

# BOTMAN E PERINMAN PRINCIPI DI FARMACOLOGIA

con l'aiuto di SERGEY IL TERRIBILE

## Contents

<b>Contents</b>	<b>1</b>
<b>I NEUROPSICOFARMACOLOGIA</b>	<b>5</b>
<b>1 ANTIDEPRESSIVI</b>	<b>6</b>
1.1 PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE: . . . . .	6
1.2 MECCANISMO D'AZIONE: . . . . .	7
1.3 ASPETTI CLINICI: . . . . .	8
<b>2 I SEDATIVI IPNOTICI</b>	<b>14</b>
2.1 ASPETTI FARMACOCINETICI: . . . . .	14
2.2 ASPETTI FARMACODINAMICI: . . . . .	15
2.3 ASPETTI CLINICI: . . . . .	17
2.4 SEDATIVI IPNOTICI ATIPICI: . . . . .	18
<b>3 ANTICONVULSIVANTI:</b>	<b>22</b>
3.1 FARMACOCINETICA: . . . . .	22
3.2 MECCANISMO DI AZIONE: . . . . .	23
3.3 USO CLINICO: . . . . .	23
<b>4 ANTIPSICOTICI E LITIO</b>	<b>29</b>
4.1 GLI ANTIPSICOTICI: . . . . .	29
4.2 LITIO E ALTRI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DEI DISORDINI BIPOLARI: .	32
<b>5 PARKINSON E ALZHEIMER</b>	<b>36</b>
5.1 IL PARKINSON: . . . . .	36
5.2 L'ALZHEIMER: . . . . .	39

<b>II FARMACOLOGIA SPECIALE</b>	<b>41</b>
<b>6 CHEMIOTERAPIA</b>	<b>42</b>
6.1 GENERALITÀ . . . . .	42
6.2 SULFAMIDICI E COTRIMOSSAZOLO . . . . .	48
6.3 FLUOROCHINOLONICI . . . . .	50
6.4 $\beta$ -LATTAMICI . . . . .	51
6.5 AMINOGLICOSIDICI . . . . .	55
6.6 MACROLIDI . . . . .	57
6.7 STREPTOGRAMINE . . . . .	61
6.8 GLICOPEPTIDI . . . . .	61
6.9 LINEZOLID . . . . .	62
6.10 DAPTOMICINA . . . . .	63
6.11 FARMACI ANTITUBERCOLARI . . . . .	63
6.12 ANTIFUNGINI . . . . .	69
6.13 ANTIVIRALI . . . . .	71
<b>7 FANS</b>	<b>78</b>
7.1 CENNI STORICI . . . . .	78
7.2 FISILOGIA DEGLI EICOSANOIDI . . . . .	79
7.3 FARMACOCINETICA . . . . .	80
7.4 FARMACODINAMICA . . . . .	80
7.5 EFFETTI . . . . .	80
7.6 EFFETTI INDESIDERATI . . . . .	81
7.7 CLASSIFICAZIONE . . . . .	82
<b>8 BIFOSFONATI</b>	<b>84</b>
8.1 CLASSIFICAZIONE . . . . .	84
8.2 FARMACOCINETICA . . . . .	85
8.3 FARMACODINAMICA . . . . .	85
8.4 EFFETTI AVVERSI . . . . .	86
8.5 USI CLINICI . . . . .	86
<b>9 GLUCOCORTICOIDI</b>	<b>87</b>
9.1 CORTISOLO . . . . .	87
9.2 GLUCOCORTICOIDI ESOGENI . . . . .	90
<b>10 IMMUNOSOPRESSORI</b>	<b>94</b>
10.1 PRINCIPI ATTIVI AD ATTIVITÀ IMMUNOSOPPRESSIVA NON STEROIDEI: . . . . .	94
10.2 ANTICORPI AD ATTIVITÀ IMMUNOSOPPRESSIVA: . . . . .	99
<b>11 FARMACI BIOLOGICI</b>	<b>104</b>
11.1 FARMACI PRODOTTI CON LA TECNICA DEL DNA RICOMBINANTE . . . . .	104
11.2 PROTEINE RICOMBINANTI . . . . .	105
11.3 ANTICORPI MONOCLONALI . . . . .	106
11.4 FARMACOCINETICA DEI FARMACI PROTEICI E PEPTIDICI . . . . .	106

<b>III FARMACOLOGIA CLINICA</b>	<b>108</b>
<b>12 FARMACOTERAPIA DELLA IPERSECREZIONE ACIDA:</b>	<b>109</b>
12.1 FARMACI CHE INIBISCONO LA SECREZIONE GASTRICA: . . . . .	110
12.2 FARMACI CHE AGISCONO INCREMENTANDO LA PROTEZIONE DELLA MUCOSA: . . .	115
12.3 STRATEGIE TERAPEUTICHE SPECIFICHE: . . . . .	118
<b>13 FARMACOTERAPIA DELL'EMESI:</b>	<b>120</b>
13.1 AGENTI PROCINETICI E STIMOLATI LA CONTRATTILITÀ DEL TRATTO GASTROEN- TERICO: . . . . .	122
13.2 ANTIEMETICI: . . . . .	124
<b>14 FARMACOLOGIA CLINICA DELL'ASMA BRONCHIALE</b>	<b>128</b>
14.1 FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA . . . . .	128
14.2 FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA . . . . .	129
14.3 $\beta_2$ -AGONISTI . . . . .	131
14.4 METILXANTINE . . . . .	132
14.5 GLUCOCORTICOIDI . . . . .	133
14.6 FARMACI ANTILEUCOTRIENICI . . . . .	134
14.7 ANTICORPI ANTI-IgE . . . . .	135
14.8 CROMOGLICATO BISODICO E NEDOCROMIL . . . . .	135
14.9 FARMACI ANTICOLINERGICI . . . . .	136
<b>15 DIURETICI</b>	<b>138</b>
15.1 CENNI DI FISIOLOGIA . . . . .	138
15.2 INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA . . . . .	140
15.3 DIURETICI DELL'ANSA . . . . .	142
15.4 TIAZIDI . . . . .	144
15.5 DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO . . . . .	145
15.6 DIURETICI OSMOTICI . . . . .	146
<b>16 RENINA E ANGIOTENSINA</b>	<b>148</b>
16.1 FISIOLOGIA DEL RAS . . . . .	148
16.2 INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA . . . . .	150
<b>17 VASOPRESSINA</b>	<b>155</b>
17.1 FISIOLOGIA DELLA VASOPRESSINA . . . . .	155
17.2 AGONISTI A ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELLA VASOPRESSINA . . . . .	157
17.3 DIABETE INSIPIDO . . . . .	157
17.4 SINDROME DA INAPPROPRIATA SINTESI DI ADH (SIADH) . . . . .	158
17.5 USO CLINICO DELLA VASOPRESSINA . . . . .	158
<b>18 FARMACOLOGIA DELL'IPERTENSIONE</b>	<b>160</b>
18.1 DIURETICI . . . . .	160
18.2 FARMACI SIMPATICOLITICI . . . . .	161
18.3 BLOCCANTI DEI CANALI AL CALCIO . . . . .	163
18.4 ACE-INIBITORI . . . . .	164
18.5 ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ANG II . . . . .	165
18.6 VASODILATATORI . . . . .	165
18.7 SCELTA DEI FARMACI . . . . .	167

<b>19 FARMACOTERAPIA DELLA ISCHEMIA CARDIACA</b>	<b>169</b>
19.1 NITRATI E NITRITI: . . . . .	169
19.2 ANTAGONISTI DEL CANALE CALCIO . . . . .	172
19.3 ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO: . . . . .	175
19.4 AGENTI ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI: . . . . .	175
19.5 STRATEGIE TERAPEUTICHE GENERALI: . . . . .	176
19.6 FARMACI UTILIZZATI IN ASSOCIAZIONE AL POSIZIONAMENTO DI STENT: . . . . .	177
<b>20 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE ARITMIE</b>	<b>179</b>
20.1 PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI: . . . . .	181
20.2 CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI ANTIARITMICI: . . . . .	182
20.3 PRINCIPI GENERALI DEL TRATTAMENTO DELLE ARITMIE: . . . . .	184
20.4 SPECIFICI PRINCIPI ATTIVI AD AZIONE ANTIARITMICA: . . . . .	184
<b>21 FARMACOTERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO</b>	<b>194</b>
21.1 I DIURETICI: . . . . .	194
21.2 VASODILATATORI: . . . . .	197
21.3 ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO: . . . . .	200
21.4 I GLICOSIDI CARDIACI: . . . . .	201
21.5 INOTROPI POSITIVI AD AZIONE PARENTERALE: . . . . .	202
<b>22 FARMACOTERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE:</b>	<b>205</b>
22.1 LE STATINE: . . . . .	207
22.2 AGENTI CHELANTI ACIDI BILIARI O RESINE: . . . . .	209
22.3 LA NIACINA: . . . . .	210
22.4 ATTIVATORI DEL PPAR: . . . . .	211
22.5 EZETIMIBE E ALTRI INIBITORI DELL'UPTAKE DEL COLESTEROLO ALIMENTARE: . . .	212
<b>23 TERAPIA DEL DOLORE</b>	<b>214</b>
23.1 GLI OPPIACEI ENDOGENI: . . . . .	214
23.2 EFFETTO DEGLI OPPIACEI UTILIZZATI IN AMBITO CLINICO: . . . . .	217
23.3 MORFINA E SIMILI . . . . .	221
23.4 FARMACI . . . . .	224
23.5 AGONISTI PARZIALI . . . . .	226
23.6 ANTAGONISTI OPPIOIDI . . . . .	227
23.7 AGENTI ANTITUSSIGENI AD AZIONE CENTRALE . . . . .	228
23.8 USO ANALGESICO DEGLI ANALGESICI OPPIOIDI . . . . .	229
23.9 USI NON ANALGESICI DEGLI OPPIOIDI . . . . .	231

## **Part I**

# **NEUROPSICOFARMACOLOGIA**

# Capitolo 1

## ANTIDEPRESSIVI

la depressione maggiore, definita come una alterazione dell'umore senza alcuna ovvia ragione medica o condizione socioeconomica che si manifesta con l'inabilità di apprezzare gli eventi piacevoli della vita quotidiana, viene trattata con una grande quantità di farmaci molto differenti che agiscono sul reuptake principalmente di noradrenalina e serotonina. Ricordiamo alcune classi di farmaci:

- MAO inibitori.
- ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI.
- ANTIDEPRESSIVI ETEROCICLICI.
- INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA.
- ANTAGONISTI SEROTONINERGICI.
- INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA O SSRI.

Il trattamento della depressione maggiore si basa fundamentalmente sulla teoria, di derivazione unicamente empirica, che tale patologia derivi da una alterazione della gestione molecolare della noradrenalina: UN DECREMENTO DELLA ATTIVITÀ SEROTONINERGICA E NORADRENERGICA SAREBBE ALLA BASE DELLO SVILUPPO DEI SINTOMI DELLA DEPRESSIONE. Sicuramente alcuni aspetti non sono del tutto compresi e considerati da questa ipotesi, basti pensare al fatto che:

- gli studi post mortem nel paziente depresso non rivelano alcun calo della concentrazione di serotonina o noradrenalina nel tessuto cerebrale.
- Nonostante la alterazione della attività monoaminergica nell'encefalo umano da parte degli antidepressivi sia registrabile già dopo poche ore, gli antidepressivi cominciano ad avere un effetto registrabile nell'arco di qualche giorno.
- Molti antidepressivi provocano una riduzione della attività monoaminergica.
- Almeno uno degli antidepressivi utilizzati, il bupropione, non ha alcun effetto sul sistema serotoninergico o noradrenergico.

### 1.1 PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE:

possiamo classificare dal punto di vista delle famiglie di farmaci gli antidepressivi in:

- ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI come:
  - imipramina.
  - Amitriptilina.

Sono strutturalmente molto simili alle fenotiazine, ottimi antipsicotici, presentano delle caratteristiche comuni con essi:

- sono ben assorbiti per via orale.
- Subiscono un importante metabolismo di primo passaggio.

- Hanno un volume di distribuzione molto importante.
- Non sono dializzabili.
- Hanno una emivita plasmatica di 8-36 ore.
- INIBITORI SELETTIVI DEL RUPTAKE DELLA SEROTONINA O SSRI come:
  - fluoxetina.
  - Citalopram.
  - Escitalopram.
  - Fluvoxamina.
  - Paroxetina.
  - Sertralina.

La fluoxetina è il prototipo di questo gruppo di farmaci:

- va incontro a metabolismo epatico.
- Ha un emivita di 18-24 ore.

La fluoxetina è l'unico antidepressivo di questa classe in grado di formare un metabolita attivo che ha una emivita di qualche giorno, aspetto che consente la sua somministrazione una sola volta a settimana.

- ANTIDEPRESSIVI ETEROCLICICI, si tratta di farmaci molto particolari e differenti tra loro:
  - SNRI serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors come:
    - duloxetina.
    - Venlafaxina.
  - antagonisti del recettore della serotonina:
    - nefazodone.
    - Trazodone.
  - altri tipi di farmaci come:
    - amoxapina.
    - Bupropione.
    - Maprotiline.
    - Mirtazapina.

Dal punto di vista farmacocinetico sono praticamente identici agli antidepressivi triciclici, fanno eccezione nefazodone e trazodone che hanno una emivita di breve e devono quindi essere somministrati due o tre volte al giorno.

- INIBITORI DELLE MONOAMINO OSSIDASI O MAO INHIBITORS come:
  - fenzina.
  - tranilcipromina

simili strutturalmente alle metanfetamine, sono somministrati per via orale, la loro azione si svolge su due tipi di MAO:

- MAO-A che degrada noradrenalina, serotonina e tiramina.
- MAO-B che degrada la dopamina.

La tranilcipromina rappresenta il principio attivo ad azione più precoce, ma presenta una emivita più breve, sotto la settimana, contro le 2-3 settimane degli altri MAO inibitori. Nonostante la loro durata di azione sia molto lunga, vengono somministrati una volta al giorno.

## 1.2 MECCANISMO D'AZIONE:

nella maggior parte dei casi il meccanismo di azione di questi principi attivi è quello di POTENZIARE L'AZIONE DI SEROTONINA, NORADRENALINA O ENTRAMBE, ogni famiglia in ogni caso porta a termine questo compito in modo differente:

- gli antidepressivi triciclici bloccano il meccanismo di reuptake sinaptico della noredrenalina e

della serotonina, incrementando l'effetto di questi due neurotrasmettitori sulla membrana post sinaptica.

- SSRI selective serotonin reuptake inhibitors, si tratta di farmaci dotati di alta selettività per il SERT serotonin transporter:
  - la loro azione si svolge in modo allosterico.
  - Non interagiscono con i recettori per noradrenalina o acetilcolina.
- ANTIDEPRESSIVI ETEROICICLICI:
  - SNRI serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: si associano sia ai recettori presinaptici della serotonina che a quelli della noradrenalina inibendone il reuptake. Questi farmaci differiscono dagli antidepressivi triciclici in quanto mancano di attività bloccante rispetto ai recettori periferici di:
    - istamina.
    - Muscarina.
    - Adrenalina e noradrenalina, in particolare i recettori di tipo  $\alpha$ .
  - ANTAGONISTI DELLA SEROTONINA: questi elementi sono in grado di bloccare selettivamente il recettore 2A della serotonina, svolgendo una azione allo stesso tempo ansiolitica e antidepressiva.
  - ALTRI ANTIDEPRESSIVI ETEROICICLICI, agiscono in modi differenti a seconda dei casi:
    - la mirtazapina ha come azione quella di:
      - ▷ incrementare il rilascio di noradrenalina dalla sinapsi bloccando il recettore presinaptico  $\alpha_2$ , responsabile della inibizione a feedback della fibra nervosa.
      - ▷ Antagonizzare il recettore 2 della serotonina.
    - Il bupropione HA UN MECCANISMO DI AZIONE IGNOTO, ma si sa che NON AGISCE SULLA ATTIVITÀ SEROTONINERGICA O NORADRENERGICA.
- MAO INIBITORI che riducono la capacità della terminazione nervosa di catabolizzare serotonina e noradrenalina incrementandone di conseguenza la disponibilità.

### 1.3 ASPETTI CLINICI:

gli effetti farmacologici sono:

- BLOCCO DELL'UPTAKE DELLE AMMINE che si estrinseca, per i principi attivi che sono in grado di darlo, sia a livello centrale che a livello periferico, si possono avere quindi degli incrementi della attività simpatomimetica in periferia.
- SEDAIONE comune a:
  - tutti gli antidepressivi triciclici.
  - Alcuni agenti eterociclici come:
    - mirtapazina.
    - Antagonisti della serotonina.
 Questi ultimi possono essere utili in quanto aiutano il sonno oltre a ridurre la depressione.
- EFFETTI DI STIMOLAZIONE CENTRALE legati a:
  - MAO inibitori.
  - SSRI.
  - Bupropione.
- BLOCCO DEL RECETTORE MUSCARINICO si registra per:
  - tutti i triciclici ed in particolare per:
    - amitriptilina.
    - Doxepina.
  - Nefazodone, amoxapina, maprotilina.

Nel complesso non si tratta di un effetto molto significativo.

- EFFETTI CARDIOVASCOLARI sicuramente molto più comuni con gli antidepressivi triciclici:
  - ipotensione da blocco del recettore  $\alpha$  adrenergico.
  - Riduzione della conduzione cardiaca fino eventualmente alla aritmia.
- CONVULSIONI.

### 1.3.1 UTILIZZO CLINICO:

tutti questi farmaci sono utilizzati per il trattamento della depressione maggiore, complessivamente ricordiamo che:

- i farmaci più nuovi, dotati di un profilo maggiormente sicuro, vengono impiegati ad oggi in modo più importante.
- Gli antidepressivi triciclici continuano ad essere i più utilizzati in pazienti con ritardo psicomotorio, disturbi del sonno, scarso appetito, perdita di peso.

Oltre alla depressione maggiore, questi farmaci possono essere utilizzati per trattare altre condizioni:

- gli antidepressivi triciclici sono utilizzati anche nel trattamento dei disturbi bipolari, attacchi di panico e fobie, enuresi, difetti di attenzione, dolore cronico.
- Gli SNRI vengono utilizzati anche per il dolore nella neuropatia diabetica.
- Gli SSRI e la clomipramina sono efficaci nel trattamento dei disturbi ossessivi compulsivi.
- Gli SSRI sono approvati per pazienti che soffrono di:
  - ansia.
  - Attacchi di panico.
  - Fobie sociali.
  - Bulimia.
  - Sindrome premestruale.
  - Possono essere molto utili nel trattamento dell'etilismo.
- Il bupropione è utilizzato per il trattamento della dipendenza da nicotina.

### 1.3.2 TOSSICITÀ E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

essendo differente il meccanismo di azione di diversi farmaci, è chiaramente differente anche lo spettro di effetti collaterali attesi:

- ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI con l'uso dei quali ci possiamo aspettare alcuni effetti collaterali:
  - eccessiva sedazione, affaticamento, confusione.
  - Effetti simpaticomimetici come tachicardia, agitazione, sudorazione, insonnia.
  - Effetti atropin-like.
  - Ipotensione ortostatica, alterazioni dell'ECG, cardiomiopatie.
  - Tremori e parestesie.
  - Incremento del peso corporeo.

In caso di vera e propria overdose invece:

- agitazione, delirio, ipereccitabilità muscolare, convulsioni, coma.
- Depressione respiratoria e collasso cardiocircolatorio.
- Iperpiressia.
- Alterazioni della conduzione cardiaca e severe aritmie.

I tre sintomi caratteristici del sovradosaggio sono le tre C: coma, convulsioni, cardiotossicità.

- SSRI possono provocare:
  - nausea, emicrania, ansia, agitazione, insonnia, disfunzione erettile.
  - Discinesie, reazioni distoniche.
  - Convulsioni in caso di grossa overdose.

Esiste anche una sindrome da astinenza, seppur rara, caratterizzata da:

- nausea.
- Confusione.
- Ansia.
- Tremore.
- Palpitazioni.

Sono inibitori di alcuni citocromi e per questo possono interagire con alcuni citocromi epatici.

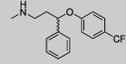
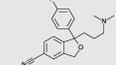
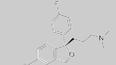
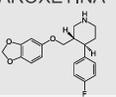
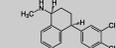
- SNRIs, ANTAGONISTI DELLA SEROTONINA, ETEROCICLICI i cui effetti collaterali possono essere:
  - mirtazapina e trazodone possono dare incremento di peso e sedazione evidente.
  - Amoxapina, meprotilina, mirtazapina, trazodone possono avere effetti sul sistema nervoso autonomo.
  - L'amoxapina, inibitore della attività dopaminergica, può dare:
    - galattorrea.
    - Parkinsonismo.
  - Il bupropione induce ansia, agitazione, sedazione, bocca secca, psicosi e ad alte dosi eventualmente convulsioni.
  - La venlafaxina può dare delle sindromi di astinenza molto forti.
- MAO INIBITORI che possono incrementare significativamente l'attività di simpaticomimetici dando per esempio:
  - ipertermia.
  - Stimolazione del sistema nervoso centrale.
  - Agitazione e convulsioni.

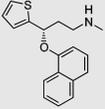
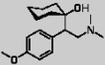
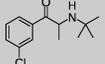
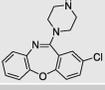
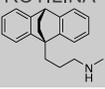
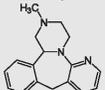
Dal punto di vista cardiovascolare:

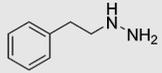
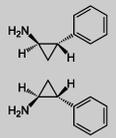
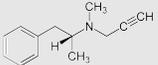
- in assenza di simpaticomimetici ABBASSANO LA PRESSIONE ARTERIOSA e possono dare shock, ipertermia e convulsioni.
- In presenza di simpaticomimetici, per esempio in concomitanza ad una assunzione esterna di tiramina tramite il cibo, si possono realizzare dei picchi ipertensivi notevoli.

