termine dell'intervento, l'effetto dell'anestetico regredisce e il paziente, piano piano, va incontro al risveglio.

È importante che gli anestetici generali siano somministrati e monitorati da personale appropriatamente formato per l'elevata probabilità di insorgenza di effetti avversi.

Nell'ambito anestesilogico, si mira sempre più all'utilizzo di una *anestesia bilanciata* dove il simultaneo e calibrato utilizzo di diversi farmaci permette di ottenere un approccio migliore. Si utilizzano un *barbiturico ad azione ultrabreve* per l'induzione (tiopentale), un *analgesico oppiaceo* (meperidina o fentanil), un *miorilassante* (tubocurarina) e il *protossido di azoto* (vero e proprio anestetico).

Anestetici gassosi

Vecchi anestetici inalatori come l'etere dietilico e il ciclopropano sono stati rimpiazzati da nuovi composti alogenati: il primo composto di nuova generazione è l'alotano, sostituito poi da metossifluorano, enflurano e isoflurano. Un ulteriore composto da inalazione è il protossido d'azoto, da non confondere con il monossido di azoto, mediatore endogeno per la vasodilatazione.

La potenza degli anestetici gassosi non è valutata per concentrazione efficace ma secondo l'indice MAC (Minimum Alveolar Concentration), la concentrazione minima alveolare che permette la perdita della risposta all'incisione chirurgica nel 50% della popolazione. Si esprime come una percentuale inversamente proporzionale alla potenza: maggiore il MAC e minore è la potenza.

Per valutare opportunamente la farmacocinetica degli anestetici inalatori occorre tener conto di alcuni fattori come la concentrazione dell'anestetico nell'aria, la maggior ventilazione, il flusso ematico polmonare e la solubilità del farmaco nel plasma per permettere un equilibrio tra la pressione parziale a livello alveolare e del sangue e, conseguentemente, tra sangue e tessuti: la solubilità influisce anche sulla velocità di effetto. Occorre inoltre tenere conto del rilascio del farmaco dal sangue ai tessuti corporei e la possibilità di deposito a livello del SNC e dei tessuti adiposi. Se un farmaco si scioglie facilmente nel sangue tende ad allontanarsi facilmente dall'alveolo e si raggiunge difficilmente una pressione parziale sufficiente a raggiungere l'SNC, viceversa con farmaci poco solubili: per questo motivo il protossido di azoto esercita l'effetto anestetico prima dell'alotano e con altrettanta rapidità ne permette il recupero.

Il *protossido di azoto* presenta una bassa potenza (MAC 105%) e deve essere somministrato insieme ad altri anestetici. È un debole anestetico ma un forte analgesico, presenta una bassa solubilità ematica che permette una rapida insorgenza di effetto. Ha scarsi effetti sul cuore e sulla pressione arteriosa oltre che sulla respirazione: è un farmaco sicuro per questi scarsi effetti avversi.

L'*alotano* è stato il primo anestetico alogenato di sintesi, sebbene ormai superato da farmaci più innovativi e sicuri, vista la sua epatotossicità. Ha un'alta potenza (0,75% MAC) e presenta forme di deposito a livello adiposo e del SNC, portando anche a fenomeni di lento rilascio. Può dare origine ad aritmie e sensibilizzazione verso le catecolammine endogene.

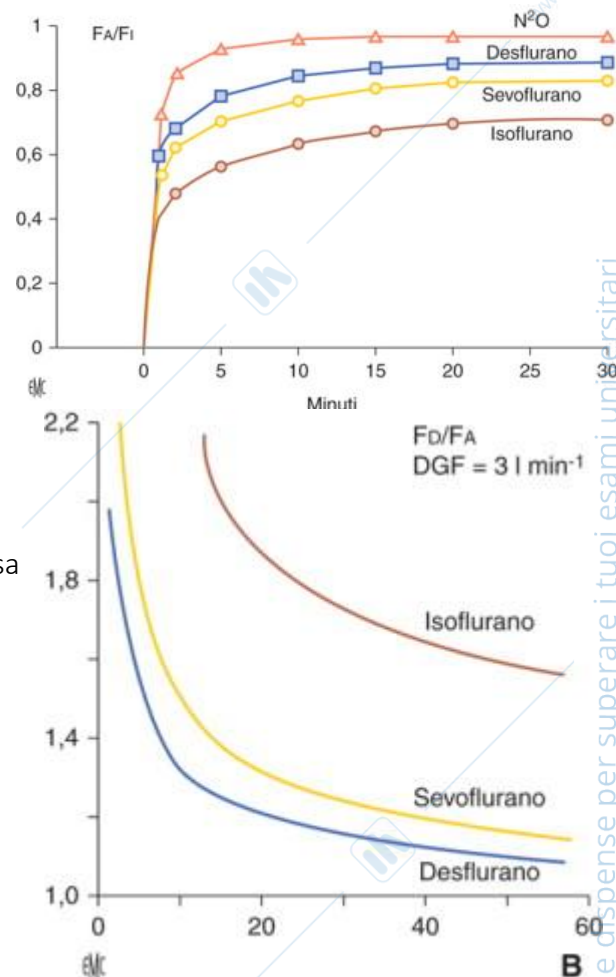
Ad oggi sono utilizzati principalmente *isoflurano*, *sevoflurano* (meno irritante e perciò utilizzato nei bambini) e *desflurano* (maggiore velocità di induzione).

Anestetici endovenosi

Per quanto riguarda gli anestetici endovenosi, oltre al tiopentale, un barbiturico, si hanno farmaci come l'etomidato, la ketamina e il propofol: tiopentale e propofol sono utilizzati principalmente per l'induzione dell'anestesia.

Generalmente i farmaci endovenosi presentano un inizio di effetto molto rapido e vengono tollerati molto meglio rispetto all'anestetico inalatorio che può condurre a irritazioni, sapori sgradevoli e può essere respinto dal paziente.

Il meccanismo d'azione dei farmaci più recenti non è completamente noto e si suppone che possano esistere più meccanismi d'azione: inizialmente si pensava che questi composti alterassero



la fluidità di membrana dato che esiste una correlazione tra l'efficacia del farmaco e la sua lipofilità. Studi successivi hanno smentito questa ipotesi poiché è stato verificato che i relativi enantiomeri non presentavano lo stesso effetto farmacologico e si iniziò a presupporre l'esistenza di un meccanismo specifico.

Ad oggi si conoscono sei meccanismi per l'azione degli anestetici generali:

- *Recettore GABA*: GABA-A è un inibitore del SNC;
- *Recettore della glicina*;
- *Recettore nicotino*: l'agonismo determina inibizione del SNC;
- *Recettore NMDA del glutammato*: alcune sostanze agiscono come antagoniste del glutammato, eccitatore del SNC;
- *Apertura di canali K^+* : iperpolarizzazione dei neuroni con azione anestetica;
- *Recettore 5-HT₃*

A livello neuronale si realizza quindi iperpolarizzazione di neuroni o inibizione della trasmissione sinaptica con effetto pre- e post-sinaptico.

Da un punto di vista anatomico l'azione anestetica si svolge sul talamo, centro di arrivo e smistamento degli stimoli sensoriali, e sull'ippocampo, distretto coinvolto negli effetti amnesizzanti del farmaco.

Dal punto di vista degli effetti fisiologici, gli anestetici agiscono su numerosi distretti:

- *Effetti respiratori*: riduzione della funzione respiratoria, perdita del riflesso laringeo, perdita del riflesso della tosse e del tono esofageo inferiore;
- *Ipotermia*: riduzione della temperatura corporea sotto i 36 °C per riduzione del metabolismo, ridotta funzionalità dei centri termoregolatori e vasodilatazione;
- *Effetti cardiovascolari*: vasodilatazione diretta e ipotensione, riduzione dell'attività del miocardio e dei riflessi barocettoriali, riduzione del tono simpatico per azione centrale;
- *Effetti post-operatori*: dopo il termine dell'effetto dell'anestesia si possono manifestare nausea e vomito (permane azione sul CTZ), ipertensione e tachicardia, alterazioni dell'umore, depressione, irrequietezza, pianto, lamento, forti brividi (simili a quelli presenti nelle setticemie)

Presentano strutture chimiche più diversificate rispetto agli anestetici gassosi e sono utilizzati con più facilità nel paziente adulto per indurre lo stato di anestesia, mantenuto in seguito dai farmaci gassosi: permettono infatti la comparsa dell'effetto dopo pochi minuti.

Gli anestetici più utilizzati sono il *tiopentale* e il *propofol*, il primo è un barbiturico a inizio rapido e breve emivita mentre il secondo è utilizzato anche nel coma farmacologico per mantenere la sedazione per molto tempo.

Anche la *ketamina* e l'*etomidato* presentano un effetto rapido ma presentano alcune peculiarità: etomidato presenta effetti eccitatori sia nell'induzione che nel recupero oltre a possibile depressione surrenalica, ketamina invece presenta anestesia allucinativa. Le allucinazioni e la

dissociazione indotte da ketamina sono dovute all'azione antagonista del farmaco sui recettori NMDA per glutammato: il soggetto sembra sveglio ma ha perso tutte le funzioni sensoriali e non è più cosciente.

Benzodiazepine

In alternativa agli anestetici endovenosi, è possibile utilizzare varie benzodiazepine, dal *midazolam* a rapido effetto e breve durata d'azione, al *diazepam*, con durata d'azione decisamente più lunga, passando dal *lorazepam*, caratterizzato da una durata d'azione intermedia.

Sono composti degni di interesse poiché forniscono la sedazione iniziale e un effetto amnestico: tramite il recettore delle benzodiazepine è possibile produrre un'amnesia anterograda, cioè relativa a quello che avviene durante l'uso del farmaco.

FARMACI SEDATIVO-IPNOTICI

Questa categoria di farmaci contiene le *benzodiazepine* e i *barbiturici*.

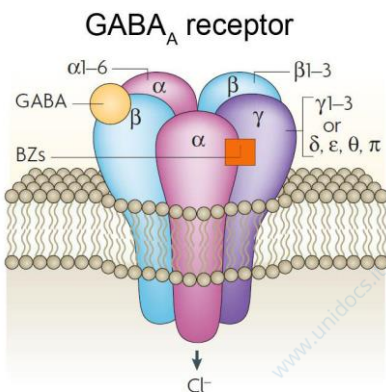
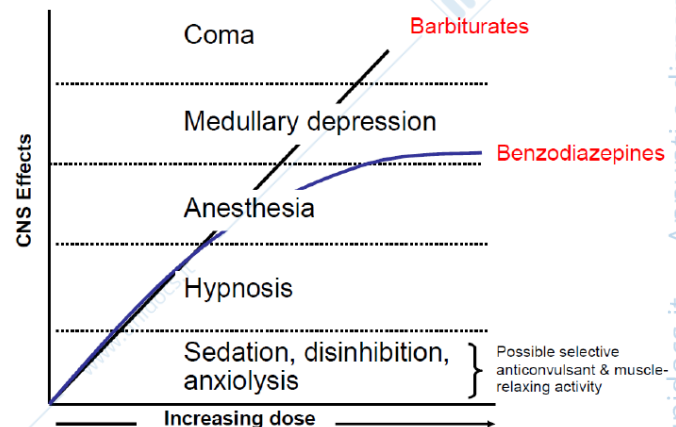
I primi composti ad azione sedativo-ipnotica sono stati alcuni sali di bromuro, ben presto sostituiti da *barbital* e *fenobarbital*. Dai primi anni '60 sono state introdotte le benzodiazepine, in particolar modo il *clordiazepossido*.

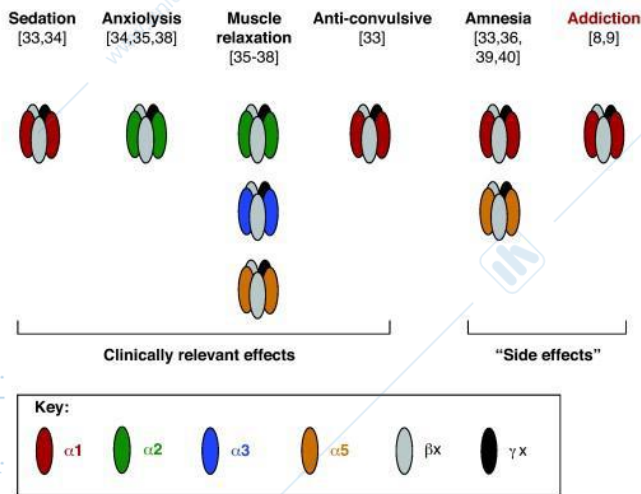
Possono dare *sedazione cosciente* con una blanda azione depressiva e psicorilassante senza compromettere l'attenzione e le capacità lavorative, ovviamente tenendo conto del dosaggio. Le benzodiazepine possono anche dare ansiolisi in forma più marcata rispetto ai barbiturici.

Dosaggi più alti di questi farmaci possono condurre ad una serie crescenti di effetti, dalla sedazione alla depressione cardiaca e respiratoria, passando dal sonno non cosciente, all'anestesia chirurgica e al coma.

Sono farmaci da utilizzare con estrema cautela e che spesso sono utilizzati da soggetti che tentano di suicidarsi: da questo punto di vista, l'utilizzo di benzodiazepine risulta molto più sicuro. A dosaggi crescenti di barbiturici è possibile indurre lo stato di anestesia e poi coma mentre le benzodiazepine non mostrano una correlazione diretta tra dose assunta ed effetti sul SNC, raggiungendo anestesia e coma con dosaggi molto alti.

Barbiturici e benzodiazepine agiscono sulle sinapsi gabaergiche, in particolar modo sul recettore GABA-A, recettore canale con conformazione pentamerica con due subunità α , due β e una γ (o un'altra struttura simile). Il sito di legame per i farmaci sedativo-ipnotici si trova all'interfaccia tra la subunità α e γ : esistono recettori GABA-A presenti in altre isoforme e

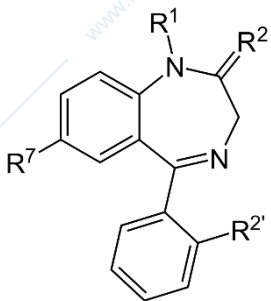




diversamente distribuiti nel SNC e responsabili di effetti mediati dalle benzodiazepine che passano dall'azione ansiolitica, miorilassante e amnesia.

Le benzodiazepine legano il recettore GABA-A, non nel sito di legame ma in un sito allosterico che facilita il legame del GABA: a dosaggi terapeutici, quindi, un aumento della frequenza di apertura del canale. A dosaggi superiori, le benzodiazepine interagiscono anche con altre e producendo altri effetti, come il blocco della ricaptazione dell'adenosina che ha un effetto eccitatorio sul SNC.

Benzodiazepine



Sono tutte molecole derivate dall'*1,4-benzodiazepina* e sono tutte costituite da un anello benzenico fuso con uno diazepinico cui è collegato un gruppo arilico. Le differenze tra le varie benzodiazepine sono dovute alla loro potenza e all'attività intrinseca: mentre alcune agiscono come agonisti totali, altre agiscono come agonisti parziali. Il flumazenil, ad esempio, presenta una attività intrinseca molto bassa ed è utilizzato come antidoto in caso di intossicazione da benzodiazepine: agisce come antagonista ma è un agonista parziale.

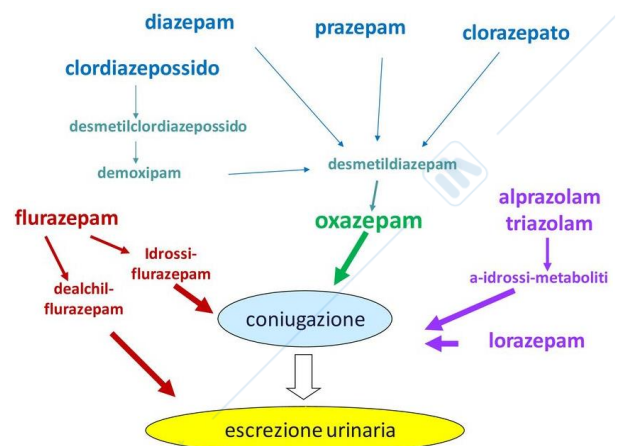
Le benzodiazepine sono differenziate anche secondo l'emivita:

- *Benzodiazepine a lunga durata d'azione:* emivita maggiore di 24 h;
- *Benzodiazepine a media durata d'azione:* emivita tra 8 e 24 h;
- *Benzodiazepine a breve durata d'azione:* emivita inferiore alle 8 h.

Possono essere somministrate facilmente per os grazie al buon assorbimento, presentando un picco d'azione entro 1 h. Possono anche essere somministrate per via intramuscolare (effetto lento) o per via endovenosa o rettale con effetto immediato.

Subiscono metabolismo di primo passaggio (dealchilazione e idrossilazione) che può portare con facilità alla produzione di metaboliti attivi, in alcuni casi con durata d'azione più lunga di quella del farmaco originario. Subiscono poi metabolismo di fase II per glucuroconiugazione ad opera di CYP450: vengono poi escrete per via urinaria.

Si legano molto bene alle PP e si distribuiscono bene anche nel SNC per passaggio della BEE.



Molte benzodiazepine vengono convertite in desmetildiazepam, composto attivo con un'emivita di 60 h: lo stesso è poi convertito in oxazepam, sempre un metabolita attivo.

A livello farmacologico le benzodiazepine agiscono su diversi settori:

- *SNC*: ansiolisi, ipnosi, amnesia anterograda, attività anticonvulsivante, rilassamento muscolare;
- *Apparato cardiovascolare*: ipotensione, tachicardia riflessa per primario vasorilasciamento e ipotensione;
- *Apparato respiratorio*: depressione respiratoria anche a bassi dosaggi in pazienti con patologie polmonari, apnee del sonno accentuate in pazienti già sofferenti;
- *Apparato gastroenterico*: riduzione della secrezione gastrica notturna.

<i>Ipnotici</i>	<i>Ansiolitici</i>	<i>Anticonvulsivanti</i>
Brotizolam	Alprazolam	Diazepam
Triazolam	Bromazepam	Lorazepam
Nitrazepam	Clordiazepossido	Clonazepam
Temazepam	Clonazepam	Nitrazepam
Lormetazepam	Diazepam	Clorazepato
Oxazepam	Lorazepam	Clobazam
Lorazepam	Oxazepam	
Quazepam	prazepam	

La scelta della benzodiazepina più appropriata coinvolge la primaria valutazione del tipo di intervento da effettuare. Per favorire l'*induzione del sonno* si utilizzano benzodiazepine a breve durata: è preferito l'utilizzo di benzodiazepine a media durata in caso di pazienti che si svegliano frequentemente nel sonno. In caso di terapia ansiolitica, anticonvulsivante ed antiepilettica si utilizzano benzodiazepine a durata medio-lunga. Per la preanestesia si utilizzano invece farmaci a

breve e lunga durata.

Interazioni importanti con le benzodiazepine sono dovute alla contemporanea assunzione di sostanze depressive sul SNC per un fenomeno di potenziamento: tra queste sostanze rientrano gli alcolici che possono condurre a esagerata depressione sul SNC.

L'utilizzo delle benzodiazepine in caso di depressione rende inutili gli antidepressivi: le benzodiazepine possono scatenare depressione e quindi rende inutili gli specifici farmaci.

È opportuno ricordare che ansia e depressione non sono la stessa cosa e che l'utilizzo di antidepressivi e ansiolitici deve essere valutato caso per caso: non tutte le forme di ansia necessitano benzodiazepine così come non tutte le forme depressive necessitano di antidepressivi. L'utilizzo scorretto dell'uno o dell'altro composto determina difficoltà nella selezione e nella gestione della terapia. Occorre prestare attenzione alla contemporanea assunzione di composti che inibiscono CYP450, responsabile del metabolismo del farmaco, per evitare intossicazioni da sovradosaggio.

Tra i fattori che influiscono sulla farmacocinetica delle benzodiazepine si ricordano:

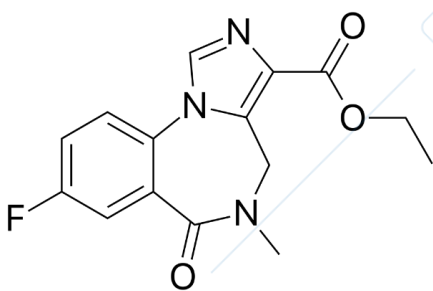
- *Età*: i soggetti anziani hanno un maggior rischio di depressione del SNC ma presentano anche i maggiori rischi nella somministrazione di farmaci;
- *Epatopatie*: riduzione o aumento di CYP450 e quindi alterato metabolismo;

- **Interazioni farmacologiche:** utilizzo concomitante di antidepressivi, induttori o inibitori di CYP450.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali per l'utilizzo di benzodiazepine si riscontrano eccessiva sedazione ed astenia, ridotte performance psicomotorie e cognitive, possibile hangover. Occorre menzionare inoltre la depressione, possibili effetti stimolanti paradossi come aggressività ed eccitazione, amnesia anterograda. Negli anziani sussiste il forte rischio di insorgenza di confusione mentale, turbe amnesiche, atassia, vertigini e ipotensione mentre nella donna in gravidanza permane il rischio di alterazione dell'embriogenesi oltre alla possibile dipendenza e crisi di astinenza: esiste la possibilità di sviluppo della FIS (Floppy Infant Syndrome, sindrome del bambino flaccido), patologia caratterizzata dalla perdita del tono muscolare scheletrico del neonato.

Nel caso di questi farmaci è forte il rischio di abuso: la subunità α_5 è coinvolta sia nel processo amnestico che in quello di tolleranza alle benzodiazepine. La dipendenza è fisica e psichica, con soggetti che vanno incontro ad ansia e aggressività nella ricerca del farmaco e che spesso finiscono con l'abusarne, in cerca degli effetti piacevoli procurati dalla molecola.

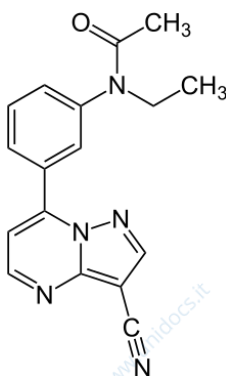
Mentre è vero che non tutti gli effetti delle benzodiazepine vanno incontro a tolleranza (e.g. l'ansiolisi) è anche vero che i composti a breve durata d'azione sono i più a rischio per lo scatenarsi di forme di astinenza: per trattare la dipendenza si utilizzano composti a durata più lunga per rendere tardiva l'insorgenza dei sintomi di astinenza.



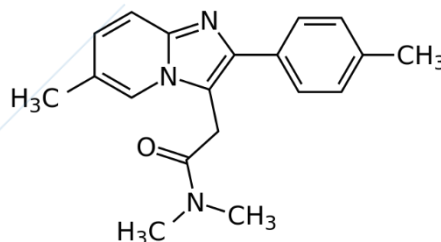
Una differenza ulteriore tra benzodiazepine e barbiturici è dovuta al differente sito di azione e alla possibilità, in caso di abuso di farmaco, di poter antagonizzare gli effetti delle benzodiazepine: il *flumazenil* è un agonista parziale che può agire in caso di intossicazione acuta. Si lega scarsamente alle PP, ha un'emivita molto breve, di circa un'ora e una durata di effetto di circa 30-60'.

Farmaci non benzodiazepinici della serie Z

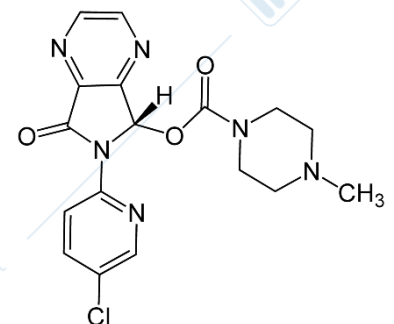
Sono farmaci di nuova concezione, inizialmente disegnati per interagire con il recettore GABA-A sulla subunità α_1 e dare una specifica azione ipnotica senza altri effetti collaterali: in realtà gli effetti collaterali sono sempre presenti. Sono farmaci con una attività breve, tranne l'eszopiclone che presenta una attività media.



Zaleplon



Zolpidem₆₄



Eszopiclone

Sedativi non barbiturici

Altri sedativi utilizzabili in terapia sono farmaci antagonisti del recettore H1 come l'*idrossizina* e la *prometazina*.

Il *ramelteon* è un composto agente come agonista sui recettori M₁ e M₂ della melatonina, ormone coinvolto nella regolazione del ritmo sonno-veglia.

Un ulteriore ansiolitico è il *buspirone*, agonista del recettore 5HT_{1A} con un meccanismo d'azione non ancora del tutto chiaro, utilizzato nei casi in cui è preferibile evitare l'utilizzo di benzodiazepine.

Barbiturici

Sono ipnotici derivati dalla condensazione di urea e acido malonico, caduti in disuso per il loro potenziale abuso e la loro pericolosità, oltre al basso indice terapeutico per l'andamento rettilineo della curva dose-effetto.

Sono modulatori allosterici del recettore GABA-A che agiscono su un sito diverso da quello delle benzodiazepine e con un distinto effetto: mentre le benzodiazepine aumentano la frequenza di apertura del canale, i barbiturici aumentano la durata della singola apertura.

Come le benzodiazepine, danno interazioni anche con altri recettori e canali (sembra che l'interazione con il recettore GABA-A sia la più importante). Le interazioni ad oggi note sono:

- *Recettore AMPA del glutammato;*
- *Canali Na⁺;*
- *Canali K⁺;*
- *Recettori nicotinici;*
- *Canali Ca²⁺.*

I barbiturici sono suddivisi in base alla durata d'azione in quattro categorie

<i>Emivita</i>	<i>Inizio effetto</i>	<i>Durata d'effetto</i>	<i>Farmaco</i>
Lunga	OS: 30-60'	> 6 h	Fenobarbital
Intermedia	OS: 30'	4-6 h	Aprobarbital, Butalbital
Breve	OS: 20'	2-4 h	Pentobarbital, Secobarbital
Ultrabreve	IV: 10'	< 2 h	Tiopentale, Metoesitale, Esobarbital

Ad oggi sono modestamente utilizzati i barbiturici ad azione ultrabreve per l'induzione dell'anestesia mentre il fenobarbital è utilizzato come antiepilettico.

Mentre la tolleranza alle benzodiazepine è soprattutto di tipo farmacodinamico, la tolleranza nei confronti dei barbiturici è di tipo farmacodinamico e farmacocinetico e danno tolleranza crociata con altri sedativi.

Dal punto di vista farmacologico i barbiturici danno ipnosi e sedazione, mostrano un'azione anticonvulsivante e anestetica ma, a differenza delle benzodiazepine, non danno ansiolisi. Non hanno un effetto analgesico e *non danno amnesia anterograda*.

A livello terapeutico sono utilizzati per l'azione sedativa in caso di astinenza da altri farmaci sedativo-ipnotici e per combattere gli effetti stimolanti a livello del SNC di alcune droghe da abuso. Possono essere utilizzati come anticonvulsivanti e induttori anestetici oltre ad agire come *induttori enzimatici* nel caso della *iperbilirubinemia* e dell'*ittero* (ne favoriscono il metabolismo).

Critero	Benzodiazepine	Barbiturici
Sicurezza relativa	Alta	Bassa
Depressione SNC	Bassa	Alta
Depressione respiratoria	Bassa	Alta
Potenziale uso per suicidio	Basso	Alto
Potenziale abuso	Basso	Alto
Disponibilità agonista	Si	No

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Dal punto di vista clinico, con "depressione" si intende una irregolarità del tono dell'umore, protratta nel tempo per periodi di almeno due settimane e associata a sensibili modificazioni del pensiero, del comportamento e delle funzioni fisiologiche con disagio significativo o significativa compromissione del funzionamento sociale, lavorativo, relazionale, ecc... Un soggetto depresso mostra una visione del mondo in senso peggiorativo e la tendenza al suicidio.

Esistono numerose forme di depressione e la loro diagnosi può essere complicata dalla possibile copresenza di altri disturbi associati all'ansia o alla fobia: la diagnosi di depressione può essere quindi facilmente confusa con quella di psicosi.

Le principali classificazioni della depressione sono:

- *Depressione reattiva*: avviene in seguito a lutti, a malattie o all'assunzione di alcol o farmaci in grado di passare la BEE. Anche la senilità può condurre a questa forma di depressione, sebbene non sia la forma più diffusa;
- *Depressione maggiore (endogena)*: è la forma più diffusa, legata alla genetica del soggetto e può essere causata da fattori come le avversità della vita (sebbene questi fattori non siano tali da scatenare questo grado di depressione). Si distingue dalle altre forme di depressione per il possibile instaurarsi anche in età giovanile;
- *Disturbo affettivo-bipolare (tipo maniaco-depressivo)*: costituito da un'alterazione dell'umore in senso depressivo e da una parte opposta, la mania (euforia). Si ha continua alternanza tra le due fasi ed il trattamento è diverso rispetto alla depressione.

Il meccanismo d'azione di questa classe di farmaci non è ancora del tutto nota: hanno mostrato di avere successo dei farmaci che aumentano la concentrazione di *amine* come noradrenalina e serotonina (considerata la più importante, la maggior parte dei farmaci agisce sul sistema serotoninergico).

È stato dimostrato che, sebbene l'aumento di noradrenalina e serotonina nel SNC avvenga rapidamente, gli effetti veri e propri si manifestano dopo diverse settimane: si suppone che l'effetto antidepressivo sia legato ad un aumento della plasticità neuronale mediato dal neurotrasmettitore, un processo che richiede tempi più lunghi rispetto alla singola somministrazione.

Sulle origini della depressione sono state elaborate diverse ipotesi, dalla riduzione di un fattore neurotrofico (bassi livelli di fattore in soggetti suicidi per depressione) all'aumentato rilascio di ACTH (alti livelli di cortisolo nei soggetti depressi) fino ad una alterata trasmissione glutammatergica con aumento del rilascio di glutammato.

Inibitori delle MAO

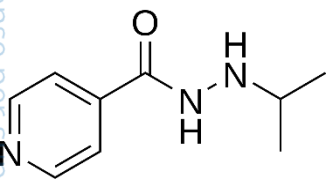
Gli *inibitori delle MAO*, soprattutto MAO-A, sono composti che vanno a bloccare il metabolismo della noradrenalina e della serotonina.

L'effetto antidepressivo richiede circa 1-2 settimane per cui si sospetta che l'effetto possa essere determinato dalla desensibilizzazione di alcuni sottotipi recettoriali. Esistono tre categorie di inibitori delle MAO: selettivi reversibili, non selettivi irreversibili, non selettivi reversibili.

Sono farmaci poco utilizzati perché danno problematiche di interazione con alcuni farmaci e cibi come il formaggio o prodotti derivati dalla fermentazione: la *cheese reaction* è una esasperata risposta adrenergica per la presenza di massicce dosi di tiramina (simpaticomimetico, non metabolizzata dalla MAO-A).

Questi composti sono ben assorbiti anche per os e subiscono un metabolismo che ne prevede l'acetilazione e l'escrezione renale.

Sono utilizzati in caso di depressione senile e depressione reattiva, negli attacchi di panico (sebbene rientrino tra le patologie dell'ansia, rispondono bene ai MAO-inibitori) e nel dolore cronico che può rientrare nella depressione.



L'iproniazide, analogo dell'antitubercolare isoniazide, è un inibitore irreversibile non selettivo che mostra il suo effetto anche per diversi giorni: il polimorfismo di N-acetiltransferasi gioca un ruolo fondamentale nell'attività del farmaco, aumentandola o diminuendola.

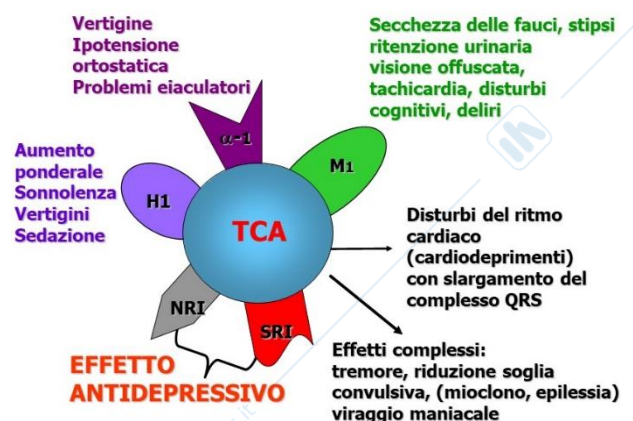
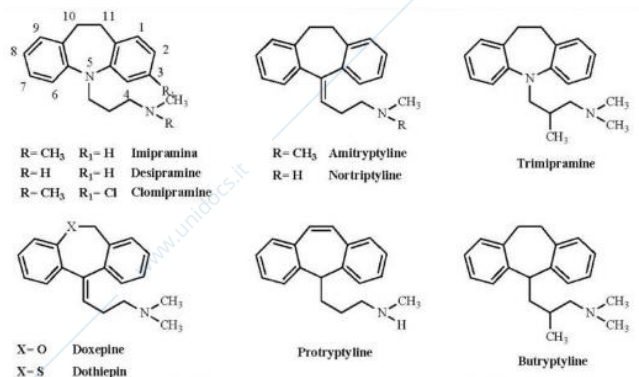
Antidepressivi triciclici

Sono composti appartenenti alle fenotiazine e sono quasi tutti *inibitori non selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina*: fanno eccezione la *desipramina* e la *nortriptilina* che mostrano un certo grado di selettività.

Non sono esenti da effetti avversi e sono poco tollerati, dato che oltre all'azione sul reuptake interferiscono anche con i recettori H_1 , α_1 e M_1 promuovendo sedazione e vertigini, ipotensione ortostatica, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, visione offuscata e glaucoma oltre a tremori, riduzione della soglia delle convulsioni e viraggio verso la fase maniacale in soggetti bipolari.

Presentano una bassa biodisponibilità per metabolismo presistemico ed un'emivita di 8-36 ore (fino a 80 considerando i metaboliti attivi), il metabolismo avviene su CYP450 e sono escreti per via renale.

Sono utilizzati nella depressione di tipo maggiore, negli attacchi di panico e nel dolore cronico.



Inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Non presentano effetti avversi per l'assunzione di alcuni cibi o per contemporanea stimolazione di diversi recettori: presentano un rapporto rischi/benefici decisamente migliore rispetto ad altri antidepressivi.

I farmaci più famosi sono *paroxetina*, *sertralina*, *fluvoxamina*, *citalopram*, *escitalopram* (isomero S del citalopram) e *fluoxetina*, che presenta la maggiore durata d'azione.

Sono ben tollerati e molto utilizzati seppure sia presente un aumento dell'istinto al suicidio in età giovanile: l'alterazione dello stato dell'umore sembrerebbe procedere nella direzione opposta a quella attesa.

Presentano un buon assorbimento per os, un metabolismo esteso ed una escrezione renale (solo paroxetina e sertralina fanno eccezione poiché escreti a livello biliare), portano ad inibizione di CYP2D6 e mostrano un'emivita di 16-36 h (50 h per la fluoxetina).

I principali effetti collaterali collegati all'assunzione di questi composti sono nausea, anoressia, ansia e disturbi del sonno, disfunzione sessuale, possibile aumento del comportamento aggressivo e suicida e sindrome serotoninergica (tremore, ipertermia, collasso cardiocircolatorio) in caso di simultanea somministrazione con MAO-inibitori.

Altri farmaci

Esistono numerosi altri composti in aggiunta a quelli già utilizzati ma sono meno utilizzati:

- **SNRI**: sono inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina. La *venlafaxina* e la *duloxetina* inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina ma la duloxetina agisce sui recettori;
- **DNRI**: sono deboli inibitori del reuptake della noradrenalina e inibitori del reuptake della dopamina. Il *bupropione* è attualmente utilizzato principalmente nei tabagisti per la terapia disassuefante;
- **NRI**: inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina, si ricordano *maprotilina* e *reboxetina*;
- **SARI**: deboli inibitori del reuptake della serotonina come *trazodone* e *nefazodone* che presentano antagonismo sul recettore 5-HT₂ con conseguente aumento del rilascio di noradrenalina e serotonina;
- **NASSA**: composti come la *mianserina* e la *mirtazapina* presentano antagonismo sui recettori α_2 -adrenergici, H₁, 5-HT₂ e 5-HT₃ con aumento del rilascio di noradrenalina e serotonina. Dato che l'antagonismo è esteso su molti recettori esiste la maggiore probabilità di interferenze.

Gli antidepressivi sono indicati anche per il trattamento di complicanze più assimilabili a stati ansiosi che depressivi come il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo da stress post-traumatico, attacchi di panico, fobia sociale e agorafobia, enuresi notturna del bambino e dell'anziano oltre a disturbi psicosomatici.

L'agomelatina è un nuovo composto che incide sul sistema della melatonina, ha antagonismo sia sui recettori serotoninergici che della melatonina: è utilizzata nel trattamento della depressione

sebbene non sia ancora del tutto chiaro il meccanismo d'azione. Presenta complicanze epatiche e non deve essere utilizzato su pazienti epatocompromessi.

Il trattamento del disturbo bipolare non può essere trattato con antidepressivi per non scatenare la fase maniacale. Si preferisce utilizzare il *litio*, molecola in grado di stabilizzare entrambe le fasi dell'umore di cui non si conosce il meccanismo d'azione. Sono utilizzati anche antiepilettici agenti sui canali del sodio del SNC e antipsicotici.

FARMACI ANTIPSICOTICI

Il termine "psicosi" fu introdotto con il significato di malattia mentale o follia, rappresenta la più grave tipologia di disturbo psichiatrico, espressione di una severa alterazione dell'equilibrio psichico dell'individuo con compromissione della percezione della realtà, frequente presenza di disturbi del pensiero, deliri ed allucinazioni.

Sono presenti numerose classificazioni tra cui:

- Schizofrenia;
- Disturbo schizofreniforme;
- Disturbo schizo-affettivo;
- Disturbo delirante;
- Episodio psicotico breve;
- Disturbo psicotico condiviso, dovuto a condizioni mediche generali, indotto da sostanze o non altrimenti specificato.

Sostanze psicoattive e/o neurotossiche come alcool, amfetamine e derivati, caffeina, cannabis, cocaina, allucinogeni, nicotina, oppiacei, sedativi, ipnotici o ansiolitici e fenciclidina (PCP) sono in grado di indurre disturbi psicotici e determinare dipendenza.

Schizofrenia

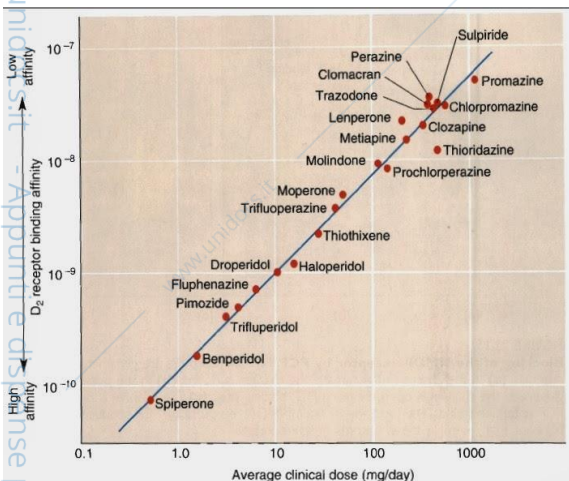
La schizofrenia è caratterizzata da sintomi classificati in cinque categorie:

- *Sintomi positivi*: hanno un risvolto di interazione con l'ambiente esterno definibile "positivo" in rapporto alle altre sintomatologie. Sono caratterizzati da allucinazioni, deliri, pensiero disorganizzato e agitazione: il soggetto interagisce con l'esterno ma è agitato e delirante;
- *Sintomi negativi*: perdita di interazione con l'ambiente esterno. Sono caratterizzati da mancanza di iniziativa, isolamento sociale, alogia, apatia, insensibilità emotiva: il soggetto appare privo della capacità di provare emozioni;
- *Sintomi ansiosi/depressivi*;
- *Sintomi aggressivi*;
- *Sintomi cognitivi*: alterazione della capacità di apprendimento ed elaborazione di qualsivoglia ragionamento.

Sull'origine della schizofrenia sono state elaborate numerose ipotesi dove spicca per importanza l'ipotesi dopaminergica.

L'ipotesi è avvalorata da evidenze sulla funzione di altri farmaci e dall'esperienza clinica tra cui:

- *Antagonisti D₂ sono importanti per controllare i sintomi della malattia:* questo ha permesso di riconoscere l'importanza della dopamina nella malattia, caratterizzata da un eccesso di attività dopaminergica principalmente a livello mesolimbico;
- *Amfetamina può produrre sindromi schizofrenosimili con sintomi positivi;*
- *Levodopa può aggravare la situazione:* così come altri antagonisti dopaminergici, aumentano la quantità di dopamina disponibile;
- *Bromocriptina e altri D₂-agonisti producono comportamenti anomali nel modello animale;*
- *Soggetti schizofrenici mostrano aumentati livelli di recettori D₂ a livello cerebrale.*



La via *mesolimbica* collega l'area tegmentale ventrale al nucleus accumbens passando attraverso l'amigdala e l'ippocampo: si suppone che attraverso questa via si eserciti un controllo sul comportamento, in particolar modo delirio ed allucinazioni se sovraeccitate.

La stessa via regola il senso di gratificazione ed è coinvolto nei fenomeni di dipendenza.

In grafico sono correlate le varie sostanze neurolettiche alla loro concentrazione media giornaliera e il loro effetto sui recettori D₂.

Un'ulteriore ipotesi elaborata è quella della via serotoninergica: diversi antipsicotici mostrano una azione 5HT_{2A} antagonista e sono in grado di migliorare i *sintomi negativi della schizofrenia*, legati alla via mesocorticale: agonisti diretti e indiretti sul recettore della serotonina possono esacerbare i sintomi della schizofrenia.

La via mesocorticale collega l'area tegmentale ventrale del mesencefalo alla corteccia prefrontale ed è importante nel controllo di emozioni e sentimenti: soggetti con sintomi negativi mostrano apatia ed appiattimento delle emozioni.

Oggi si sospetta che l'importanza della serotonina sia inerente al controllo del sistema dopaminergico. Il controllo dei sintomi negativi avviene infatti prevalentemente a livello della corteccia: il recettore 5HT_{2A} inibisce il rilascio di dopamina a livello corticale e sembra essere alla base dell'azione antipsicotica sui sintomi negativi.

Si deduce che i sintomi positivi e negativi sono derivati da effetti della patologia su sistemi differenti (mesolimbico e mesocorticale) e di natura completamente opposta: sintomi positivi derivano da un eccesso di attività dopaminergica a livello mesolimbico mentre i sintomi negativi dipendono da una ridotta attività del sistema dopaminergico a livello mesocorticale.

Il *sistema nigrostriatale* risulta essere importante nel Parkinson e il blocco della dopamina può condurre a Parkinsonismo iatrogeno: soggetti in terapia con antipsicotici possono incorrere in alterazioni del controllo del movimento. In questo caso, la somministrazione di farmaci attivi anche su 5HT₂ sembrerebbe mostrare minori effetti collaterali di questo tipo: l'inibizione a livello nigrostriatale del recettore interrompe l'effetto inibitorio esercitato dalle fibre serotoninergiche con aumento del rilascio di dopamina.

Anche il sistema glutammatergico riveste un ruolo importante nel controllo della schizofrenia su più livelli:

- Sostanze psicotomimetiche come *ketamina* e *fenciclidina* sono antagonisti competitivi dei recettori NMDA del glutammato e inducono nei soggetti schizofrenici un peggioramento significativo dei sintomi, in soggetti sani inducono sintomi simili a quelli della schizofrenia;
- Pazienti schizofrenici mostrano *bassi livelli di glutammato liquorale*;
- Cervelli post-mortem evidenziano un aumento dei recettori NMDA per supersensibilizzazione dovuta a ridotta liberazione di acido glutammico.

Queste evidenze sembrano indicare che soggetti affetti da psicosi possiedono probabilmente un basso tono glutammatergico: non ci sono tuttavia farmaci agenti su questo sistema.

Antipsicotici

Esistono due categorie di antipsicotici: *antipsicotici di prima categoria (o tipici)* e *antipsicotici atipici*.

I composti di prima categoria sono costituiti principalmente da fenotiazine, butirrofenoni e tioxanteni: le fenotiazine rappresentano la classe più ampia e contengono anche sostanze antidepressive.

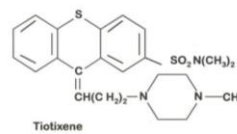
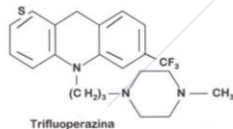
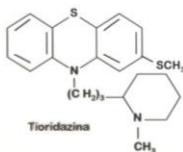
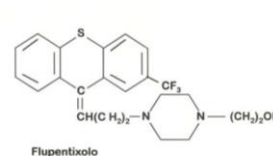
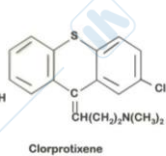
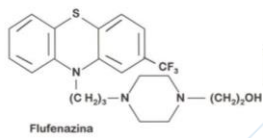
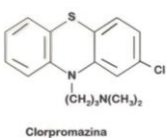
La risposta alla terapia antipsicotica mostra un andamento simile a quella degli antidepressivi, con un controllo dei sintomi che presenta un certo grado di latenza. Si osserva infatti dapprima un effetto sedativo, poi un effetto calmante e successivamente si instaura il vero e proprio effetto terapeutico entro le prime 6 settimane di utilizzo: anche in questo caso si suppone che questi composti possano alterare la plasticità neuronale e, quindi, la capacità dei neuroni del SNC di comunicare tra loro.



Tutti i farmaci antipsicotici mostrano antagonismo verso i recettori D_2 ma la maggior parte mostrano anche ulteriori effetti tra cui *blocco d 5HT₂*, *blocco H₁*, *blocco α_1 adrenocettore*, *blocco recettore M*: l'interferenza con i recettori M, α_1 e H₁ conducono ad effetti collaterali mentre l'inibizione di 5HT₂ è importante nel controllo dei sintomi negativi.

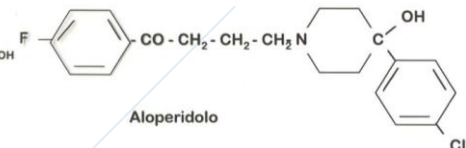
Antipsicotici tipici

DERIVATI FENOTIAZINICI



DERIVATI TIOXANTENICI

BUTIRROFENONI



Presentano un forte antagonismo D₂, scarsa attività sul sistema serotoninergico ma un certo numero di effetti collaterali collegati al contemporaneo antagonismo sui recettori H, α e muscarinico.

Clopramazina e *aloperidolo* sono stati i primi farmaci ad essere prodotti: la prima è una fenotiazina, il secondo è un *farmaco butirrofenonico* come il *droperidolo*.

Tra i *fenotiazinici* si ricordano anche *tioridazina*, *trifluoperazina*, *perfenazina* e *flufenazina* mentre il più importante tra i *derivati tioxantenici* risulta il *tioxitene*: sono tutti farmaci utili al contrasto dei sintomi positivi ma non dei sintomi negativi e possono indurre Parkinson iatrogeno.

Il blocco muscarinico può comunque esercitare un effetto positivo nel controllo del Parkinson, dato che un calo del tono dopaminergico può portare ad una esagerata attività muscarinica: bloccando i recettori muscarinici si può ridurre parzialmente la capacità di induzione del Parkinson per blocco dei D₂ e riequilibrare in parte il rapporto tra tono dopaminergico e muscarinico.

Gli effetti collaterali possono avvenire su più livelli:

- **SNC**: il blocco muscarinico può condurre a *stato tossico confusionale* mentre il blocco dopaminergico può portare a parkinsonismo e *discinesia tardiva*, un fenomeno caratterizzata da movimenti ripetitivi, abnormi e involontari che coinvolgono i muscoli facciali. La discinesia si manifesta in seguito all'interruzione della terapia di blocco dopaminergico con l'esposizione di un numero aumentato di recettori e conseguente esagerata risposta dopaminergica. La discinesia è principalmente imputata all'utilizzo di *clozapina* (un antipsicotico atipico);
- **SNA**: il blocco muscarinico può determinare *perdita dell'accomodazione, distensione urinaria, stipsi e secchezza delle fauci*. Il blocco α-adrenergico può invece condurre a *ipotensione ortostatica, impotenza e mancanza di eiaculazione*;
- **Sistema endocrino**: sono effetti dovuti al blocco dei recettori dopaminergici. La dopamina svolge un ruolo importante sulla via che collega l'ipotalamo all'ipofisi, controllando il rilascio del fattore della crescita ed il PIF (Fattore Inibente la Prolattina). La prolattina può dare *amenorrea, galattorrea, ginecomastia, infertilità ed impotenza*;
- **Sindrome maligna da neurolettici (antipsicotici)**: è un *effetto idiosincrasico*. È una sindrome molto grave che conduce a importanti conseguenze come *marcata rigidità muscolare, iperpiressia, alterazione dello stato di coscienza* (dall'*ipervigilanza attonita* allo *stupore* al *coma*), problematiche del SNA come *tachicardia, labilità della pressione arteriosa, incontinenza urinaria, scialorrea, disfagia, dispnea e discinesie*.

Antipsicotici atipici

Sono farmaci che introducono un effetto migliorativo rispetto a quelli tipici, potendo anche interagire con il sistema serotoninergico e, in particolar modo, con il recettore 5HT: si ottiene un controllo dei sintomi negativi della psicosi con un miglioramento degli effetti collaterali del sistema extrapiramidale (parkinsonismo iatrogeno).

Sono classificati in:

- **MARTA (Multi Acting Receptor Targeted Agents)**: composti interagenti con il sistema dopaminergico e serotoninergico ma dotati di scarsa selettività. Sono simili alle fenotiazine

nell'interazione su più recettori ma sono migliori per il trattamento della psicosi e dal punto di vista del parkinsonismo. In questa classe si trova la *clozapina* (può condurre ad agranulocitosi e per questo è stata ritirata dal commercio, salvo la sua reintroduzione con l'indicazione di necessità di frequenti controlli ematici), l'*olanzapina* e la *quetiapina*;

- *SDA (Serotonine-Dopamine Antagonists)*: presentano una migliore interazione con recettori diversi dai serotoninergici e dopaminergici e si suppone esistere una parziale attività sugli α_2 . In questa classe rientrano *risperidone*, *ziprasidone*, *sertindolo*;
- *Antagonisti selettivi D₂/D₃*: presentano una parziale azione anche sul recettore 5HT₇ che si sospetta avere un'azione sui sintomi negativi sebbene non sia noto il meccanismo. In questa categoria rientrano *sulpiride* e *amisulpiride*;
- *Agonisti parziali dopaminergici*: agiscono anche sui recettori 5HT_{2A} e possono anche controllare i sintomi negativi. Il farmaco *aripirazolo* rientra in questa categoria farmacologica.