Le principali interazioni farmacologiche sono riportate nella tabella sottostante:

ANTIDEPRESSIVO	ASSOCIAZIONE	CONSEGUENZE
fluoxetina	Litio, TCAs, warfarina.	Incrementa il livello ematico del secondo farmaco.
fluvoxamina	Alprazolam, teofillina, TCAs, warfarina.	Incrementa il livello ematico del secondo farmaco.
MAO inibitori	SSRIs, simpaticomimetici, tiramina.	Crisi ipertensive, sindrome serotoninergica.
nefazodone	Alprazolam, triazolam.	Incrementa il livello ematico del secondo farmaco.
paroxetina	Teofillina, TCAs, warfarina.	Incrementa il livello ematico del secondo farmaco.
sertralina	TCAs, warfarina.	Incrementa l'effetto del secondo farmaco.
Antidepressivi triciclici	Etanolo, sedativi ipnotici.	Incrementa la depressione sul SNC.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI						
farmaco	Meccanismo d'azione	effetti	Applicazioni cliniche	farmacocinetica	Tossicità	Interazioni
<b>IMIPRAMINA</b> 	Blocco variabile e misto di: •NET. •SERT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento della attività di 5HT e Ne.</li> <li>•Blocco del SNA.</li> <li>•Blocco del recettore istaminergico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Depressione maggiore.</li> <li>•Dolore cronico.</li> <li>•Incontinenza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Emivita lunga.</li> <li>•Metabolismo epatico.</li> <li>•Produzione di metaboliti attivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Effetti anticolinergico e antiadrenergico.</li> <li>•Sedazione.</li> <li>•Aumento di peso.</li> <li>•Aritmie.</li> <li>•Convulsioni in caso di overdose.</li> </ul>	Inibitori e induttori dei diversi citocromi epatici.
<b>AMITRIPTILINA</b> 	Blocco variabile e misto di: •NET. •SERT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento della attività di 5HT e Ne.</li> <li>•Blocco del SNA.</li> <li>•Blocco del recettore istaminergico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Depressione maggiore.</li> <li>•Dolore cronico.</li> <li>•Incontinenza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Emivita lunga.</li> <li>•Metabolismo epatico.</li> <li>•Produzione di metaboliti attivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Effetti anticolinergico e antiadrenergico.</li> <li>•Sedazione.</li> <li>•Aumento di peso.</li> <li>•Aritmie.</li> <li>•Convulsioni in caso di overdose.</li> </ul>	Inibitori e induttori dei diversi citocromi epatici.
INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)						
<b>FLUOXETINA</b> 	Blocco altamente selettivo del SERT, effetti minimi sul NET.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Incremento acuto della attività serotoninergica.</li> <li>•Rallentamento della attività di altre vie di segnalazione.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Depressione maggiore.</li> <li>•Ansia.</li> <li>•Attacchi di panico.</li> <li>•Disordini ossessivi compulsivi.</li> <li>•Patologie da stress post traumatico.</li> <li>•Sintomi perimenopausali.</li> <li>•Bulimia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Emivita da 15 a 75 ore.</li> <li>•Buona biodisponibilità per via orale.</li> </ul>	Ben tollerati generalmente, possono provocare disfunzione erettile.	Interazione con alcuni citocromi: •CYP2D6 e 3A4 fluoxetina. •CYP1A2 fluvoxamina. •CYP2D6 paroxetina.
<b>CITALOPRAM</b> 						
<b>ESCITALOPRAM</b> 						
<b>PAROXETINA</b> 						
<b>SERTRALINE</b> 						

INIBITORI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA						
farmaco	Meccanismo d'azione	effetti	Applicazioni cliniche	farmacocinetica	Tossicità	Interazioni
<b>DULOXETINA</b> 	Blocco moderatamente selettivo di NET e SERT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Incremento della attività serotoninergica e noradrenergica.</li> <li>•Rallentamento della attività delle altre vie di segnalazione.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Depressione maggiore.</li> <li>•Dolore cronico.</li> <li>•Fibromialgia e sintomi del post menopausa.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Effetto anticolinergico.</li> <li>•Sedazione.</li> <li>•La venlafaxina può provocare ipertensione.</li> </ul>	Duloxetina e desvenlafaxina possono provocare inibizione del CYP2D6.
<b>VENLAFAXINA</b> 						
<b>TETRACICLICI E UNICICLICI</b>						
<b>BUPROPIONE</b> 	Incremento della attività noradrenergica e serotoninergica.	Aumenta il rilascio di catecolamine ma non di serotonina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Depressione maggiore.</li> <li>•Il BUPROPIONE si utilizza per indurre la cessazione del fumo di sigaretta.</li> <li>•La MIRTAZAPINA si utilizza come sedativo.</li> <li>•Amoxapina e maprotilina sono poco usati.</li> </ul>	Metabolismo epatico molto importante.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•BUPROPIONE E AMOXAPINA abbassano la soglia di scatenamento delle convulsioni.</li> <li>•MIRTAZAPINA induce aumento di peso.</li> </ul>	Inibizione del CYP2D6 da parte del bupropione.
<b>AMOXAPINA</b> 	Inibizione prevalentemente del NET ma in parte anche del SERT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento della attività di 5HT e Ne.</li> <li>•Blocco del SNA.</li> <li>•Blocco del recettore istaminergico.</li> </ul>				
<b>MAPROTILINA</b> 						
<b>MIRTAZAPINA</b> 	Incremento del rilascio di noradrenalina e serotonina.					

INIBITORI DELLE MONOAMINO OSSIDASI						
farmaco	Meccanismo d'azione	effetti	Applicazioni cliniche	farmacocinetica	Tossicità	Interazioni
FENELZINA 	Blocco sia delle MAO-A che delle MAO-B.		Depressione maggiore non responsiva ad altri farmaci.	Metabolismo molto lento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ipotensione.</li> <li>•Insonnia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Rischio di crisi ipertensive in caso di assunzione di tiramina.</li> <li>•Effetti simpaticomimetici indiretti.</li> <li>•Sindrome serotoninergica.</li> </ul>
TRANILCIPROMINA 	Blocco irreversibile sia delle MAO-A che delle MAO-B.					
SELEGILINA 	Blocco selettivo delle MAO-B.					

## Capitolo 2

# I SEDATIVI IPNOTICI

i sedativi ipnotici sono una classe di principi attivi estremamente variegata dal punto di vista strutturale ma che generalmente si accomunano per un importante effetto DOSE DIPENDENTE DI DEPRESSIONE RISPETTO ALLA ATTIVITÀ DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE; complessivamente questi elementi possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

- BARBITURICI.
- BENZODIAZEPINE.
- ALTRI SEDATIVI IPNOTICI.

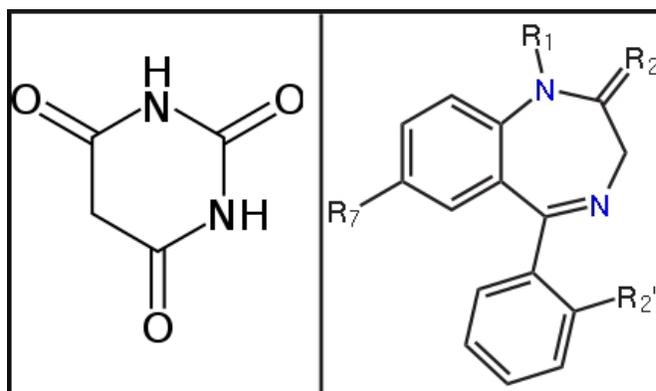


Figura 2.0.1: struttura di base dell'acido barbiturico, a sinistra, e delle benzodiazepine, a destra.

### 2.1 ASPETTI FARMACOCINETICI:

in linea generale possiamo dire che:

- tutti i sedativi ipnotici per poter svolgere la loro azione devono essere sufficientemente liposolubili da oltrepassare la barriera ematoencefalica. Molto spesso principi attivi ad alta velocità di azione, come per esempio il tiopentale, penetrano nella barriera ematoencefalica rapidamente per poi essere redistribuiti ad altri tessuti tramite la circolazione.
- La maggior parte dei sedativi ipnotici è metabolizzato a livello epatico per poi essere espulso tramite le feci o le urine: la rapidità con cui la metabolizzazione si verifica e le vie metaboliche tramite cui questa avviene sono differenti a seconda del principio attivo coinvolto.
  - BENZODIAZEPINE: la maggior parte delle benzodiazepine si caratterizza perché produce con il suo metabolismo una serie di metaboliti attivi che possono andare incontro a fenomeni di accumulo importanti. Ricordiamo che:
    - diazepam e flurazepam producono tipicamente metaboliti attivi che si accumulano nell'organismo.
    - Lorazepam e oxazepam vanno incontro ad una coniugazione extraepatica e non formano metaboliti attivi.

uno schema riassuntivo delle vie metaboliche che coinvolgono le benzodiazepine si può ritrovare nella figura 2.1.1.

- BARBITURICI: con l'eccezione del fenobarbital questi principi attivi vengono tutti rapidamente metabolizzati.
- IDRATO DI CLORALIO, un tempo utilizzato come sedativo oggi molto meno, viene ossidato a tricloretenolo, un composto ancora attivo.
- ZOLPIDEM, ZALEPLOM, ESZOPICLONE vengono rapidamente eliminati a livello epatico.

Complessivamente possiamo dire che il range di azione varia:

- da poche ore come avviene in ordine crescente di emivita per:
  - zaleplom.
  - Zolpidem, traizolam, eszopiclone.
  - Idarato di cloralio.
- A più di 30 ore come avviene per:
  - clordiazapoxide.
  - Clorazepato.
  - Diazepam.
  - Fenobarbital.

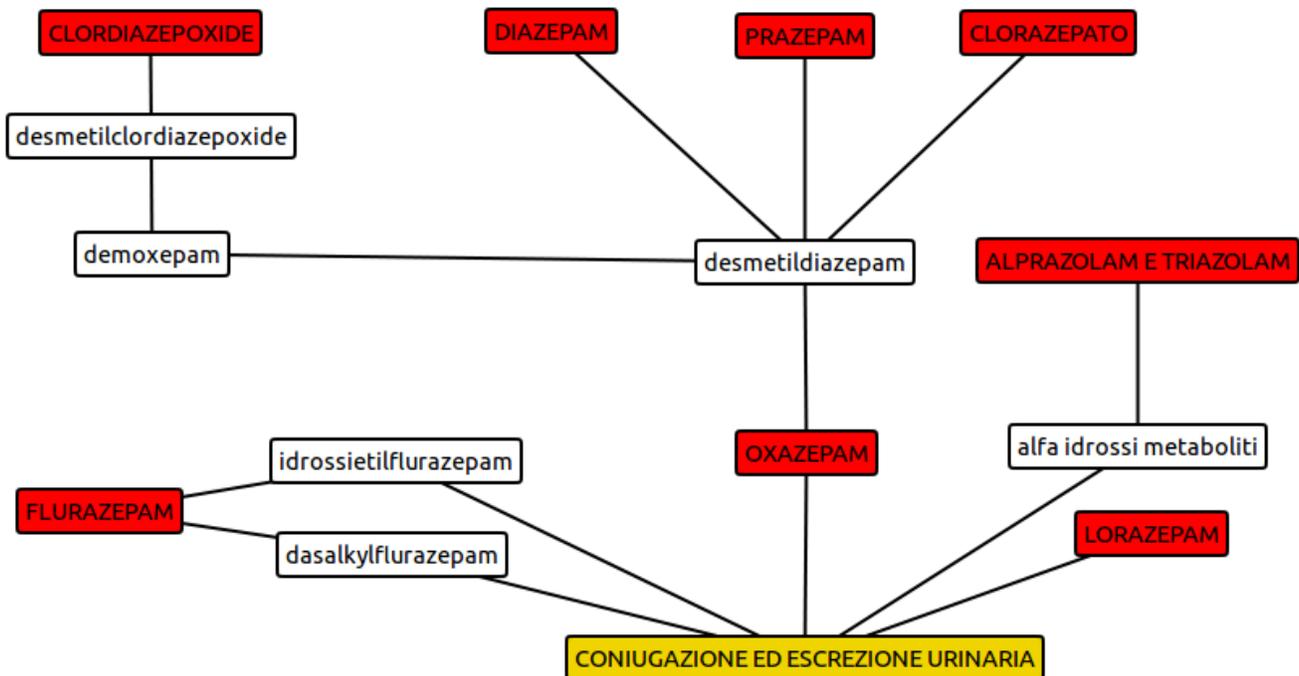


Figura 2.1.1: schema riassuntivo del metabolismo delle benzodiazepine.

## 2.2 ASPETTI FARMACODINAMICI:

il meccanismo di azione di questi farmaci è relativamente simile, tra i target principali sicuramente c'è l'attività GABAERGICA.

- **BENZODIAZEPINE:** il recettore per le benzodiazepine è parte del recettore GABA-A e si colloca praticamente in tutte le diverse sedi dell'encefalo umano; tale recettore è costituito di 2 subunità  $\alpha 1$  due subunità  $\beta 2$  e una subunità  $\gamma 2$  anche se la benzodiazepina si associa anche ad altre isoforme di questo recettore canale. Ricordiamo che:
  - il meccanismo di azione si svolge FACILITANDO LA FISIOLÓGICA AZIONE DEL GABA e non sostituendosi ad essa, quindi:
    - in presenza di GABA incrementa il flusso di cloro attraverso il canale.
    - In assenza di GABA, non succede nulla.
  - Esiste un antagonista diretto competitivo per questi principi attivi detto FLUMAZENIL.
- **BARBITURICI** che facilitano la attività di:
  - GABA.
  - Glicina.

A livello della formazione reticolare attivante.

  - Il sito di legame dei barbiturici è differente da quello delle benzodiazepine.
  - La azione di questi principi attivi incrementa la durata della apertura del canale al cloro IN MODO INDIPENDENTE DALLA PRESENZA DEL GABA.
  - A concentrazioni elevate questi farmaci possono provocare:
    - blocco della attività glutammatergica.
    - Blocco diretto dei canali al sodio.
- **ALTRI FARMACI** come ZOLPIDEM, ZALEPLON, ESZOPICLONE pur non essendo benzodiazepine, agiscono probabilmente sul medesimo recettore:
  - sono maggiormente specifici per il recettore contenente l'isoforma  $\alpha 1$ .
  - L'effetto del flumazenil si registra anche per questi principi attivi.

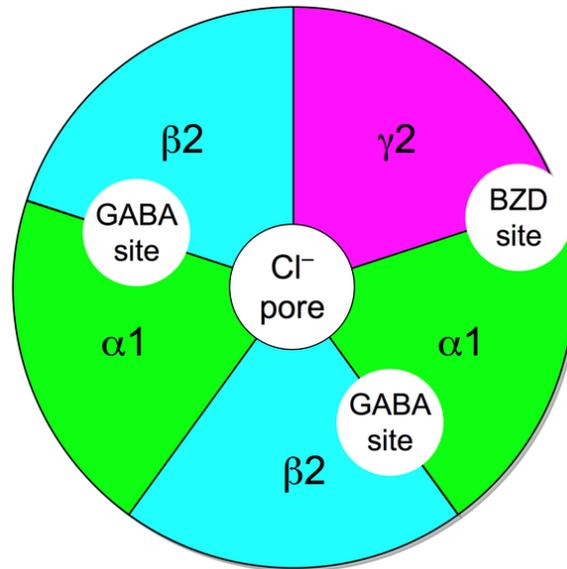


Figura 2.2.1: sito di legame delle benzodiazepine sul recettore canale GABA-A.

### 2.2.1 EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:

gli effetti sul sistema nervoso centrale:

- **SONO DOSE DIPENDENTI**, nell'ordine si registrano:
  - sedazione e sollievo dall'ansia.
  - Ipnosi.
  - Anestesia e coma.
- **SONO ADDITIVI**, cioè l'effetto depressivo si somma nel momento in cui due principi attivi siano somministrati contemporaneamente.

Gli effetti specifici di ciascuna classe di farmaci sono poi differenti in termini soprattutto di intensità:

- **SEDAZIONE:** un effetto ansiolitico è atteso per tutti questi principi attivi, può essere accompagnato o meno da alterazioni psicomotorie o disinibizione.
- **IPNOSI:** i sedativi ipnotici possono promuovere l'addormentamento e prolungano il sonno. Il sonno indotto da questi principi attivi:
  - presenta fasi REM meno frequenti rispetto ad un sonno normale, tanto che dopo la dismissione possono esserci degli effetti rebound e il paziente può incrementare il numero di fasi REM durante il sonno.
  - Le fasi del sonno possono risultare lievemente alterate, molto meno in ogni caso con i sedativi ipnotici di generazioni successive.
- **ANESTESIA,** ad alte dosi tutti questi principi attivi danno:
  - perdita della coscienza.
  - Amnesia e soppressione dei riflessi.

Le benzodiazepine in particolare danno amnesie anterograde.

- **EFFETTO ANTICONVULSIVANTE:**
  - in linea generale questo effetto si ottiene solo ad alte dosi e a prezzo di una sedazione estremamente importante.
  - Fenobarbital e clonazepam presentano un effetto anticonvulsivante in misura più diretta, a dosi inferiori.
- **RILASSAMENTO MUSCOLARE,** come per le convulsioni, anche questo effetto si ottiene solo ad alte dosi, solo il diazepam è efficace nell'indurre rilassamento muscolare a dosi normali.
- **DEPRESSIONE MIDOLLARE:** si tratta di un effetto che si ottiene ad alte dosi di barbiturici e sedativi ipnotici alcolici, può provocare collasso respiratorio e cardiovascolare. Le benzodiazepine generalmente non sono in grado di dare un effetto di questo tipo in quanto la loro efficacia è strettamente correlata alla presenza biologica del GABA.

### 2.2.2 TOLLERANZA E DIPENDENZA:

sono fenomeni abbastanza comuni nell'uso dei sedativi ipnotici:

- una **TOLLERANZA** si registra praticamente per tutti i sedativi ipnotici in terapia cronica o ad alte dosi, in alcuni casi può risultare crociata, compatibile cioè con altri depressivi ipnotici.
- Una **DIPENDENZA PSICOLOGICA** si registra frequentemente per la maggior parte di questi principi attivi e si manifesta nella ricerca ansiosa del farmaco.
- Una **CRISI DI ASTINENZA** vera e propria si registra generalmente per principi attivi ad azione breve e dotati di alta efficacia, si presenta con:
  - ansia.
  - Tremori.
  - Iperriflessia.
  - Convulsioni.

### 2.3 ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico questi principi attivi possono essere utilizzati:

- **PER IL CONTROLLO DEGLI STATI ANSIOSI,** soprattutto le **BENZODIAZEPINE** sono ideali nel controllo acuto di:
  - ansia.
  - Attacchi di panico.
- **PER IL TRATTAMENTO DEI DISORDINI DEL SONNO,** anche in questo caso sono molto utili le benzodiazepine, in particolare:
  - estazolam.

- Flurazepam.
- Triazolam.

Questi principi attivi NON SONO INDICATI PER LE APNEE NOTTURNE naturalmente.

- ALTRI USI:
  - ANESTESIA, soprattutto per l'induzione della stessa come accennato:
    - tiopentale.
    - Diazepam.
    - Midazolan.
  - CONVULSIONI dove sono molto utili clonazepam e fenobarbital.
  - DISORDINI BIPOLARI.
  - TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ MUSCOLARE.
  - TRATTAMENTO DELL'ETILISMO o di altre forme di dipendenza da sedativi ipnotici.

### 2.3.1 TOSSICITÀ:

si possono registrare:

- DISFUNZIONI PSICOMOTORIE quali:
  - riduzione delle capacità cognitive.
  - Riduzione delle capacità psicomotorie.
  - Sedazione durante le ore del giorno.
- DEPRESSIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE dovuta ad effetti ADDITIVI se la somministrazione di tali sedativi avviene in concomitanza ad assunzione di:
  - etanolo.
  - Antistaminici.
  - Antipsicotici.
  - Oppioidi.
  - Depressivi triciclici.
- OVERDOSE che può provocare:
  - grave depressione respiratoria.
  - Grave depressione cardiovascolare.

Questi gravissimi effetti potenzialmente mortali sono più comuni con sedativi ipnotici di prima generazione come i barbiturici e con gli alcoli ovviamente. Come accennato il flumazenil è ottimale nel trattamento dei sovradosaggi da benzodiazepine e altri principi attivi di nuova generazione, non esiste tuttavia un antagonista per i barbiturici.

- INDUZIONE DEI CITOCROMI soprattutto presente per BARBITURICI E CARBAMMATI.
- L'idrato di cloralio può liberare nel plasma la warfarina.

### 2.4 SEDATIVI IPNOTICI ATIPICI:

si tratta di sedativi ipnotici non appartenenti alle classi precedentemente citate:

- BUSPIRONE, ansiolitico con minimi effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, non ha proprietà anticonvulsivanti o rilassanti il muscolo.
  - Agisce come agonista parziale della serotonina per il recettore 5HT<sub>1A</sub>, ma il meccanismo attraverso il quale esercita la sua azione non è del tutto chiaro.
  - Ha una durata di azione limitata, si utilizza soprattutto per l'ansia ovviamente.
  - La tolleranza è minima.
  - Si registra un effetto rebound di piccola entità.
  - È metabolizzato dal citocromo CYP3A4.

- Si accompagna ad effetti collaterali quali parestesie, costrizione pupillare, distress gastrointestinale.
- REMELTEON: attiva i recettori per la melatonina nel nucleo soprachiasmatico.
  - Ha minimi effetti di inibizione del sistema nervoso centrale, induce semplicemente il sonno.
  - Ha effetti minimi di rebound.
  - Non ha nessun effetto GABAergico.
  - Viene metabolizzato dal citocromo P450 CYP1A2 e 2C9.
  - Effetti collaterali possono essere: confusione, affaticamento, modificazioni endocrine come calo del testosterone e incremento della prolattina.