Dal punto di vista degli effetti collaterali si possono osservare *incremento di peso*, *diabete* e *dislipidemie*, presenti soprattutto in caso di somministrazione di *olanzapina* e *clozapina*.

Si possono avere alterazioni ematologiche come *agranulocitosi* e *neutropenia* (cessano con la cessazione di utilizzo del farmaco), *iperprolattinemia*, *EPS* e *discinesia tardiva*, *disturbi colinergici*, *adrenolitici* e *antistaminici*.

Sono possibili *alterazioni cardiache (QTc)*, soprattutto correlate alla somministrazione di *sertindolo* e *ziprasidone*.

In caso di *alterazione del metabolismo di glucuroconiugazione della bilirubina*, presente in sangue e tessuti, è possibile l'insorgenza di *ittero*: in questo caso specifico si ha una disfunzione della colecisti che non riversa parte della bile a livello intestinale, impedendo di fatto il metabolismo della bilirubina e causando l'*ittero colestatico*.

Gli antipsicotici presentano una *biodisponibilità variabile* per metabolismo di fase I, un rapido assorbimento, un'alta liposolubilità e legame alle proteine plasmatiche.

Questi composti presentano redistribuzione, dato che si concentrano nel tessuto adiposo e nel SNC e possono essere redistribuiti nell'organismo. Oltre al metabolismo ossidativo di fase I è presente anche un metabolismo di fase II per glucuroconiugazione. L'eliminazione è parzialmente renale e parzialmente biliare con un'emivita che oscilla tra le 15 e le 30 ore.

La somministrazione può avvenire per os o per via intramuscolare: esistono formulazioni orali a base di esteri somministrati con microsfere o olio di soia, che permettono una somministrazione ogni 1-2 settimane.

Alcuni farmaci possono agire sul recettore 5HT_{1A} come agonisti, con una azione spiegabile dall'inibizione del release della serotonina: questa attività può essere utile per ridurre l'interazione che controlla l'azione dopaminergica.

FARMACI ANTIEPILETTICI

L'*epilessia* o "*sindrome comiziale*" o "*sindrome convulsiva*" è una patologia complessa, dato che ne esistono diverse varietà: il termine "comiziale" è dovuto al fatto che la prima descrizione del fenomeno riguarda un uomo che teneva un comizio.

Il termine "sindrome convulsiva" deriva dal fatto che in associazione all'attacco epilettico, possono manifestarsi anche convulsioni: le convulsioni sono periodiche ed imprevedibili scariche sincrone e ritmiche di neuroni centrali.

L'eziologia dell'epilessia è variegata e complessa e ancora non è del tutto chiaro quali siano le cause scatenanti. Può avere un'origine genetica o acquisita:

- *Epilessia genetica ereditaria*: alcuni soggetti mostrano alterazioni genetiche a carico di importanti canali coinvolti nella conducibilità dei neuroni. Si può manifestare la sola epilessia oppure associata ad altre manifestazioni neurologiche (cognitive, neurodegenerative, ecc...);
- *Epilessia acquisita*: può essere dovuta a diversi fattori tra cui traumi, infezioni, vasculopatia, neoplasia, malattie degenerative e metaboliche, intossicazioni o altro.

Le crisi epilettiche possono aggravarsi a causa di numerosi fattori come l'assunzione di alcuni farmaci (antibiotici, ipoglicemizzanti, antiaritmici, ormoni, ecc...), privazione del sonno e affaticamento, disturbi del ciclo sonno/veglia, abuso o deprivazione di alcool, alterazioni metaboliche, ciclo mestruale, ipossemia e fattori tossici.

Le crisi epilettiche possono essere suddivise in:

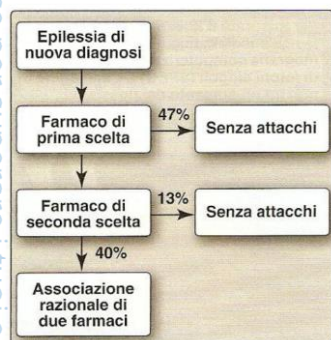
- *Crisi parziali*: sono determinate da una scarica limitata ad una particolare zona del SNC, con ripercussioni legate strettamente ad un numero limitato di neuroni e ad un'area circoscritta del SNC: si ha una crisi parziale che può divenire generalizzata. Le crisi parziali possono essere di tre tipi:
 - *Crisi parziali elementari*
 - *Crisi parziali complesse*
 - *Crisi parziali generalizzate secondarie*
- *Crisi generalizzate*: sono crisi estese in modo generalizzato a tutto il SNC, con l'interferenza della scarica sull'attività dell'intero cervello. Possono essere di varia tipologia
 - *Crisi generalizzate tonico-cloniche (grande male)*
 - *Assenze (piccolo male)*: il soggetto perde coscienza per coinvolgimento del sistema reticolare a livello cerebrale
 - *Crisi toniche*: forte irrigidimento della muscolatura scheletrica che si può alternare con scariche più brevi nel tempo, seguite da rilasciamento della muscolatura scheletrica
 - *Crisi atoniche*
 - *Crisi miocloniche (cloniche)*
 - *Spasmi infantili*: sono convulsioni infantili che possono essere determinate da un grave aumento della temperatura corporea.

Alla base della patologia si ha una scarica neuronale: l'intervento principale e più intuitivo è quello di intervenire sul sistema inibitorio principale a livello del SNC, cioè il sistema GABAergico. Si può agire su questo sistema a livello del release, dei recettori e del reuptake aumentandone l'attività.

Un'ulteriore possibilità di intervento è data dal sistema glutammatergico, un sistema eccitatorio controllabile e regolabile attraverso la riduzione dell'eccitabilità delle fibre che lo compongono. L'azione può avvenire a livello presinaptico (influenzando il release) o postsinaptico (agendo sui recettori NMDA o AMPA/Kainato).

Nelle assenze è possibile intervenire sul trasferimento delle azioni e quindi sull'eccitabilità di neuroni che dal talamo si proiettano alla corteccia: il collegamento tra il talamo e la corteccia è bidirezionale, con la ricezione e invio dei vari segnali su vie distinte. L'azione su questo livello avviene su un canale del calcio presente a livello delle fibre del glutammato: nelle assenze si hanno scariche continue che vedono la comunicazione tra talamo e corteccia.

I farmaci antiepilettici possono mostrare più di un'azione e sono suddivisibili in due grandi tipologie:



- **Farmaci classici:** farmaci di prima scelta nel trattamento della patologia ma non privi di interazioni farmacologiche poiché molti sono induttori o inibitori enzimatici;
- **Farmaci più recenti:** agiscono principalmente sul sistema glutammatergico ed in parte sul sistema GABAergico ma sono utilizzati in forme minori di epilessia. Il loro sviluppo prevedeva una maggiore efficacia con minori effetti collaterali ma in realtà è stata ottenuta solo una riduzione degli effetti collaterali e dell'efficacia, relegandoli a farmaci di seconda scelta.

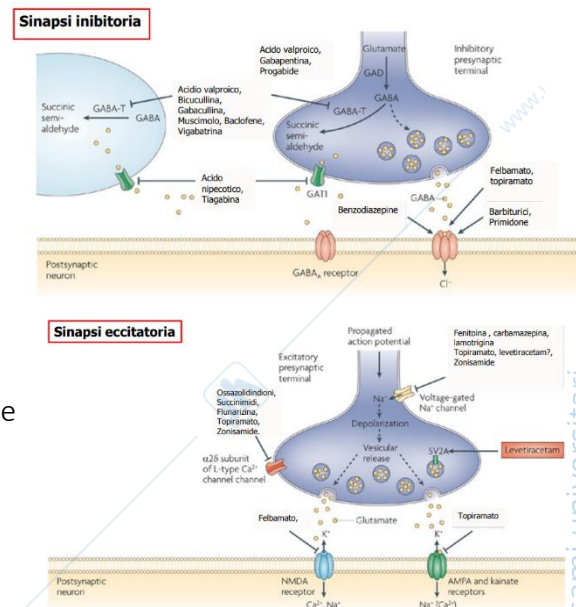
L'elaborazione della terapia farmacologica per il paziente epilettico prevede l'iniziale somministrazione del farmaco di prima scelta, sostituito dal farmaco di seconda scelta in caso di effetti avversi: nell'eventualità persistano effetti avversi si utilizza una combinazione di due farmaci per ottenere l'effetto desiderato.

Farmaci anticonvulsivanti per epilessia parziale

	Farmaci di prima scelta	Farmaci di seconda scelta
Semplice	Fenitoina, Carbamazepina	Fenobarbital, Primidone
Complessa	Fenitoina, Carbamazepina	Pirimidone

Farmaci anticonvulsivanti per epilessia generalizzata

	Farmaci di prima scelta	Farmaci di seconda scelta
Tonico-clonica	Fenitoina, Carbamazepina	Fenobarbital, Pirimidone, Valproato
Assenze	Etosuccimide	Valproato, Clonazepam
Mioclonica	Valproato	Clonazepam
Convulsioni febbrili	Diazepam	---
Stato epilettico	Fenitoina, Diazepam, Lorazepam	Fenobarbital



Fenitoina e *carbamazepina* sono farmaci di prima scelta ancora oggi utilizzati. La fenitoina in particolar modo risulta efficace nel trattamento dello *stato epilettico*, condizione clinica determinata da crisi epilettiche singole della durata di 20-30 minuti che possono compromettere la vita del paziente: in questo caso sono utili anche le benzodiazepine.

I farmaci classici, salvo qualche eccezione, si legano tutti in maniera importante alle proteine plasmatiche mentre i farmaci più recenti, salvo alcune eccezioni, si legano poco alle proteine plasmatiche.

Fenitoina



Risulta ad oggi un farmaco di prima scelta nel trattamento dell'epilessia, è somministrabile per os o intramuscolo: per la somministrazione endovenosa si preferisce somministrare il profarmaco *fosfenitoina*, più idrosolubile.

Può andare incontro ad un metabolismo di fase I piuttosto variabile ed un legame con le proteine plasmatiche di circa 80-90%, è metabolizzata da CYP450 sebbene subisca in parte glucuronazione ed è successivamente escreta per via renale.

A seconda del dosaggio può generare un metabolismo non lineare: dal punto di vista farmacocinetico si ha saturazione del sistema enzimatico con notevole aumento dell'emivita del composto. Questo fenomeno avviene per l'accumulo del farmaco che sposta la cinetica di eliminazione all'ordine 0, ottenendo una velocità di eliminazione costante con compensazione dell'attività enzimatica: prevale tuttavia l'insaturazione per l'incremento dell'emivita.

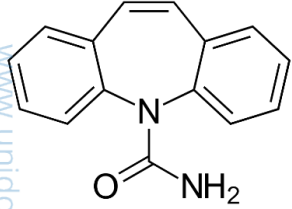
La fenitoina è un *inibitore del canale Na⁺ voltaggio dipendente* che agisce *inibendo il rilascio di glutammato* per blocco del potenziale d'azione delle fibre glutammatergiche. L'attività del farmaco è uso-dipendente con azione inibitoria preferenziale sulle fibre più sollecitate dalle scariche ed effetti ridotti sulle fibre non altamente eccitate: l'azione farmacologica avviene sul canale inattivato, dovuto all'alta frequenza di eccitazione del canale.

Presenta numerosi effetti collaterali, nonostante sia correntemente utilizzata come farmaco di prima scelta nel trattamento antiepilettico:

- *Depressione del SNC, atassia, nistagmo;*
- *Nausea e vomito;*
- *Iperplasia gengivale;*
- *Irsutismo;*
- *Anemia megaloblastica (interferenza con vitamina B12):* condizione in cui i globuli rossi si ingrossano ma non si dividono per insufficienza di materiale genetico;
- *Ridotto assorbimento vitamina D:* ripercussioni sui processi fisiologici che conducono alla formazione delle ossa;
- *Aumento del metabolismo della vitamina K e riduzione delle proteine vitamina K-dipendenti:* possibile osteoporosi per riduzione delle proteine coinvolte nella formazione dell'osso;
- *Interazioni con induttori ed inibitori enzimatici leganti le proteine plasmatiche;*
- *Effetti teratogeni:* possono manifestarsi palatoschisi, labbro leporino, cardiomiopatia e ritardo mentale. Le dosi somministrabili in gravidanza devono essere le più basse possibili

sebbene l'epilessia sia una patologia che può condurre ad una grave compromissione della vitalità intrauterina con problematiche sia per la madre che per il feto per distacco placentare.

Carbamazepina



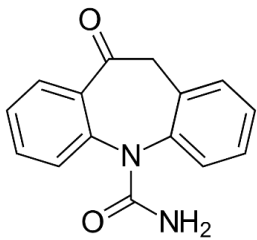
È un farmaco classico correlato agli antidepressivi triciclici da un punto di vista chimico.

È molto utilizzato e risulta essere un induttore plasmatico che non presenta effetti collaterali inerenti al metabolismo non lineare, portando l'emivita del composto a ridursi alla metà.

Ha un assorbimento variabile e lento per os e un alto legame alle proteine plasmatiche, circa l'80%. È un forte induttore enzimatico, subisce metabolismo epatico da CYP450 ed escrezione urinaria, presentando lo stesso meccanismo d'azione della fenitoina.

Presenta tossicità epatica, sonnolenza, vertigini, atassia, visione offuscata e ipersensibilità, leucopenia e anemia aplastica (effetti dovuti al metabolita 10,11-epossido che necessitano un controllo ematico frequente per valutare lo stato del fegato).

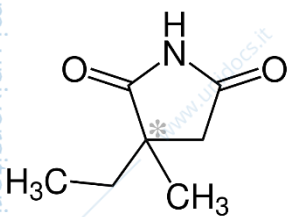
Oxcarbazepina



Ha una struttura molto simile alla carbamazepina ed origina, attraverso il metabolismo, un analogo della stessa carbamazepina.

Mostra una minore tossicità epatica e una ridotta induzione enzimatica senza mostrare miglioramento nell'efficacia.

Etosuccimide

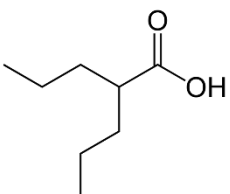


È un farmaco di prima scelta nelle epilessie generalizzate da assenza poiché presenta una diversa attività: agisce sui canali del calcio di tipo T coinvolti nelle scariche tipiche dell'epilessia di piccolo male che riguardano talamo e corteccia.

È un induttore enzimatico con buon assorbimento ma senza legame alle proteine plasmatiche, subisce metabolismo ed escrezione renale.

Può presentare alcuni effetti collaterali come sonnolenza ed irrequietezza, irritazione gastrica e interazione con altri farmaci.

Acido valproico o valproato



Disponibile come sale sodico, è un farmaco utile nel trattamento dell'epilessia di piccolo male. Agisce come la fenitoina e la carbamazepina sul canale del sodio ma presenta anche azioni aggiuntive sui canali del calcio di tipo T e aumenta il release di GABA (il meccanismo non è del tutto chiaro).

Ha un'alta biodisponibilità orale e un legame alle proteine plasmatiche di circa 90%, è un inibitore enzimatico che può dare interazione farmacologica: è metabolizzato ed escreto con le urine.

Come effetti collaterali può dare sedazione, atassia e tremore, epatotossicità ed interazione farmacologica oltre alla possibile teratogenicità che comporta difetti del tubulo neurale.

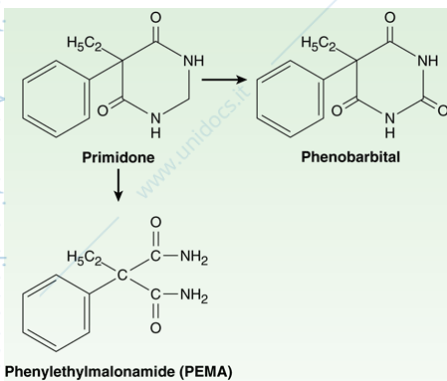
Benzodiazepine e barbiturici

Tra le benzodiazepine utilizzate a scopo anticonvulsivante si ricordano *diazepam*, *clonazepam*, *clorazepato*, *clobazam*, *lorazepam*, *nitrazepam*: tutte benzodiazepine ad azione medio-lunga. Sono utilizzabili sia nello stato epilettico che nelle convulsioni per l'importante azione anticonvulsiva: sono modulatori allosterici del recettore GABA-A.

Per i barbiturici si ricorda il *fenobarbital* sebbene sia scarsamente utilizzato per il ristretto indice terapeutico. Presenta un assorbimento completo ma lento, un legame del 40-60% alle proteine plasmatiche ed un metabolismo epatico dovuto a CYP450: agisce anche come forte induttore enzimatico.

La brusca cessazione nell'uso di fenobarbital può portare ad attacchi convulsivi di rimbalzo.

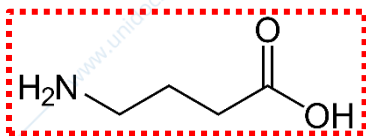
È possibile utilizzare anche un profarmaco del fenobarbital, il *primidone*, capace di originare due metaboliti: fenobarbital e feniletilmalonamide presentano un'emivita maggiore sebbene la principale azione antiepilettica è comunque svolta dal fenobarbital.



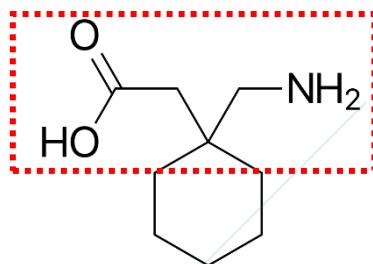
Farmaci più recenti

Tra i farmaci più innovativi si ricordano principalmente *gabapentina* e *pregabalina*: sono analoghi del GABA con scarsa attività sui relativi recettori ma con azione sui *canali presinaptici del calcio di tipo P/Q voltaggio dipendenti*.

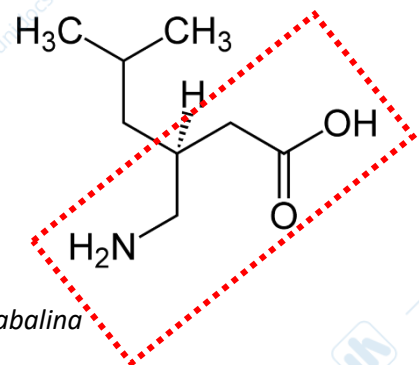
Sono canali importanti per l'inibizione del release del glutammato, sono usati in associazione con altri farmaci e in particolar modo per il trattamento delle epilessie parziali.



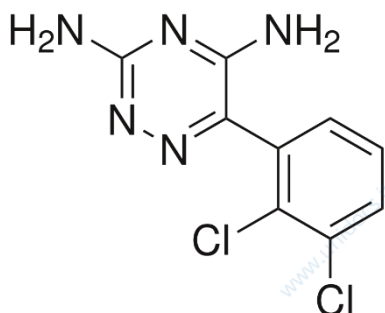
GABA



Gabapentina



Pregabalina



Ulteriore composto degno di interesse è rappresentato da *lamotrigina*, farmaco utile nel trattamento dell'epilessia parziale che può essere utilizzato da solo o in associazione.

Agisce sui canali del calcio come gabapentina e pregabalina ma mostra attività anche sui canali del sodio come carbamazepina: come effetto collaterale può originare gravi alterazioni cutanee.

Composto	Note
Tiagabina	Derivato dell'acido nipecotico, utilizzata in associazione per epilessia parziale per blocco della captazione neuronale del GABA
Topiramato	Utilizzato nell'epilessia parziale e tonico-clonica generalizzata, agisce sui canali del sodio voltaggio-dipendenti aumentando la frequenza di apertura dei canali del cloro dei recettori del GABA e antagonismo verso AMPA
Zonisamide	Derivato sulfonamidico usato in associazione per il trattamento dell'epilessia parziale, agisce sui canali del sodio voltaggio dipendenti e sui canali del calcio di tipo T
Vigabatrin	Analogo del GABA utilizzato in associazione per il trattamento dell'epilessia parziale, agisce per inibizione irreversibile della GABA transaminasi
Levetiracetam	Utilizzato nel trattamento delle crisi miocloniche a esordio parziale e generalizzate tonico-cloniche, interferisce con l'immagazzinamento del glutammato impedendone l'accesso alle vescicole di stoccaggio per legame con specifici complessi proteici
Perampanel	Farmaco molto recente con azione antagonista nei confronti dei recettori AMPA
Retigabina	Inibisce il rilascio di glutammato interferendo con i canali del potassio e determinando una perdita di ioni con conseguente iperpolarizzazione del terminale sinaptico e riduzione del meccanismo esocitosico del mediatore

Tiagabina, topiramato, vigabatrin e levetiracetam sono associati al rischio di autolesionismo e comportamenti suicidi: *vigabatrin* mostra anche tossicità al sistema visivo con riduzione del visus dei pazienti.

Il rischio di malformazioni congenite risulta aumentato in caso di politerapia: la sospensione della terapia è rischioso per il peggioramento dell'epilessia che non risulta controllata, fattore di rischio aumentata per la madre e il bambino.

È necessario somministrare il farmaco antiepilettico con il minimo dosaggio efficace e in dosi frazionate per evitare picchi di concentrazione. È necessario un costante monitoraggio dei livelli ematici ed evitare l'uso di benzodiazepine nella gravidanza per scongiurare astinenza nel neonato e sindrome del bambino flaccido.

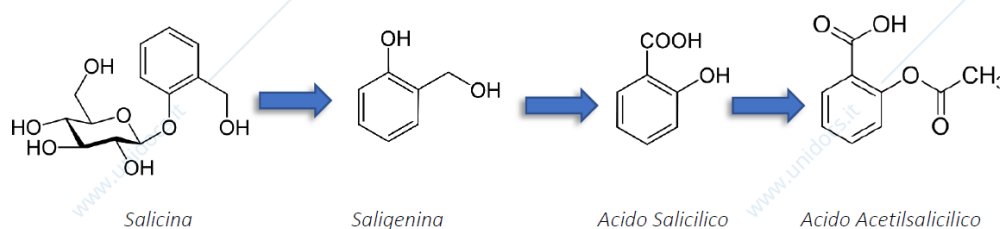
Fenitoina, carbamazepina e acido valproico presentano possibili effetti teratogeni.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

A differenza dei corticosteroidi i FANS mostrano effetti collaterali meno gravi con azioni supplementari che possono spaziare dall'effetto antipiretico a quello analgesico.

Hanno un ampio spettro di utilizzo e sono spesso usati in caso di processi infiammatori a carico delle articolazioni, per ridurre la temperatura corporea o per controllare il dolore di tipo lieve o modesto per evitare il sopraggiungere del dolore grave e la necessità di farmaci oppioidi.

Il primo FANS risulta essere l'acido acetilsalicilico, derivato dalla *salicina* estratta dal salice: nel 1836 viene isolato l'acido salicilico, nel 1859 viene sintetizzato l'acido acetilsalicilico e solo nel 1971 viene chiarito il meccanismo d'azione.



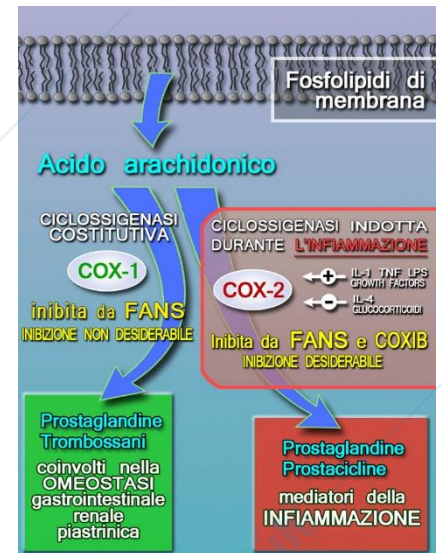
Questi composti agiscono sulla cascata dell'acido arachidonico, specialmente sulla via ciclossigenasica.

L'acido arachidonico è ottenuto dai fosfolipidi di membrana grazie alla *fosfolipasi A₂* a seguito dell'azione di stimoli chimici o fisici.

È una molecola a 20 atomi di carbonio e 4 doppi legami che viene degradata in molecole autacoidi (agiscono direttamente nel tessuto dove sono prodotte) come *prostaglandine* e *trombossani*: dalla via ciclossigenasica si ottengono anche *isoprostani* e *leucotrieni*, target della terapia antiasmatica.

La ciclossigenasi è presente in due isoforme:

- **COX-1:** detta "costitutiva" perché prodotta dalle cellule in condizioni fisiologiche e non in stato di alterazione. Generalmente i livelli di questa isoforma non sono soggetti a variazioni;
- **COX-2:** inizialmente definita come "inducibile" supponendone l'espressione solo in casi particolari come infiammazione o danno tissutale. È stata dimostrata la falsità di questa asserzione reperendone significative quantità a livello endoteliale ed essendo coinvolta nella produzione delle prostaciline. Ad ogni modo, è una forma sovraespressa in caso di infiammazione o danno tissutale ed è coinvolta in processi dolorosi e febbrili.

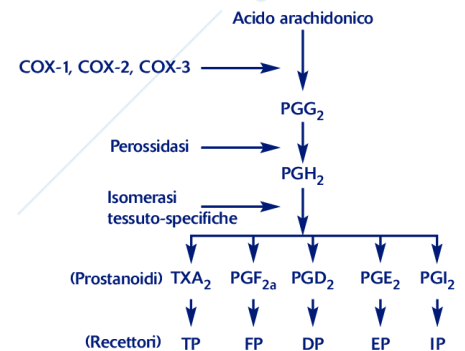


Dai fosfolipidi di membrana si ottiene acido arachidonico per azione di *fosfolipasi A₂*, gli enzimi COX-1 e COX-2 generano le prostaglandine PGG₂ e poi PGH₂.

Le *isomerasi*, specifiche per ogni tessuto, convertono poi le prostaglandine in prostanoidi come trombossani e altre prostaglandine.

Le prostaglandine sono coinvolte in numerosi processi fisiologici come:

- **Dolore:** PGI₂ e PGE₂ sensibilizzano le terminazioni nervose a bradichinina, istamina e sostanza P, ottenendo un aumento della sensibilità delle fibre nervose che trasportano il messaggio dolorifico verso i centri. I FANS bloccano l'effetto periferico sulle terminazioni sensoriali ma si sospetta possano essere coinvolti nel controllo della conduzione dello stimolo a livello spinale;
- **Infiammazione:** PGI₂, PGD₂ e PGE₂ agiscono come vasodilatatori producendo edemi ed eritemi;
- **Febbre:** PGE₂ è rilasciata in seguito all'azione di citochine. Le citochine sono a loro volta prodotte da tessuti in caso di particolari stimoli come infezioni, infiammazioni, danno tissutale, rigetto di trapianto, tumori: PGE₂ rappresenta un pirogeno finale;
- **Protezione della mucosa gastrica:** PGI₂ e PGE₂ svolgono un'azione di protezione delle pareti gastriche;
- **Mantenimento del flusso renale ematico:** PGE₂;
- **Piastrine:** PGI₂ inibisce l'aggregazione piastrinica mentre TXA-2 la stimola;



- *Altri effetti*: PGD₂ induce la contrazione dell'utero mentre PGE₂ mantiene il dotto arterioso aperto dopo la nascita. PGE₂ ha effetto anche a livello dell'umore acqueo con un effetto simile per cui analoghi delle prostaglandine possono essere utilizzati come antiglaucomatosi.

I FANS presentano numerosi effetti collaterali che possono interessare diversi distretti dell'organismo tra cui:

- *Apparato gastrointestinale*: qui si manifestano più frequentemente gli effetti avversi che spaziano dai meno gravi (come *dispepsia*) a quelli più gravi come *ulcere ed emorragie gastrointestinali*. Questi effetti sono dovuti alla mancanza dell'azione protettiva delle prostaglandine a livello della mucosa gastrointestinale;
- *Reni*: si possono manifestare nefropatie e insufficienza renale in caso di terapia prolungata o contemporanea assunzione di farmaci nefrotossici o con azione a livello renale (e.g. i diuretici). Pazienti con fattori di rischio per patologie renali possono sviluppare *insufficienza renale acuta reversibili* mentre sono più rare reazioni come *sindrome nefrotica con nefrite interstiziale* o *necrosi papillare*: l'indometacina è il FANS con maggiore nefrotossicità. Le prostaglandine possono indurre l'espressione del *trasportatore Na⁺/K⁺/Cl⁻* presente a livello dell'ansa di Henle e bersaglio dei diuretici: una sovraespressione porta ad una riduzione dell'efficacia dei diuretici che, come furosemide, ne inibiscono l'azione favorendo la diuresi.
Le prostaglandine possono altresì agire come antagonisti della *vasopressina* ed aumentare la ritenzione idrica oltre che promuovere la secrezione di renina: i FANS determinano quindi anche *ipoadosteronismo* per mancato rilascio di aldosterone. Si può manifestare anche *iperkaliemia* dato che i recettori dell'aldosterone sono coinvolti nel rilascio del potassio;
- *Fegato*: manifestazione di epatopatie dose-dipendenti e su base allergica anche in maniera indipendente rispetto alla dose assunta;
- *Allergie*: controindicazioni soprattutto nell'uso di aspirina ma anche per altri FANS (anche per uso topico). I sintomi oscillano dall'orticaria generalizzata, alla broncocostrizione fino all'edema angioneurotico: lo shock anafilattico risulta abbastanza raro;
- *Azione antiaggregante piastrinica*: si ha tendenza alle emorragie soprattutto in caso di utilizzo di aspirina che ha un'azione di blocco irreversibile della COX per acetilazione dell'enzima;
- *Gestazione e parto*: l'uso di FANS, inibendo il rilascio di prostaglandine, è in grado di prolungare la gestazione e la durata del travaglio;
- *Tossicità ematica*: sono contraddistinti da effetti molto rari ma, in caso di comparsa, molto gravi come anemia emolitica (spesso su base autoimmune) e disordini ematologici legati a tossicità midollare (agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia);
- *Fenomeni idiosincrasici*: asma da aspirina e FANS;
- *SNC*: cefalea (per azione vasorilasciante a livello cerebrale), vertigini e capogiri, confusione e depressione (nel lungo periodo), abbassamento della soglia convulsiva. Si può manifestare anche la *sindrome di Reye*, potenzialmente fatale e correlata al danneggiamento di fegato e cervello: i FANS sono fortemente sconsigliati sotto i 16 anni;
- *Effetti avversi da anti COX-2 selettivi*: sono farmaci selettivi innovativi e sviluppati per ridurre gli effetti avversi dei precedenti FANS ma si è solo ottenuta una riduzione della gravità dei sintomi senza la loro scomparsa, in particolar modo quelli a livello gastrico. Poiché la COX-2

è responsabile, a livello endoteliale, della produzione di prostaciline (con azione antiaggregante), è stato riscontrato all'interno della popolazione predisposta, un aumento di eventi tromboembolici quali ictus e infarti miocardici.

I FANS sono farmaci a struttura acida assorbibili anche a livello gastrico ma preferenzialmente a livello intestinale: presentano un buon assorbimento che, sebbene rallentabile dal cibo, risulta comunque discreto. Mostrano un ampio metabolismo ed escrezione principalmente renale: in minor percentuale si ha escrezione biliare e ricircolo enteroepatico. Si ha alto legame alle PP per cui si necessita particolare attenzione nel trattamento di pazienti già in cura con ulteriori composti leganti le PP.

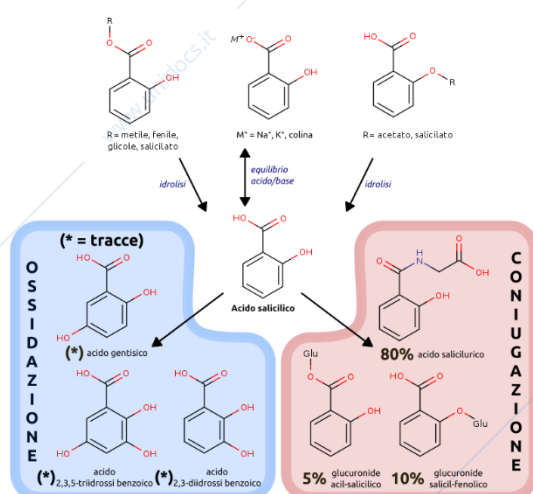
Sono somministrabili per os, per via intramuscolare o endovenosa, rettale o topica: esistono anche formulazioni a rilascio prolungato (e.g. diclofenac) oppure in formulazioni tali da rilasciare il farmaco direttamente a livello intestinale per ridurre gli effetti avversi a livello gastrico.

L'inibizione delle COX è generalmente di tipo competitivo, con una durata di effetto correlata alla farmacocinetica e alla concentrazione plasmatica: può tuttavia seguire l'induzione di un'alterata conformazione enzimatica per azione allosterica sempre sotto controllo farmacocinetico.

L'inibizione irreversibile avviene solo per l'aspirina e con un meccanismo indipendente dalla farmacocinetica che conduce all'acetilazione dell'enzima.

I FANS trovano un ampio utilizzo come antinfiammatori, analgesici, antipiretici, nella profilassi dell'infarto del miocardio, nel trattamento della gotta (competizione con il trasportatore dell'acido urico a livello renale con conseguente aumento della sua escrezione), per la profilassi del cancro del colon (COX-2 sembra avere un ruolo nel processo infiammatorio che a lungo determina l'insorgenza del cancro) e nel trattamento dell'Alzheimer (gli inibitori COX-2 agiscono sull'alterazione infiammatoria neurodegenerativa del SNC).

Acido acetilsalicilico



L'aspirina mostra effetti ed emivita diversi a seconda della dose somministrata: bassi dosaggi portano ad un rapido metabolismo da parte delle esterasi epatiche con un'emivita di 3h mentre, dosi antinfiammatorie e superiori portano a saturazione dell'enzima e cinetica di ordine 0 con emivita di oltre 15 ore.

Derivati salicilati sono poco utilizzati, principalmente per il trattamento di patologie a livello intestinale come la colite ulcerosa o il morbo di Chron: sono scarsamente assorbiti ed agiscono a livello locale. Sono attivati a livello del colon da parte della flora batterica e non esercitano un grande effetto a livello sistemico.

Derivati dell'acido propionico

Sono tra i FANS più utilizzati e noti come *ibuprofene* (migliore tollerabilità gastrointestinale, minima escrezione nel latte materno), *naprossene* (emivita di 14h), *fenoprofene*, *ketoprofene* e *flurbiprofene*: ketoprofene e flurbiprofene sembrano svolgere la loro azione principalmente su COX-1.

Ibuprofene è uno degli antinfiammatori più utilizzati, presenta una biodisponibilità dell'80% e il più rapido assorbimento tra i FANS, con un picco di 15-30 minuti.

Ha un alto legame con le PP (99%) ed una breve emivita, per cui si rendono necessarie più somministrazioni durante la giornata. Ha un alto metabolismo ed è escreto per via renale, può essere utilizzato con funzione antinfiammatoria e analgesica ma è un debole antipiretico.

Può essere somministrato per via transdermica o per os, con un dosaggio non superiore a 1200 mg/die.

Derivati dell'acido acetico

Indometacina è un composto utilizzato solo nel breve periodo per la forte tossicità: tra i FANS è il più nefrotossico ma presenta anche un'alta tossicità gastroenterica.

Sulindac è un profarmaco analogo dell'indometacina con un metabolita solfuro, *etodolac* ha una maggiore selettività per la COX-2.

Derivati eteroarilici dell'acido acetico

Tolmetin mostra caratteristiche ed effetti collaterali tipici dei FANS: persiste a lungo nel liquido sinoviale con buona capacità di persistenza a livello articolare.

Ketorolac e *diclofenac* sono tra i composti più noti di questa classe di farmaci. Il primo ha una grande potenza analgesica ed usato in alternativa agli oppiacei, dato che non dà tolleranza, astinenza e depressione respiratoria; diclofenac presenta una selettività per COX-2 simile a *celecoxib*.

Fenamati

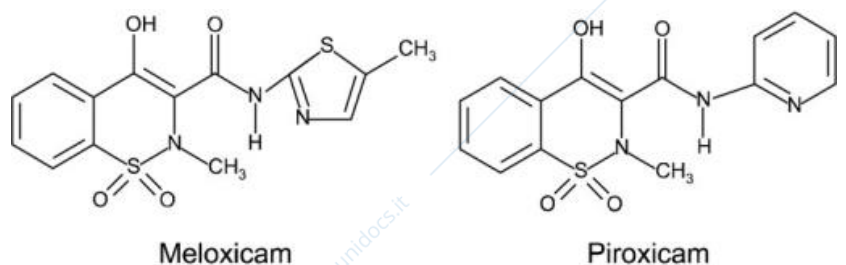
I fenamati non sono farmaci molto utilizzati, hanno una breve durata d'azione e causano frequentemente disturbi gastrointestinali.

In questa classe si ricordano *acido mefenamico*, *meclofenato sodico*, *acido flufenamico*, *acido tolfenamico* e *acido etofenamico*.

Acidi enolici (OXICAM)

Tra gli acidi enolici si ricordano due composti, piroxicam e meloxicam.

Piroxicam è un antinfiammatorio molto efficace con effetto sui neutrofili ed indipendente da COX. Presenta un



effetto lento ed una maggiore durata d'azione, con la necessità di due sole somministrazioni al giorno.

Meloxicam presenta una maggiore selettività per COX-2 e minori effetti gastrointestinali rispetto a piroxicam.

COXIB

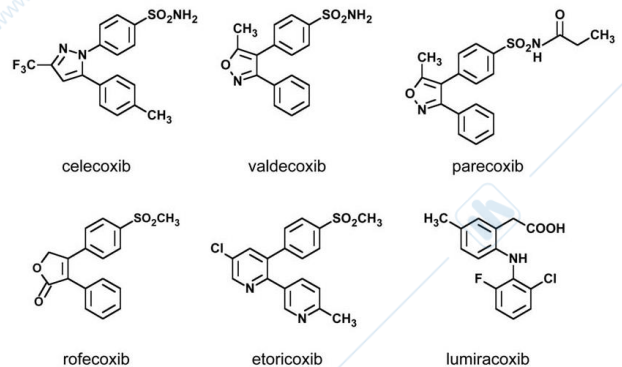
La classe dei FANS COXIB viene affiancata ai più classici FANS per la selettiva inibizione della COX-2: presentano un minore effetto ulcerogene e una ridotta inibizione della aggregazione piastrinica.

A questa riduzione di effetti, il blocco della produzione di PGI_2 conduce ad un sensibile aumento nell'incidenza di eventi tromboembolici quali ictus e infarti miocardici che, nel tempo, hanno portato ad una complessiva rivalutazione del processo terapeutico con questi composti.

Sono principalmente utilizzati nel trattamento dell'osteoartrite e dell'artrite reumatoide, su base autoimmune.

In questa classe di farmaci si ricordano:

- *Celecoxib*: struttura sulfamidica;
- *Rofecoxib*: derivato furanosico ritirato dal commercio;
- *Etoricoxib*: derivato piperidinico;
- *Parecoxib*: profarmaco meno tossico di valdecoxib, attualmente ritirato dal commercio.



Celecoxib rappresenta il capostipite dei composti di questa classe farmacologica, possiede una buona biodisponibilità e un'emivita di 11 ore.

Ha un alto legame con le PP (circa 97%), è inibitore di CYP2D6 ed è metabolizzato da CYP2C9: l'escrezione è principalmente renale.

È utilizzato nel trattamento di osteoartrite ed artrite reumatoide, ha una minore azione gastrolesiva ma presenta un maggior rischio cardiovascolare.

Altri FANS

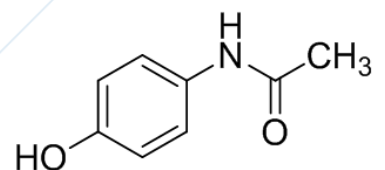
Nabutemone è un composto convertito in metaboliti attivi, presenta una buona azione antinfiammatoria e minori effetti gastrointestinali.

Apazone è un potente uricosurico mentre *nimesulide* ha una azione COX-2 simile a COXIB: inibisce il rilascio di citochine e l'attivazione dei neutrofili.

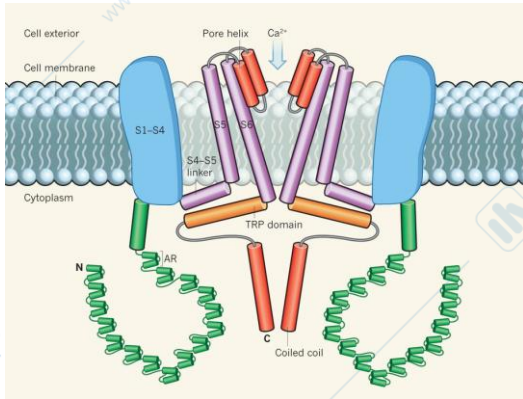
Paracetamolo

Il *paracetamolo* è il principio attivo della tachipirina e risulta essere molto utilizzato.

Ha un'efficace azione antipiretica e analgesica mentre è un debole antinfiammatorio, per cui non è possibile definirlo un vero e proprio FANS.



Ha scarsa azione su COX-1 e COX-2, non influenza l'aggregazione piastrinica ed è utilizzato anche in pazienti pediatrici per la ridotta pericolosità rispetto ai più classici FANS.



Si ipotizza che gli effetti mostrati dal paracetamolo siano dovuti ad una azione su COX-3 o a livello del SNC, comunque non ancora individuata chiaramente. È stato ipotizzato un altro meccanismo a livello del recettore *TRPA1* (*Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1*): si tratta di un recettore canale presente sulle fibre sensoriali, sensibile a molte molecole e capace di indurre la sensazione dolorifica.

Paracetamolo può condurre ad una grave tossicità epatica in soggetti che non metabolizzano normalmente il farmaco, anche a causa di scarsa concentrazione di glutatone: generalmente il paracetamolo è coniugato con acido glucuronico (55%) o gruppi solfuro (30%).

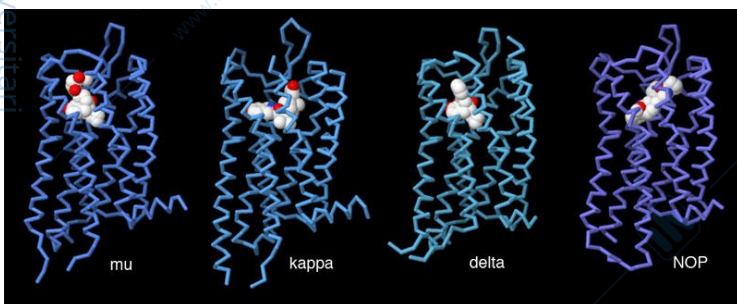
Paracetamolo può anche essere metabolizzato da CYP450 con produzione di un metabolita tossico: il metabolita si lega ai gruppi sulfidrilici delle proteine a livello epatico e può determinarne la necrosi.

FARMACI OPIOIDI

I farmaci oppioidi sono composti utilizzati per il trattamento del dolore più grave rispetto a quello controllabile dai FANS e dal paracetamolo: il paracetamolo è tuttavia utilizzato in associazione a questi farmaci per ridurre sensibilmente i possibili effetti collaterali.

Il *ketorolac* è un FANS con la stessa potenza degli oppioidi ma privo dei relativi effetti collaterali.

Il capostipite di questa classe di farmaci, anticamente chiamati "narcotici", è l'oppio, estratto dal *Papaver somniferum*. Nel 1640 fa la sua prima apparizione nella Farmacopea Britannica come miscela di 20 alcaloidi mentre nel 1803 si riesce a isolare l'alcaloide *morfina* e gli altri oppioidi naturali *morfina*, *codeina*, *tebaina*: nel 1973-1975 si individuano i recettori e gli oppioidi endogeni *endorfine*, *dinorfine*, *encefaline*.



I recettori per gli oppioidi sono tre e tutti accoppiati a proteine G: alcuni sono in grado di attivare la cascata del fosfatidilinositolo ma la maggior parte agisce per via inibitoria sulla adenilato ciclasi.

Svolgono azioni accessorie, attivando le chinasi e molti canali.

Sono presenti sia a livello presinaptico, dove inibiscono il release del neurotrasmettitore (spesso si tratta del glutammato diretto ai recettori NMDA e AMPA), sia a livello postsinaptico, dove riducono la risposta del mediatore: a livello presinaptico si ha un minore ingresso di calcio e minor rilascio di mediatore, a livello postsinaptico si osserva invece un'iperpolarizzazione dettata dall'importante fuoriuscita di potassio dalla cellula.

I farmaci agenti su questo sistema possono essere naturali, di semisintesi o di sintesi ma la caratteristica principale di questi composti è la loro azione verso i recettori μ , κ e δ . Possono agire sia da agonisti che da agonisti parziali oppure con azione mista (agonismo verso un recettore ed antagonismo nei confronti di un altro).

Gli oppioidi sono importanti regolatori del dolore ed agiscono su più livelli: la prima azione è svolta a livello tissutale, sede delle terminazioni nervose della *via afferente nocicettiva*, con un controllo dell'eccitabilità delle fibre a livello periferico. Un'ulteriore azione può essere condotta a livello delle *corna dorsali del midollo spinale* e a *livello talamico*, nella via ascendente del dolore.

L'azione può essere svolta sia sulla via ascendente che su quella discendente, dove agiscono i mediatori serotonina e noradrenalina, coinvolti nel controllo dell'eccitabilità del sistema nocicettivo. Nelle vie discendenti gioca un ruolo importante il GABA, neurotrasmettitore inibitorio rilasciato da specifici interneuroni. Il GABA inibisce il sistema che inibisce la trasmissione del dolore: se stimolato, il recettore μ inibisce il rilascio di GABA e, conseguentemente, permette l'inibizione della trasmissione del dolore.

Gli effetti farmacologici prodotti dagli oppioidi sono molteplici, tra cui:

- *Analgesia;*
- *Elaborazione di esperienze e comportamenti gratificanti:* hanno un ruolo nel controllo del rilascio di dopamina nel nucleus accumbens, importante nella ricerca del piacere e alla base del fenomeno della ricerca compulsiva del piacere;
- *Inibizione dei riflessi barorecettoriali;*
- *Regolazione della temperatura:* l'influenza della temperatura corporea è strettamente collegata al sottotipo recettoriale coinvolto;
- *Effetti complessi sul sistema immunitario:* agiscono come immunosoppressori con azione inibitoria;
- *Effetti sul sistema endocrino:* ipogonadismo e altri effetti;
- *Riduzione del transito intestinale:* azione per l'effetto inibitorio sul rilascio di acetilcolina;
- *Riduzione del riflesso di svuotamento vescicale;*
- *Azione antitussiva;*
- *Aumento della durata del travaglio;*
- *Miosi:* pupilla a capocchia di spillo;
- *Aumento della ricerca del cibo:* aumento della quantità e delle palatabilità;
- *Tolleranza e dipendenza:* non tutti gli oppioidi mostrano gli stessi effetti e questo dipende dal coinvolgimento della dopamina nell'azione di queste sostanze. Possono instaurare dipendenza fisica con crisi di astinenza in caso di cessazione d'uso del farmaco;
- *Utilizzo:* controllo del dolore medio-grave quale il dolore post-operatorio e oncologico. Sono poco utilizzati nel dolore da artrite o artrosi in favore dei FANS, non sono indicati nel controllo del dolore viscerale per la loro azione di rallentamento della motilità intestinale. Sono scarsamente indicati anche nel dolore neuropatico.

Gli oppioidi presentano effetti collaterali anche molto gravi, tra cui:

- *Nausea e vomito;*
- *Miosi;*

- *Euforia;*
- *Sedazione del SNC;*
- *Rigidità muscolare;*
- *Stato confusionale;*
- *Depressione respiratoria;*
- *Ridotta funzionalità renale;*
- *Aumento della pressione intracranica;*
- *Ipotensione;*
- *Bradycardia;*
- *Prurito;*
- *Riduzione della motilità intestinale;*
- *Spasmo dello sfintere di Oddi;*
- *Assenza del riflesso della tosse;*
- *Ritenzione urinaria.*

Sono farmaci ben assorbiti e presentano diverse vie di somministrazione: sottocutanea, per os, transmucosale, transcutanea o per via intratecale (in caso di dolore dovuto a stimolo di fibre direttamente nel SNC per tumori cerebrali).

Possono dare origine a metabolismo di primo passaggio e mostrano un legame con le PP soggetto a variazione. Il metabolismo è principalmente di tipo II, in particolar modo glucuroconiugazione o solfonazione, sebbene non è escluso il meccanismo di ossidazione: i metaboliti subiscono circolo enteroepatico e sono eliminati per via renale.

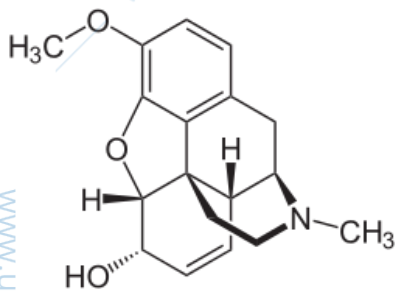
La tolleranza è un effetto collaterale importante che si verifica dopo l'uso di oppioidi e alla cui base sono presenti meccanismi di riduzione dell'*attività recettoriale* (per uso acuto) e *postrecettoriale* (uso cronico).

Con l'uso acuto si osserva una riduzione della risposta del recettore per la desensibilizzazione recettoriale operata dal disaccoppiamento con la proteina G o dalla riduzione del numero di recettori sulla membrana: recenti studi hanno dimostrato che il *sistema glutammatergico* può essere coinvolto in questo processo di tolleranza e desensibilizzazione dato che la ketamina, antagonista del recettore glutammatergico, blocca il processo di tolleranza.

Nei meccanismi postrecettoriali gioca un ruolo importante la *superattivazione del cAMP*: dato che molti recettori oppioidi sono inibitori di cAMP, la sua sovraespressione può spiazzare o minimizzare gli effetti degli oppioidi sugli stessi recettori.

Non tutti gli effetti farmacologici vanno incontro allo stesso modo al fenomeno della tolleranza: mentre l'analgesia incorre facilmente e velocemente nella tolleranza, effetti come stipsi, miosi e convulsioni danno tolleranza con più difficoltà.

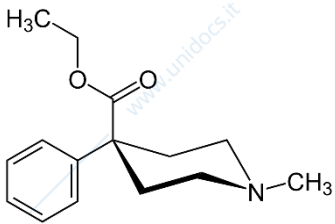
La stipsi rappresenta un grave problema negli utilizzatori cronici di oppioidi ed è dovuta al forte rallentamento della motilità intestinale: si può arrivare alla produzione di *fecalomi* che possono danneggiare il tessuto intestinale. La *bradycardia* è invece soggetta ad un fenomeno di tolleranza di tipo intermedio.