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTI	APPLICAZIONI CLINICHE	FARMACOCINETICA	TOSSICITÀ	INTERAZIONI
<b>BENZODIAZEPINE:</b>						
alprazolam	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Si lega a subunità specifiche del recettore GABA-A nel SNC favorendo il flusso di cloro.</li> <li>•Aumenta la polarizzazione di membrana.</li> </ul>	Depressione dose dipendente della attività del SNC: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Sedazione.</li> <li>•Riduzione dell'ansia.</li> <li>•Amnesia.</li> <li>•Ipnosi.</li> <li>•Anestesia.</li> <li>•Coma.</li> <li>•Depressione respiratoria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ansia e stress.</li> <li>•Attacchi di panico.</li> <li>•Patologie ansia correlate.</li> <li>•Insonnia e altri disturbi del sonno.</li> <li>•Rilassamento della muscolatura.</li> <li>•Anestesia.</li> <li>•Convulsioni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Emivita da 2 a 40 ore a seconda del numero di metaboliti attivi.</li> <li>•Buona biodisponibilità.</li> <li>•Metabolismo epatico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eccesso di depressione del sistema nervoso centrale.</li> <li>•Dipendenza.</li> </ul>	Sono molto pericolosi effetti additivi legati alla depressione del sistema nervoso centrale, soprattutto per quanto riguarda l'etanolo.
clordiazepoxide						
clorazepato						
clonazepam						
diazepam						
estrazolam						
flurazepam						
lorazepam						
Midazolam						
oxazepam						
quazepam						
temazepam						
triazolam						
<b>BARBITURICI:</b>						
amobarbital	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Si lega a subunità specifiche del recettore GABA-A e ne facilita l'apertura e prolunga l'effetto in modo indipendente dal GABA.</li> <li>•Aumenta la polarizzazione di membrana.</li> </ul>	Depressione dose dipendente della attività del SNC: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Sedazione.</li> <li>•Riduzione dell'ansia.</li> <li>•Amnesia.</li> <li>•Ipnosi.</li> <li>•Anestesia.</li> <li>•Coma.</li> <li>•Depressione respiratoria.</li> </ul>	sedazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Emivita da 4 a 60 ore.</li> <li>•Buona biodisponibilità per via orale.</li> <li>•Metabolismo epatico.</li> <li>•Eliminazione renale per il 20%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eccesso di depressione del sistema nervoso centrale.</li> <li>•Dipendenza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Effetto sedativo additivo sul sistema nervoso centrale in associazione soprattutto ad etanolo.</li> <li>•Induzione di enzimi epatici, soprattutto fenobarbital.</li> </ul>
butobarbital						
mefobarbital						
fenobarbital						
secobarbital						
tiopentale						
tiopentale						

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTI	APPLICAZIONI CLINICHE	FARMACOCINETICA	TOSSICITÀ	INTERAZIONI
ALTRI SEDATIVI IPNOTICI:						
eszopiclone	Legame selettivo con un sottogruppo di recettori GABA-A, azione analoga alle benzodiazepine.	Effetti simili alle benzodiazepine ma con ridotto effetto amnesico e sonnolenza diurna.	Disordini del sonno	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Buona disponibilità per via orale.</li> <li>•Breve emivita.</li> <li>•Substrati di citocromi epatici.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eccesso di depressione centrale.</li> <li>•Dipendenza.</li> </ul>	Eccessiva depressione centrale in associazione con etanolo e altri farmaci.
zaleplon						
zolpidem						
remalteon	Attiva i recettori per la melatonina nel nucleo soprachiasmatico.	Azione rapida con minimi effetti di astinenza o rebound.	Disturbi del sonno.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Buona disponibilità per via orale.</li> <li>•Forma metaboliti attivi tramite CYP1A4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Confusione.</li> <li>•Affaticamento.</li> <li>•Modificazioni endocrine.</li> </ul>	La fluvoxamina ne inibisce il metabolismo.
buspirone	Meccanismo incerto, agonista per la serotonina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Effetto ansiolitico lento (1-2wk).</li> <li>•Nessun effetto additivo depressivo con altri principi attivi.</li> </ul>	Ansia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Attività per via orale.</li> <li>•Forma metaboliti attivi.</li> <li>•Emivita breve.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tachicardia.</li> <li>•Parestesie.</li> <li>•Distress gastrointestinale.</li> </ul>	Essendo eliminato dal CYP3A4, risente di diverse interazioni.

## Capitolo 3

# ANTICONVULSIVANTI:

gli anticonvulsivanti sono principi attivi utilizzati per contrastare la attività anomala dei neuroni del sistema nervoso centrale, tutti inducono una riduzione di tale attività anche se con meccanismi differenti tra loro. Gli anticonvulsivanti vengono generalmente classificati sulla base del loro uso clinico in anticonvulsivanti per:

- convulsioni tonico cloniche e attacchi epilettici parziali.
- Attacchi epilettici con assenza.
- Convulsioni miocloniche.
- Farmaci di supporto.

Per una descrizione specifica dei singoli anticonvulsivanti si veda la tabella a fine capitolo.

### 3.1 FARMACOCINETICA:

gli aspetti farmacocinetici sono fondamentali visto l'utilizzo cronico che si fa generalmente di questi principi attivi, ricordiamo che:

- questi principi attivi generalmente sono ben assorbiti per via orale e hanno una buona biodisponibilità.
- Sono spesso metabolizzati da enzimi epatici ad eccezione di GABAPENTIN E VIGABATRIN.
- Le interazioni farmacologiche farmacocinetiche sono molto comuni, si tratta infatti di:
  - inibitori del metabolismo epatico.
  - Farmaci che competono con i siti di legame delle strutture proteiche.

Possono provocare un netto incremento della concentrazione plasmatica del principio attivo inducendo tossicità.

- Una induzione del metabolismo epatico d'altro canto induce un decremento sotto la soglia di efficacia del principio attivo. Alcuni di questi anticonvulsivanti sono in grado, come fenitonia e carbamazepina, di indurre un incremento del metabolismo epatico.

Principi attivi specifici sono sicuramente:

- FENITOINA che presenta caratteristiche farmacocinetiche estremamente caratteristiche:
  - il metabolismo di primo passaggio è molto variabile da individuo a individuo, di conseguenza la biodisponibilità orale è molto variabile.
  - Il metabolismo della fenitoina NON È LINEARE: per dosi medio alte il metabolismo passa da una cinetica di ordine uno ad una di ordine zero.
  - Si lega in modo estremamente importante alle proteine plasmatiche, circa per il 98% della sua concentrazione ematica.
  - Viene metabolizzata a livello epatico, di conseguenza risente grandemente di tutte le modificazioni del suddetto metabolismo.

- La fenitoina stessa è un induttore del metabolismo epatico. La fosfenitoina è un profarmaco della fenitoina utilizzabile per via endovenosa.
- CARBAMAZEPINA che è un potente induttore del metabolismo epatico e favorisce l'eliminazione di se stessa e di altri principi attivi.
- ACIDO VALPROICO, si tratta di un principio attivo che:
  - compete con la fenitoina per il legame farmacoproteico.
  - Inibisce il metabolismo di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e altri principi attivi.
- GABAPENTIN, PREGABLIN, LEVETIRACETAM, VIGABATRIN vengono ELIMINATI A LIVELLO RENALE di conseguenza non danno particolari interazioni farmacologiche.

### 3.2 MECCANISMO DI AZIONE:

l'effetto generale di questi principi attivi è quello di ridurre la frequenza di scarica di foci epilettici nel sistema nervoso centrale, questo effetto si ottiene tramite:

- BLOCCO DEI CANALI SODIO che a concentrazioni terapeutiche avviene per fenitoina, carbamazepina, lamotrigine e zonisamide, si tratta di un meccanismo:
  - dipendente dalla frequenza di scarica del neurone.
  - Dovuto ad un incremento dello stato di inattivazione del canale sodio.
 Ad alte dosi si verifica anche per fenobarbital e acido valproico.
- AZIONE SUL CANALE GABA, dove:
  - BENZODIAZEPINE E BARBITURICI, seppur con meccanismi differenti come visto, aumentano l'effetto inibitorio del recettore GABA A.
  - VIGABATRIN E ACIDO VALPROICO (quest'ultimo ad alte dosi) INIBISCONO LA GABA-T o gaba amminotransaminasi enzima fondamentale per la cessazione della attività del canale GABA.
  - TIAGABIN inibisce GAT-1 o GABA transporter 1 nei neuroni e nella glia incrementando l'effetto del GABA stesso.
  - GABAPENTIN è un analogo del GABA anche se non attiva direttamente i suoi recettori.
- BLOCCO DEL CANALE CALCIO, soprattutto a basso voltaggio, agiscono in questo modo:
  - etosuximide.
  - Acido valproico.
  - Gabapentin.
  - Pregabalin.

### 3.3 USO CLINICO:

come accennato inizialmente, la scelta del principio attivo passa attraverso la diagnosi di uno specifico tipo di convulsione. Le convulsioni possono essere suddivise in:

- PARZIALI O FOCALI che colpiscono solo una parte dell'encefalo, e si dividono in:
  - semplici dove la coscienza non è alterata.
  - Complesse dove si registra una alterazione della coscienza.

Generalmente vengono trattate con:

- carbamazepina.
- Lamotrigina.
- Fenitoina.

Di fatto si possono utilizzare anche molti altri farmaci.

- GENERALIZZATE O IDIOPATICHE che colpiscono tutto l'encefalo:

- con assenza o piccolo male epilettico che a loro volta si dividono in tipiche e atipiche; vengono trattate con:

- etosuximide.
- Acido valproico.

Si tratta dei due agenti maggiormente impiegati in quanto hanno effetti sedativi minimi. L'acido valproico è ideale nei pazienti che presentano sia piccolo che grande male epilettico.

- Miocloniche.
- Cloniche.
- Toniche.
- Tónico-cloniche o grande male epilettico, trattabili con:
  - acido valproico.
  - Fenitoina.
  - Carbamazepina.

Nel bambino l'agente di scelta è il FENOBARBITAL.

- Atoniche.
- CONVULSIONI CONTINUE come:
  - status epilepticus, condizione di emergenza trattata con terapia endovenosa di:
    - diazepam.
    - Lorazepam.
    - Fenitoina soprattutto nelle terapie maggiormente prolungate.
  - epilepsia partialis continua.

### 3.3.1 ALTRI USI CLINICI:

sono farmaci relativamente duttili ma possono essere utilizzati per:

- trattamento dei disturbi bipolari, in particolare:
  - acido valproico.
  - Carbamazepina.
  - Lamotrigine.

Anche se si tratta di farmaci di seconda scelta.

- La carbamazepina è un agente di scelta per la nevralgia trigeminale.
- Il pregabalin è approvato per il controllo del dolore neuropatico.

### 3.3.2 TOSSICITÀ ED EFFETTI COLLATERALI:

per gli anticonvulsivanti si registrano effetti collaterali estremamente variabili nonché una serie di effetti comuni legati alla natura della azione di questi principi attivi. Uno schema generale è riportato nella tabella sottostante:

PRINCIPIO ATTIVO	EFFETTI COLLATERALI
benzodiazepine	Sedazione, tolleranza, dipendenza.
carbamazepina	Diplopia, congiuntivite, confusione, atassia, discrasie ematiche, sindrome di Steven Johnson, teratogenicità.
etosuximide	Problemi gastroenterici, letargia, emicrania, modificazioni del comportamento.
felbamate	Anemia aplastica, insufficienza epatica.
gabapentin	Confusione, sedazione, atassia, nistagmo.
lamotrigine	Confusione, sedazione, nausea, rash, sindrome di Steven Johnson.
levetiracetam	Confusione, debolezza, irritabilità, allucinazioni, psicosi.
oxcarbazepina	Simile alla carbamazepina, non da interazioni farmacologiche.
fenobarbital	Sedazione, disfunzioni cognitive, tolleranza, dipendenza.
fenitoina	Nistagmo, diplopia, sedazione, iperplasia gengivale, irsutismo, anemia, neuropatia periferica, osteoporosi.
tiagabina	Dolore addominale, nausea, confusione, tremori, astenia.
Acido valproico	Confusione, nausea, tremori, perdita di capelli, incremento di peso, epatotossicità nel bambino.
vigabatrin	Sedazione, confusione, incremento di peso, difetti del campo visivo a lungo termine irreversibili.

altri effetti clinici rilevanti sono:

- TERATOGENICITÀ comune a praticamente tutti gli anticonvulsivanti.
- OVERDOSE che induce una depressione del centro respiratorio.
- TOSSICITÀ POTENZIALMENTE MORTALE che si registra:
  - per l'acido valproico nei bambini sotto i due anni dove può indurre un coma epatico.
  - Reazioni di Steven Johnson in alcuni casi.
- ASTINENZA: per evitare effetti di rebound e un incremento della frequenza degli eventi epilettici, è fondamentale ridurre gradualmente nel tempo la somministrazione.

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACOCINETICA	APPLICAZIONI CLINICHE	TOSSICITÀ	INTERAZIONI
UREIDI CICLICHE					
Fenitonia e fosfofenitoina	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Inibisce l'azione dei canali sodio voltaggio dipendenti.</li> <li>•Decrementa la attività del glutammato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Assorbimento formulazione dipendente.</li> <li>•Legato in modo importante a proteine plasmatiche</li> <li>•Non ha metaboliti attivi.</li> <li>•Metabolismo prossimo a saturazione, dimezzamento di 12-36 ore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Diplopia.</li> <li>•Atassia.</li> <li>•Iperplasia gengivale.</li> <li>•Irsutismo.</li> <li>•Neuropatia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fenobarbitale.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Isoniazide.</li> <li>•Felbamato.</li> <li>•Oxacarbazepina.</li> <li>•Topiramato.</li> <li>•Fluoxetina.</li> <li>•Fluconazolo.</li> <li>•Digossina.</li> <li>•Chinidina.</li> <li>•Ciclosporina.</li> <li>•Altri.</li> </ul>
primidone	Simile alla fenitonia, viene convertito a fenobarbital.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Non si lega massivamente a proteine plasmatiche.</li> <li>•Picco di concentrazione di 2-6 ore.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 10-25h.</li> <li>•Due metaboliti attivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sedazione.</li> <li>•Riduzione delle funzioni cognitive.</li> <li>•Atassia.</li> <li>•Iperattività.</li> </ul>	Simili al fenobarbital.
fenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumenta la attività fasica del canale GABA-A.</li> <li>•Riduce la risposta sinaptica eccitatoria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Assorbimento praticamente completo.</li> <li>•Non si lega significativamente a proteine plasmatiche.</li> <li>•Il picco di concentrazione si registra da 30min a 4h.</li> <li>•Non produce metaboliti attivi</li> <li>•Tempo di dimezzamento variabile da 75 a 125h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Convulsioni miocloniche.</li> <li>•Status epilepticus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sedazione.</li> <li>•Riduzione delle funzioni cognitive.</li> <li>•Atassia.</li> <li>•Iperattività.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acido valproico.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Felbamato.</li> <li>•Fenitonia.</li> <li>•Ciclosporina.</li> <li>•Felodipina.</li> <li>•Lamotrigina.</li> <li>•Steroidi.</li> <li>•Teofillina.</li> <li>•Verapamil.</li> <li>•Altri.</li> </ul>
etosuximide	Riduce le correnti al calcio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Il picco di concentrazione si registra dopo 3-7 ore.</li> <li>•Non c'è legame farmacoproteico.</li> <li>•Metabolizzato completamente a forme inattive.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 40 ore.</li> </ul>	Convulsioni con assenza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nausea.</li> <li>•Emicrania.</li> <li>•Confusione.</li> <li>•Iperattività.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acido valproico.</li> <li>•Fenobarbitale.</li> <li>•Fenitoina.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Rifampicina.</li> </ul>

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACOCINETICA	APPLICAZIONI CLINICHE	TOSSICITÀ	INTERAZIONI
<b>TRICICLICI</b>					
carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Blocca i canali sodio dei neuroni che scaricano ad alta frequenza.</li> <li>•Riduce la secrezione di glutammato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Picco di concentrazione a 6-8h.</li> <li>•Non sono presenti fenomeni significativi di legame farmacoproteico.</li> <li>•Parzialmente metabolizzato a epoxide, elemento ancora attivo.</li> <li>•L'emivita varia da 8-12 ore nel paziente malato a 36 ore nel soggetto normale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nausea.</li> <li>•Diplopia.</li> <li>•Atassia.</li> <li>•Iponatriemia.</li> <li>•Emicrania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fenitonia.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Acido valproico.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Macrolidi.</li> <li>•Propoxifene.</li> <li>•Pirimidone.</li> </ul>
<b>BENZODIAZEPINE</b>					
dizepam	Potenzia l'effetto del GABA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Somministrazione rettale possibile, da un picco di concentrazione a 1h con biodisponibilità del 90%.</li> <li>•Può essere somministrato per IV.</li> <li>•Legame farmacoproteico importante.</li> <li>•Produce numerosi metaboliti attivi.</li> <li>•Dimezzamento di circa 2 giorni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Status epilepticus.</li> <li>•Altri tipi di convulsioni.</li> </ul>	•Sedazione.	Minime.
clonazepam		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biodisponibilità superiore all'80%.</li> <li>•Altamente metabolizzato.</li> <li>•Non da metaboliti attivi.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 20-50h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni con assenza.</li> <li>•Convulsioni miocloniche.</li> <li>•Spasmi infantili.</li> </ul>	Simile al diazepam.	Minime.
lorazepam		Come il diazepam	Come il diazepam	Come il diazepam	Minime.
<b>DERIVATI DEL GABA:</b>					
gabapentin	Azione presinaptica su canali calcio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biodisponibilità del 50%, cala con la dose.</li> <li>•Assenza di legame farmaco proteico.</li> <li>•Non metabolizzato ma escreto.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 6-8h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Convulsioni generalizzate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sonnolenza.</li> <li>•Atassia.</li> <li>•Confusione.</li> </ul>	Minime.
pregabalin		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Non legato a proteine plasmatiche.</li> <li>•Non metabolizzato.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 6-7 ore.</li> </ul>	Convulsioni parziali.		
vigabatrin	Inibisce in modo irreversibile la GABA transaminasi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biodisponibilità del 70%.</li> <li>•Non si lega a proteine plasmatiche.</li> <li>•Non metabolizzato.</li> <li>•Emivita di 5-7 ore, ma azione indipendente da essa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Spasmi infantili.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Confusione.</li> <li>•Psicosi.</li> <li>•Perdita del campo visivo.</li> </ul>	Minime

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACOCINETICA	APPLICAZIONI CLINICHE	TOSSICITÀ	INTERAZIONI
ALTRI:					
Acido valproico	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Blocca la secrezione neuronale ad alta frequenza.</li> <li>•Modifica il metabolismo degli aminoacidi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito in tutte le formulazioni.</li> <li>•Altamente legato a proteine plasmatiche.</li> <li>•Altamente metabolizzato.</li> <li>•Emivita di 9-16 ore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nausea.</li> <li>•Tremori.</li> <li>•Aumento di peso.</li> <li>•Perdita di capelli.</li> <li>•Teratogeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fenobarbital.</li> <li>•Fenitoina.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Succinimide.</li> <li>•Sartralina.</li> <li>•Topiramato.</li> </ul>
Lamotrigina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Prolunga l'inattivazione dei canali sodio.</li> <li>•Agisce riducendo il rilascio di calcio presinaptico e diminuisce la secrezione di glutammato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Non si associa a proteine.</li> <li>•Altamente metabolizzato.</li> <li>•Non produce metaboliti attivi.</li> <li>•Tempo di dimezzamento di 25-35h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Convulsioni con assenza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Confusione.</li> <li>•Emicrania.</li> <li>•Diplopia.</li> <li>•Rash.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acido valproico.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Oxcarbazepina.</li> <li>•Fenitoina.</li> <li>•Fenobarbital.</li> </ul>
Levetiracetam	Agisce sulla proteina SV2A sinaptica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito per via orale.</li> <li>•Non si associa a proteine.</li> <li>•Metabolizzato a tre metaboliti inattivi.</li> <li>•Emivita di 6-11 ore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nervosismo.</li> <li>•Confusione.</li> <li>•Depressione.</li> <li>•Convulsioni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fenobarbital.</li> <li>•Fenitoina.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Primidone.</li> </ul>
Tiagabina.	Blocca il reuptake del GABA nel prosencefalo basale tramite il blocco di GAT-1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbita.</li> <li>•Altamente legato a proteine plasmatiche.</li> <li>•Altamente metabolizzato.</li> <li>•Emivita di 4-8 ore.</li> </ul>	Convulsioni parziali.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nervosismo.</li> <li>•Confusione.</li> <li>•Depressione.</li> <li>•Convulsioni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fenobarbital.</li> <li>•Fenitoina.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Primidone.</li> </ul>
Topiramato.	Azioni multiple sul sistema nervoso, probabilmente tramite meccanismi di fosforilazione.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito.</li> <li>•Non si associa a proteine.</li> <li>•Metabolizzato in modo estensivo.</li> <li>•Circa il 40% viene escreto con le urine.</li> <li>•Non ha metaboliti attivi.</li> <li>•Emivita di 20 ore, diminuisce in caso di competizione.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Convulsioni generalizzate.</li> <li>•Convulsioni con assenza.</li> <li>•Emicrania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sonnolenza.</li> <li>•Rallentamento cognitivo.</li> <li>•Confusione.</li> <li>•Parestesie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•fenitoina.</li> <li>•Carbamazepina.</li> <li>•Contraccettivi orali.</li> <li>•Lamotrigine.</li> <li>•Probabilmente litio.</li> </ul>
Zonisamide.	Blocco dei canali sodio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Biodisponibilità del 70% per via orale.</li> <li>•Non si associa a proteine plasmatiche.</li> <li>•Metabolizzato ed eliminato per circa il 50%.</li> <li>•Emivita di 50-70h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> <li>•Convulsioni miocloniche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Confusione.</li> <li>•Incapacità cognitive.</li> <li>•Scarsa concentrazione.</li> </ul>	Minime.
Lacosamide.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumenta l'inattivazione lenta dei canali sodio.</li> <li>•Blocca gli effetti delle neurotropine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ben assorbito.</li> <li>•Legame farmacoproteico minimo.</li> <li>•Un metabolita principale.</li> <li>•Emivita di 12-24 ore.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Convulsioni tonico cloniche generalizzate.</li> <li>•Convulsioni parziali.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Confusione.</li> <li>•Nausea.</li> <li>•Emicrania.</li> <li>•Aumento del tratto PR.</li> </ul>	Minime.