Morfina e analoghi fenantrenici (μ -agonisti): codeina, ossicodone, idromorfone, ossimorfone

La *codeina* è un farmaco di origine naturale che espleta la sua funzione dopo essere convertita a morfina da CYP2D6, un'isoforma soggetta a polimorfismi: la popolazione cinese è meno sensibile all'azione della codeina poiché non mostra un citocromo efficiente come quello di altre popolazioni.

La codeina ha una potenza molto bassa, sebbene poi convertita in morfina (non è comunque uno degli oppioidi più potenti).

Possiede un'emivita di 3 ore ed i suoi metaboliti glucuronidati subiscono circolo enteroepatico, può essere somministrata per os, per via transcutanea e intramuscolare.

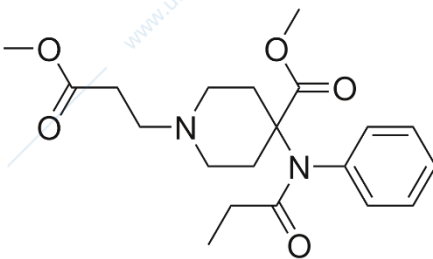
Meperidina (μ -agonista)

Meperidina (o *petidina*) è una fenilpiperidina utilizzata nell'induzione dell'anestesia per il rapido effetto analgesico ed un certo grado di sedazione.

Ha un'emivita di 3 ore ma è convertita in *normeperidina*, un metabolita attivo con un'emivita di oltre 20 ore.

Ha anche azione allucinogena per cui non è spesso utilizzata nel controllo del dolore e la sua lunga emivita può dare origine a fenomeni di accumulo: in alcuni casi si possono osservare fenomeni di agitazione e non sedazione. Mostra un'azione antimuscarinica con secchezza delle fauci ed altri effetti tipici.

La co-somministrazione con altri farmaci può condurre a *sindrome serotoninergica*, dato che interagisce con un certo grado con il re-uptake della serotonina: la sindrome è molto grave e conduce a delirio, ipertermia, convulsioni, coma e morte. Farmaci che, in combinazione con petidina, possono scatenare una sindrome serotoninergica spaziano dagli antibatterici, inibitori MAO e inibitori del reuptake della serotonina in genere.

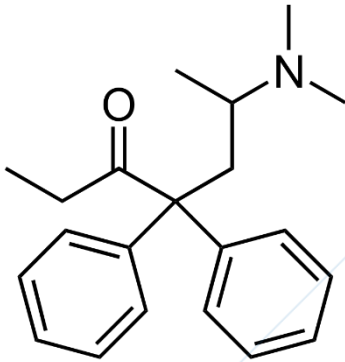
Fentanil, afentanil, sufentanil e remifentanil (μ -agonisti)

Sono farmaci ad azione molto breve, in particolar modo *remifentanil* che viene somministrato per via endovenosa.

Da un punto di vista chimico sono farmaci correlati alla fenilpiperidina e mostrano un'alta potenza dal punto di vista analgesico, rendendoli utili in casi di dolore molto grave e nell'induzione dell'anestesia, permettendo una riduzione della dose di anestetico gassoso richiesto (*MAC-risparmianti*).

Sono farmaci molto liposolubili, subiscono metabolismo ed escrezione renale ma possono dare accumulo per saturazione dei meccanismi di eliminazione.

Metadone (fenileptilamina)



È un μ -agonista a lunga durata d'azione (emivita 15-40 ore), trova un importante utilizzo nella *disassuefazione da eroina o morfina*.

È usato come farmaco agente sul sistema oppioide poiché la sua azione agonista dura molte ore e permette di ridurre le somministrazioni e mantenere una condizione tale da non provocare una crisi d'astinenza: le ridotte somministrazioni permettono un aiuto psicologico poiché producono un certo grado di distacco dalla droga.

L'utilizzo di un antagonista nella terapia disassuefante è da evitare perché il soggetto ricadrebbe in una crisi d'astinenza.

Il farmaco agisce anche sui recettori del glutammato NMDA e sulla ricaptazione delle monoamine.

Mostra una biodisponibilità maggiore della morfina e un alto legame con le PP. Può essere responsabile di alterazioni elettrocardiografiche del tratto QT.

Agonisti e antagonisti

In questa classe di farmaci rientrano quei composti che agiscono contemporaneamente come agonisti per un dato recettore e antagonisti verso un altro.

Si ottiene un minor rischio di dipendenza e depressione respiratoria ma risultano essere analgesici meno potenti, come:

- *Pentazocina*: κ -agonista, μ -agonista parziale;
- *Nalbufina*: κ -agonista, μ -antagonista;
- *Butorfanolo*: κ -agonista, μ -antagonista;
- *Buprenorfina*: μ -agonista parziale, κ -antagonista.

L'utilizzo di questi farmaci in seguito a precedenti analgesici è pericoloso poiché si corre il rischio di scatenare una crisi di astinenza a livello recettoriale.

Tramadolo e tapentadolo

Sono farmaci con una azione debole sui recettori μ ma sono gravati dall'effetto su altri sistemi.

Tramadolo mostra una debole azione sui recettori μ , inibisce la ricaptazione della serotonina e noradrenalina, mentre *tapentadolo* ha una debole azione sui recettori μ e inibisce la ricaptazione di noradrenalina: possono agire a livello centrale deprimendo il SNC ed occorre prestare cautela nella contemporanea somministrazione di farmaci agenti sul SNC.

Gruppo farmacologico	Interazione con gli oppioidi
Sedativo-ipnotici	Potenziamento della depressione del SNC, in particolar modo depressione respiratoria
Tranquillanti antipsicotici	Aumentata sedazione, effetti variabili sulla depressione respiratoria, potenziamento degli effetti cardiovascolari (azione antimuscarinica e α -bloccante)
MAO-inibitori	Controindicati con tutti gli analgesici oppioidi per elevata incidenza di coma iperpiretico oltre a casi di ipertensione

Difenossilato, difenossina e loperamide (μ -agonisti)

Sono agonisti del sistema oppioide utilizzabili nel trattamento della diarrea cronica oltre che come analgesici: i recettori μ sono infatti coinvolti nella riduzione della motilità intestinale e, se opportunamente stimolati, possono condurre a stipsi. È possibile ricorrere a farmaci che non passano la BEE e che quindi non hanno azione sul SNC ma hanno invece azione a livello periferico sull'intestino.

Possono essere utilizzati anche in associazione con atropina solfato per ridurre l'attività colinergica intestinale e potenziarne l'effetto; sono farmaci che danno scarsa tolleranza.

Antitussivi (bechici)

Il sistema oppioide è coinvolto nel riflesso della tosse ed è possibile agire su di esso per ridurre i sintomi.

In questa classe si trovano *destrometorfano, codeina, levopropoxifene e noscapina*.

Non sono sufficientemente lipofili da superare la BEE e non agiscono a livello centrale.

Antagonisti

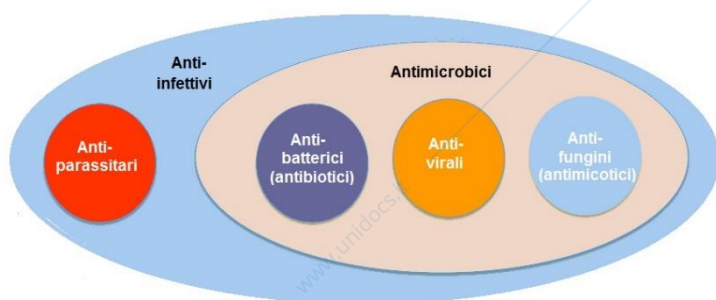
Sono farmaci utilizzati non tanto per contrastare la dipendenza da droghe d'abuso ma possono essere utilizzati in casi particolari come l'*overdose* dove un'eccessiva concentrazione di stupefacente può condurre a depressione respiratoria e intossicazione: si interviene immediatamente con l'antagonista e, successivamente, si tratta il paziente per la dipendenza.

In questa classe di farmaci rientrano:

- *Naloxone*: somministrato per via endovenosa, presenta metabolismo epatico per glucuroconiugazione. Ha una breve durata d'azione e necessita di ripetute somministrazioni fino alla scomparsa della depressione respiratoria;
- *Naltrexone*: è somministrato per os ed è metabolizzato per via epatica dove è convertito nel metabolita attivo *6-naltrexolo*. Ha una lunga durata d'azione ed è utilizzato nel trattamento dei tossicodipendenti nella prevenzione delle recidive;
- *Nalmefene*: è somministrato per endovena, ha una lunga durata d'azione ed è utilizzato nel trattamento dell'*overdose*.

Recentemente sono stati prodotti antagonisti come *metilnaltrexone* e *livopan* che non sono in grado di passare la BEE e dare effetti centrali, principalmente per prevenire effetti collaterali come la stipsi.

FARMACI ANTIMICROBICI



In questa classe farmacologica rientrano i composti utilizzati per la chemioterapia antibatterica e possono (verso virus, batteri, ecc...) avere una *azione -cida o -statica*: l'azione dipende strettamente dalle caratteristiche o dalla concentrazione del farmaco oltre a pH, temperatura, tempo di contatto, ecc...

Mentre una sostanza -cida uccide i microrganismi, una sostanza -statica ne blocca la proliferazione: l'utilizzo di un composto -statico permette al sistema immunitario di intervenire al meglio e crearsi le difese immunitarie ma è consigliabile l'utilizzo di composti -cidi in caso di grave infezione o di soggetto immunocompromesso.

Il trattamento con antimicrobici deve tenere conto di diversi fattori:

- *MIC*: è indice della potenza del farmaco e rappresenta la concentrazione minima di farmaco per inibire la crescita batterica (Minimum Inhibitory Concentration);
- *Spettro d'azione*: insieme dei microrganismi sensibili all'azione del farmaco;
- *Superinfezione*: infezione presente contemporaneamente ad un'altra infezione ed è spesso la conseguenza dell'utilizzo di farmaci antimicrobici che, combattendo uno specifico microorganismo, favoriscono la proliferazione di ceppi resistenti;
- *Resistenza*: i microrganismi possono sviluppare una forma di resistenza all'azione dei farmaci antimicrobici;
- *Associazione*: utilizzo contemporaneo di 2 o più antimicrobici per favorire l'esito della terapia. Sono utilizzati farmaci in associazione quando non si conosce l'agente eziologico ma, di contro, si ha lo svantaggio di avere meno selettività nei confronti delle varie specie microbiche. È possibile utilizzare farmaci ad ampio spettro o biofarmaci per trattare infezioni miste, infezioni gravi con eziologia nota, prevenzione della comparsa della resistenza con il vantaggio di realizzare potenziamento/sinergismo dei farmaci utilizzati e ridurre la tossicità degli stessi con somministrazione di dosi inferiori.

Nell'analizzare la risposta agli antimicrobici occorre tenere conto di diversi fattori come:

- *Sede dell'infezione*: non tutti i tessuti vengono raggiunti allo stesso modo dal farmaco;
- *Fattori farmacocinetici*;
- *Fattori locali che alterano l'efficacia*: ad esempio alterazioni tissutali che modificano la permeabilità vascolare come nel caso di un'infezione, dove riescono a passare farmaci che non passerebbero in condizioni normali. Un'infezione può anche alterare il pH, alterando l'adeguato rilascio dei farmaci per la forma in cui si trovano;
- *Funzionalità del sistema immunitario*: il sistema immunitario può rispondere in maniera diversa da soggetto a soggetto;
- *Resistenza*;
- *Dosaggio*: occorre tenere conto di posologia e tipo di somministrazione;
- *Età, genetica, allergie*.

Quando si parla di antimicrobici occorre tenere conto che, a seconda dell'origine, sono diversamente classificati:

- *Origine naturale*: antibiotici;
- *Origine semisintetica*: composti di origine naturale modificati in laboratorio;
- *Origine sintetica*: chemioterapici.

Gli antimicrobici possono agire con più meccanismi d'azione:

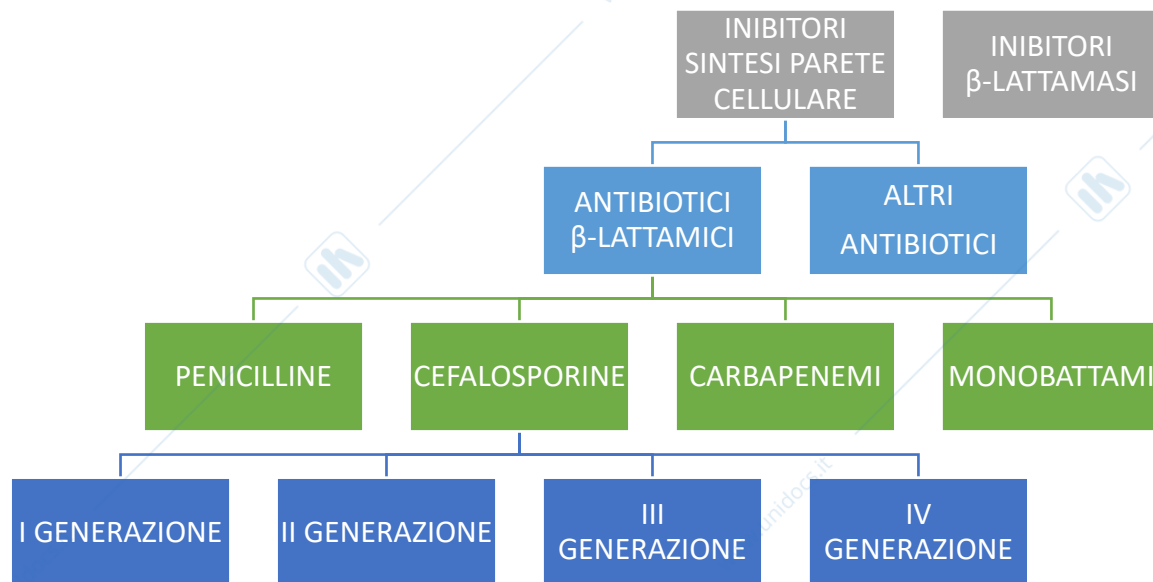
- *Inibizione sintesi della parete*: specifica verso i batteri poiché le cellule umane ne sono sprovviste;

- *Inibizione della sintesi proteica*: specifica perché il ribosoma batterico è diverso dal ribosoma umano;
- *Alterazione della permeabilità della membrana cellulare*: la membrana cellulare non ha la stessa composizione della membrana umana;
- *Inibizione funzione e sintesi acidi nucleici*: azione su uno specifico enzima non presente nella cellula umana oppure su enzimi presenti anche nell'uomo ma non sono uguali;
- *Inibizione del metabolismo*: azione su specifiche tappe metaboliche.

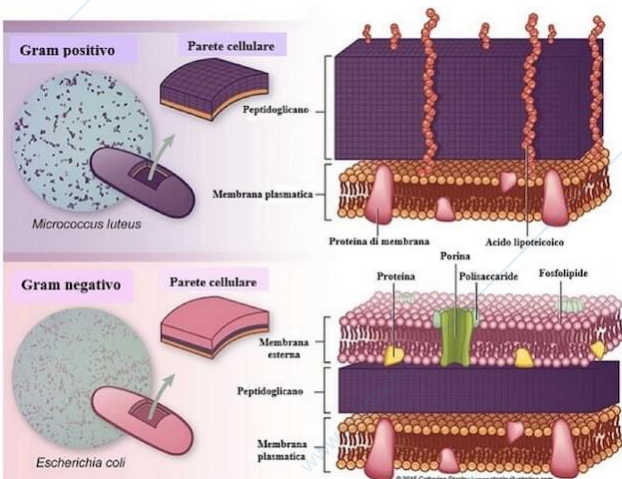
Inibitori della sintesi di parete

La parete cellulare è un elemento distintivo dei batteri rispetto alle cellule eucariote: poiché deve essere prodotta per garantire la sopravvivenza del microorganismo, l'interferenza nella produzione o la sua distruzione sono un meccanismo sfruttato da alcuni farmaci.

Un approccio vincente è costituito dal blocco della sintesi della parete cellulare per azione su alcuni specifici enzimi.

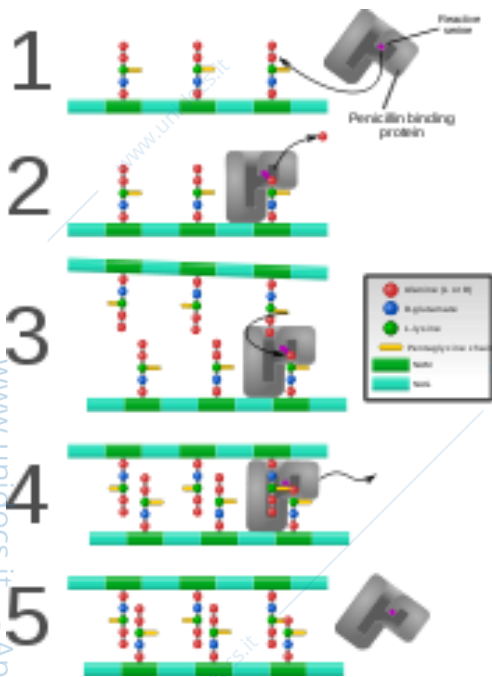


La maggior parte degli antibiotici è costituita dalla classe dei β -lattamici, caratterizzati appunto dalla presenza nella struttura chimica di un anello β -lattamico.



Poiché molti batteri creano resistenza producendo β -lattamasi, sono stati inventati dei composti, da utilizzare in associazione all'antibiotico vero e proprio, per inibire questi enzimi e bypassare la resistenza offerta.

La parete batterica differisce tra *Gram +* e *Gram -*: nei primi è molto più rappresentata e costituisce la barriera più esterna, mentre nei secondi è presente come barriera intermedia tra due membrane. I farmaci agenti sulla parete sono generalmente più attivi sui *Gram +* ma, con opportune modifiche, possono agire anche sui *Gram -* attraversando le porine o attraversando direttamente la membrana.



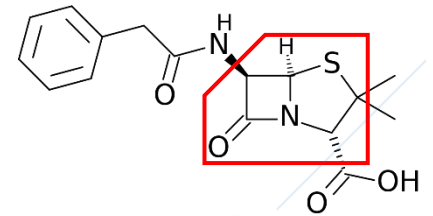
Il *peptidoglicano* costituente la parete cellulare è sintetizzato con un processo a 4 stadi:

1. Sintesi dei precursori nel citoplasma;
2. Trasporto dei precursori attraverso la membrana citoplasmatica;
3. Inserimento dei precursori nella parete cellulare;
4. Legame peptidico tra le catene con il meccanismo di transpeptidazione.

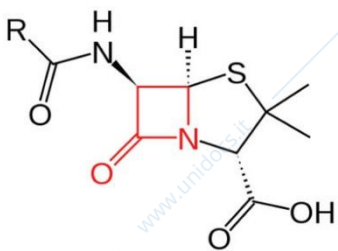
La formazione del legame peptidico è possibile solo grazie all'enzima transpeptidasi, presente a livello di alcune proteine chiamate *PBP* (*Penicillin Binding Protein*): l'azione transpeptidasica è realizzata legando un dimero D-Ala-D-Ala presente nella catena laterale.

Penicilline

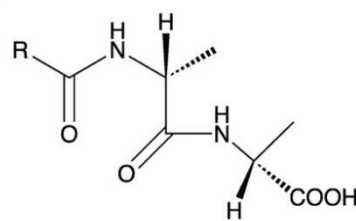
Rappresentano la prima famiglia di antibiotici β -lattamici mai realizzata, la cui capostipite è la *penicillina G*, contenente un anello biciclico chiamato *penam* (riquadrate in figura sulla penicillina G).



La scoperta della penicillina è dovuta ad Alexander Fleming che, fortuitamente, nel 1928 osservò che colture batteriche di streptococchi morivano laddove era presente muffa. Servirono non meno di 10 anni per capire quale fosse il metabolita prodotto e da quale specifica muffa, oltre che elaborare un sistema per produrre il metabolita in grandi quantità: nel 1943 iniziò la produzione su scala industriale della penicillina ma solo nel 1945 si riuscì a determinarne la struttura con la cristallografia a raggi X.



Penicillin



D-Ala-D-Ala

L'azione delle penicilline si svolge nel bloccare l'azione delle PBP agendo come falso substrato: l'anello β -lattamico imita il dimero e blocca l'azione dell'enzima.

Questo non è comunque sufficiente a spiegare l'azione battericida delle penicilline, infatti queste sostanze promuovono anche il rilascio

dal batterio di *autolisine* che portano infine alla sua distruzione.

Le penicilline sono classificabili secondo alcuni specifici criteri:

- *Penicilline naturali*: penicillina G e penicillina V. Mentre la penicillina G non è somministrabile per os, la penicillina V è somministrabile anche per os: questo è spiegato dalla capacità di alcuni sostituenti di impedire all'acidità gastrica di attaccare l'anello β -lattamico;
- *Penicillinasi resistenti*: oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina, nafcillina e meticcillina sono isossazoline somministrabili per os usate per combattere infezioni da stafilococchi, resistendo all'azione degli enzimi penicillinasi;

- *Penicilline ad ampio spettro*: ampicillina, amoxicillina, bacampicillina, pivampicillina. Sono amminopenicilline somministrabili per os efficaci sia su Gram + che Gram – come salmonella, E.Coli, ecc....
- *Penicilline anti-Pseudomonas*: sono penicilline che agiscono prevalentemente su batteri di *Pseudomonas aeruginosa*, estremamente resistente ai farmaci. Queste molecole hanno la caratteristica di avere un sostituente X polare nella catena laterale, permettendo loro di attraversare le porine delle Pseudomonas. Rientrano in questo gruppo carbenicillina, ticarcillina, piperacillina, mezlocillina, azlocillina.

Le penicilline sono scarsamente metabolizzate e sono perlopiù eliminate in forma non metabolizzata e principalmente per via renale: fanno eccezione le isossazolil-penicilline che sono eliminate per via biliare.

Le penicilline sono somministrate con un dosaggio che non è espresso in mg bensì in *UI (Unità Internazionali)*: è l'unità di misura della *potenza (purezza)*, cioè la quantità di penicillina che in condizioni standard sperimentali inibisce la crescita in vitro dello *Staphylococcus aureus*.

Le penicilline non sono in grado di passare, se non in caso di infiammazione, la BEE e per questo sono utilizzate anche in caso di infezioni del SNC: le meningi infiammate sono meno permeabili alle penicilline durante il processo di guarigione per cui si riduce la capacità della penicillina di raggiungere la sede.

Presentano un legame alle PP variabile, garantendo comunque tutte un certo grado di legame. L'assorbimento per via intramuscolare è buono mentre è variabile per os (a causa della possibile idrolisi acida).

Sono raramente metabolizzate ma, in alcuni casi, possono essere convertite in derivati per la rottura dell'anello β -lattamico e ottenere *acido penicilloico* e *acido 6-amminopenicillanico*, capaci di dare sensibilità per questi farmaci.

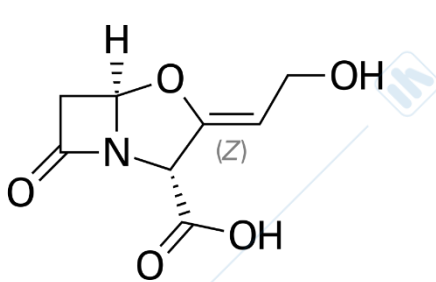
Esistono in commercio anche formulazioni di penicillina G a lento rilascio come:

- *Benzatina benzil penicillina*: somministrata per via intramuscolare, il sale ottenuto è caratterizzato dalla presenza di benzatina con due gruppi ammoniacali e due molecole di penicillina. Si tratta di un sale molto lipofilo poiché la molecola contiene gruppi lipofili, permettendo al sale di concentrarsi nel tessuto ed essere assorbito lentamente nel torrente circolatorio dove poi sarà liberata la penicillina vera e propria ad esercitare la propria azione antibatterica;
- *Procaina penicillina G*: la procaina è un anestetico che permette anche di ridurre il dolore a livello locale.

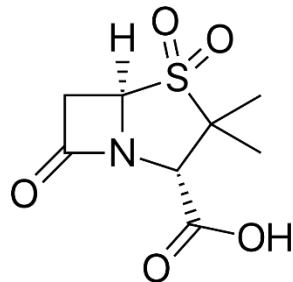
Le penicilline non sono esenti da effetti collaterali tra cui il più frequente risulta essere il *dismicrobismo intestinale* con nausea e diarrea: la flora batterica intestinale è sensibile all'azione antibiotica e, se danneggiata, si corre il rischio che altri microrganismi possano prendere il sopravvento creando superinfezioni. Le penicilline possono portare anche a ipersensibilità dovuta al fatto che si legano alle PP stimolando il sistema immunitario (in forma non legata non stimolano invece il sistema immunitario).

Inibitori delle β -lattamasi

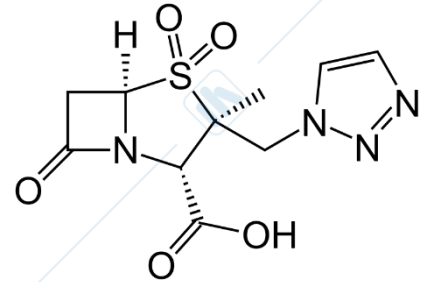
I farmaci sensibili alle β -lattamasi possono essere somministrati solo con *inibitori delle β -lattamasi*, tra cui si ricordano *acido clavulanico*, *sulbactam* e *tazobactam*.



Acido clavulanico



Sulbactam

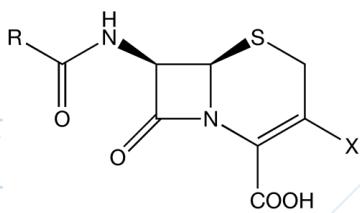


Tazobactam

Nessuno di questi composti mostra attività antibatterica poiché sono sprovvisti di porzione ammidica. Sono tuttavia in grado di passare le porine dei Gram – e produrre un'*inibizione suicida* della β -lattamasi: una delle specialità medicinali più nota è *augmentin*, associazione di amoxicillina e acido clavulanico.

Gli inibitori delle β -lattamasi permettono l'ingresso all'interno della cellula batterica di altri farmaci, aumentandone la potenza o permettendo fenomeni di sinergismo.

Cefalosporine

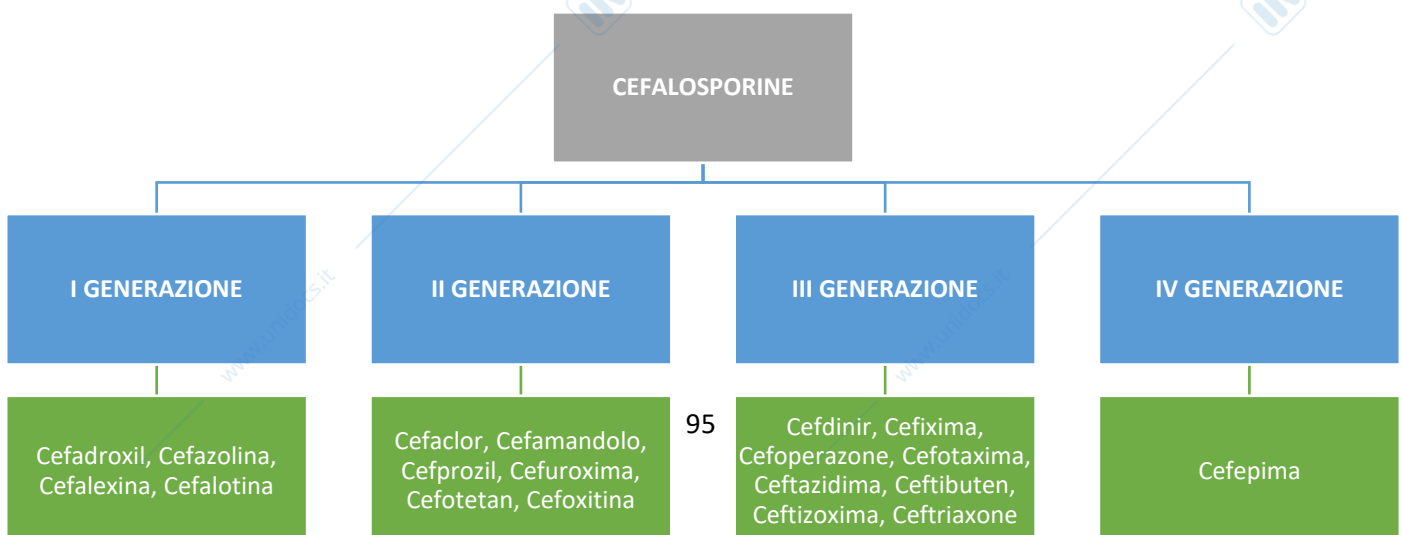


Sono antibiotici β -lattamici con una storia più recente e risalente agli anni '40, isolati da un fungo in uno scarico fognario in Sardegna: il capostipite della famiglia delle cefalosporine è la *cefalosporina C*.

Rispetto alle penicilline sono più stabili in acqua e somministrabili per os, non mostrano sensibilità alle β -lattamasi specifiche per le penicilline risultando attive anche sui ceppi resistenti alla penicillina G: le β -lattamasi specifiche per le cefalosporine si chiamano *cefalosporinasi*.

Mostrano uno spettro d'azione molto ampio, andando dai Gram + ai Gram -: la cefalosporina C non è mai entrata sul mercato per la bassa potenza e bassa biodisponibilità, oltre ad una breve emivita.

Individuate le potenzialità della cefalosporina C sono stati elaborati una serie di analoghi che potessero risultare più potenti ed innovativi delle penicilline: i composti scoperti e ottenuti sono stati suddivisi in quattro generazioni di composti



La prima generazione è molto attiva nei confronti dei Gram + ma meno attiva verso i Gram -: le generazioni successive sono state sviluppate per aiutare a colpire i ceppi non trattabili con le generazioni precedenti.

Nella I Generazione si ha la *cefazolina*, composto elitario nell'atto chirurgico, utilizzato per la profilassi. Nella II Generazione si trova *cefuroxima*, unico composto in grado di passare la BEE, mentre nella III Generazione si ha un'alta attività verso i Gram - (eccezione *cefoperazone*) oltre alla capacità di attraversare la BEE (eccezione *cefoperazone* e *cefixima*): risultano attivi anche

Pseudomonas ed *Enterobacter* sebbene il trattamento con farmaci della IV Generazione risulti migliore. La IV Generazione è costituita dalla sola *cefepima* che rappresenta un valido aiuto nel trattamento di infezioni da *Pseudomonas* e molti ceppi di *Enterobacter*.

Generazione	Attività su Gram +	Attività su Gram -
I Gen.	++++	+
II Gen.	+++	++
III Gen.	+	+++
IV Gen.	++	++++

Questi farmaci tendenzialmente passano poco la BEE, sebbene esistano alcune eccezioni, sono escreti immutati e non subiscono un largo metabolismo, anche se possono risentire gli effetti dell'idrolisi acida gastrica o dell'azione delle β -lattamasi. Sono somministrati prevalentemente per via parenterale per la bassa biodisponibilità orale; presentano escrezione biliare solo cefamandolo, ceftriaxone e cefoperazone.

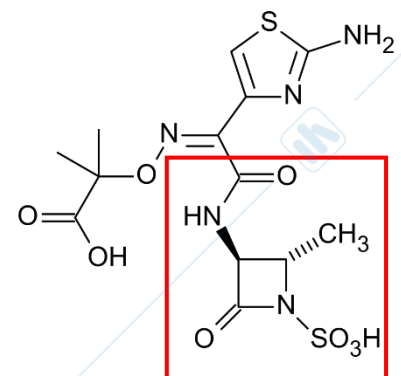
Gli effetti collaterali addotti dalle cefalosporine sono molto simili a quelli delle penicilline con dismicrobismo intestinale, dolore in sede di iniezione, tromboflebiti e ipersensibilità crociata in caso di precedente uso di penicilline (reazione allergica ad una cefalosporina anche se mai toccata per sensibilizzazione da uso di penicilline). Alti dosaggi possono provocare nefrotossicità mentre i farmaci contenenti *metilitiotetrazolo* (cefamandolo, cefoperazone, cefotetan) possono dare ipoprotrombinemia, effetti anticoagulanti e disulfiram-simili (effetti simili all'ebbrezza alcolica per accumulo di acetaldeide).

L'efflusso cellulare oltre all'alterazione delle porine nella struttura di alcuni microrganismi e delle PBP può influire negativamente sull'azione delle cefalosporine delle penicilline sviluppando fenomeni di resistenza.

Monobactami

Questa classe di farmaci è costituita dal solo anello β -lattamico con la catena ammidica su C3, un sostituito su C4 (generalmente un metile) ed un gruppo solforato sull'azoto: sono relativamente resistenti alle β -lattamasi.

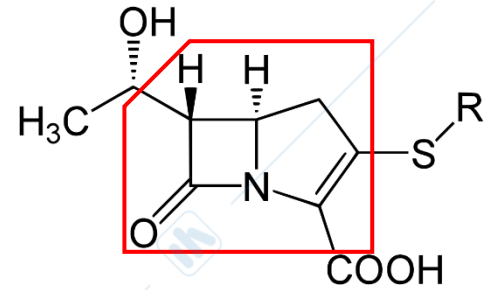
Aztreonam ricorda molto le cefalosporine di III Generazione, è instabile a pH acido (non somministrabile per os) ed ha uno spettro d'azione prevalentemente verso i Gram -.



Carbapenemi

Sono antibiotici che riescono a passare l'SNC e sono molto importanti poiché più sofisticati, intervenendo laddove ci siano resistenze batteriche e sia le cefalosporine che le penicilline risultino inattive.

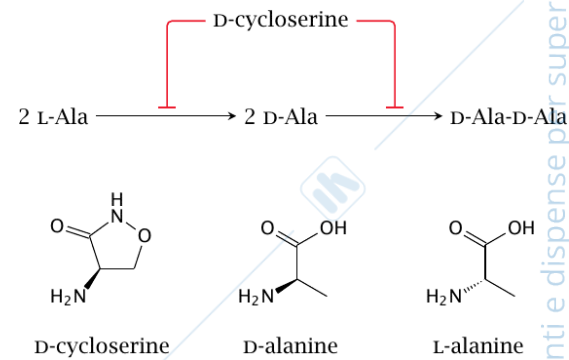
Sono caratterizzati dalla presenza di *carbapenem* nella struttura e in questa classe rientrano *imipenem*, *meropenem* ed *ertapenem*: imipenem e cilastatina (inibitore di una dipeptidasi a livello renale che permette una miglior azione di imipenem) sono utilizzati in associazione per agire sia su Gram + che Gram -, mostrando una buona distribuzione anche a livello del SNC.



Inibitori della sintesi del peptidoglicano non β-lattamici

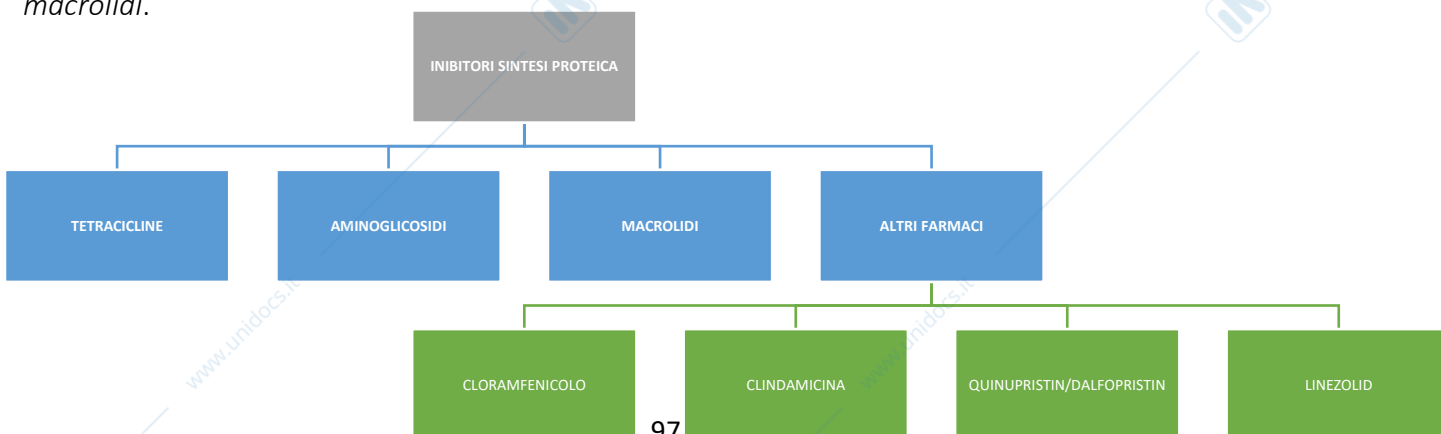
Alcuni composti possono agire sulla sintesi della parete cellulare pur non possedendo l'anello β-lattamico, rientrando comunque nel gruppo degli antimicrobici inibitori di sintesi di parete.

- *Cicloserina*: analogo della D-Ala che, introdotto al posto dell'amminoacido, impedisce la transpeptidazione;
- *Vancomicina e teicoplanina*: sono due composti di origine naturale prodotti dagli *actinomiceti* (Gram +). Sono dei glicopeptidi che bloccano la sintesi del peptidoglicano legandosi per mezzo di legami a idrogeno con il frammento D-Ala-D-Ala bloccandone i successivi passaggi;
- *Fosfomicina*: analogo del fosfoenolpiruvato, inibisce la sintesi dell'acido N-acetilmuramico, monomero del peptidoglicano;
- *Bacitracina*: miscela di ciclopeptidi prodotti da un batterio Gram + di cui l'esponente maggiore è *bacitracina A*. La molecola si posiziona a livello della membrana e interagisce con la biosintesi del peptidoglicano, agendo prevalentemente sui Gram + poiché non riesce ad attraversare le porine dei Gram - (è troppo grande). È utilizzata solo a livello topico, per infezioni oculari o della cute, per la sua nefrotossicità.



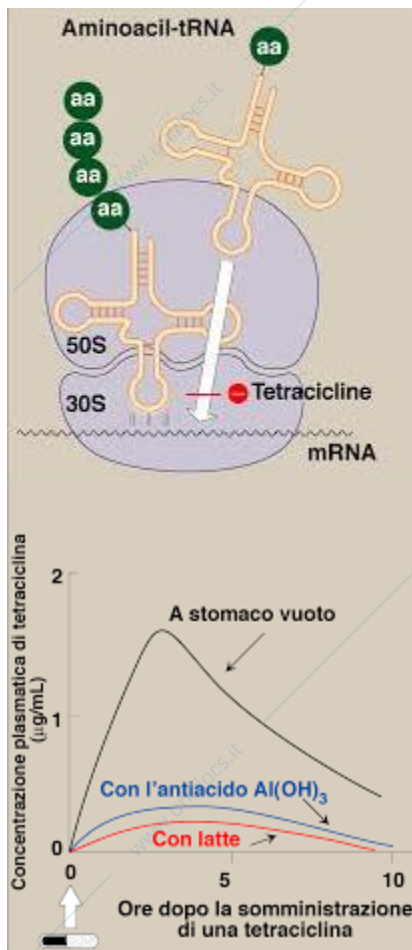
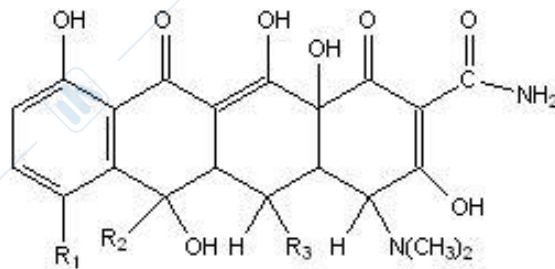
Inibitori della sintesi proteica

In questo gruppo di antimicrobici rientrano composti come *cloramfenicolo*, *clindamicina*, *quinupristin/dalfopristin* e *linezolid* oltre a tre classi di farmaci: *tetracicline*, *aminoglicosidi* e *macrolidi*.



Tetraciclina

Questi farmaci devono il proprio nome ai 4 cicli presenti nella struttura ed il composto capostipite della famiglia è la *clortetraciclina*.



Sono farmaci con attività batteriostatica e si legano alla subunità 30S del ribosoma batterico, impedendo così il legame del tRNA e l'inizio della traduzione.

Hanno un ampio spettro d'azione e sono utilizzate anche senza sapere l'esatta eziologia della malattia infettiva: agiscono su Gram + e -, microrganismi atipici come clamidie, micoplasmi, spirochete, microrganismi anaerobi e sulle rickettsie.

Tetraciclina trova uno specifico campo d'azione nel trattamento da ulcere peptiche da *Helicobacter pylori*, anche in associazione con *amoxicillina* e *macrolidi*. *Minociclina* e *doxiciclina* sono le due tetraciclina con maggior assorbimento, con un'emivita di 16-18 ore.

Tutte le tetraciclina sono soggette a ricircolo enteroepatico, generalmente sono somministrate per os o per via endovenosa in caso di paziente non cosciente. Non sono somministrabili insieme a latticini poiché interagiscono, legando, i cationi Ca^{2+} presenti nel latte e riducendo la quota di farmaco disponibile: altre sostanze con policationi come $Al(OH)_3$, utilizzato come antiacido, danno interferenza con la somministrazione riducendo l'assorbimento del farmaco.

Sono generalmente riassorbite dalla bile ed escrete come glucuronoconjugati con le urine mentre la doxiciclina fa eccezione, essendo escreta direttamente con la bile. L'*amminociclina* è l'unico

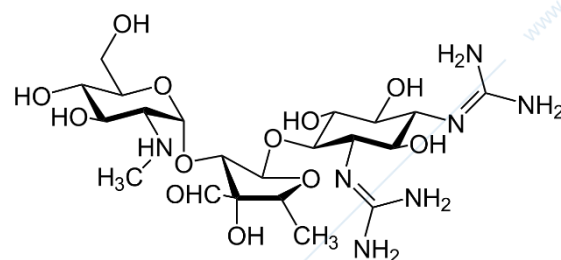
composto di questa classe in grado di assicurare concentrazioni terapeutiche adeguate di farmaco nel LCR (Liquido CefaloRachidiano).

Le tetraciclina presentano alcuni effetti collaterali come disturbi gastro-intestinali, ripercussioni sulla funzionalità epatica, fototossicità cutanea, disturbi dell'equilibrio per azione sul sistema vestibolare. Nei bambini si osservano anche danni rilevanti allo scheletro in fase di accrescimento (gli adulti non sono soggetti a questo effetto collaterale poiché il loro scheletro non si sviluppa più), con fenomeni di accumulo del farmaco a livello osseo e dentale: la tetraciclina raccolta nei denti si lega al calcio dando una colorazione bluastra del dente.

Fenomeni come l'efflusso da proteine TET o modificazioni della subunità ribosomiale 30S possono condurre a fenomeni di resistenza al farmaco.

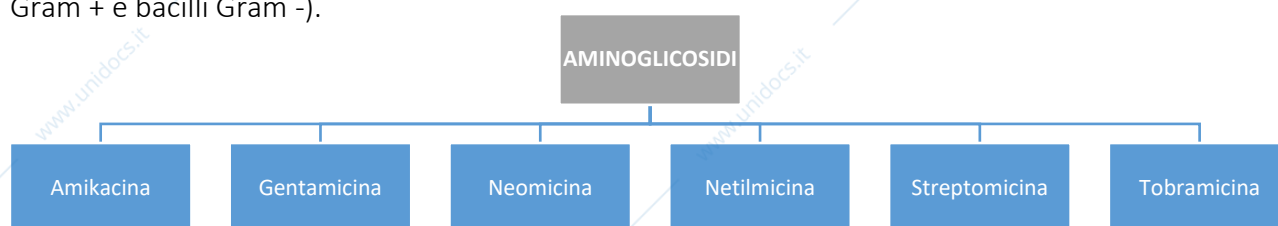
Aminoglicosidi

Sono antibiotici prodotti da Gram + contenenti una porzione amminica ed una glicosidica ed un *aminociclitolo*, cioè un cicloesano sostituito con gruppi amminici e idrossilici o guanidinici.



Sono farmaci polari che non passano la BEE e si legano alla subunità ribosomiale 30S: qui inducono una alterazione conformazionale del ribosoma tale da provocare un mancato inizio ed una terminazione precoce della traduzione, generando proteine mutate inservibili.

Svolgono un'azione battericida penetrando all'interno della cellula batterica sfruttando *sistemi di trasporto attivo ossigeno-dipendenti*, perciò sono attivi solo verso i microrganismi aerobi (cocchi Gram + e bacilli Gram -).



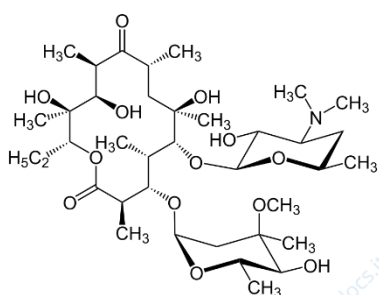
Tra i farmaci più importanti di questa classe si ricordano *gentamicina* (utilizzata spesso in infezioni cutanee), *neomicina* (più tossica ed utilizzata anche in associazione a bacitracina), *netilmicina* (meno tossica) e *streptomicina* (utilizzata non solo contro i batteri ma anche per il trattamento della tubercolosi).

Da un punto di vista farmacocinetico, sono eliminati prevalentemente per via urinaria e, data la loro idrofilicità, in forma immodificata. Presentano, ad eccezione della streptomicina, un legame con le PP trascurabile e sinergismo con gli inibitori di parete, dato che la loro azione favorisce l'ingresso degli aminoglicosidi all'interno della cellula batterica.

Sono composti particolarmente ototossici che creano danni a livello vestibolare che possono essere anche irreversibili: si possono ridurre i danni idratando molto il soggetto in trattamento. Il danno può avvenire anche a carico dell'epitelio renale e possono avvenire alterazioni nella trasmissione neuro-muscolare per inibizione del rilascio di acetilcolina.

Alcuni enzimi che degradano il farmaco possono condurre a fenomeni di resistenza, aggravata anche dalla scarsa penetrazione della membrana o una ridotta affinità con il ribosoma.

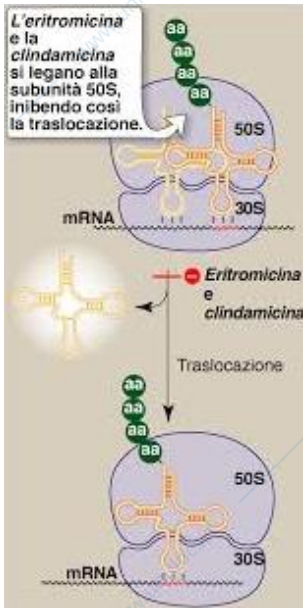
Macrolidi



Sono antibiotici naturali prodotti da Gram + caratterizzati da un *ciclo lattonico di dimensioni elevate* e da porzioni zuccherine.

Esistono solo quattro farmaci disponibili per la terapia farmacologica che, a seconda del dosaggio, svolgono un'azione battericida o batteriostatica: *azitromicina*, *claritromicina*, *eritromicina* e *telitromicina*.

Eritromicina risulta essere un farmaco molto utilizzato nelle infezioni, anche in pazienti pediatrici: è ben tollerato ma deve essere somministrato come stearato per non essere alterato dall'acidità gastrica. Ha un'emivita molto breve (1,5 ore) che richiede molte



somministrazioni, a differenza di composti come l'azitromicina che mostrano un'emivita molto più lunga (3 giorni circa).

Non penetrano nel SNC, nemmeno in caso di infiammazione e sono tutti (ad esclusione di azitromicina) inibitori di CYP450, dando interferenza con molti farmaci.

I metaboliti di eritromicina e azitromicina sono escreti per via biliare, mentre i metaboliti di claritromicina sono escreti per via urinaria.

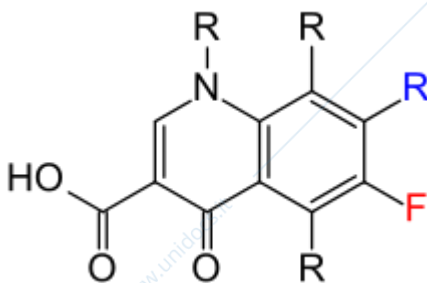
I macrolidi agiscono sulla subunità 50S inibendo la traslocazione dell'RNA e bloccando la sintesi delle proteine. Mostrano un ampio spettro d'azione, risultando attivi nei confronti di cocci Gram - e bacilli Gram +, spirochete, micoplasmi e clamidie.

I macrolidi possono condurre a disturbi del tratto gastrointestinale, ototossicità (a differenza degli aminoglicosidi, i danni sono reversibili e tendono a sparire

con la cessazione d'uso del farmaco). L'estolato di eritromicina interferisce con il sistema immunitario dando ipersensibilità con reazioni allergiche e una sindrome della colecisti che impedisce l'allontanamento della bilirubina e conduce all'ittero.

Mentre la telitromicina non va incontro facilmente a resistenza batterica, i macrolidi possono subire questo effetto per aumento dell'efflusso, riduzione di affinità verso il ribosoma o produzione di enzimi che bloccano l'effetto della molecola.

Inibitori di topoisomerasi e girasi

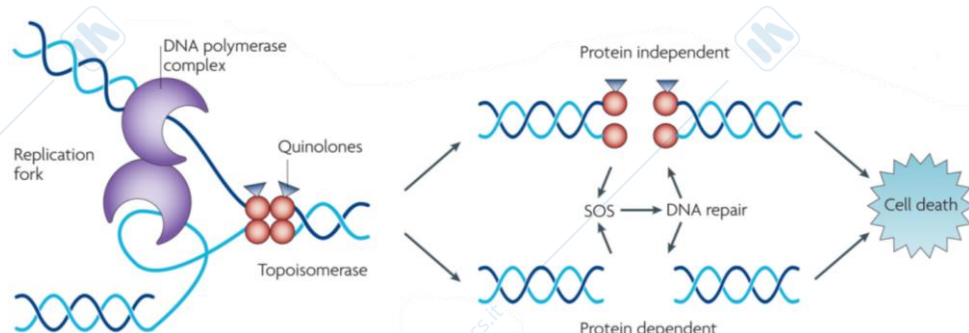


I derivati chinolonici sono gli antibatterici di sintesi più usati perché molto potenti: hanno un ampio spettro d'azione e sono molto maneggevoli. Sono molto utilizzati nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie ma sono utilizzati anche in caso di infezioni in altri tessuti che mostrino resistenza agli altri antibatterici.