## Capitolo 4

# ANTIPSIKOTICI E LITIO

i farmaci antipsicotici o neurolettici sono utilizzati nel trattamento di SCHIZOFRENIA e altre PSICOSI o STATI DI AGITAZIONE. Ricordiamo che:

- i primi principi attivi avevano un'alta affinità per il recettore D2 per la dopamina.
- I nuovi antipsicotici agiscono sul recettore per la serotonina in particolare il recettore 5HT<sub>2</sub>.

Questi farmaci NON SONO IN GRADO DI CURARE LA SCHIZOFRENIA, MA I SINTOMI CORRELATI A TALE PATOLOGIA POSSONO ESSERE SIGNIFICATIVAMENTE RIDOTTI, i farmaci per i disturbi bipolari possono quindi essere suddivisi in:

- ANTIPSIKOTICI:
  - classici come:
    - clorpromazina.
    - Flufenazina.
    - Halperidolo.
    - Tioridazina.
    - Trifluoperazina.
  - di nuova generazione come:
    - clozapina.
    - Olanzapina.
    - Quetiapina.
    - Risperidone.
    - Ziprasidone.
- FARMACI PER I DISTURBI BIPOLARI:
  - classici come i sali di litio.
  - Di nuova generazione come:
    - carbamazepina.
    - Clonazepam.
    - Olanzapina.
    - Acido valproico.

### 4.1 GLI ANTIPSIKOTICI:

gli antipsicotici di prima generazione possono essere classificati in tre categorie principali:

1. FENOTIAZINE come clorpromazina, tioridazina e flufenazina.
2. TIOXANTENI come il tiotixene.
3. BUTIRROFENONI come l'alloperidolo.

Gli antipsicotici di seconda generazione invece appartengono in linea generale ai composti eterociclici e di conseguenza presentano caratteri relativamente simili.

#### 4.1.1 FARMACOCINETICA:

in linea generale questi composti:

- sono ben assorbiti per via orale.
- Essendo altamente liposolubili oltrepassano la barriera ematoencefalica e si distribuiscono ai tessuti.
- Vengono eliminati a livello epatico.
- Hanno una emivita molto prolungata e per questo possono essere somministrati una sola volta al giorno.

Per usi differenti da quelli cronici si possono utilizzare delle somministrazioni per via parenterale.

#### 4.1.2 FARMACODINAMICA:

il meccanismo di azione di questi principi attivi è variabile ma si pensa che un ruolo molto importante sia svolto dalla DOPAMINA che, tramite un incremento della sua attività, indurrebbe uno stato di psicosi. Questa ipotesi è avvalorata dal fatto che:

- molti antipsicotici efficaci, bloccano recettori dopaminergici nell'encefalo.
- Agonisti dopaminergici inducono o aggravano schizofrenia.

Questa ipotesi presenta in ogni caso dei punti non del tutto chiari: anzitutto è importante ricordare che molti farmaci efficaci nel trattamento della schizofrenia non agiscono sulla dopamina, quindi è importante sottolineare come molti pazienti non rispondano adeguatamente al trattamento.

##### 4.1.2.1 RECETTORI COINVOLTI:

l'effetto farmacodinamico di questi principi attivi si estrinseca su:

- RECETTORE DOPAMINERGICO in particolare il recettore  $D_2$  che risulta:
  - coinvolto nella attività cerebrale legata alla schizofrenia.
  - Alle vie motorie del SEPOC, vie cioè di tipo extrapiramidale.
- RECETTORI NORADRENERGICI, soprattutto di tipo  $\alpha$ .
- RECETTORE DOPAMINERGICO  $D_4$ .
- RECETTORI SEROTONINERGICI.
- RECETTORI ISTAMINERGICI.

L'effetto serotoninergico di questi farmaci è abbastanza diffuso e alcuni ipotizzano che sia la serotonina piuttosto che la dopamina ad essere responsabile di questa patologia.

#### 4.1.3 EFFETTI PRINCIPALI:

i principali effetti sono legati al blocco del recettore dopaminergico, risultano quindi interessati:

- La via mesolimbico mesocorticale, probabilmente responsabile della schizofrenia secondo l'ipotesi dopaminergica.
- La via nigrostriatale del SEPOC, legata alla funzione motoria.
- La via tuberoinfundibolare che controlla la secrezione di PROLATTINA da parte della ghiandola ipofisi.
- La zona chemorecettoriale dell'encefalo.

I due principali effetti collaterali saranno ovviamente correlati alla iperprolattinemia e alla inibizione della attività nigrostriatale.

#### 4.1.4 USI CLINICI:

gli usi clinici di questi farmaci sono:

- TRATTAMENTO DELLA SCHIZOFRENIA, questi principi attivi:
  - RIDUCONO I SINTOMI POSITIVI della schizofrenia:
    - iperattività.
    - Sviluppo di pensieri insoliti.
    - Allucinazioni.
    - Visioni.
  - MOLTO SPESSO NON INTACCANO I SINTOMI NEGATIVI della schizofrenia:
    - riduzione della socialità.
    - Isolamento.
    - Mancanza di motivazione.

Sembra che i nuovi farmaci siano in grado di agire anche sui sintomi negativi della schizofrenia, è importante inoltre ricordare che la CLOPAZINA risulta efficace in alcune forme di schizofrenia resistenti ad altri tipi di trattamento.

- ALTRE INDICAZIONI PSICHIATRICHE E NEUROLOGICHE:
  - sono utilizzati nel trattamento iniziale della mania assieme al litio.
  - Molti farmaci di seconda generazione sono approvati per il trattamento della mania nelle manifestazioni acute.
  - Alcuni sono utilizzati per il trattamento di disturbi bipolari.
- INDICAZIONI NON PSICHIATRICHE:
  - molte fenotiazine hanno azione antiemetica, la polorclorepazina per esempio è commercializzata con questa sola indicazione.
  - Molte fenotiazine sono antistaminiche.

#### 4.1.5 TOSSICITÀ:

la tossicità è piuttosto importante per questi principi attivi:

- EFFETTI NEUROLOGICI REVERSIBILI legati a forme di PARKINSONISMO principalmente con:
  - bradicinesia.
  - Rigidità.
  - Tremori.
  - Distonie.

In alcuni casi è sufficiente ridurre la dose del farmaco o somministrare degli antimuscarinici in concomitanza, alloperidolo e fenotiazine con catena laterale piperazinica sono maggiormente associate con questo effetto che è molto più comune con i nuovi farmaci.

- DISCINESIE TARDIVE cioè movimenti coreici di:
  - labbra.
  - Cavo orale.

Che possono risultare anche irreversibili. Generalmente compaiono dopo anni di trattamento e purtroppo non sono disponibili dei trattamenti adeguati.

- EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO dovuti a blocco di:
  - recettore muscarinico periferico, si possono avere dei sintomi simili a quelli della somministrazione di atropina:
    - bocca secca.
    - Costipazione.
    - Ritenzione urinaria.
    - Problemi alla vista.
  - Recettore  $\alpha$  adrenergico il cui blocco induce soprattutto ipotensione ortostatica.

Molto spesso soprattutto nel paziente giovane vanno incontro a tolleranza.

- EFFETTI ENDOCRINO-METABOLICI che includono:
  - iperprolattinemia.
  - Ginecomastia.
  - Sindrome da amenorrea-galattorrea.
  - Infertilità.

Sono effetti principalmente dovuti alla azione antidopaminergica che blocca la riduzione della produzione di prolattina. Alcuni agenti di nuova generazione sono diabetogeni.

- SINDROME NEUROLETTICA MALIGNA, si sviluppa in pazienti molto sensibili alla azione extrapiramidale di questi farmaci, si caratterizza per:
  - rigidità muscolare.
  - Blocco della sudorazione.
  - Iperpiressia.
  - Instabilità autonoma.

In presenza di tale sindrome si impone l'uso di dantrolene, diazepam e antagonisti della dopamina.

- SEDAIONE, più comune con le fenotiazine.
- OVERDOSE che ad eccezione della tioridazina, non è generalmente fatale, si possono avere:
  - ipotensione.
  - Convulsioni.

## 4.2 LITIO E ALTRI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DEI DISORDINI BIPOLARI:

il litio è stato uno dei primi farmaci che si è dimostrato efficace nel trattamento delle fasi acute del disordine bipolare e nella prevenzione della emersione delle fasi acute. Questo farmaco, vista la sua tollerabilità e la sua duttilità nonché il basso costo, viene utilizzato ancora oggi.

### 4.2.1 FARMACOCINETICA:

assorbito rapidamente per via orale in modo completo, si distribuisce a tutta l'acqua corporea e viene eliminato dal rene come qualsiasi altro ione. Dal punto di vista farmacocinetico ricordiamo che:

- presenta una emivita di circa 20 ore.
- La dose efficace risulta:
  - 0.8-1.2meq/L per il trattamento della fase acuta.
  - 0.4-0.7meq/L per la prevenzione degli eventi ricorrenti.
- I livelli plasmatici effettivi sono estremamente variabili da paziente a paziente durante la prima settimana di terapia vanno quindi attentamente monitorati. Tale variabilità è dovuta al fatto che:
  - i livelli di litio ematico sono sensibili al livello di idratazione dell'organismo.
  - Il trattamento con tiazidi e diuretici d'ansa complica molto la somministrazione.
  - FANS e ACE inibitori possono alterare le concentrazioni ematiche.
  - Caffaina e teofillina incrementano la sua clearance.

### 4.2.2 MECCANISMO DI AZIONE:

il meccanismo di azione non è stato ancora del tutto chiarito, tuttavia sappiamo che il litio agisce la attività di diversi enzimi coinvolti nel metabolismo di lipidi di membrana, probabilmente questo risulta in una riduzione della disponibilità di  $PIP_2$  e di conseguenza in una riduzione della attività della via DAG-IP3: si tratta di fattori molto importanti nel metabolismo di diverse amine.

### **4.2.3 ASPETTI CLINICI:**

il LITIO CARBONATO in particolare viene utilizzato per:

- trattamento acuto del disordine bipolare.
- Controllo a lungo termine del disordine bipolare: riduce sia la frequenza che la intensità delle variazioni di umore.

Spesso antipsicotici o sedativi sono necessari nella prima fase del trattamento in quanto l'effetto del litio è piuttosto lento ad instaurarsi. Spesso si prescrive una terapia combinata con litio e antidepressivi, la sospensione del litio nel paziente bipolare e il mantenimento degli antidepressivi induce generalmente mania.

#### **4.2.3.1 TOSSICITÀ:**

effetti avversi del litio sono:

- tremore.
- Sedazione.
- Afasia.
- Atassia.
- Gozzo, l'ipotiroidismo è estremamente raro.
- Diabete insipido iatrogeno, reversibile con la dismissione o riduzione della terapia.
- Edema.
- Eruzioni cutanee acneiformi.
- Leucocitosi, sempre e comunque presente.
- Sembra abbia un lievissimo effetto teratogeno, si sospende generalmente 24-48 ore prima del parto.

### **4.2.4 ALTRI PRINCIPI ATTIVI UTILIZZATI NEL DISORDINE BIPOLARE:**

oltre al litio si possono utilizzare anche alcuni ANTIPSICOTICI nel trattamento del disordine bipolare, nello specifico:

- OLANZAPINA.
- QUETIAPINA.
- ACIDO VALPROICO.

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTI	APPLICAZIONI CLINICHE	FARMACOCINETICA	TOSSICITÀ E INTERAZIONI
<b>FENOTIAZINE:</b>					
clorprazina	Blocco principalmente del recettore D2 dopaminergico, blocco parziale del recettore serotoninergico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Blocco del recettore alfa adrenergico.</li> <li>•Blocco del recettore muscarinico.</li> <li>•Blocco del recettore per l'istamina.</li> <li>•Sedazione.</li> <li>•Decremento della soglia per le convulsioni.</li> <li>•Prolungamento del tratto QT, soprattutto la tioridazina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Allevia i sintomi positivi della schizofrenia.</li> <li>•Trattamento della fase maniacale del disordine bipolare.</li> <li>•Antiemetico.</li> <li>•Sedativo.</li> <li>•Per il prurito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Forma orale e parenterale.</li> <li>•Emivita lunga con metabolismo dose dipendente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eccessivo effetto di blocco sui recettori alfa adrenergici o muscarinici.</li> <li>•Distonia, parkinsonismo e iperprolattinemia secondarie al blocco del recettore dopaminergico.</li> </ul>
flufenazina					
tioridazina					
<b>BUTIROFENONI:</b>					
aloperidolo	Blocco principalmente del recettore D2, in parte anche del recettore serotoninergico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Blocco del recettore alfa adrenergico.</li> <li>•Blocco del recettore muscarinico e sedazione ridotte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Schizofrenia, sintomi positivi.</li> <li>•Fase maniacale del disordine bipolare.</li> <li>•Corea di huntington.</li> <li>•Sindrome di Tourette.</li> </ul>	Forme orale e parenterale presentano un metabolismo dose dipendente.	Disfunzione extrapiramidale.
<b>ANTIPSIKOTICI ATIPICI:</b>					
aripirazolo	Blocco principalmente del recettore serotoninergico, ma anche del recettore dopaminergico.	Blocco del recettore H1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Schizofrenia.</li> <li>•Disordine bipolare.</li> <li>•A basse dosi controllo della della agitazione nel Parkinson e nel Parkinson.</li> <li>•Depressione maggiore.</li> </ul>		
clozapina		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alfa bloccante.</li> <li>•M bloccante.</li> <li>•Blocco del recettore H1.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Agranulocitosi</li> <li>•Diabete.</li> <li>•Ipercolesterolemia.</li> <li>•Aumento di peso.</li> </ul>
olanzapina		<ul style="list-style-type: none"> <li>•M bloccante.</li> <li>•Blocco del recettore H1.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Diabete.</li> <li>•Ipercolesterolemia.</li> <li>•Aumento di peso.</li> </ul>
quetiapina		Blocco del recettore H1.			
risperidone		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alfa bloccante.</li> <li>•Blocco del recettore H1.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Iperprolattinemia.</li> <li>•Prolungamento del tratto QT.</li> </ul>
ziprasidone		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alfa bloccante.</li> <li>•Blocco del recettore H1.</li> </ul>			

PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTI	APPLICAZIONI CLINICHE	FARMACOCINETICA	TOSSICITÀ E INTERAZIONI
LITIO	Meccanismo di azione incerto.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non ha effetti antagonisti specifici su recettori del SNC.</li> <li>•Non ha effetti sedativi sul sistema nervoso centrale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disordini bipolari.</li> <li>•Uso profilattico per prevenire il passaggio da depressione a mania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Assorbimento ottimale per via orale.</li> <li>•Eliminazione renale.</li> <li>•Emivita di 20 ore.</li> <li>•Finestra terapeutica molto stretta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tremore.</li> <li>•Edema.</li> <li>•Ipotiroidismo.</li> <li>•Disfunzione renale.</li> <li>•Disaritmie.</li> <li>•Teratogeno.</li> <li>•Tiazidi e FANS possono ridurre la clearance.</li> </ul>
ANTIPSIKOTICI ATIPICI:					
carbamazepina	Meccanismo di azione incerto.	Diplopia ed atassia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Mania acuta.</li> <li>•Profilassi nella fase depressiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Assorbimento ottimale per via orale.</li> <li>•Dosaggio giornaliero.</li> <li>•La carbamazepina forma metaboliti attivi.</li> <li>•Lamotrigina e acido valproico formano metaboliti attivi.</li> </ul>	Ematotossicità.
lamotrigina		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nausea.</li> <li>•Confusione.</li> <li>•Emicrania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Mania acuta.</li> <li>•Profilassi nella fase depressiva.</li> </ul>		Rush.
Acido valproico		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Problematiche intestinali.</li> <li>•Aumento di peso.</li> <li>•Alopecia.</li> </ul>	Utilizzato spesso nelle fasi acute della malattia.		Tremori, disfunzione epatica, aumento di peso, inibizione del metabolismo di diversi farmaci.

## Capitolo 5

# PARKINSON E ALZHEIMER

parkinsonismo e Alzheimer sono le due patologie neurologiche degenerative più comuni in assoluto e il loro trattamento, seppur in nessun modo curativo, è ben codificato ed efficace.

### 5.1 IL PARKINSON:

probabilmente la patologia neurologica più nota e studiata al mondo, si tratta di una degenerazione neuronale della sostanza nigra, componente essenziale dei nuclei della base, fulcro del sistema MOTORIO EXTRAPIRAMIDALE. Complessivamente il sistema dei gangli della base è organizzato secondo lo schema raffigurato nell'immagine.

Capiamo quindi come una interruzione del circuito a livello della sostanza nigra influisca in modo estremamente importante sulla funzione di questo delicato circuito. La attività dopaminergica normalmente espressa a livello della sostanza nigra è di tipo D2.

Si definiscono due tipi di parkinson fondamentalmente:

- PARKINSON PRIMITIVO O NATURALE che si verifica nell'età generalmente anziana, ma può colpire anche i giovani, per degenerazione delle strutture nervose.
- PARKINSON INDOTTO DA FARMACI generalmente reversibile, anche se questo non è sempre vero:
  - butirrofenoni.
  - Fenotiazine.
  - Reserpina.
  - MPTP che, venduta illegalmente in alcuni casi ed utilizzata oggi a solo scopo di ricerca, induce un parkinson irreversibile per distruzione diretta dei neuroni dopaminergici.

#### 5.1.1 FARMACOTERAPIA DEL PARKINSON:

la terapia del parkinson si basa su due punti fondamentali:

- incrementare la attività dopaminergica cerebrale.
- Decrementare l'attività muscarinica e colinergica cerebrale.

I maggiori benefici si ottengono in ogni caso con la attivazione dei recettori D2.

##### 5.1.1.1 LEVODOPA:

principio attivo utilizzatissimo, L-DOPA o L-3-4-diidrossifenilalanina, è un precursore naturale della dopamina.

- Entra nel sistema nervoso centrale tramite il trasportatore LAT.
- Viene convertita a dopamina dalla L-decarbossilasi.

- Spesso viene somministrata concomitantemente a carbidopa, inibitore delle L-decarbossilasi che non oltrepassa la barriera ematoencefalica, in questo modo:
  - si riduce la dispersione di L-DOPA nell'organismo e gli effetti collaterali della dopamina in periferia.
  - Si incrementa la disponibilità centrale della dopamina.

Le caratteristiche di questo farmaco sono molto importanti:

- L'EFFETTO FARMACOLOGICO è molto importante:
  - migliora i segni del parkinson, in particolare la bradicinesia.
  - Decrementa la mortalità.
  - Non cura il parkinson.

Generalmente nel tempo si sviluppa una risposta altalenante seguita da una diminuzione sempre maggiore dell'effetto, testimonianza probabilmente della progressione della malattia, la somministrazione parallela di INIBITORI DELLE CATECOL-O-METIL TRANSFERASI INCREMENTA L'EFFETTO DELLA L-DOPA e consente di incrementare l'efficacia della terapia.

- TOSSICITÀ che è generalmente dose dipendente, si manifesta in questo modo:
  - effetti GASTROINTESINALI che includono:
    - anoressia.
    - Nausea.
    - Emesi.
  - TOLLERANZA che si sviluppa dopo qualche mese.
  - APPARATO CARDIOVASCOLARE dove si registrano:
    - ipotensione ortostatica.
    - Tachicardia.
    - Asistolie.
    - Aritmie cardiache.
  - ALTERAZIONI DEL MOTO:
    - discinesie, molto comuni.
    - Corea.
    - Ballismo.
    - Mioclono.
    - Tremori.
  - EFFETTI COMPORTAMENTALI quali:
    - ansia.
    - Agitazione.
    - Confusione.
    - Allucinazioni.
    - Depressione.

### 5.1.2 AGONISTI DELLA DOPAMINA:

si tratta di composti che agiscono direttamente inducendo la attività dopaminergica, sono:

- BROMOCRIPTINA alcaloide della segale cornuta, è un parziale agonista della dopamina per il recettore D2. Presenta:
  - gli stessi effetti della L-DOPA in maniera più o meno sfumata.
  - Effetti tipici degli alcaloidi della segale cornuta come eritromegalia e formazione di infiltrati polmonari.
  - Agisce naturalmente su tutte le vie dopaminergiche dell'encefalo.
- PRAMIPEXOLE, non è un alcaloide della segale cornuta, viene utilizzato da solo o in combinazione con L-DOPA, ha una particolare affinità per il recettore D3. Provoca gli stessi effetti

collaterali dell'L-DOPA anche se:

- gli effetti centrali sono maggiormente presenti con questo farmaco.
  - In alcuni casi induce una tendenza a dormire molto forte.
  - È controindicato in pazienti con ulcera peptica, psicosi, infarto del miocardio recente.
  - ROPINIROLE non è un alcaloide della segale cornuta, ha un'alta affinità per il recettore D2 della dopamina:
    - è efficace sia da solo che in combinazione con L-DOPA per diminuirne le fluttuazioni.
    - È metabolizzato dal CYP-1A2.
    - Controindicazioni ed effetti collaterali sono simili a quelli pramipexole.
  - EPOMORFINA potente agonista dopaminergico, viene iniettato in forma sottocutanea e consente di ottenere un effetto:
    - rapido, entro 10 minuti.
    - Di breve durata, 1-2 ore.
- Sui sintomi del parkinson in un paziente che già prende L-DOPA o farmaci dopamino-mimetici.
- Provoca nausea importanti, per tre giorni prima del trattamento si esegue una terapia con antiemetici.
  - Altri effetti avversi sono sicuramente discinesie, ipotensione, confusione, sudorazione.