Hanno un'azione battericida per il blocco condotto sugli enzimi batterici *DNA-girasi* e *topoisomerasi-IV*: sono enzimi responsabili

della replicazione e della trascrizione del DNA, presenti nei batteri ma non nell'uomo (nell'organismo umano sono presenti solo *topoisomerasi-I* e *topoisomerasi-II*, anch'essi coinvolti nel processo di replicazione e duplicazione del DNA).

L'utilizzo dei derivati chinolonici è abbastanza sicuro perché, alle dosi terapeutiche, agiscono solamente sulla DNA-girasi e sulla topoisomerasi-IV ma non sulle topoisomerasi umane: a dosi terapeutiche, i derivati chinolonici sono selettivi nei confronti dei batteri.



I derivati chinolonici esercitano la propria azione stabilizzando il complesso che si forma tra DNA ed enzima, generando il complesso ternario stabile farmaco-DNA-enzima che impedisce l'azione dell'enzima: il gruppo carbonilico e quello carbossilico si legano al DNA con un legame a idrogeno mentre i sostituenti in posizione 6 e 7 e lo ione carbossilato sono coinvolti nel legame con l'enzima.

I derivati chinolonici mostrano una diversa efficienza nell'inibizione enzimatica: nei Gram + il bersaglio è il complesso DNA/topoisomerasi-IV mentre nei Gram - il bersaglio è il complesso DNA/DNA-girasi.

Esistono quattro generazioni di chinoloni, suddivisi secondo l'azione svolta e lo spettro d'azione:

Generazione	Spettro d'azione	Attività
Generazione I	Bacilli Gram -	Limitati al trattamento delle infezioni non complicate delle vie urinarie
Generazione II	Cocchi Gram + Bacilli Gram - Clamidia	Discreta attività verso microrganismi atipici quali <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Generazione III	Cocchi Gram + Bacilli Gram - Clamidia Mycoplasma	Attività ampliata verso i Gram - e miglioramento dell'azione verso specifici Gram + e microrganismi atipici
Generazione IV	Cocchi Gram + Bacilli Gram + Bacilli Gram - Microrganismi anaerobi	Copertura ampliata verso Gram +, acquisita copertura verso gli anaerobi, mantenuta azione verso Gram -

Hanno una buona biodisponibilità orale ed un'emivita variabile a seconda delle generazioni (l'emivita più lunga è mostrata dalla Generazione III). Possono legarsi ai latticini che ne riducono l'efficacia (non al livello delle tetracicline) e sono metabolizzate per via epatica: l'escrezione avviene poi per via biliare o per via renale.

La resistenza a questi farmaci è dovuta alla possibile alterata affinità nei confronti delle topoisomerasi anche se non sono da escludere il ridotto accumulo intracellulare e il possibile efflusso cellulare.

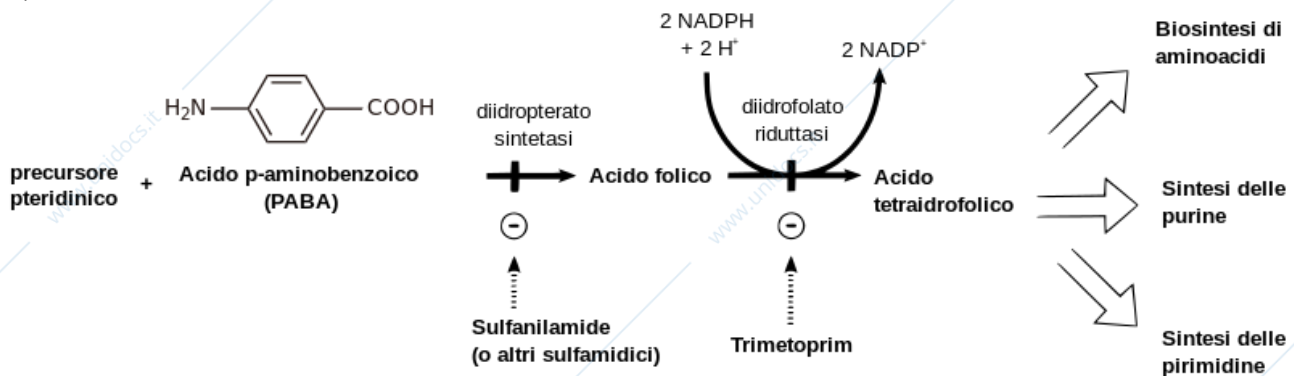
Anche in questo caso sono possibili effetti collaterali con disturbi del tratto gastro-intestinale, capogiri e cefalea, fototossicità e tossicità a livello articolare (possono portare ad artropatie molto gravi e rottura dei tendini). Alcuni chinoloni possono inibire CYP450 con alterazione del metabolismo di alcuni farmaci ed aumento della loro concentrazione: in caso di somministrazione di teofillina sono state registrate allucinazioni e deliri.

Alcune formulazioni innovative prevedono l'associazione dei chinoloni con *novobiocina*, un composto non-chinolonico ma che agisce su una subunità diversa della topoisomerasi: non danno resistenza crociata.

Inibitori della diidropteroato sintetasi (DHPS)

Sono stati i primi agenti chemioterapici utilizzati nella terapia delle infezioni batteriche: sono stati sviluppati nel 1930 a partire da *azocoloranti*, coloranti contenenti gruppi solfonici o solfonamminici.

Sono farmaci scarsamente utilizzati da soli, spesso è usata l'associazione tra *sulfametossazolo* e *trimetoprim* che agisce sulla stessa via biosintetica ma su tappe diverse, in particolar modo quella che porta all'ottenimento del *tetraidrofolato (THF)*, fondamentale per la sintesi di purine, aminoacidi e timidina. È importante assumere acido folico con la dieta poiché l'organismo umano non è in grado di sintetizzarlo: i batteri, ad esempio gli enterococchi, che utilizzano acido folico preformato sono insensibili ai sulfamidici.



I sulfamidici agiscono sull'enzima *diidropteroato sintetasi* che, partendo dal PABA, origina l'acido diidrofolico mentre *trimetoprim* è un farmaco che agisce invece sull'enzima *diidrofolato reduttasi* e permette di attaccare anche quei batteri che utilizzano acido folico preformato, impedendone la conversione in THF.

I sulfamidici hanno un'azione batteriostatica e sono scarsamente utilizzati da soli poiché largamente superati nella capacità antibatterica da altri farmaci.

L'emivita dei sulfamidici è estremamente variabile: mentre *sulfadossina* ha un'emivita di alcuni giorni, *sulfametossazolo* ha un'emivita intermedia e per questo deve essere associato a *trimetoprim* (l'associazione assume il nome di *cotrimoxazolo*). Sono perlopiù eliminati immodificati o, al più, acetilati: l'acetilazione è responsabile della formazione di molecole che precipitano a livello renale creando danni nei tubuli per formazione di cristalli.

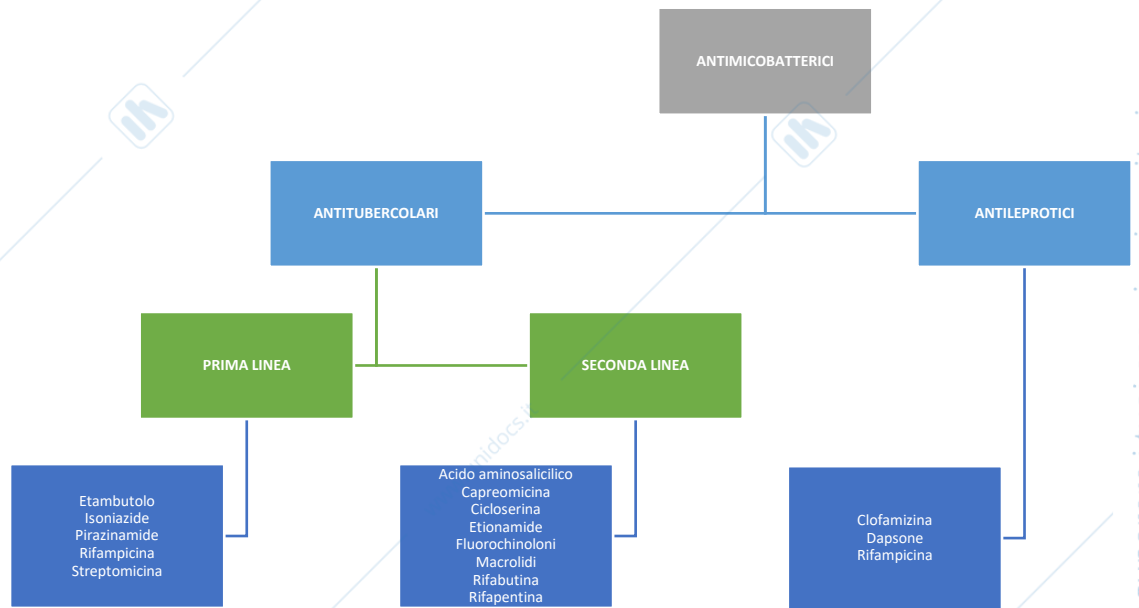
La resistenza offerta ai sulfamidici è determinata da una ridotta affinità per la diidropteroato sintetasi da parte del farmaco, dall'efflusso cellulare, dall'aumento incontrastabile del PABA prodotto dal batterio o per il ridotto accumulo intracellulare del farmaco. Per il trimetoprim si manifestano fenomeni di resistenza in caso di riduzione dell'affinità verso diidrofolato reduttasi.

I sulfamidici possono condurre a cristalluria, ipersensibilità, ittero nel neonato per alterazione dell'escrezione della bilirubina e, per l'azione sul THF, anche ad anemia.

FARMACI ANTIMICOBATTERICI

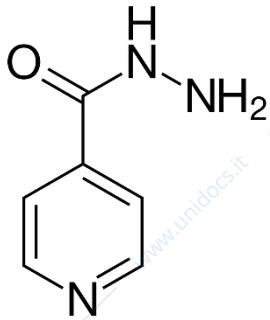
La tubercolosi e la lebbra sono trattati con antimicobatterici: i farmaci per la lebbra sono pochi e la rifampicina è utilizzata anche nel trattamento della tubercolosi.

Il trattamento antitubercolare dura svariati mesi, a volte anche anni, richiedendo l'associazione di più farmaci poiché il micobatterio da resistenza: ad oggi scarseggiano le cure disponibili per il trattamento di queste patologie poiché i batteri hanno ottimizzato i loro meccanismi di resistenza.



Per il trattamento della tubercolosi esistono due categorie di farmaci, quelli di prima linea e quelli di seconda linea: i primi sono più efficaci ma anche i più tossici.

Isoniazide



Isoniazide è un farmaco di prima linea per il trattamento della tubercolosi.

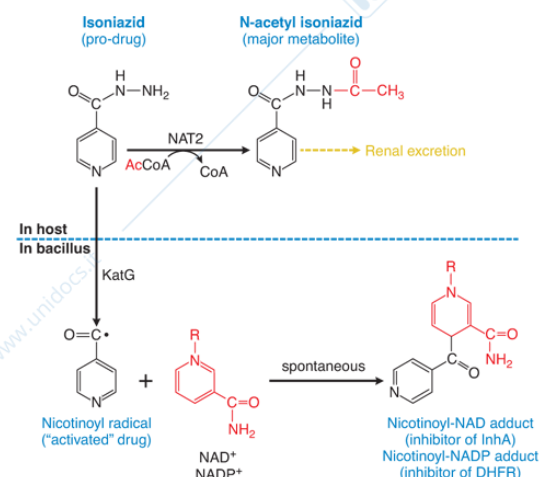
Presenta un metabolismo tipico, dato che il gruppo $-NH_2$ è acetilato ad opera di *N*-acetil-transferasi (NAT2): il suo principale metabolita è l'*N*-acetil derivato, inattivo.

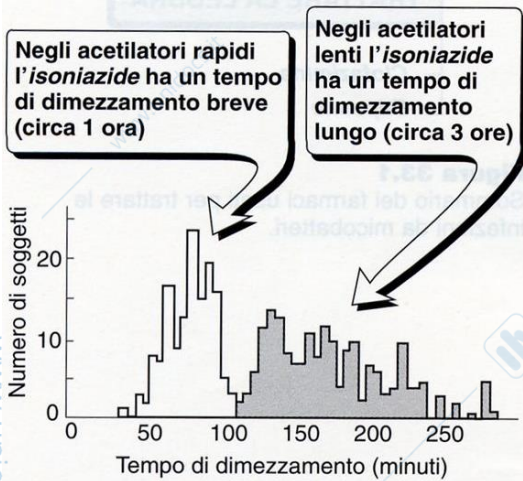
NAT2 è soggetto a polimorfismo genetico, per cui esisteranno *acetilatori lenti* e *acetilatori veloci*. I Giapponesi risultano acetilatori veloci e riducono l'emivita del farmaco da 4-5 ore ad 1,5 ore: gli acetilatori lenti mostrano effetti collaterali diversi dagli acetilatori veloci.

Isoniazide è un'idrazide dell'acido nicotinic e profarmaco della vitamina B₆: è attivato dall'enzima micobatterico *catalasi C*, non presente nella popolazione umana.

Il target del farmaco è l'enzima *fatty acid synthase (FAS2)*, enzima micobatterico responsabile della produzione degli acidi micolici a partire da acidi grassi: questi acidi sono presenti nella struttura esterna della parete, costituita da *arabinogalattano*, acidi micolici e fosfolipidi.

Isoniazide ha un'attività batteriostatica nei bacilli quiescenti e battericida in quelli in fase replicativa: i bacilli in fase replicativa richiedono continuamente acidi micolici per costituire l'involucro.





Isoniazide mostra un rapido assorbimento sia dopo la somministrazione per os che per via parenterale, la distribuzione è ampia e il legame con le PP è inferiore al 50%.

Il metabolismo di questo composto è dovuto a reazioni di idrolisi con escrezione per via urinaria.

L'emivita è variabile tra 1 a 3 ore a seconda della somministrazione in acetilatori lenti o veloci (si presenta un andamento bimodale con i diversi acetilatori).

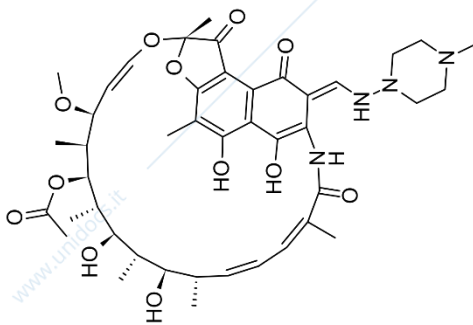
La resistenza all'isoniazide è dovuta da fenomeni di alterazione a livello del DNA che portano ad una perdita di produzione dell'enzima che converte il profarmaco in forma attiva o dell'enzima FAS2.

Gli effetti collaterali dipendono dalla tipologia di metabolismo e, di conseguenza, del polimorfismo di NAT2:

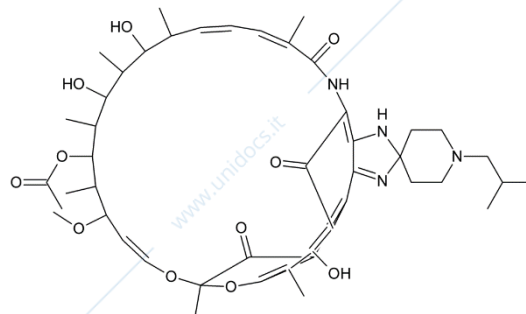
- *Acetilatori veloci*: si ha epatotossicità per la produzione del metabolita *monoacetilidrazina*, tossico per l'epatocita;
- *Acetilatori lenti*: neuropatia a livello periferico legata alla competizione del farmaco con la vitamina B₆, facilmente contrastabile con somministrazione della vitamina stessa.

Rifampicina

È un farmaco che agisce sulla sintesi del RNA sull'enzima *RNA polimerasi DNA-dipendente*, fondamentale per la sintesi dell'RNA micobatterico. È un macrolide che presenta un analogo, *rifabutina*, entrambi utilizzati per il medesimo scopo: sono tutti e due induttori enzimatici.



Rifampicina



Rifabutina

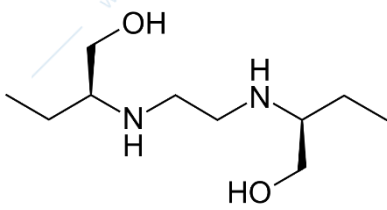
La rifampicina deve essere somministrata a stomaco vuoto e mostra un buon assorbimento orale, si distribuisce in tutti i tessuti e riesce a penetrare all'interno dei macrofagi. Lega le PP all'80% e subisce effetti di primo passaggio e metabolismo epatico.

È escreta per via biliare e subisce circolo enteroepatico, venendo poi eliminata per via renale in forma di metaboliti acetilati.

È un induttore microsomiale che può colorare in arancione le urine, il sudore e le lacrime. Può provocare disturbi gastrointestinali, scatenare reazioni allergiche e causare epatite e ittero.

Forme di resistenza al farmaco possono instaurarsi in caso di alterato legame con il suo target, cioè l'enzima RNA polimerasi.

Etambutolo



È un batteriostatico con una struttura completamente differente dalle precedenti: sono presenti due centri chirali e la forma utilizzata in terapia è la (R,R), 100 volte più attiva dello stereoisomero (S,S) e 10 volte più attiva della forma meso.

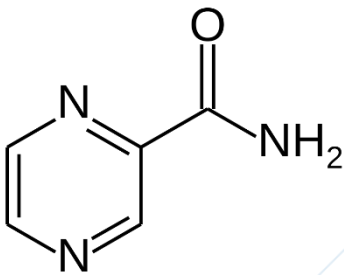
Agisce bloccando l'enzima *arabinosil transferasi*, enzima preposto ad incorporare unità di arabino furanosilgalattosio nella parete cellulare micobatterica: è utilizzato laddove risulti inefficace il trattamento con isoniazide.

Presenta un buon assorbimento per via orale e riesce, in caso di infiammazione, a superare la BEE: il farmaco è comunque eliminato per via renale.

Può portare a neurite retrobulbare con perdita dell'acuità visiva e cecità verso il rosso e il verde. Può inoltre manifestarsi iperuricemia per la competizione, a livello renale, nella secrezione dell'acido urico.

L'alterazione del legame con l'enzima o la sua sovraespressione possono condurre a forme di resistenza indesiderate.

Pirazinamide



È l'ammide dell'acido pirazincarbossilico, con una struttura simile alla nicotinamide con, al posto del nucleo pirazinico, un nucleo piridinico.

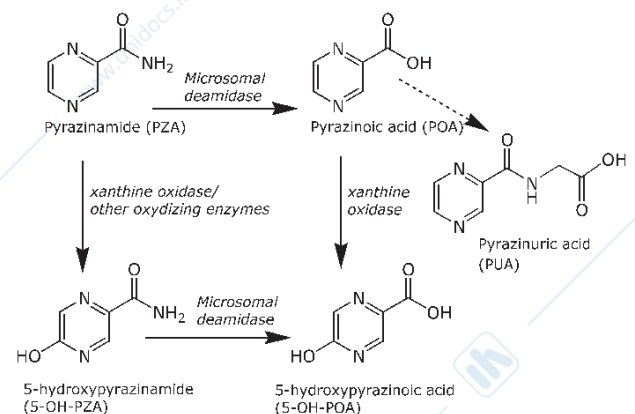
Non è un farmaco di prima scelta ed è utilizzato solo nel caso in cui il trattamento con isoniazide non risultasse efficace: essendo epatotossica è somministrata esclusivamente in ospedale e solo in caso di tubercolosi isoniazide-resistente.

Il meccanismo d'azione di questo composto prevede l'ingresso del farmaco nel micobatterio sfruttando il sistema di trasporto attivo: all'interno, per mezzo di una amidasi, è convertito in acido pirazinoico che riduce il pH e riduce l'ingresso di nutrienti all'interno del micobatterio.

La riduzione del pH citoplasmatico porta all'inattivazione dell'enzima FAS1, importante per la sintesi degli acidi micolici (a differenza dell'isoniazide che blocca FAS2).

Pirazinamide è inattiva a pH neutro ma si attiva a pH 5 nei macrofagi (in particolare nei fagosomi), mostra un buon assorbimento orale e diffonde in tutti i liquidi e cellule: subisce metabolismo ed è escreta per via renale.

Può condurre a iperuricemia per competizione con la secrezione a livello renale dell'acido urico oltre ad essere epatotossico.



Farmaci di II scelta

Tra i farmaci di II scelta è opportuno ricordare:

- *Etionamide*: simile a isoniazide in meccanismo d'azione, effetti collaterali e resistenza;
- *Capreomicina*: polipeptide che inibisce la sintesi proteica, è nefro- ed epatotossica;
- *Cicloserina*: analogo D-Ala che inibisce la sintesi della parete e può dare neuropatia periferica e disturbi del SNC prevenibili con co-somministrazione di vitamina B₆;
- *PAS*: analogo di PABA e sulfamidici, è un antimetabolita che può dare disturbi gastrointestinali e ipersensibilità;
- *Fluorochinoloni*: ciprofloxacina e claritromicina;
- *Aminoglicosidi*: amikacina e kanamicina.

FARMACI ANTIMICOTICI

Le micosi sono infezioni fungine che raggiungono soprattutto unghie, cute e mucose. I funghi sono classificati in *ficomiceti*, *ascomiceti*, *basidiomiceti* e *deuteromiceti*

Le *onicomicosi* sono estremamente difficili da trattare e, a causa della difficoltà di penetrazione del farmaco nello strato ungueale, spesso si opta, nonostante l'infezione risulti localizzata, per un trattamento sistemico.

I farmaci possono essere *topici* o *sistemici*: i farmaci sistemici possono anche essere utilizzati in caso di scarsa risposta al farmaco topico. Questi devono essere somministrati in caso di micosi su organi interni o su superfici cutanee estese: anche il cuore ed altre importanti sedi dell'organismo possono essere colpite da micosi.

Gli antimicotici sono suddivisibili in base all'origine:

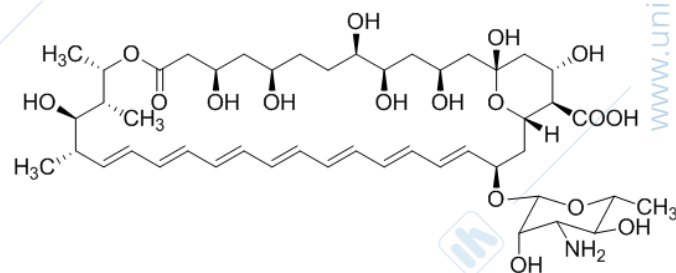
- *Antimicotici da funghi*: griseofulvina, caspofungina;
- *Antimicotici da batteri*: nistatina, amfotericina B;
- *Antimicotici di sintesi*: derivati azolici, allilamine, flucitosina.

Amfotericina B

È uno dei farmaci antimicotici più potenti a disposizione. È prodotto da uno *Streptomyces* ed ha una struttura macrolidica polienica caratterizzata dall'aver una parte lipofila e una idrofila.

Il meccanismo d'azione del composto è piuttosto particolare, andando a formare dei "buchi" sulla membrana del fungo. Amfotericina lega i lipidi di membrana con la sua porzione idrofoba, mentre la sezione idrofila è rivolta all'interno: si genera un poro che permette ai nutrienti e agli ioni come K⁺ di fuoriuscire dalla cellula, portando il fungo alla morte.

Ha un'azione fungicida ad ampio spettro ed è utilizzata per il trattamento di infezioni gravi: per la sua elevata nefrotossicità è rapidamente sostituita da composti meno tossici della classe degli azoli.



È insolubile in acqua e viene somministrato in diverse formulazioni:

- *Deossicolato*: unione della molecola con i sali biliari;
- *Dispersione colloidale*: utilizzo di esteri del colesterolo;
- *Liposoma*: le cavità interne permettono lo stoccaggio del farmaco: la successiva adesione alla membrana permette poi il rilascio del farmaco nella cellula;
- *Complessi lipidici*.

Il farmaco è somministrato per via endovenosa a infusione lenta poiché presenta scarso assorbimento per via orale. Ha un'ampia distribuzione ma non raggiunge l'SNC nemmeno in caso di infiammazione: occorre realizzare una somministrazione intratecale che però può condurre a effetti dannosi a livello del cervello.

Ha un alto legame alle PP (superiore al 90%), un'emivita di circa due settimane ed è escreta per via renale e biliare.

L'infusione endovenosa lenta di un farmaco può condurre a febbre, brividi e ipotensione per il rilascio di citochine nel torrente circolatorio: amfotericina B non è esente, si possono evitare questi sintomi somministrando contemporaneamente antipiretici, antistaminici o cortisonici. La nefrotossicità del composto rimane il problema più grande del farmaco, sebbene sia gestibile tramite l'assunzione di forme liposomiali che riducono l'anemia da ridotta produzione di eritropoietina a livello renale.

Fenomeni di resistenza sono rari e sono principalmente dovuti ad un minore legame con l'ergosterolo che, in alcuni funghi, può essere sostituito con altri precursori sterolici.

Flucitosina

La flucitosina è un antimetabolita che inibisce la sintesi degli acidi nucleici ed è un profarmaco del *5-fluorouracile*, usato anche come antitumorale.

Agisce come fungicida o fungistatico a seconda del ceppo trattato ed è particolarmente utile nel trattamento di infezioni da *Cryptococcus neoformans* come la Candida.

Flucitosina può essere utilizzata in associazione ad amfotericina B e farmaci azolici: mentre questi alterano la permeabilità della membrana, flucitosina può penetrare con più facilità all'interno della cellula.