### 5.1.3 INIBITORI DELLE MAO:

si tratta di SELEGILINE E RASAGILINE, già citati in precedenza, inibitori SELETTIVI DELLE MONOAMINO OSSIDASI DI TIPO B.

- USO CLINICO:
  - selegiline da sola non agisce in modo significativo sul parkinson.
  - Resagiline presenta una efficacia maggiore, può essere utilizzata da sola o in combinazione con altri principi attivi.
- TOSSICITÀ:
  - danno insonnia, discinesie, modificazioni dell'umore, problemi gastroenterici, ipotensione.
  - Se combinate con meparidina possono dare agitazione, delirio.
  - In associazione ad SSRI, selegiline può dare una sindrome serotoninergica.

### 5.1.4 INIBITORI DELLE COMT:

ENTECAPONE e TOLCAPONE sono inibitori delle COMT, questo enzima converte la L-DOPA in 3-O-metildopa RIDUCENDONE L'EFFETTO: lo scarso effetto del levodopa è dovuto anche al fatto che il 3-O-metildopa compete con esso per l'enzima che lo trasporta nel sistema nervoso centrale.

- Utilizzati in combinazione alla terapia con levodopa-carbidopa incrementano il successo della terapia e riducono le fluttuazioni. Complessivamente:
  - tolcapone viene preso 3 volte al giorno.
  - Entecapone viene preso 5 volte al giorno.
- TOSSICITÀ, a livelli tossici questi principi attivi inducono:
  - discinesie.
  - Stress gastrointesintale.
  - Ipotensione ortostatica.
  - Disturbi del sonno.
  - Colorazione delle urine di arancione.
  - In alcuni casi tolcapone può provocare una insufficienza epatica.

### 5.1.5 AMANTANIDE:

questo principio attivo, anche se non è chiaro come, ha due effetti:

- induce un incremento della attività dopaminergica, non è chiaro se inducendo la sintesi di dopamina o inibendo il reuptake.
- Blocca la attività muscarinica.

Ricordiamo quindi che:

- gli EFFETTI FARMACOLOGICI sono relativi a:
  - miglioramento della bradicinesia.
  - Rigidità.
  - Tremori.
- Dal punto di vista della TOSSICITÀ ricordiamo che:
  - può dare modificazioni comportamentali come mancanza di riposo, insonnia, confusione, allucinazioni, psicosi acuta.
  - Reazioni dermatologiche come la livaedo reticularis.
  - Effetti di altro tipo come disturbi gastrointestinali, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica.

### 5.1.6 AGENTI ANTIMUSCARINICI:

questi agenti terapeutici possono ridurre la attività colinergica dello striato, mimando farmacologicamente la azione della dopamina e riducendo gli stimoli in uscita dai gangli della base, questi farmaci:

- migliorano tremori e rigidità, ma hanno poco effetto sulla bradicinesia.
- Provocano ovviamente:
  - sonnolenza.
  - Disattenzione.
  - Confusione.
  - Allucinazioni.
  - Effetti periferici simili a quelli della atropina.

## 5.2 L'ALZHEIMER:

L'Alzheimer è una patologia degenerativa caratterizzata da un lento sviluppo nel tempo a partire dalla perdita della memoria a breve termine fino alla perdita progressiva di tutte le capacità attentive, di calcolo e di valutazione, la morte sopraggiunge generalmente per conseguenze della immobilizzazione. Complessivamente la malattia si caratterizza:

- la formazione di placche senili di amiloide cerebrale.
- Degenerazione principalmente delle fibre colinergiche dei gangli della base.
- Perdita della funzione di aree associative e aree della memoria del lobo temporale.

Nonostante il deficit principalmente registrato sia di natura colinergica e interessi i centri del prosencefalo basale, la degenerazione assume connotati molto più complessi.

### 5.2.1 TRATTAMENTO DELL'ALZHEIMER:

il trattamento si basa principalmente su inibitori delle colinesterasi, si è visto infatti che agonisti diretti della acetilcolina non sono tanto efficaci. Ricordiamo in particolare:

- INIBITORI DELLA COLINESTERASI:
  - TACRINA:
    - ha effetti relativamente importanti sulla riduzione della memoria.
    - Ha effetti collaterali dose dipendenti quali:

- ▷ crampi addominali.
- ▷ Anoressia.
- ▷ Nausea.
- ▷ Vomito.
- ▷ Diarrea.
- ▷ Incremento degli enzimi epatici.
- DONEPEZIL, inibitore delle colinesterasi ad azione principalmente centrale:
  - produce un incremento modesto dello score cognitivo.
  - Ha una emivita lunga tanto da poter essere somministrata una sola volta al giorno.
  - Da nausea, diarrea, vomito e insonnia, ma in misura minore rispetto alla tacrina, inoltre non si associa ad epatotossicità.
- RIVASTIGMINA ha effetti paragonabili al donepezil.
- GALANTAMINA ha effetti paragonabili al donepezil.
- ANTAGONISTI DEL RECETTORE NMDA PER IL GLUTAMMATO, si parla di MEMANTINA, il suo effetto:
  - si associa ad una ridotta degenerazione della funzione cerebrale.
  - Non è chiaro se l'effetto sia effettivamente biologico o sintomatico.
  - Gli effetti collaterali includono confusione, sonnolenza e cefalea.

**Part II**

**FARMACOLOGIA SPECIALE**

## Chapter 6

# CHEMIOTERAPIA

Il FSM unì l'amoxicillina  
all'acido clavulanico e ci diede  
l'Augmentin

---

Anonimo

### 6.1 GENERALITÀ

#### 6.1.1 Definizione

L'antibiotico è una sostanza, prodotta da diverse specie di microrganismi, che causa la soppressione della crescita di altri microrganismi. Un chemioterapico è invece un antimicrobico di sintesi.

Ormai questa distinzione non viene più utilizzata perchè:

- Molti farmaci, originariamente antibiotici, per motivi economici sono stati sintetizzati in laboratorio
- Alcuni farmaci sono vie di mezzo, cioè la molecola naturale è stata poi modificata in laboratorio.

#### 6.1.2 Cenni storici

I primi antibiotici furono utilizzati dagli Egizi. Anche in Cina si utilizzavano bevande fermentate, spezie e sali inorganici con scopo battericida.

Il primo vero antibiotico è la sulfanilamide e fu introdotto nel 1936. Un suo derivato, il sulfametossazolo, viene ancora utilizzato (con il nome commerciale di Bactrim<sup>®</sup>).

Nel 1941 fu introdotta la Penicillina G e dal 1940 al 1950 furono introdotti la maggior parte degli antibiotici, come aminoglicani, tetracicline, cloramfenicolo, cefalosporine, macrolidi, vancomicina.

Nel 1980 iniziano a comparire modificazioni di antibiotici già esistenti, come fluorochinoloni, monbattami e carbapenemi.

Recentemente furono introdotti Dalvopristin (1999) e Linezolid (2000). È preoccupante il fatto che è da molto tempo che non viene più costruito un nuovo antibiotico.

Se si osservato il grafico della mortalità per le malattie infettive si nota come il trend era in diminuzione anche prima dell'introduzione degli antibiotici, grazie al miglioramento delle condizioni igieniche. Il trend è stato sempre in diminuzione fino agli anni '80, quando si è invertito. Sono comparse in quel periodo infezioni che non si riescono a trattare. Le aziende non stanno più investendo negli antibiotici perchè sono farmaci che non hanno un grande ritorno economico, poichè sono utilizzati in terapie a breve termine. Per questo si devono utilizzare gli antibiotici disponibili nel migliore dei modi

per ridurre al minimo la comparsa di resistenze. C'è infatti un uso errato, soprattutto in Italia, degli antibiotici, in particolare:

- Uso empirico e/o impiego in infezioni virali
- Utilizzo di farmaci a largo spettro
- Profilassi prolungata (circa 1/3 viene utilizzato per profilassi)
- Mancato completamento del regime terapeutico
- Fiducia inappropriata nella sola chemioterapia (spesso per motivi farmacocinetici non funzionano, per esempio nell'ascesso)
- Posologia e modalità di somministrazione inadeguate.

### 6.1.3 Modalità d'azione

#### Requisiti necessari al successo della terapia

La concentrazione di antibiotico nella sede di infezione deve essere sufficiente a inibire la crescita (batteriostatico) o a uccidere (battericida) i germi, ma deve essere anche inferiore ai livelli tossici per le cellule umane.

Un buon antibiotico deve essere quindi:

- Selettivo per i batteri
- Poco tossico per l'uomo
- Molto diffusibile in tutti i tessuti e con una emivita relativamente lunga.

#### Bersagli degli antibiotici

I bersagli su cui gli antibiotici possono agire sono:

- PARETE CELLULARE: Nei Gram positivi è la porzione più esterna, mentre nei Gram negativi si trova tra la membrana esterna e quella interna. È formata da peptidoglicano. Si tratta di una molecola che non viene prodotta dalle cellule del nostro organismo e quindi gli antibiotici che agiscono sulla sintesi del peptidoglicano,  *$\beta$ -lattamine* e *glicopeptidi*, sono molto specifiche e poco tossiche. La penicillina è infatti il farmaco meno tossico in assoluto.
- MEMBRANA CELLULARE: È simile a quella delle cellule umane, ma presenta steroli e proteine diverse. A questo livello agiscono *polimixine* e *lipopeptidi ciclici* (daptomicina).
- SINTESI PROTEICA: Il ribosomi sono diversi da quelli umani. A questo livello agiscono *aminoglicosidi*, *tetraciclini*, *macrolidi* e *cloramfenicolo*.
- DUPLICAZIONE DEL DNA: Gli enzimi sono simili a quelli umani, ma non identici. I *fluorochinoloni* agiscono a livello della DNA-girasi, importante per l'apertura della doppia elica, mentre la *rifampicina* agisce a livello della RNA-polimerasi DNA-dipendente.
- VIE METABOLICHE: Il *cotrimossazolo*, associazione di un sulfamidico e di un antifolico, inibisce la sintesi dell'acido folico in due tappe diverse. Non è tossico perché le cellule umane non sintetizzano l'acido folico, ma lo assorbono dall'esterno.

### 6.1.4 Resistenza agli antibiotici

#### Meccanismi genetici di comparsa della resistenza

La comparsa delle resistenze è data da un'alterazione genetica dei germi che può essere acquisita per:

- TRASMISSIONE VERTICALE: La mutazione acquisita da una cellula viene passata alle cellule figlie.
- TRASMISSIONE ORIZZONTALE: Frammenti di DNA che contengono la resistenza, anche per molti antibiotici, vengono trasferiti da un germe all'altro. Può avvenire anche tra germi diversi e tra germi patogeni e non patogeni.

## Meccanismi dell'antibiotico-resistenza

Ci sono vari modi con cui un germe sfugge all'azione dell'antibiotico:

- **DEGRADAZIONE ENZIMATICA:** I germi producono enzimi che degradano l'antibiotico. Un esempio sono le  $\beta$ -lattamasi che rompono l'anello  $\beta$ -lattamico delle penicilline e delle cefalosporine. Un altro esempio sono le acetilasi.
- **MANCATO RAGGIUNGIMENTO DEL BERSAGLIO:** I germi possono alterare la permeabilità della membrana cellulare impedendo all'antibiotico di entrare (se il bersaglio è intracellulare). A volte utilizzano invece proteine che, utilizzando ATP, estrudono l'antibiotico
- **MODIFICAZIONE DELLA STRUTTURA DEL BERSAGLIO:** Possono modificare il ribosoma rendendo inattivi gli antibiotici che agiscono a quel livello. Anche le PBP (Penicilline Binding Proteins) possono essere modificate e quindi le  $\beta$ -lattamine non funzionano più.
- **BYPASS DEL BLOCCO METABOLICO:** Alcuni germi possono iniziare ad acquisire dall'esterno l'acido folico, come le cellule umane, e quindi non sono più dipendenti dalla sua produzione.

## Principali resistenze

Le principali resistenze che si sono sviluppate negli anni sono:

- *Stafilococco meticillino-resistente:* All'inizio hanno sviluppato resistenza alla penicillina grazie alla produzione di  $\beta$ -lattamasi. Sono state quindi introdotte delle penicilline resistenti alle  $\beta$ -lattamasi, il cui capostipite è la meticillina. Sono comparsi però anche ceppi meticillino-resistenti. Vengono trattati quindi con glicopeptidi, il cui capostipite è la vancomicina. Negli ultimi anni ci sono però ceppi VISA (Vancomicine Intermediate Staphylococcus Aureus) che sono resistenti alle basse dosi di vancomicina ma non a quelle alte.
- *Pneumococchi penicillino-resistenti:* Causa importante di infezione delle vie aeree
- *Enterococchi vancomicino-resistenti:* Causa di infezione in paziente immunodepresso o diabetico
- *Gram negativi multi resistenti:* Soprattutto pseudomonas e Klebsiella pneumoniae.
- *Mycobacterium tuberculare multi resistente.*

### 6.1.5 Scelta dell'antibiotico

Un antibiotico deve essere scelto in base a:

- **IDENTIFICAZIONE DEL GERME E TEST DI SUSCETTIBILITÀ IN VITRO:** L'antibiogramma è importante per la scelta dell'antibiotico, tranne per il pyogenes e il treponema che sono sempre sensibili alle penicilline (e quindi l'antibiogramma non serve).
- **CARATTERISTICHE DEL FARMACO:**

- *Farmacocinetica*

- **Assorbimento:** Di solito si preferisce la via orale perché è comoda, economica e preferita dal paziente. La biodisponibilità è però varia e quindi in corso di infezioni gravi la via endovenosa è la migliore. Alcuni farmaci non possono essere utilizzati per via orale:
  - ▷ **Molecole acidolabili:** Vengono distrutti dal pH dello stomaco. Un esempio sono le  $\beta$ -lattamine (anello poco stabile) e i macrolidi (si utilizzano preparati con capsula gastro-resistente).
  - ▷ **Molecole polari:** Non vengono assorbiti, come gli amminoglicosidi, i glicopeptidi, la daptinomicina.

Hanno invece una buona disponibilità orale i fluorochinolonici, il cotrimossazolo, le tetraciline, ecc. . .

- **Volume di distribuzione:** È definito come il rapporto tra farmaco nell'organismo e concentrazione plasmatica. Dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, come:
  - ▷ **Solubilità nei lipidi**

- ▷ Legame farmaco-proteico: La maggiore affinità con l'albumina causa una diminuzione degli effetti, dell'estrazione epatica e dell'eliminazione renale e quindi un'emivita più lunga.

Un volume di distribuzione elevato è utile perchè permette il raggiungimento di concentrazioni elevate di farmaco nelle zone bersaglio facilmente.

Ci sono delle zone che sono difficilmente raggiunte dai farmaci (santuari):

- ▷ SNC: È protetto dalla BBB. Esistono farmaci con penetrazione ottima (cefalosporine di 3° generazione, cloramfenicolo, cotrimossazolo, isoniazide) che vengono utilizzati per combattere le meningiti. Esistono poi farmaci con penetrazione scarsa o nulla (aminoglicosidici, macrolidi, fluorochinolonici). Ci sono farmaci con penetrazione discreta, che penetrano solo quando c'è flogosi (penicillina, glicopeptidi). Si possono quindi utilizzare nelle meningiti.
- ▷ Prostata
- ▷ Occhio
- ▷ Aree con flusso inadeguato
- ▷ Infezioni di batteri intracellulari: Possono essere batteri intracellulari obbligati (clamidia, rickettsia, mycobatteri) o facoltativi (legionella, salmonella, shigella, staphylococcus aureus). La salmonella, per esempio, è sensibile agli aminoglicosidici in vitro, ma essendo molto carichi non attraversano la membrana cellulare e quindi in vitro non si possono utilizzare (si usano i fluorochinolonici).
- Eliminazione: È importante per:
  - ▷ Evitare problemi di tossicità. Per esempio gli aminoglicosidici sono eliminati dal rene e quindi è importante non somministrarli in pazienti con insufficienza renale.
  - ▷ Decidere i tempi di somministrazione: L'eliminazione modifica il tempo di emivita plasmatica. Se l'emivita è breve si devono fare dosaggi ravvicinati o un'infusione continua, mentre se è lunga si può fare un'unica somministrazione giornaliera, come per il ceftriaxone.
- *Farmacodinamica*: Certi antibiotici hanno un effetto post-antibiotico, come gli aminoglicosidici e i fluorochinolonici. Se si applica un aminoglicosidico a livelli superiori al MIC i microrganismi smettono di riprodursi e muoiono. Quando la concentrazione scende sotto alla MIC, i batteri non riprendono a proliferare rimanendo in quiescenza anche per 8 ore. Questo fenomeno ci permette di somministrare certi farmaci a distanza maggiore anche se hanno emivita breve.
 

Esempio: gli aminoglicosidici hanno un'emivita di 2 ore e veniva somministrati 3 volte al giorno con dose di 1mg/Kg di peso corporeo. Ora si utilizza una sola somministrazione giornaliera con una dose pari alla somma delle tre dosi che si facevano una volta (3mg).
- *Tossicità*: A parità di efficacia, naturalmente si deve scegliere l'antibiotico meno tossico. È importante ricordare che farmaci di una stessa classe possono avere tossicità diverse.
 

Esempio: i fluorochinolonici sono generalmente farmaci sicuri, ma alcuni di essi sono stati ritirati dal mercato, anche in tempi recenti, per i loro effetti collaterali.
- *Costi*
- CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE:
  - *Meccanismi di difesa umorale e cellulare*: Se ridotti si deve utilizzare un antibiotico più potente e per più tempo
  - *Fattori locali*
    - Pus
    - Raccolte ematiche
    - Corpi estranei: Sistema immunitario meno efficace perchè impegnato contro il corpo estraneo. Devo usare un antibiotico più potente.

- pH e anaerobiosi
- *Età*
- *Gravidanza*
- *Fattori genetici*
- *Malattie concomitanti*
- *Allergie*
- *Terapie farmacologiche concomitanti.*

### 6.1.6 Terapie particolari

#### Terapia di associazione

Si tratta di una terapia in cui si somministrano più tipi di antibiotici. Studi dimostrano che però è meglio agire con un solo farmaco e meglio se ha un'azione mirata.

Il risultato può essere:

- SINERGISMO
- EFFETTO ADDITIVO
- ANTAGONISMO: Spesso dare due antibiotici è peggio che darne uno solo. Di solito avviene quando si somministra un farmaco battericida e un batteriostatico, poiché il batteriostatico ferma il ciclo cellulare mentre il battericida uccide le cellule in attiva proliferazione.

Indicazione all'uso di terapia antibiotica di associazione:

- Trattamento iniziale di infezioni gravi ad eziologia sconosciuta. Di solito un antibiotico contro i Gram-negativi ed uno contro i Gram-positivi. Si deve modificare la terapia dopo l'arrivo dell'antibiogramma.
- Terapia di infezioni miste
- Potenziamiento dell'attività antimicrobica:
  - Infezione di difficile trattamento: Per esempio pseudomonas in paziente immunodepresso
  - Inibizione sequenziale di una stessa via metabolica (cotrimossazolo)
  - Beta-lattamine più inibitori delle beta-lattamasi. Augmentin: amoxicillina + acido clavilamico.
- Prevenzione dello sviluppo di resistente nella TBC (4 farmaci)
- Riduzione della dose di farmaci molto tossici.

#### Profilassi delle infezioni

Si effettua per proteggere l'individuo verso un microrganismo specifico. Il farmaco ideale deve essere:

- Poco tossico
- Poco costoso
- Non dovrebbe indurre resistenze
- Non deve essere un farmaco essenziale nell'arsenale terapeutico.

**Profilassi medica** Ci sono molti esempi di profilassi medica:

- Malattie a trasmissione sessuale
- TBC
- Febbre reumatica
- Meningite da meningococco
- UTI ricorrenti in donne non gravide
- Infezioni da *P. carinii* e micobatteri atipici in pazienti con AIDS
- Celluliti ricorrenti in pazienti con linfedema
- Morsi di gatti o cani

- Malaria, ecc...

Un'importante profilassi è quella dell'endocardite. Si effettua in pazienti con patologie cardiache associate, con un rischio molto alto di evoluzione negativa in caso di endocardite, come:

- Protesi valvolari cardiache
- Antecedente endocardite batterica
- Malformazioni cardiache congenite
- Pazienti trapiantati che sviluppano valvulopatia.

Si effettua quando questi pazienti si sottopongono a procedure odontoiatriche o alle vie aeree superiori in cui la manipolazione può provocare piccole perforazioni della mucosa e causare setticemia transitorie causate dai batteri presenti normalmente nella cavità orale. In questo caso la profilassi si effettua con amoxicillina, 2g (dose molto elevata) 30-60 minuti prima della procedura. Nei pazienti allergici si utilizza azitromicina o cloramfenicolo, 500mg sempre 30-60 minuti prima della procedura. Non si deve continuare dopo.