Flucitosina può entrare all'interno della cellula fungina anche senza alterazione della membrana tramite un meccanismo di trasporto proprio del fungo. All'interno del citoplasma è convertita nel farmaco attivo 5-fluorouracile dall'enzima *citosina deaminasi*, specifico dei funghi e non presente nelle cellule umane.

Il 5-fluorouracile è fosforilato e trasformato in *5-fluorouraciletrifosfato* che viene incorporato nel materiale genetico fungino e dove, bloccando la traduzione, inibisce la sintesi proteica. È successivamente convertito in acido *5-fluorodeossiuridilico*, inibitore della *timidilato sintasi*, che blocca la produzione di timidilato, fondamentale per la sintesi di DNA.



Flucitosina mostra una buona disponibilità per via orale e un rapido assorbimento, è ampiamente distribuita anche nel SN ed è eliminata per via renale in forma principalmente immodificata.

Si possono manifestare eventi avversi correlati al fatto che, una volta convertita in 5-fluorouracile, essa può fuoriuscire dalla cellula e penetrare nelle cellule umane dove svolge la sua azione di danneggiamento cellulare. Gli effetti collaterali tipici sono simili a quelli dovuti all'assunzione della terapia antitumorale come *alopecia*, *disfunzione epatica*, *mielodepressione* (depressione del sistema immunitario).

Forme di resistenza al farmaco sono dovute all'alterata trasformazione del profarmaco in farmaco attivo da parte dell'enzima *citosina deaminasi*.

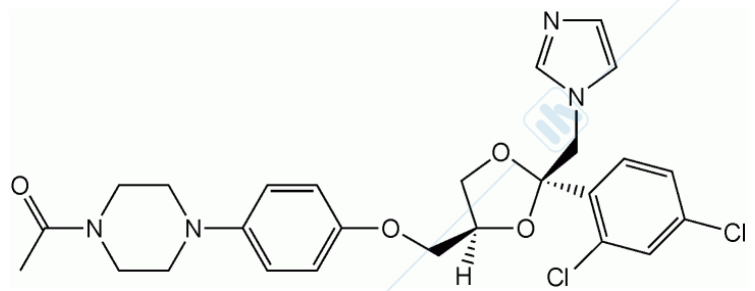
Farmaci azolici

Sono utilizzati per il trattamento di infezioni cutanee, del cavo orale e del tratto genitourinario spesso dovute alla candida.

Sono classificati, a seconda dell'origine chimica, in *farmaci imidazolici* (se derivati dall'imidazolo) o *farmaci triazolici* (se derivati dal triazolo).

Tra i farmaci imidazolici si ricordano *miconazolo*, *clotrimazolo* e *ketoconazolo*: quest'ultimo è scarsamente utilizzato per la sua tossicità, sebbene mantenga un certo mercato per il trattamento della forfora.

Tra i triazolici si ricordano invece *fluconazolo*, *itraconazolo*, *voriconazolo* e *posaconazolo*.



Questi composti inibiscono l'enzima *14- α -demetilasi*, fondamentale nella sintesi dell'ergosterolo e responsabile della sua conversione da lanosterolo. È un enzima della famiglia P450, molto simile ai citocromi umani: ketoconazolo risulta tossico perché inibisce un enzima importante per la produzione di ormoni steroidei.

Sono fungicidi ad ampio spettro che possono essere utilizzati in numerosi tipi di infezioni fungine: mentre gli imidazolici sono più tossici e possono essere usati solo a livello topico, i triazolici più recenti sono più efficaci e meno tossici e permettono di essere somministrati anche a livello sistemico. I triazolici danno meno interferenza con CYP450 e presentano un'emivita di 30 ore.

Posaconazolo è un farmaco recente che, sviluppato per il trattamento di *mucormicosi*, adesso viene utilizzato su diverse infezioni, anche le aspergillosi sistemiche.

Ketoconazolo, compromettendo la funzionalità di CYP450, porta a gravi effetti collaterali come ginecomastia, sterilità ed irregolarità mestruale.

Gli effetti collaterali dovuti all'uso di questi farmaci sono principalmente vomito, diarrea, eritemi cutanei ed epatotossicità. Non possono essere somministrati in associazione ad amfotericina B poiché inibiscono la sintesi dell'ergosterolo, bersaglio principale dell'amfotericina.

L'alterazione del legame con l'enzima o un eccessivo efflusso del farmaco possono condurre a fenomeni di resistenza farmacologica.

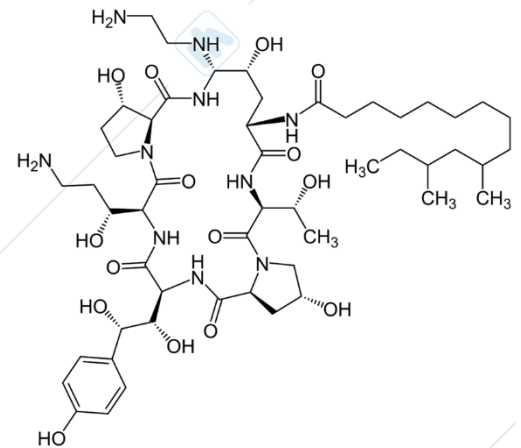
Echinocandine

In questa classe di farmaci rientrano *caspofungina*, *micafungina* e *anidulafungina*: hanno una struttura peptidica e inibiscono la sintesi di peptidoglicano, importante nella parete fungina. Mostrano un'azione fungicida sulla candida ed un'azione fungistatica su funghi filamentosi tipo *Aspergillus*.

Anidulafungina è il composto con emivita più lunga (circa 48 ore), al contrario degli altri che hanno un'emivita di circa 12 ore.

L'echinocandina più nota, *caspofungina*, è approvata per il trattamento dell'aspergillosi invasiva e della candida resistenti a amfotericina B.

Non è disponibile per via orale ed è somministrata per via endovenosa ad infusione lenta, lega bene le PP ed è eliminata dopo metabolismo da *metiltransferasi*. È ben tollerata e i principali effetti collaterali sono dovuti in gran parte alla tecnica di somministrazione lenta.



Farmaci ad uso sistemico per infezioni superficiali

Griseofulvina e *terbinafina* sono composti utilizzati per il trattamento di infezioni superficiali da micosi.

Griseofulvina è attiva a livello della replicazione della cellula fungina, inserendosi nei microtubuli e impedendo la formazione corretta del fuso mitotico, bloccando di fatto la replicazione.

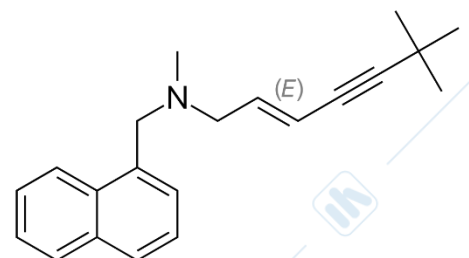
A seconda del ceppo fungino coinvolto, *griseofulvina* mostra un'azione fungicida o fungistatica: è molto utile nelle infezioni cutanee e delle unghie perché si lega alla cheratina e si distribuisce in maniera selettiva allo stato

corneo.

La *terbinafina* è un'allilammina con azione fungicida che espleta la propria azione bloccando la sintesi dell'ergosterolo sull'enzima *squalene ossidasi* (uno step precedente rispetto agli azoli).

Anche *terbinafina* si lega bene alla cheratina e viene utilizzata nel trattamento di onicomicosi.

Alcuni effetti collaterali tipici della *griseofulvina* e della *terbinafina* sono cefalea, confusione mentale, irritazione gastrointestinale, alterazioni epatiche, effetto disulfiram-simile.

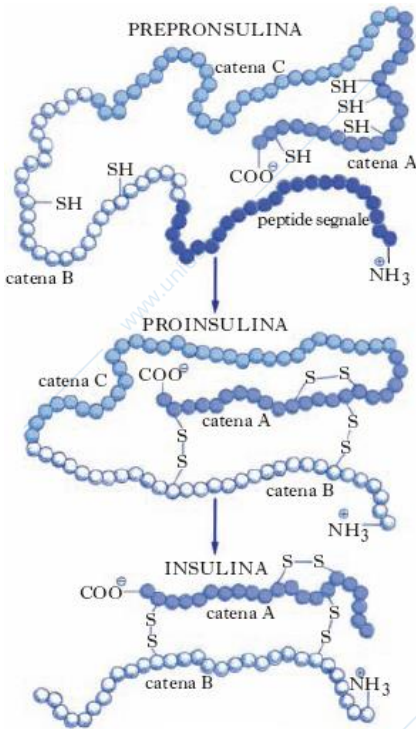


Farmaci topici per infezioni superficiali

- *Nistatina (poliene)*: analogo dell'amfotericina B;
- *Allilamine*: terbinafina e naftifina;
- *Azoli*: miconazolo, clotrimazolo, econazolo, terconazolo, butoconazolo;
- *Tolnaftato*: tiocarbammato molto utilizzato nel trattamento della tigna;

- *Aloprogin*: etere fenolico alogenato con attività fungina dimostrata senza avere un meccanismo d'azione chiaro;
- *Acido undecilenico*: composto insaturo a base di 11 atomi di carbonio;
- *Unguento di Whitfield*: acido benzoico e acido salicilico in rapporto 2:1. Il benzoato ha attività fungistatica mentre il salicilato ha azione cheratolitica.

FARMACI ANTIDIABETICI



Questi farmaci fanno parte del sistema ormonale con numerose molecole prodotte nel corso degli anni.

Sono particolarmente importanti nel *diabete di tipo I* o "insulino-dipendente": questo tipo di diabete si manifesta in età giovanile ed è dovuto alla riduzione delle cellule β pancreatiche per attacco autoimmune, scatenato spesso in caso di un'infezione virale. Il *diabete di tipo II* non è insulino-dipendente e si tende a sviluppare in età senile ed è caratterizzato da una resistenza all'insulina.

L'insulina non viene somministrata per os poiché la sua struttura proteica verrebbe digerita: è preferibile la somministrazione sottocutanea.

A riposo si hanno bassi livelli di glucosio nel sangue e, di conseguenza, un rallentamento delle funzioni metaboliche e una ridotta produzione di ATP: oltre a svolgere numerose funzioni biochimiche, ATP è in grado di regolare, nelle cellule β pancreatiche, un canale del potassio denominato K_{ATP} , importante target di farmaci ipoglicemizzanti per

diabete di tipo II.

Quando l'ATP è basso, si ha rallentamento del metabolismo e il canale del potassio ATP-dipendente rimane aperto, permettendo la fuoriuscita di K^+ : si ha iperpolarizzazione e non si ha rilascio di insulina. All'aumento dell'ATP intracellulare si ha la chiusura del canale con conseguente depolarizzazione, apertura dei canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e rilascio dell'insulina per esocitosi.

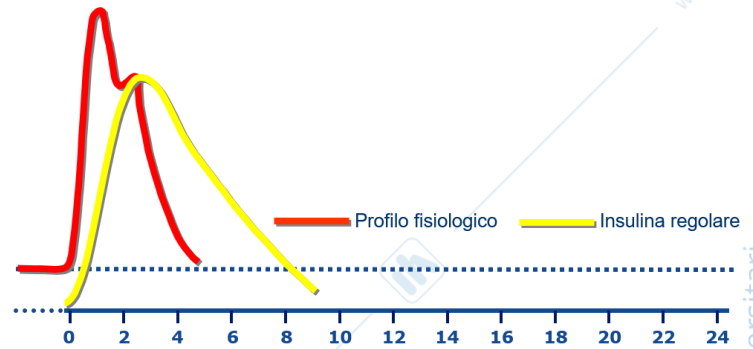
Insuline

L'insulina ha una azione molto rapida e inizialmente veniva estratta da tessuti animali, in particolar modo da suini e bovini: le molecole di insulina non sono uguali a quelle umane, per cui sono state realizzate delle esatte copie ingegnerizzate dell'insulina umana tramite una produzione su scala industriale da colture batteriche opportunamente modificate.

Poiché i batteri non operano modifiche post-trasduzionali, è necessario far produrre separatamente la catena A e quella B e poi incubarle in condizioni opportune: la presenza di zinco favorisce la produzione di aggregati e formazione di ponti disolfuro.

Insulina regolare

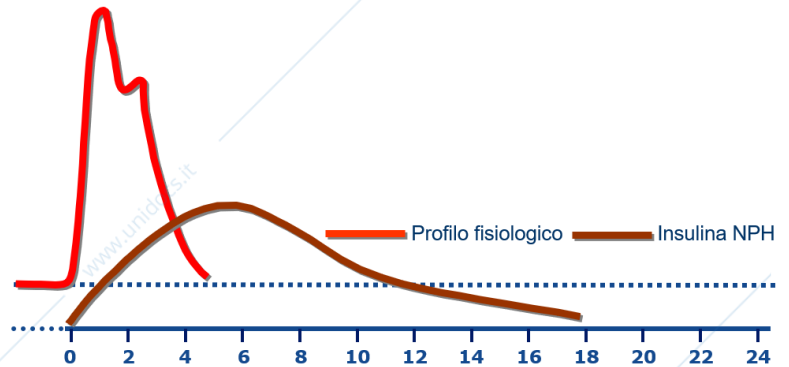
L'insulina regolare è un'insulina associata a concentrazioni di Zn dello 0,5-0,7%: dopo 30-60' dall'iniezione si ha la comparsa dell'insulina circolante "lag-phase", un picco di concentrazione a 2-3 ore e totale scomparsa in 6-10 ore.



Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn)

È una sospensione di insulina, zinco e protamina in tampone fosfato: si presenta come una soluzione torbida da miscelare prima dell'utilizzo.

Il profilo cinetico risulta ritardato con un inizio d'azione spostato a 60-90', maggiore attività di picco a 4-6 ore ed esaurimento a 12-20 ore.



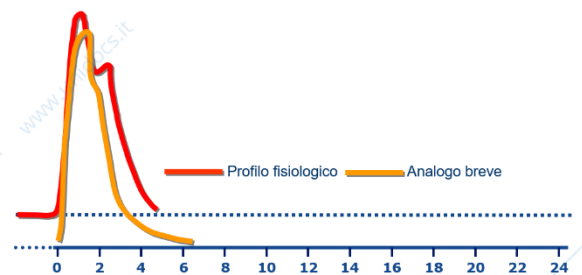
Rispetto alla curva dell'insulina regolare, la curva d'assorbimento dell'insulina NPH è molto variabile e la modifica, rispetto all'insulina regolare, è elaborata non su un piano biotecnologico, ma sull'aggiunta di una molecola che rallenta il rilascio del farmaco.

L'azione biotecnologica sulle catene di insulina ha portato alla costituzione di specialità a più rapido o lento rilascio.

Analogo rapido

Gli analoghi rapidi *Lispro*, *Aspart* e *Glulisina* sono derivati insulinici modificati nella porzione C-terminale della catena B: hanno una ridotta capacità di formare dimeri ed esameri e sono prontamente rilasciati subito dopo l'iniezione sottocutanea.

Hanno un inizio di azione a 5-10', un picco massimo a 30-90' e scompaiono dal circolo in 4-6 ore.



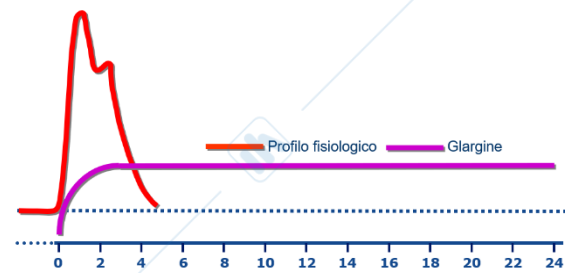
Il vantaggio si ha nel fatto che il paziente può assumere l'insulina subito prima del pasto con riduzione del rischio di generare iperglicemia.

Analoghi a lunga durata d'azione

In questa categoria rientrano due composti: l'insulina Glargine e Detemir.

L'insulina *Glargine* precipita a pH fisiologico, originando aggregati macromolecolari che si depositano nel tessuto e rilasciano lentamente i monomeri.

È somministrata in una soluzione a pH 4 ed è modificata a livello della catena B per aggiunta di due arginine in coda e, a livello della catena A, per sostituzione di un'alanina con una glicina.

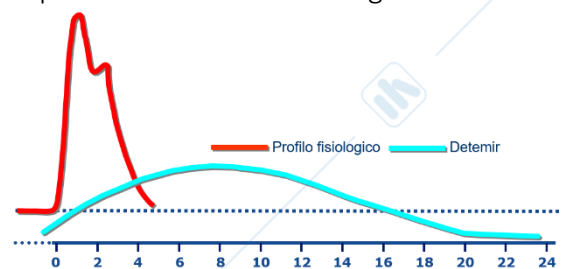


Il tempo medio di inizio d'azione è di 1,5 ore e una durata di 15-20 ore: non si ha picco di concentrazione e necessita di una sola somministrazione a colazione, pranzo o cena.

Lo scopo di Glargine è ridurre al minimo i picchi glicemici che si hanno durante la giornata: va comunque associata ad una insulina rapida per ridurre le somministrazioni complessive durante la giornata.

Detemir presenta invece una modifica a carico della catena A, in particolare si ha un acido grasso connesso all'ultimo amminoacido della catena: questo determina la capacità dell'insulina di legarsi all'albumina ematica e ad altre proteine.

Si ha un profilo d'azione prolungato nel tempo dovuto anche alla presenza di fenomeni di deposito, anche tissutali.

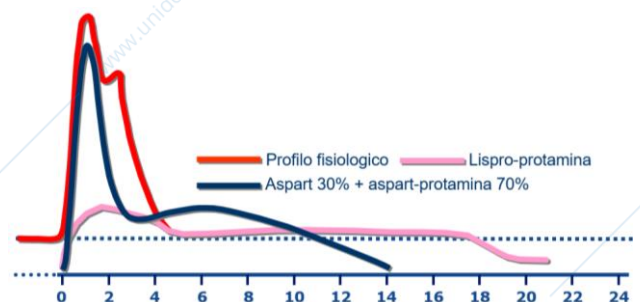


Il tempo d'azione è 0,8-2 ore con una durata media di 16-18 ore: tempo di inizio e durata d'azione sono dose-dipendenti.

Analoghi protaminati e miscele di analoghi

La *lispro-protamina* è un'insulina ritardo con inizio d'azione in circa 1-2 ore e durata d'azione di 16-18 ore.

Miscelando analoghi e analoghi si ottengono combinazioni di durata d'azione e inizio di effetto variabili a seconda dei rapporti delle componenti e della dose: insuline rapide come Lispro, Aspart e Glulisina sono state modificate con protamina (ha cariche positive) per rilasciare lentamente il farmaco dal sito di somministrazione.



Actraphane	30, 40, 50	30%, 40%, 50% insulina rapida 70%, 60% 50% insulina isofano
Humulin	30/70 50/50	30% insulina rapida + 70% insulina intermedia 50% insulina rapida + 50% insulina isofano
Humalog	mix 25 mix 50	25% lispro + 75% lispro protamina 50% lispro + 50% lispro protamina
Novomix	30 50 70	30% aspart + 70% aspart protamina 50% aspart + 50% aspart protamina 70% aspart + 30% aspart protamina

L'insulina non presenta un dosaggio in mg, bensì in UI (Unità Internazionali): 1 UI è la quantità di ormone necessaria per ridurre nel coniglio a digiuno la concentrazione di glucosio ematico a 45 mg/dL. Una preparazione omogenea di insulina contiene 25-30 UI/mg mentre le attuali preparazioni commerciali presentano soluzioni o sospensioni di circa 100 UI/mL.

Gli effetti collaterali correlati all'utilizzo di insuline sono principalmente tre:

- *Ipoglicemia*: condizione estremamente pericolosa dovuta ad un'errata somministrazione di insulina che può condurre a perdita di coscienza e alterazioni importanti della muscolatura scheletrica. Si può arginare il fenomeno somministrando glucosio e glucagone;
- *Ipersensibilità*: l'insulina può non essere correttamente riconosciuta dall'organismo e si manifestano reazioni del sistema immunitario;
- *Lipodistrofia*: alterazioni del tessuto adiposo.

Ipoglicemizzanti orali

Sono farmaci utili nel trattamento del diabete di tipo II, ma non nel diabete di tipo I.

In questa classe di farmaci rientrano le *sulfaniluree*, i *meglitinidi*, i *biguanidi*, gli *inibitori dell'assorbimento di glucosio*, i *tiazolidindioni*, l'*amilina*, gli *analoghi GLP-1*, le *gliptine* e la *dapagliflozina*.

Sulfaniluree

Questi farmaci antagonizzano il canale K_{ATP} funzionando in maniera analoga all'ATP: creano depolarizzazione nella cellula, favoriscono l'ingresso di calcio e il rilascio di insulina.

Esistono composti di I e II generazione: *tolbutamide* e *clorpramide* sono farmaci di prima generazione con una potenza ridotta mentre *gibenclamide*, *glipizide* e *glimepiride*, che sono molecole di II generazione, mostrano una potenza maggiore.

Sono derivati sulfamidici che non hanno azione antibatterica ma stimolano la liberazione di insulina da parte del pancreas e riducono il rilascio di glucosio dal fegato: trattamenti protratti portano all'aumento del numero di recettori periferici di insulina.

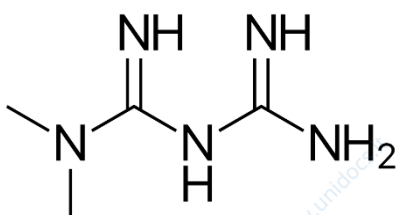
Hanno un legame con le PP del 90% e una durata d'azione variabile.

Meglitinidi

Agiscono sullo stesso canale K_{ATP} delle sulfaniluree ma su un diverso sito di legame: sono utili nella prevenzione dell'iperglicemia postprandiale.

Sono somministrate pochi minuti prima dei pasti, si assorbono rapidamente e si legano alle PP.

Biguanidi



Metformina e *fenformina* sono utilizzate soprattutto in pazienti obesi perché determinano anche un calo ponderale, riducendo inoltre la resistenza all'insulina dovuta all'obesità.

Svolgono la loro azione attivando le *chinasi cAMP-dipendenti* che, a livello epatico e muscolare portano a diversi effetti: a livello muscolare si ha

aumento del reuptake di glucosio e un'azione sugli enzimi coinvolti nella sintesi degli acidi grassi, determinando una maggiore ossidazione degli acidi grassi e l'aumento di VLDL a livello epatico.

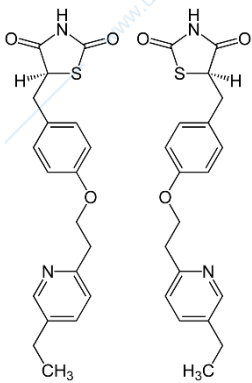
Inibitori dell'assorbimento di glucosio

Acarbosio e *miglitol* sono due composti che inibiscono α -glucosidasi, responsabile della degradazione dei carboidrati.

Dato che non vengono degradati a livello intestinale, i carboidrati non vengono nemmeno assorbiti dall'organismo.

Tiazolidindioni

Sono agonisti del *recettore attivante la proliferazione di perossisomi (PPAR- γ)*: sono recettori nucleari che, tra i vari effetti, modulano l'espressione di vari enzimi coinvolti a diverso titolo in distinte fasi metaboliche.



Non si conoscono i mediatori endogeni di questi recettori, ma hanno effetto sul metabolismo lipidico a livello epatico e muscolare: la loro azione riduce la resistenza all'insulina, facilita l'ingresso di glucosio a livello muscolare e di altri tessuti, inibisce la gluconeogenesi e il rilascio di glucosio dalle cellule. Sono inoltre coinvolti nella sintesi epatica di trigliceridi e nella liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo: la loro stimolazione porta all'ipoglicemia e all'ipertrigliceridemia e quindi all'aumento ponderale.

Sono fortemente tossici e sono sconsigliati in pazienti obesi: l'unico tiazolidindione rimasto in commercio è *pioglitazone*.

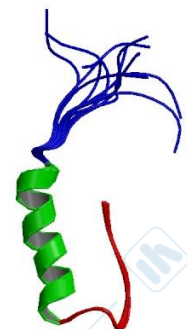
Amilina

Si suppone che agisca a livello del SNC e porti alla riduzione del glucagone, mediatore con effetto opposto a quello dell'insulina: è utilizzato come adiuvante nel diabete di tipo I e II in soggetti che assumono insulina ai pasti.

Analoghi GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1)

In questa classe rientrano il farmaco *Exenatide*, proteina estratta dalla saliva di un rettile, e *Liraglutide*.

Questi composti determinano aumento della secrezione di insulina (glucosio-dipendente), aumento del numero delle cellule β pancreatiche, inibizione della secrezione del glucagone, rallentamento dello svuotamento gastrico e riduzione dell'appetito.



Gliptine

Sono inibitori della *dipeptidil peptidasi-4*, enzima coinvolto nel metabolismo degli ormoni incretinici: la loro inibizione porta all'aumento dell'attività degli ormoni endogeni.

Dapagliflozina

È stata sviluppata come terapia orale per il trattamento del diabete di tipo II ed è il capostipite della classe degli *inibitori del cotrasportatore Na/Glu di tipo II (SGLT2)*.

Gli inibitori di SGLT2 agiscono facilitando l'eliminazione del glucosio dai reni, riportando la glicemia alla normalità. Il farmaco ha un meccanismo d'azione interessante che permetterebbe l'associazione con altri farmaci per potenziarne l'efficacia sul diabete.