**Profilassi chirurgica** L'infezione chirurgica è un problema di grande entità. Si effettua la profilassi:

- Sempre negli interventi chirurgici sporchi o contaminati
- Negli interventi chirurgici puliti o puliti-contaminati quando l'infezione, anche se rara, causerebbe seri danni al paziente, come:
  - Inserimento di protesi
  - Interventi di cardiocirurgia
  - Interventi di chirurgia polmonare
  - Interventi di neurochirurgia.

I fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico sono:

- Spettro di azione adeguato (si devono conoscere i germi che più frequentemente possono dare infezione)
- Non deve selezionare resistenze
- Non deve essere un farmaco essenziale dell'arsenale terapeutico
- Deve essere in concentrazioni adeguate nel sito dell'intervento
- L'emivita deve essere tale da avere una somministrazione singola
- Può essere somministrato per via endovenosa all'induzione dell'anestesia
- Non ci devono essere effetti collaterali
- Deve essere scarsamente allergenico
- Non deve indurre superinfezioni
- Non deve avere interazioni con altri farmaci
- Non deve essere costoso.

Si utilizza la cefazolina (2g), che è una cefalosporina di I° generazione che è molto attiva sui Gram-positivi. Si somministra per via endovenosa e ha un'emivita abbastanza lunga. Deve essere limitata al perioperatorio.

### **Superinfezione**

Si tratta di una nuova infezione in corso di chemioterapia, come conseguenza della distruzione della microflora normale. Le più comuni sono causate da *Candida albicans* e *Clostridium difficile*. Si deve limitare l'uso di antibiotici ad ampio spettro.

## 6.2 SULFAMIDICI E COTRIMOSSAZOLO

### Cenni storici

Nel 1932 Domagk osserva che il Prontosil rosso (un colorante) è in grado di curare topi infettati con streptococchi e altri batteri. Nel 1933 il Protosil viene somministrato a un bambino di 10 mesi affetto da setticemia da stafilococco, ottenendo una cura prodigiosa. Nel 1936 si scopre che l'azione antibatterica è dovuta al metabolita attivo sulfanilammide, che è il prototipo dei sulfamidici.

Vengono scoperti altri sulfamidici che vennero usati molto perché non c'era altro.

Vennero poi un po' abbandonati perché:

- Negli anni '40 furono introdotti la penicillina ed altri antibiotici
- I batteri sono facilmente resistenti ai sulfamidici.

Nel 1970 il sulfametossazolo viene somministrato in associazione con il trimetoprim (antifolico) formando il cotrimossazolo (Bactrim<sup>®</sup>), ancora ampiamente utilizzato.

### Meccanismo d'azione

I sulfamidici sono caratterizzati da un anello benzenico con un gruppo amminico, che è simile alla struttura dell'acido paraaminobenzoico (PABA). I microrganismi lo utilizzano con la pteridina per formare l'acido diidropteroico che viene poi trasformato in acido diidrofolico e poi tetraidrofolico, utile per la formazione di DNA. Sfruttando la struttura simile al PABA, inibiscono competitivamente il diidropteroato sintetasi, impedendo così la formazione di acido diidropteroico. Il trimetoprim inibisce invece la diidrofolato reduttasi che forma acido tetraidrofolico. Agiscono quindi sulla stessa via metabolica ma su due livelli diversi. È quindi difficile per il microrganismo acquisire resistenza ad entrambe le sostanze.

I sulfamidici non agiscono sulle nostre cellule perché le nostre cellule non sintetizzano l'acido folico, ma lo assorbono dall'esterno. L'ultima tappa (da diidrofolato a tetraidrofolato), bloccata dal trimetoprim, avviene anche nelle nostre cellule, ma il trimetoprim ha un'affinità molto maggiore per l'enzima batterico rispetto a quello umano.

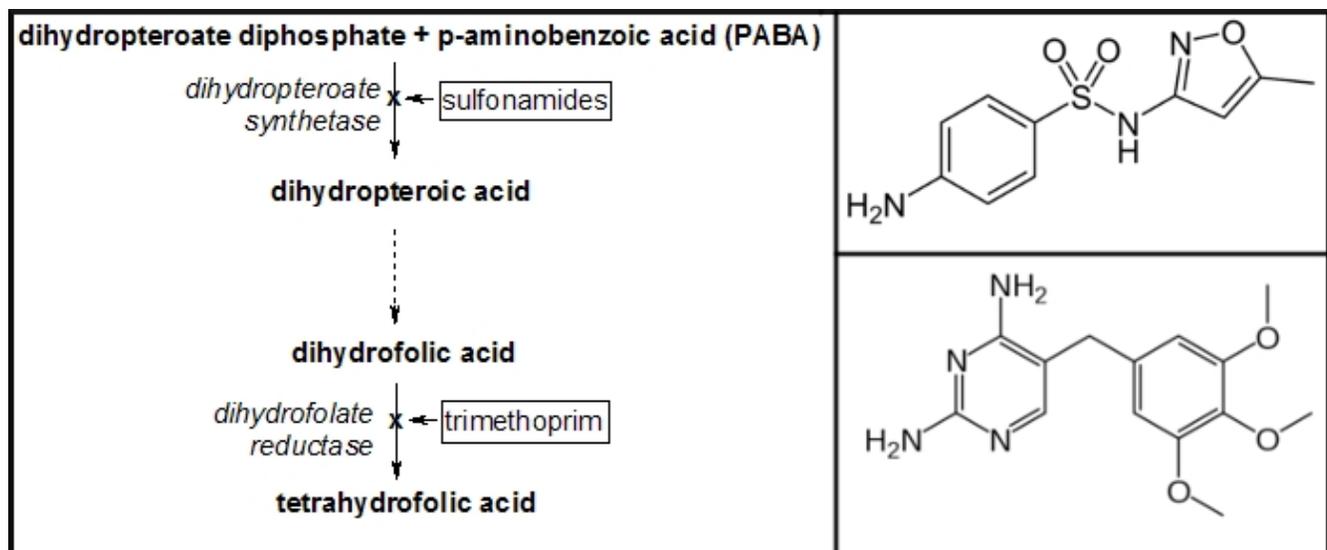


Figure 6.2.1: meccanismo d'azione di sulfamidici e trimetoprim, a sinistra, a destra in alto il sulfametossazolo, a destra in basso il trimetoprim.

## Sviluppo di resistenza

La resistenza ai sulfamidici può avvenire:

- Alterazione dell'enzima diidropteroato sintetasi
- Aumentata capacità di inattivare il farmaco
- Via metabolica alternativa. Come le nostre cellule riescono ad assumerlo dall'esterno.
- Aumentati sintesi di PABA. La resistenza al trimetoprin avviene per modificazione dell'enzima target.

## Microrganismi sensibili

- Patogeni urinari: Coli, Proteus, Enterobacteri. Lo *Pseudomonas aeruginosa* non è sensibile.
- Patogeni gastrointestinali: Coli, *S. typhi*, Shigella, Vibrio.
- Patogeni respiratori: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*. Non sono attivi sullo streptococcus pyogenes ( $\beta$ -emolitico di gruppo A). Sono attivi invece sul Pneumocisti carinii, che causa le infezioni polmonari in corso di AIDS.

## Farmacocinetica

Il cotrimossazolo è in genere somministrato per os e il rapporto tra trimetoprin e sulfametossazolo è 1:5. Nel sangue il rapporto diventa 1:20. Si è visto che per ottenere sinergismo nella maggior parte degli microrganismi, il rapporto ottimale dovrebbe essere 1:20. Ha un elevato volume di distribuzione, attraversa la BBB e raggiunge anche la prostata. Il tempo di emivita è di circa 10h per entrambi. Il trimetoprin viene eliminato immodificato dal rene, mentre il sulfametossazolo viene acetilato dal fegato e poi il metabolita è eliminato con l'urina.

## Effetti collaterali

- *Disturbi gastrointestinali*
- *Tossicità renale*: Il derivato acetilato è meno solubile del sulfametossazolo e tende a precipitare nel bacinetto renale, soprattutto se il dosaggio è elevato. Per questo si consiglia di bere parecchio.
- *Aumento della creatininemia*: È causata dalla competizione del trimetoprin con il trasportatore delle basi deboli tramite il quale viene eliminato a livello renale. Avviene ad alte dosi.
- *Kernicterus*: Non deve essere somministrato nei neonati o nelle donne gravide. Forma un forte legame con l'albumina nello stesso sito in cui si lega la bilirubina non coniugata. Nel neonato inoltre i sistemi di coniugazione non sono efficienti. La bilirubina libera nel neonato e nel pretermine attraversa la BB (che è poco matura) e si lega ai nuclei della base provocando problemi cognitivi e motori.
- *Discrasie ematiche* (agranulocitosi, anemia megaloblastica, ecc...): I fattori di rischio sono AIDS e carenza di glucosio-6P-deidrogenasi.
- *Reazione di ipersensibilità a carico della cute* (3-5% dei pazienti): In una piccola percentuale si hanno quadri gravi (sindrome di Steven-Johnson).

## Usi clinici

- Infezioni urinarie non complicate o ricorrenti.
- Profilassi UTI (dosaggio basso).
- Riacutizzazione delle bronchiti croniche.
- Diarrea del viaggiatore (in alternativa ai fluorochinoloni che non sono indicati nei bambini).
- Terapia della polmonite da Pneumocisti Carinii nell'HIV.

- Profilassi della polmonite da Pneumocisti Carinii nell'HIV.

## 6.3 FLUOROCHINOLONICI

### Cenni storici

Nel 1962 Leshner e collaboratori identificano l'acido nalidixico fra i prodotti della sintesi della cloroquina. Nel 1980 la struttura di base viene modificata con fluoro e un gruppo carbossilico formando i fluorochinolonici, farmaci più potenti e meno tossici. Ne vengono poi creati molti altri.

### Meccanismo d'azione

Agiscono sulla DNA-girasi nei Gram-negativi o sulla DNA-topoisomerasi IV° nei Gram-positivi. Sono enzimi cruciali nella replicazione del DNA perché impediscono la formazione di superavvolgimenti. Esiste la topoisomerasi II nelle nostre cellule, ma i fluorochinolonici hanno affinità solo per quello batterico.

### Sviluppo di resistenza

I germi diventano resistenza con trasmissione verticale e non orizzontale e quindi si pensava che diventassero resistenti lentamente, invece moltissimi batteri hanno sviluppato resistenza verso questi farmaci.

Avviene con i soliti meccanismi:

- Alterazione del bersaglio
- Pompe di estrusione.

### Classificazione

- I° generazione: Acido nalidixico. Non si tratta di fluorochinolonici.
- II° generazione: Si tratta dei primi fluorochinolonici. Ciprofloxacina è il principale. È principalmente attivo sui Gram-negativi (Coli, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Shigella, Salmonella, Proteus), ma anche sui germi intracellulari (Mycoplasma, Clamidia, Rickettsia).
- III° generazione: Levofloxacina. Simile a quelli di II° generazione, ma attivo anche su alcuni Gram-positivi, soprattutto pneumococco.
- IV° generazione: Moxifloxacina. Come quelli di II° generazione, ma attivo anche sui batteri anaerobi. Le resistenze sono drammatiche. In Italia il 50% dei Coli e dei Pseudomonasi aeruginosae sono resistenti ai fluorochinolonici.

### Farmacocinetica

L'assorbimento per via orale è ottimo (dal 50 al 95%). Si distribuiscono in tutti i tessuti ma non attraversano la BBB. Raggiungono ottime concentrazioni nella prostata. Emivita variabile (da 4 a 20 ore) ma abbastanza lunga. Vengono eliminati per lo più dal rene, alcuni dal fegato.

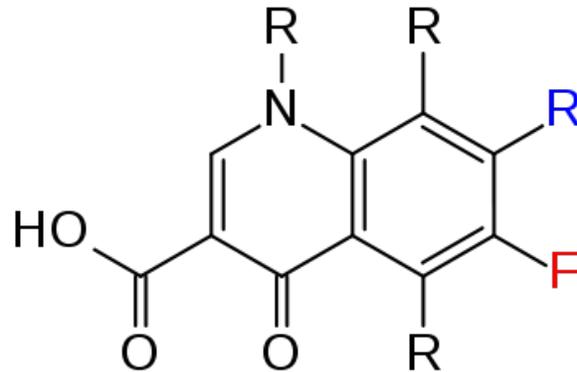


Figure 6.3.1: struttura base di un chinolonico: la R in blu rappresenta la catena laterale, generalmente piperizina, la F in rosso rappresenta l'atomo di fluoro che, se presente, definisce la classe dei fluorochinolonici.

## Effetti collaterali

Sono generalmente poco tossici.

- Disturbi gastrointestinali (3-17%)
- Epatotossicità o Fototossicità: Il paziente non deve esporsi ai raggi UV.
- Rottura del tendine di Achille: Soprattutto nei pazienti che prendono corticosteroidi.
- Neurotossicità centrale: Soprattutto negli anziani. Danno confusione e sedazione.
- Disturbi visivi
- Aritmie
- Alterazioni della crescita delle cartilagini: Si è visto che nei conigli c'era questa alterazione e quindi non sono somministrabili ai bambini o alle donne in gravidanza. In realtà sono stati somministrati nei bambini con fibrosi cistica e non si è osservato nessun effetto collaterale nella crescita.

## Usi clinici

- UTI.
- Prostatite.
- Gonorrea: fino a qualche anno fa si utilizzavano molto, ad oggi le resistenze sono tanto diffuse che si utilizzano le cefalosporine di III° generazione
- Gastroenterite batterica
- Infezioni addominali
- Infezioni respiratorie: Se sono comunitarie si utilizzano quelli di III° generazione, se sono ospedaliere si utilizzano quelli di II° generazione. Nelle polmoniti ad ingestis, causate spesso da anaerobi, si utilizzano quelli di IV° generazione.
- Infezioni ossee e articolari: Spesso sono causate da Gram-positive e quindi si utilizzano quelli di terza generazione.
- Infezioni cutanee.

## 6.4 $\beta$ -LATTAMICI

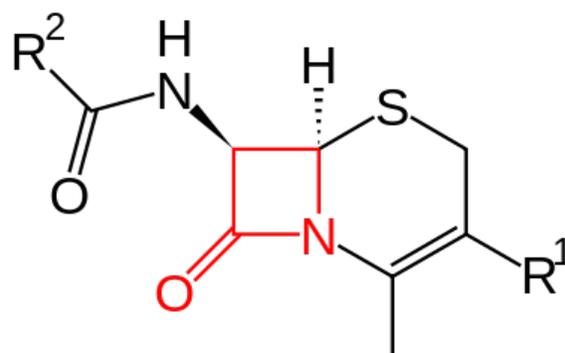
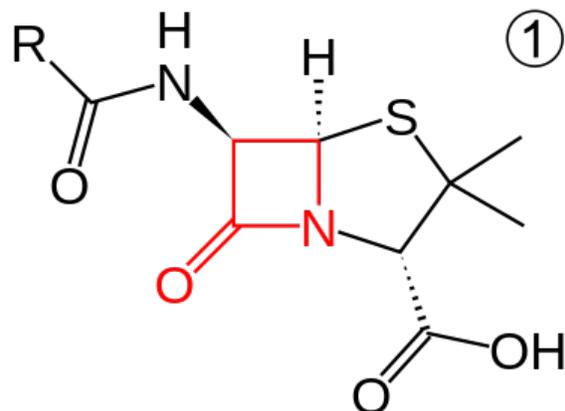
Si tratta di una famiglia di cui fanno parte 4 classi:

- Penicilline
- Cefalosporine
- Carbapenemi
- Monobattami.

Esistono inoltre gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi, che non sono antibiotici ma vengono somministrati sempre insieme ad una penicillina.

### Struttura

Presentano un anello  $\beta$ -lattamico con 4 atomi molto caratteristico, con attaccato un anello tiazolidinico. L'anello  $\beta$ -lattamico è poco stabile e viene aperto dalle  $\beta$ -lattamasi e dal pH dello stomaco.



## Meccanismo d'azione

Agiscono inibendo una delle ultime tappe di sintesi del peptidoglicano in cui si formano i legami crociati tra le catene parallele. La reazione è catalizzata dalla transpeptidasi. Le  $\beta$ -lattamine si legano all'enzima inattivandolo.

## Penicilline

### Cenni storici

Nel 1928 Fleming, studiando ceppi di stafilococco, osserva che una muffa del genere *Penicillium* che contamina le colture, causa la lisi dei batteri. Nel 1939 Florey, Chain e Abraham incominciano a lavorare all'isolamento e sintesi di grandi quantità di penicillina. Nel 1941 iniziano i primi trial sull'uomo. Nel 1944 la penicillina G viene utilizzata dalle forze di armata USA. Dalla penicillina G si sono ottenute molecole derivate, staccando il gruppo laterale e attaccando altri gruppi (penicilline semisintetiche). Presentano attaccato all'anello  $\beta$ -lattamico un anello tiazolidinico.

### Sviluppo di resistenza

I batteri acquisiscono resistenza contro le penicilline grazie a:

- Produzione di  $\beta$ -lattamasi che aprono l'anello  $\beta$ -lattamico
- Alterata struttura della parete bersaglio: Le PBP (Penicilline Binding Protein), dove si lega la penicillina vengono mutate. Meccanismo utilizzato dalla *Stafilococcus meticillino-resistente*.
- Incapacità di raggiungere il sito d'azione:
  - Mancato passaggio attraverso la membrana: Usato dai Gram-negativi
  - Estrusione.

### Classificazione

- I° CLASSE: *Penicillina G*: Attiva verso i Gram-positivi. Attivissima contro lo *Streptococcus pyogenes* e il *viridans*. Lo *Streptococcus pneumoniae* diventa resistente nel 10% dei casi. Ha grande attività verso le *Spirochete*.

La penicillina non si può utilizzare per os poiché nello stomaco l'anello viene rotto dal pH. Viene inoltre eliminata dal rene da un trasportatore degli acidi deboli efficientissimo e quindi ha un'emivita inferiore di un'ora. Si utilizza quindi l'infusione endovenosa continua.

*Penicillina benzatina*: Complesso che viene somministrato intramuscolo e, una volta nel muscolo, precipita e la Penicillina G viene rilasciata lentamente. I livelli plasmatici sono bassissimi ma si mantengono per lunghi tempi (4 settimane). I germi devono essere molto sensibili (perché le concentrazioni sono basse) ma devono richiedere terapia lunga. Si utilizza:

- Nei bambini con malattia reumatica da *Streptococcus pyogenes* per evitare nuove infezioni che riacutizzerebbero la malattia reumatica.
- Sifilide.
- II° CLASSE: Sono resistenti alle  $\beta$ -lattamasi e si utilizzano per le infezioni da *Stafilococcus* che ormai è sempre più resistente alla penicillina G. Il capostipite è la *meticillina* che però non è più in commercio. Fino al 50% degli stafilococchi sono resistenti anche a questa classe di penicilline.

- III° CLASSE: Sono penicilline ad ampio spettro come *ampicillina* e *amoxicillina* (meglio assorbita per os). Hanno attività anche contro alcuni Gram-negativi, soprattutto Coli, Hemofilus, Proteus, M. catarrhalis. Non sono resistenti alle  $\beta$ -lattamasi.
- IV° CLASSE: Penicilline ad ampio spettro, attive anche contro Pseudomonas aeruginosae. È abbastanza utilizzata la *piperacillina*.

### Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

Si tratta di:

- Acido clavulanico
- Salbactam
- Tazobactam.

Sono molecole prive di attività antibatterica che si legano in maniera irreversibile alle  $\beta$ -lattamasi inattivandole. Devono essere sempre somministrate in associazione ad una penicillina. Si usano naturalmente per le infezioni da germi produttori di  $\beta$ -lattamasi. Se i germi non producono  $\beta$ -lattamasi, meglio utilizzare l'amoxicillina, che costa meno e ha meno effetti tossici (Augmentin® può causare diarrea).

Le associazioni principali sono:

- Augmentin®: Amoxicillina + acido clavulanico
- Tazobac®: Piperacillina + Tazabactam.

### Effetti collaterali

- Dolore in sede di iniezione
- Alterazioni dell'emostasi (carbenicillina)
- Aracnoiditi e encefaliti (concentrazioni liquorali maggiori di 10 $\mu$ g/ml)
- Iperpotassiemia
- Ipernatriemia
- Alterazioni comportamentali (procaina)
- Reazioni allergiche (0,7-10%): Tra i farmaci di uso comune è quello che causa reazioni allergiche più spesso. La percentuale è alta anche perché una volta erano causate spesso da contaminanti e quindi in realtà la percentuale è minore. Un derivato della penicillina (aptene) si lega ad una proteina endogena formando un antigene completo che induce la comparsa di reazioni allergiche.

Ci sono varie manifestazioni:

- Shock anafilattico ed edema della glottide (1 su 1 milione): È raro ma molto pericoloso. Se un paziente l'ha avuto, non deve più essere trattato con penicilline ma neanche con altre  $\beta$ -lattamine perché le reazioni crociate sono molto frequenti.
- Orticaria: Molto più frequente. Il paziente può essere trattato con altre  $\beta$ -lattamine o anche con penicilline se controllato. Se ci sono antibiotici efficaci e diversi, meglio però cambiare.

Le reazioni gravi compaiono in tempi brevi (30-60min) e quindi è opportuno controllare.

## Cefalosporine

### Cenni storici

Giuseppe Brotzu isola lo cephalosporium acremonium in Sardegna. Nel 1948 lo invia a Sir Howard Florey che isola la cefalosporina C. Poi per semisintesi viene prodotta una quantità enorme di farmaci.

## Struttura

C'è un anello  $\beta$ -lattamico attaccato ad un anello diidrotiazinico. Sono sensibili alle  $\beta$ -lattamasi ma molto meno rispetto alle penicilline e quindi sono utilizzabili contro alcuni germi produttori di  $\beta$ -lattamasi, contro i quali le penicilline non sono efficaci. Esistono però  $\beta$ -lattamasi prodotti dai Gram-negativi che distruggono anche le cefalosporine.

## Classificazione

Le generazioni successive hanno sempre uno spettro più ampio e una resistenza alle  $\beta$ -lattamasi maggiore.

- I° GENERAZIONE: *Cefalozolina*. Sono attive contro i germi Gram-positivi (streptococchi, stafilococchi non meticillino-resistenti) e contro certi Gram-negativi (Proteus, E.coli, Klebsiella). L'uso clinico principale è la profilassi chirurgica delle infezioni perché:
  - Attive contro germi che con maggiore probabilità possono infettare la ferita chirurgica
  - Resistenti contro le  $\beta$ -lattamasi degli stafilococchi
  - Caratteristiche farmacocinetiche buone
  - Emivita abbastanza lunga
  - Poco costoso
  - Non ha molta tossicità
  - Non è una fondamentale arma dell'arsenale terapeutico.
- II° GENERAZIONE: *Cefacloro* (Panacef®). L'effetto è ampliato anche contro i Gram-positivi, come l'H. influenzae resistente alle penicilline. Si utilizzava molto nelle infezioni delle alte vie respiratorie. Oggi si utilizzano poco.
- III° GENERAZIONE:
  - *Cefataxima, Ceftriaxone, Cefprozima, Cefodizima*: Si amplia l'effetto verso i Gram-negativi resistenti alle penicilline. Si utilizzano nelle infezioni gravi da Gram-negativi come le infezioni ospedaliere (sepsi e polmoniti). Siccome attraversano la BBB sono farmaci di scelta nella terapia delle meningiti (N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae). Lo Ceftriaxone viene utilizzato per la terapia della gonorrea.
  - *Ceftazidina*: Attiva contro lo Pseudomonas aeruginosae
  - *Cefixima, Cefpodoxima, Cefbuten*: Sono somministrabili per os. Inutili.
- IV° GENERAZIONE: *Cefepime*. Spettro maggiore e resistenza alle  $\beta$ -lattamasi.

## Farmacocinetica

Sono farmaci che devono essere utilizzati per via parenterale (endovenosa). Il Ceftriaxone è l'unico che si può somministrare per via intramuscolare. Ha inoltre un'emivita molto maggiore rispetto agli altri (8 ore). Permette di fare terapia ambulatoriale con somministrazione giornaliera. È in gran parte eliminato dal fegato. È forse il più utilizzato.

## Effetti collaterali

- Dolore in sede di iniezione e flebiti
- Disfunzioni renali (cefaloridina)
- Alterazioni dell'aggregazione piastrinica
- Effetto disulfiram-like: Inibiscono l'aldeide deidrogenasi e quindi una somministrazione di alcol causa sensazione molto sgradevole.
- Pseudoliti biliari: Ceftriaxone. Eliminato con la bile e, a dosaggio molto elevato, può accumularsi nella colecisti e precipitare. Compaiono pseudocalcoli nel 50% degli individui trattati con

dosi elevate ma sono spesso asintomatici e sono reperti occasionali. Possono comparire sintomi in lacuni pazienti.

- Superinfezioni: Soprattutto del tubo gastroenterico, da diarrea a enterocolite da *Clostridium difficile*.
- Reazioni allergiche: Crociata con penicilline.

## Carbapenemi

Presentano un anello  $\beta$ -lattamico legato ad un altro anello. Hanno uno spettro più ampio possibile. Sono attivi contro molti Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi. Le resistenti erano rare inizialmente perché sono resistenti alle  $\beta$ -lattamasi, ma i germi hanno prodotto nuove  $\beta$ -lattamasi estendospectrum (ESBL). Sono quindi farmaci di riserva.

I principali sono:

- Imipenem cilastatina
- Meropenem
- Ertapenem
- Doripenem

Hanno un'emivita breve, tranne l'Ertapenem, che per questo motivo è il più utilizzato. Sono utilizzati per via parenterale.

## Monobattami

È un farmaco attivo sui Gram-negativi. Poco importante.

## 6.5 AMINOGLICOSIDICI

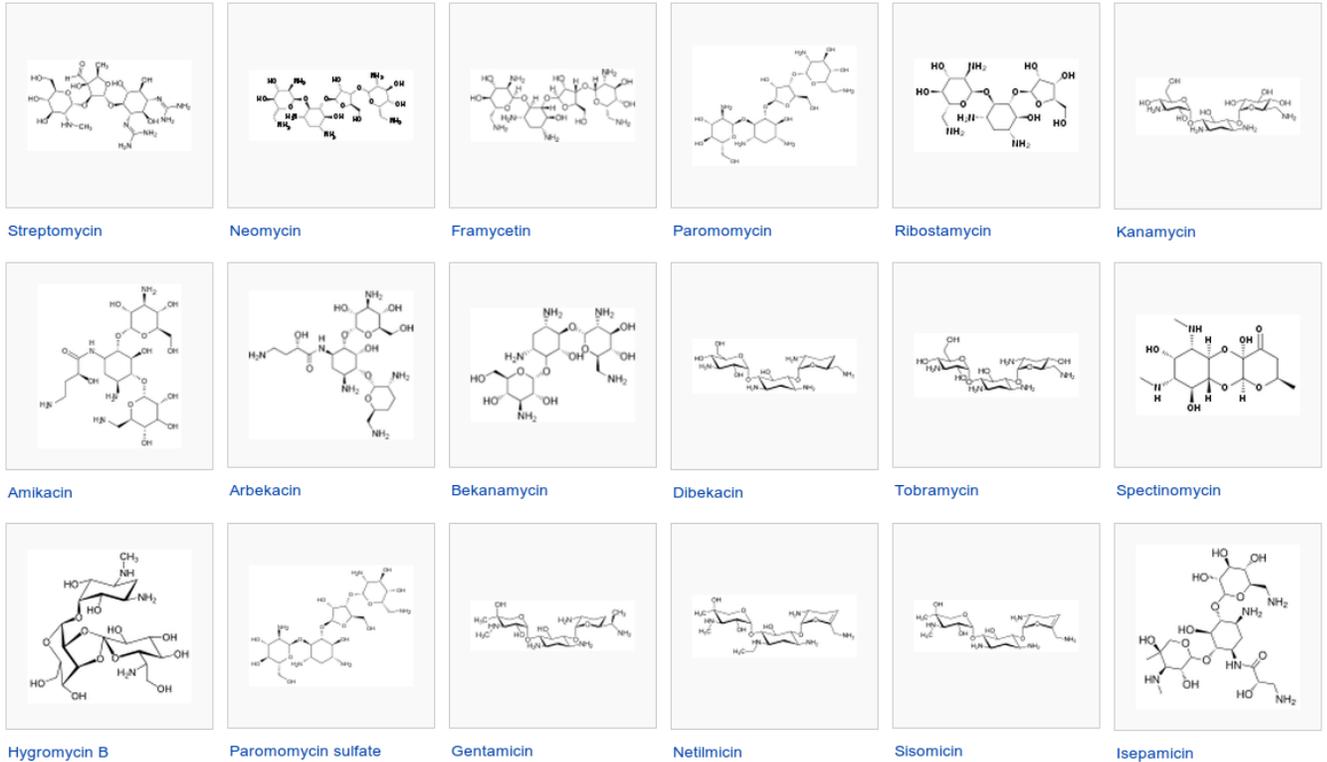
### Cenni storici

Nel 1939-43 Waksman e coll. studiano numerosi actinomiceti. Nel 1943 viene scoperta la potente azione antibatterica della streptomina e nel 1949 Waksman e Lechevalier isolano lo *S. fradiae*, produttore delle neomicine.

Negli anni '50-'60 vengono isolate Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina. Negli anni '70 vengono ottenute per sintesi amikacina e netilmicina.

### Struttura

Sono strutture complesse con ampiciclitoli legati ad un esoso. Grazie ai gruppi aminici sono molto polari (idrosolubili) e sono basi forti. Una rappresentazione dei diversi tipi di aminoglicosidici potenzialmente utili si può ritrovare nella immagine sottostante:



## Meccanismo d'azione

Inibiscono la sintesi proteica legandosi alla subunità 30S del ribosoma batterico. Di solito gli antibiotici che inibiscono la sintesi proteica sono batteriostatici, mentre gli aminoglicosidici sono battericidi perché stimolano la produzione di proteine anomale che si integrano nella membrana causando alterazioni che causano la lisi e la morte del batterio. Hanno un'azione concentrazione-dipendente con un importante effetto post-antibiotico.

## Sviluppo di resistenze

I meccanismi con cui i batteri sviluppano resistenze sono:

- Produzione di enzimi in grado di distruggere il farmaco: Mentre tutti gli altri sono degradati da molti enzimi diversi, l'Amikacina è degradata da una sola acetilasi. Quando gli altri aminoglicosidici non funzionano più, è probabile che l'amikacina funzioni ancora.
- Incapacità di attraversare la membrana citoplasmatica: Siccome sono molto polari il loro ingresso dipende da trasportatori che utilizzano  $O_2$  e quindi contro i germi anaerobi sono completamente inattivi.
- Alterazioni del ribosoma (streptomicina).

## Spettro d'azione

La maggior efficacia si ha contro i germi Gram-negativi aerobi. Sono attivi contro alcuni Gram-positivi (enterococchi, stafilococchi) se somministrati in associazione con un farmaco che agisce sulla parete ( $\beta$ -lattamine, glicopeptidi). Hanno scarsa attività verso lo *S. pyogenes* e *pneumoniae*.

Nessuna attività verso gli anaerobi.

La streptomicina è il primo farmaco che è stato utilizzato contro il *Mycobacterium tuberculosis*.

## Farmacocinetica

Sono farmaci fortemente ionizzati e quindi:

- Non sono assorbiti se somministrati per via orale
- Non penetrano nelle cellule
- Non attraversano la BBB
- Passano scarsamente nella prostata e nelle secrezioni polmonari
- Sono eliminate rapidamente ed esclusivamente dal rene.

Hanno emivita abbastanza breve (circa 2 ore). Una volta si somministravano tre volte al giorno. Oggi, grazie alla scoperta dell'effetto post-antibiotico, si utilizza la monosomministrazione giornaliera. Sono inoltre meno tossici con questo metodo di somministrazione.

## Effetti collaterali

- Ototossicità:
  - Lesioni ai recettori acustici: Causano sordità. Sono lesioni irreversibili. Il danno inizia nei giri bassi della chiocciola, cioè quelli che ricevono i toni acuti e quindi il difetto può passare inosservato essendo quei toni poco utilizzati nelle normali conversazioni.
  - Lesioni ai recettori vestibolari: Causano labirintite acuta e cronica. Il danno è irreversibile ma l'organismo compensa.
- Nefrotossicità: Danno alle cellule del tubulo prossimale che causa IRA reversibile. I fattori di rischio sono:
  - Durata e dosaggio del farmaco
  - Precedente somministrazione di aminoglicosidici
  - Tipo di aminoglicosidico
  - Farmaci associati, soprattutto vancomicina.
- Neurotossicità (rara)
- Rarissime reazioni allergiche.

## Impieghi clinici

- *Gentamicina, tobramicina e netilmicina*:
  - Terapia empirica di infezioni gravi
  - Gravi infezioni da Gram-negativi resistenti
  - Endocarditi (associazione con  $\beta$ -lattamina)
- *Amikacina*: Antibiotica di riserva, indicato nelle infezioni causate da batteri resistenti alla gentamicina.
- *Streptomycin*: Infezioni tubercolari resistenti.
- *Neomicina*: Uso topico per la preparazione dell'intestino agli interventi chirurgici e il trattamento di infezioni cutanee e mucose.

## 6.6 MACROLIDI

### Cenni storici

Nel 1952 fu scoperta l'eritromicina (prima macrolide), prodotta da "streptomyces eritreus". È stato un farmaco importante, molto usato soprattutto a livello ambulatoriale. Negli anni successivi sono stati introdotti tutta una serie di nuovi macrolidi che però non hanno niente di particolare e si possono considerare analoghi dell'eritromicina.

Negli anni 90 vengono introdotti nuovi macrolidi: l'azitromicina e la claritromicina. C'è un miglioramento rispetto all'eritromicina. Negli ultimi anni sono stati introdotti i Ketolidi, nuova famiglia, con caratteristiche molto simili a quelle dei macrolidi, ma diversi fenomeni di resistenza. La telitromicina è l'unico farmaco di questa famiglia. Sembrava molto promettente, ma con l'utilizzo clinico ha rilevato effetti collaterali importanti, soprattutto a livello epatico (epatotossico). Si utilizza quindi molto poco.

### Struttura

I macrolidi presentano un anello lattonico piuttosto grande, anello da 14 atomi di carbonio per eritromicina e claritromicina, a 15 atomi di carbonio per l'azitromicina.

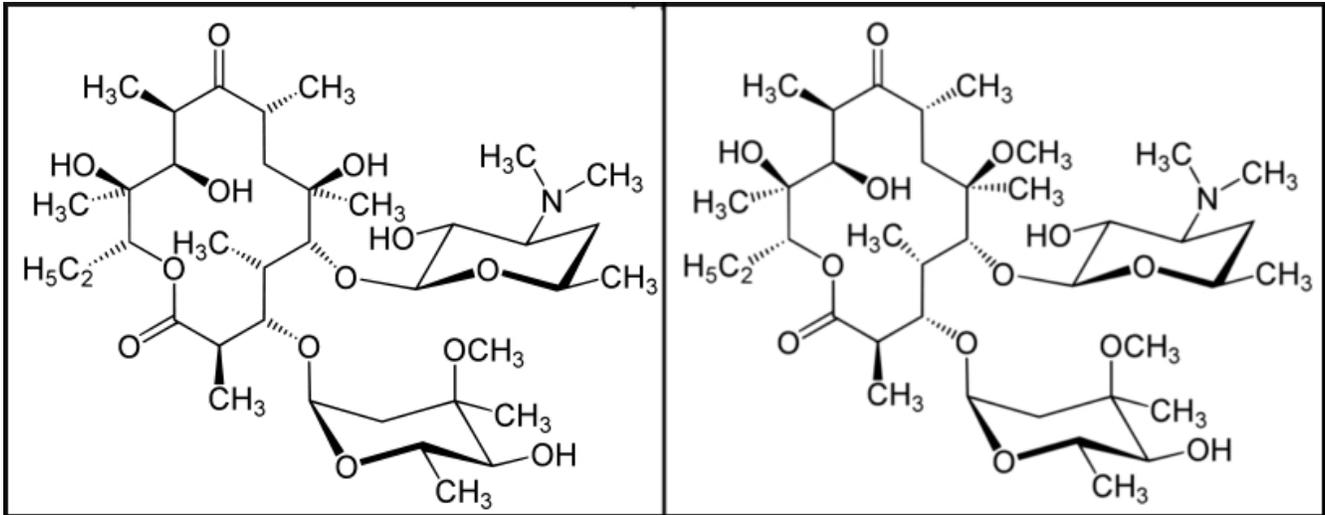


Figure 6.6.1: Eritromicina, a sinistra, e claritromicina, a destra.

### Meccanismo d'azione

Sono inibitori della sintesi proteica. Si legano alla subunità 50S del ribosoma batterico. Sono quindi in genere dei farmaci batteriostatici.

### Meccanismi di resistenza

Facilmente si sviluppano resistenze, con i seguenti meccanismi:

- Efflusso del farmaco, nei Gram positivi
- Alterazione del ribosoma:
  - Mutazione
  - Produzione di una metilasi che modifica il ribosoma: Stafilococco, streptococco, enterococco. L'azitromicina, grazie al suo anello a 15 atomi e non 14, si lega anche ad un altro sito del ribosoma e quindi continua a funzionare.
- Idrolisi da parte di esterasi prodotte dalle enterobatteriacee (ereA, ereB).

## Spettro di attività

Molto ampio.

- Gram positivi:
  - *Streptococcus pyogenes*: Il farmaco di scelta è una penicillina, di cui è impossibile la resistenza da parte del *pyogenes*. I macrolidi sono attivi e negli anni 70-80 erano usati molto per le patologie delle vie aeree superiori soprattutto in pediatria. A differenza della penicillina, gli streptococchi  $\beta$ -emolitici di gruppo A diventano facilmente resistenti ai macrolidi. Si assiste quindi ad un aumento molto preoccupante della percentuale di ceppi di *Streptococcus pyogenes* macrolido-resistenti. Il macrolide resta un farmaco importante nelle infezioni da *pyogenes* nelle persone allergiche alla penicillina ed è importante che il macrolide mantenga la sua attività. Per questo non si utilizzano più per diminuire le resistenze, in modo che rimangano utili quando servono.
  - *Streptococcus pneumoniae*: 10-25% resistenti ai macrolidi in Italia.
  - *Streptococcus aureus* e *viridans*: Non hanno un uso importante però.
- Bacilli Gram positivi:
  - *Corinebacterium diphtheriae*: Malattia che ormai non si vede più grazie alla vaccinazione. I macrolidi sono in grado di eradicare il batterio dalla faringe.
- Cocchi Gram negativi: Oggi in realtà, soprattutto le neisserie, sono diventate resistenti.
- Bacilli Gram negativi: Funzionano bene.
  - *Bordetella pertossi*
  - *Legionella pneumophila*: Farmaci più efficaci
  - *Campylobacter jejuni*
  - *Helicobacter pylori*: Entrano nelle associazioni farmacologiche usate per i pazienti con ulcera peptica per eradicarlo dallo stomaco.
  - *Hemophilus influenzae*
- *Mycoplasma*: *Mycoplasma pneumoniae*. La penicillina non funziona perché non ha parete.
- *Chlamydiae*:
  - *Chlamydiae trachomatis*: Causa importante di infezioni genito-urinarie. Si cura benissimo con macrolidi, soprattutto azitromicina (in unica somministrazione).
  - *Chlamydiae pneumoniae*
- *Mycobatteri*:
  - *Mycobacterium avium*: Infezioni opportunistiche in pazienti immunocompromessi. Causa importante di morte in pazienti con AIDS. Oggi i macrolidi vengono utilizzati sia nella terapia che nella profilassi.
  - *Micobatteri atipici*
  - *Mycobacterium leprae*
- *Spirochete*:
  - *Treponema pallidum*
  - *Borrellia burgdorferi*
- *Toxoplasma gondii*: Protozoo che provoca malattie in persone immunocompromessi. Il problema è inoltre legato alla gravidanza poiché è una delle cause note di malformazioni fetali. Si usano dei vecchi macrolidi in cui c'è più esperienza (per gli effetti sul feto).
- *Plasmodium falciparum*: Questo effetto è poco usato.

## Caratteristiche farmacocinetiche

Si somministrano praticamente sempre per os. L'eritromicina aveva un problema di biodisponibilità orale perché somministrato come tale veniva degradato dal pH gastrico. Si somministra quindi in compresse gastro-resistenti o come esteri. Quelli nuovi sono invece più resistenti. Sono molecole

liposolubili. Vengono assorbiti bene e si distribuiscono molto bene in tutti i tessuti. Si concentrano nei tessuti e si trovano poco nel sangue (cosa vantaggiosa).

La differenza fondamentale tra vecchi e nuovi macrolidi è l'emivita. L'eritromicina ha un'emivita molto breve (1-2 ore). Si dovevano fare 3-4 somministrazioni giornaliere (nei casi gravi 6) ed è quindi poco pratica. La claritromicina ha emivita più lunga (4-5 ore) che consente di fare 2 somministrazioni. L'azitromicina ha un'emivita lunghissima (70ore) che consente la somministrazione una volta al giorno. Se la somministrazione unica avviene a dose doppie rispetto alle solite in un'unica volta. Prima che le concentrazioni scendano al di sotto della MIC passa un tempo lungo (giorni). In realtà si somministra il farmaco in tre somministrazioni (nell'uretrite da clamidia in unica somministrazione) una volta al giorno per 3 giorni e i livelli plasmatici rimangono elevati per 10 giorni (tempo sufficiente per eradicare la malattia). Eliminazione epatica.

### Indicazioni

- Infezioni da streptococcus pyogenes e pneumoniae nei pazienti allergici alle penicilline
- Polmonite da micoplasma pneumoniae
- Polmonite da Legionella
- Infezioni da clamidia
- Pertosse
- Enterite da jejuni
- Infezione da Helicobacter pylori
- Difterite
- Toxoplasmosi
- Infezione da mycobacterium avium-intracellulare
- Profilassi dell'endocardite (nei pazienti allergici alle penicilline).

### Effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali: Poiché l'eritromicina viene alterata dall'acidità gastrica, il derivato che si forma va ad interagire con i recettori interinali della motilina, ormone importante nella peristalsi intestinale. I nuovi macrolidi sono meglio tollerati da questo punto di vista.
- Epatite colestasica (eritromicina)
- Nei pazienti con IR, per dosi molto elevate rischio di ototossicità (eritromicina)
- Allungamento dell'intervallo QT e rischio di torsione di punta
- Sono potenti inibitori enzimatici: Eritromicina e claritromicina sono potenti inibitori enzimatici della CYP3A4. L'azitromicina (struttura ad anello a 15 atomi di carbonio) non si lega alla proteina farmaco-metabolizzante e quindi non è un inibitore enzimatico. Nei pazienti che stanno facendo terapie croniche con altri farmaci è meglio preferire quindi l'azitromicina. Sono tante le interazioni con altri farmaci, tra cui le statine, che possono causare miopatia e rabdiomiolisi.

### Nuovi macrolidi

Vantaggi dei nuovi macrolidi:

- Migliore tollerabilità gastrointestinale
- Caratteristiche farmacocinetiche
- Minori interazioni farmacologiche
- Spettro di attività più ampio.

Svantaggi dei nuovi macrolidi:

- Costo elevato (relativo)

- Esperienza clinica più limitata: Eritromicina si utilizza durante la gravidanza, anche perché per la claritromicina ci sono dati nelle sperimentazioni animali in cui sembra essere teratogena. In realtà nell'uomo non si è mai visto ma per cautela non si utilizza.

## Ketolidi

Struttura di base dei macrolidi con qualche cambiamento: catena laterale abbastanza lunga, con lo scopo di ridurre i fenomeni di resistenza. La diminuzione della resistenza è stata ottenuta, ma la tossicità si è rilevata così problematica che il suo uso è molto ridotto.

## 6.7 STREPTOGRAMINE

Il nome commerciale è Sybercid®.

Associazione di due streptogramine: Quinupristin/dalfopristin.

Attività evidente sui Gram positivi. Attivo anche su certi germi Gram positivi resistenti ad altri antibiotici (meticillina, vancomicina). Dovrebbe essere utilizzato nei casi in cui il germe non è sensibile alle penicilline e alla vancomicina. La sua resistenza è molto rara ed è quindi un farmaco di riserva.

Viene metabolizzato dal fegato, causando inibizione enzimatica.

## 6.8 GLICOPEPTIDI

I principali sono due:

- Vancomicina
- Teicoplanina

Molecole strutturalmente molto complesse. Sono fortemente idrofile.

### Meccanismo d'azione

Agiscono sulla sintesi del peptidoglicano, però con un meccanismo diverso alle  $\beta$ -lattamine. Si legano a un dipeptide D-alanina-D-alanina nel precursore del peptidoglicano impedendo l'unione di due molecole con formazione della struttura a rete del peptidoglicano. Normalmente si ha infatti la perdita dell'ultima D-alanina e il legame della penultima D-alanina con la catena laterale del peptidoglicano vicino. I glicopeptidi impediscono la formazione di questo legame, essendo legati al dipeptide.

### Meccanismo di resistenza

I germi producono un precursore del peptidoglicano diverso, in cui al posto del solito dipeptide c'è D-alanina e un amminoacido diverso (D-lattato di solito). I glicopeptidi non si legano e quindi il legame del peptidoglicano si forma lo stesso. Siccome l'ultimo amminoacido viene eliminato, la parete formata non è differente da quella di un germe sensibile. Il germe quindi non è svantaggiato rispetto agli altri (come accade invece nei germi resistenti ad altri antibiotici, i quali, in un ambiente privo di antibiotico, sarebbero svantaggiati).

### Spettro di attività

Attivi solo sui Gram positivi. Non riescono a passare la membrana esterna dei Gram negativi perché sono grandi. Attivi quindi contro:

- *Staphylococcus aureus* ms e mr
- *Staphylococcus epidermidis*

- *Streptococcus pyogenes*: È sensibile alla penicillina. Se l'individuo è allergico e necessita di un antibiotico parenterale si possono utilizzare (altrimenti si usano i macrolidi)
- *Streptococcus pneumoniae*: Se resistente a penicillina.
- Streptococchi viridans: Di solito sensibili alla penicillina
- *Enterococcus faecalis*: Principale germe in grado di diventare resistente alla vancomicina e teicoplanina. Negli USA è un problema importante. Sono germi curabili solo con nuovi farmaci (streptogramine, linezolid, ecc...)
- *Clostridium difficile*
- *Corynebacterium jeikeium*

### Farmacocinetica

Non vengono assorbiti se somministrati per os (si usano per os per avere azione locale contro il *clostridium difficile*). Si distribuiscono discretamente e attraversano anche la BBB in presenza di flogosi (essendo idrofili normalmente non attraversano la BBB).

Vengono eliminati quasi completamente per via renale.

### Tossicità

Ototossicità spesso irreversibile

- Nefrotossicità (rara, reversibile)
- La vancomicina (no teicoplanina) è un liberatore di istamina (per degranolazione dei basofili per azione diretta e non per fenomeno allergico):
  - Sindrome dell'uomo rosso
  - Sindrome del collo rosso
  - Ipotensione.

Somministrazioni lente (una infusione deve durare almeno un'ora) precedute da pretrattamento con farmaci antistaminici (un anti-H1 e un anti-H2) sono utili per evitare questo effetto collaterale. La teicoplanina non ha questo effetto e quindi non richiede questo tipo di approccio. Ha inoltre un'emivita molto lunga (unica somministrazione giornaliera, mentre vancomicina 2 o anche 3) e si può dare per via intramuscolare.

### Indicazioni

- Infezioni causate da batteri Gram positivi resistenti agli altri farmaci
- Gravi infezioni da Gram positivi in pazienti allergici alle  $\beta$ -lattamine: Se paziente è grave e dovrebbe fare la penicillina e riferisce un'allergia non grave, spesso conviene comunque trattarlo con penicilline o cefalosporine. Le penicilline funzionano molto meglio nelle infezioni gravi e quindi, se si può, è sempre meglio utilizzarle.
- Enterocolite da *C. difficile*: Solo vancomicina. Infezione tipicamente causata da terapia antibiotica ad ampio spettro. Se non gravissima, si utilizza il metronidazolo. Solo se grave si utilizza la vancomicina.
- Profilassi chirurgica in pazienti allergici alle  $\beta$ -lattamine o in ambienti in cui gli stafilococchi meticillino-resistenti sono molto diffusi.

## 6.9 LINEZOLID

Il nome commerciale è Zyvoxid<sup>®</sup>.

È un inibitore della sintesi proteica, ma con un sito di legame diverso. Si lega tra la subunità 50S e quella 30S del ribosoma, bloccando il legame delle due subunità. Rara la resistenza.

Spettro di attività identico a quello della vancomicina, con in più il fatto che funziona anche sugli enterococchi vancomicina-resistenti. È quindi di riserva, quando anche la vancomicina non funziona.

## 6.10 DAPTOMICINA

Il nome commerciale è Cubicin®.

Struttura complessa con un anello idrofilico con una coda idrofobica. Con la coda va ad inserirsi nella membrana cellulare dei batteri alterando la membrana e creando dei buchi, attraverso i quali escono ioni (depolarizzazione) e il germe muore.

Stesso spettro di linezolid e streptogramine. Sono utili per i germi vancomicino-resistenti. Non si può utilizzare nelle polmoniti perché viene inattivata dal surfactante.

## 6.11 FARMACI ANTITUBERCOLARI

### Epidemiologia

Ancora oggi è la malattia infettiva che provoca più morti al mondo. Circa il 30% della popolazione mondiale è infettata da *Mycobacterium tuberculosis*. In Italia sono diagnosticati qualche migliaio di casi all'anno, con casi mortali. Frequente tra gli immigrati nei paesi in via di sviluppo. È frequente la presenza di batteri multi-resistenti (MDR) e ceppi XDR (resistenti a tutti i farmaci di prima scelta).

### Cenni storici

Agli inizi del secolo scorso, viene identificato il micobatterio tubercolare ad opera di Robert Koch. Identifica la tubercolina e inizia a trattare i pazienti con risultati pessimi. Agli inizi del '900 era la causa di più del 10% delle morti.

Nel 1944 Waksman scopre la streptomina che viene subito utilizzata nella terapia della tubercolosi, con buoni risultati. In realtà è un pessimo antitubercolare: induce facilmente resistenza, caratteristiche farmacocinetiche inadatte ed è assai tossico (anche perché si deve somministrare per molto tempo).

Tra il '40 e il '60 numerosi altri farmaci antitubercolari sono stati scoperti e impiegati. Quelli principali sono:

- 1952: Isoniazide. Principale utilizzato anche tutt'ora.
- 1954: Pirazinamide
- 1962: Etambutolo
- 1963: Rifampicina.

Si tratta di farmaci di prima scelta. Se non funzionano si devono usare farmaci di seconda scelta: più costosi, più tossici.

### Scopo della terapia antitubercolare

- Curare il paziente:
  - Il 60% dei pazienti con tubercolosi attiva muore se non viene trattato
  - Il 90% dei pazienti trattati guarisce
- Minimizzare la trasmissione del *Mycobacterium tuberculosis*, essendo un batterio che facilmente viene trasmesso.

## Caratteristiche della terapia antitubercolare

La terapia della TBC è sempre una terapia di combinazione. La malattia viene diagnosticata quando ci sono lesioni cavitari che contengono  $10^9$ - $10^{10}$  bacilli. Ci sono quindi batteri resistenti verso un farmaco e quindi si devono usare più antibiotici. Siccome i batteri crescono lentamente, alcuni hanno crescita intermittente e altri sono silenti, la terapia è lunga (dura in genere 6 mesi).

## Farmaci antitubercolari

- Farmaci di prima scelta:
  - Isoniazide: Si usa anche da solo nella profilassi.
  - Rifampicina
  - Pirazinamide: Vecchio farmaco messo da parte per gli effetti collaterali pesanti. Oggi si sono ridotti i dosaggi, riducendo gli effetti collaterali. Viene utilizzato solo per i primi due mesi.
  - Etambutolo
  - Rifabutina: Molecola molto simile alla rifampicina, ma è molto meno un induttore enzimatico. Si usa in quei pazienti che devono assumere altri farmaci che sono substrato dello stesso enzima e che quindi andrebbero incontro a interazioni tra farmaci (per esempio nelle persone con AIDS che assumono farmaci inibitori delle proteasi).
- Farmaci di seconda scelta:
  - Moxiplicina
  - Streptomina
  - Acido p-aminosalicilico
  - Amikacina
  - Levofloxacina.

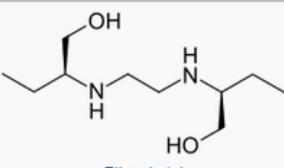
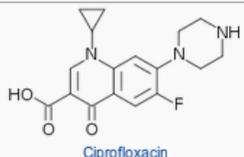
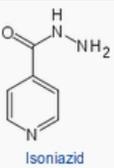
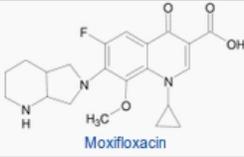
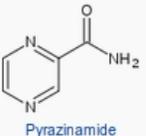
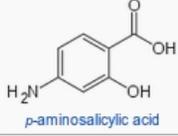
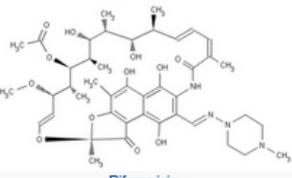
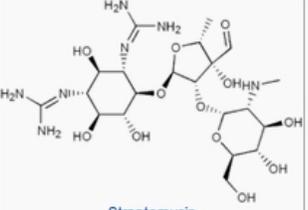
First line tuberculosis drugs			Second line tuberculosis drugs		
Drug	3-letter	1-letter			
 Ethambutol	EMB	E	 Ciprofloxacin	CIP	(none)
 Isoniazid	INH	H	 Moxifloxacin	MXF	(none)
 Pyrazinamide	PZA	Z	 p-aminosalicylic acid	PAS	P
 Rifampicin	RMP	R			
 Streptomycin	STM	S			

Figure 6.11.1: farmaci antitubercolari di prima e seconda scelta

## Meccanismi d'azione

Ci sono farmaci che sono specifici per la tubercolosi:

- *Isoniazide*: Inibitore della sintesi degli acidi micolici, che sono acidi grassi che compongono la membrana cellulare dei micobatteri.
- *Etambutolo*: Inibisce la sintesi della parete cellulare agendo su target specifici.
- *Pirazinamide*: Inibisce la sintesi della membrana cellulare.

Ci sono poi farmaci che funzionano anche su altri microrganismi:

- *Rifampicina*: Agisce sulla sintesi degli acidi nucleici, inibendo la RNA-polimerasi DNA-dipendente. Antibiotico ad ampio spettro e non agisce solo sui micobatteri. Attivo contro gli stafilococchi meticillino-resistenti. Viene utilizzata per questo motivo.
- *Aminoglicosidici*
- *Macrolidi*
- *Fluorochinolonici*.

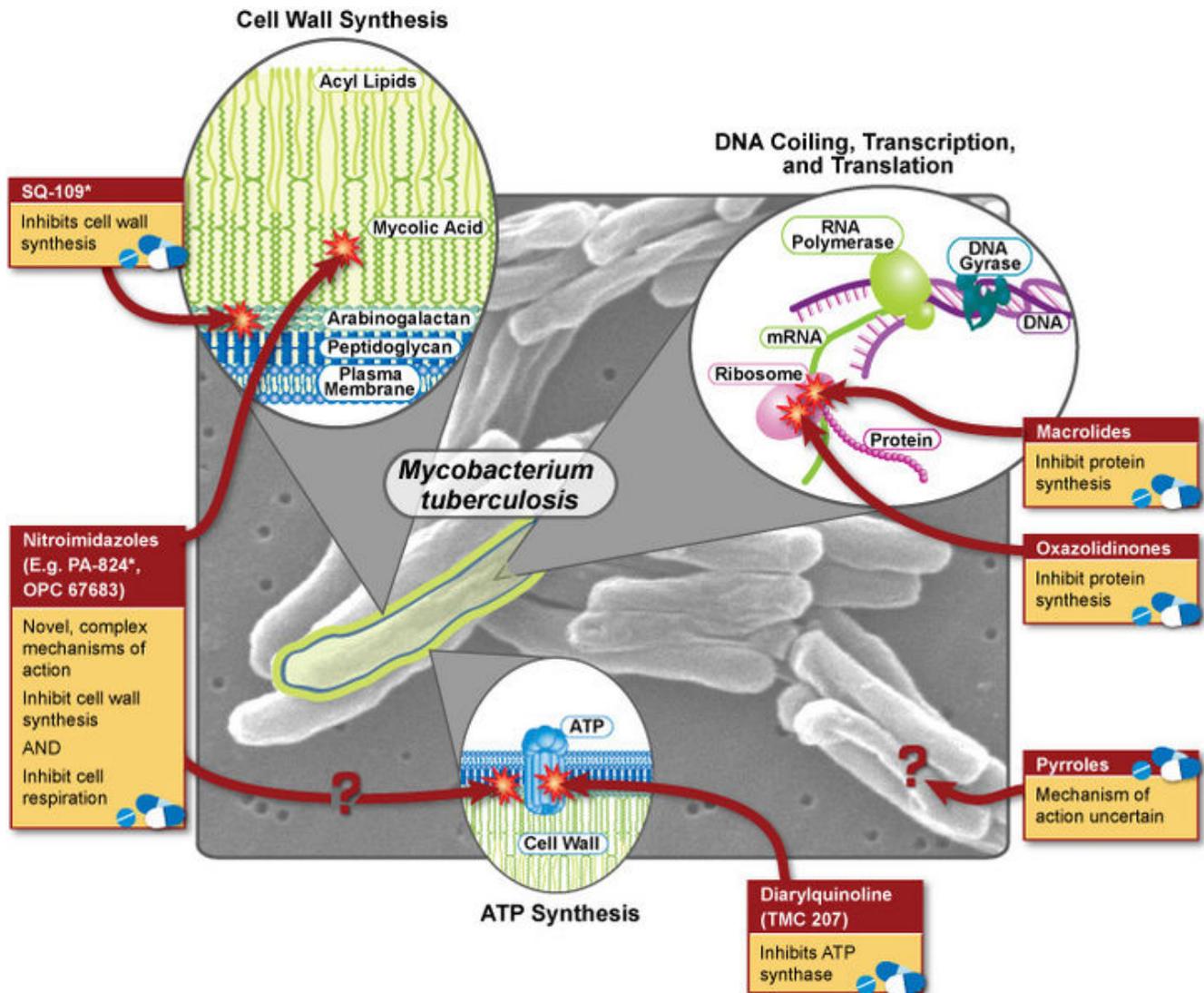


Figure 6.11.2: rappresentazione generale della azione di alcuni antitubercolari.

## Meccanismi di resistenza

I meccanismi responsabili della resistenza sono molti:

- Ci sono farmaci che non riescono più ad attraversare la membrana cellulare
- Iperespressione di pompe di membrana che trasportano i farmaci all'esterno. Molto usato.
- Condizioni anaerobiche rendono il micobatterio inattivo (stato di quiescenza) e non si replica più e quindi i farmaci attivi sulla replicazione del DNA e sulla sintesi proteica non agiscono o Alterazione degli enzimi o della proteina target.

## Farmacocinetica

- Isoniazide:
  - Assorbimento orale ottimo (importante per impostare una terapia comoda nel lungo periodo).
  - Distribuzione eccellente (importante per il raggiungimento della caverna tubercolare, l'osso, il batterio se intracellulare).

- T1/2=1-5. Possono essere somministrati bisettimanalmente con dosaggi cumulativi. Utile per la DOT (Directly Observed Therapy) in cui le persone vanno nei centri dove viene somministrata la terapia per essere sicuri che anche individui poco affidabili prendano i farmaci.
- Escrezione epatica con acetilazione tramite l'acetiltransferasi 2 con formazione di N-acetilisoniazide che viene eliminato con le urine. È un enzima epatico polimorfico: alcuni soggetti sono acetilatori veloci (1 ora di emivita), mentre altri sono acetilatori lenti (3 ore di emivita). Nella pratica non si valuta perché è un farmaco poco tossico.
- Rifampicina:
  - Assorbimento orale ottimo.
  - Distribuzione eccellente.
  - T1/2=2-5.
  - Escrezione epatica con metaboliti deacetilati attivi.
- Pirazinamide:
  - Assorbimento orale ottimo.
  - Distribuzione eccellente.
  - T1/2=9-10.
  - Escrezione epatica.
- Etambutolo:
  - Assorbimento orale buono.
  - Distribuzione buona.
  - T1/2=3-4.
  - Escrezione  $\frac{3}{4}$  renale.
- Streptomina:
  - Assorbimento orale nullo (somministrazione parenterale).
  - Distribuzione discreta (non raggiunge livelli sufficientemente elevati nei luoghi dell'infezione).
  - T1/2=2-3.
  - Escrezione renale.

## Effetti collaterali

- ALLERGIA: Tutti possono causare dei rash cutanei
- EPATITE: Isoniazide (soprattutto), pirazinomide (meno grave e reversibile), rifampicina (meno grave e reversibile). Causano alterazione dei test di funzionalità epatica, anoressia, malessere, nausea, vomito, ittero. Più frequente negli anziani, nei pazienti con già alterazioni epatiche e nei pazienti alcolisti. È grave e può portare a danni irreversibili. Si fanno test di funzionalità epatica durante la terapia.
- NEUROPATIE PERIFERICHE: Isoniazide. Causa parestesie, prevenibili con piridossina. Ci può essere un alterato riassorbimento della piridossina con la dieta. Effetto molto frequente e sgradevole. La preparazione farmaceutica di isoniazide ormai contiene piridossina e quindi questo effetto collaterale è scomparso.
- ALTERAZIONI DEL SNC: Isoniazide. Euforia, amnesie, perdita dell'autocontrollo, psicosi. Anche questo prevenuto dalla piridossina.
- COLOREAZIONE ROSSA DEI FLUIDI CORPOREI: Rifampicina.
- DISTURBI GASTROENTERICI E IPERURICEMIA: Pirazinamide e etambutolo. Disturbi gastrici, vomito, perdita di appetito. Dolori articolari e gotta (rara). L'acido urico non viene escreto normalmente.
- NEURITE OTTICA: Etambutolo. Ridotta acuità visiva, alterata visione dei colori. Per questo motivo non si somministra nei bambini sotto i 4-5 anni, perché test accurati per la valutazione sono difficili da effettuare e quindi non si può sospendere quando compaiono i primi sintomi.

- DANNI ACUSTICI E VESTIBOLARI: Streptomicina. Disturbi dell'equilibrio, sordità e tinnito. Irreversibili.
- DANNI RENALI: Streptomicina. Alterazione dei test di funzionalità renale. Agiscono sulle cellule tubulari prossimali che vanno in necrosi causando IRA. Le cellule sono in grado di rigenerarsi e quindi la funzionalità renale dopo il momento critico torna ad essere normale.

### Interazione farmacologica

La rifampicina è un potentissimo induttore enzimatico. È un processo che in genere avviene abbastanza lentamente (1-2 settimane). Con la rifampicina l'induzione è accelerata. Induce il metabolismo di moltissimi farmaci perché induce l'isoforma CYP3A4, ma anche altre.

Principali interazioni:

- Pillola contraccettiva: Gli estrogeni sono metabolizzati dal CYP3A4. Si riduce l'efficacia della pillola.
- Immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus)
- Antidolorifici oppioidi (metadone, morfina)
- Teofillina
- Alcuni farmaci che si utilizzano nell'AIDS: Inibitori delle proteasi e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Riduzione anche dell'80% dei livelli plasmatici di questi farmaci.

Il derivato della rifampicina, la rifambutina, ha un'azione di inibizione enzimatica molto meno evidente.

### Cause di insuccesso terapeutico

- Scarsa aderenza alla terapia:
  - Utilizzare la terapia più sicura ed efficace per il minor tempo possibile
  - Educare il paziente
  - Controllare l'assunzione regolare dei farmaci, se necessario ricorrendo alla DOT
- Resistenza:
  - Utilizzare più farmaci a cui il micobatterio è sensibile
  - Non aggiungere mai un solo farmaco se la terapia non funziona.

### Terapia oggi della TBC non MDR

- 3-4 farmaci per 2 mesi: Isoniazide, rifampicina, pirazinamide e etambutolo (non nei bambini)
- La terapia viene quindi aggiustata quando si viene a conoscenza dei test di sensibilità e continuata per altri 4-7 mesi. Si toglie la pirazinamide e l'etambutolo e si continua solo con isoniazide e rifampicina. Si possono dare anche 2 volte alla settimana anche per chi non fa la DOT.

### Profilassi della TBC

Isoniazide 5mg/Kg/die per 6mesi (9 nel bambino).

Deve essere somministrata a:

- Tubercolina >5mm:
  - Esposizione recente a TBC
  - Coinfezione HIV
  - Alterazioni dibrotiche a RX torace
  - Immunodepressi
- Tubercolina >10mm:
  - Immigrati da meno di 5 anni da paesi ad alta prevalenza di TBC

- Bambini <4 anni
- Bambini esposti ad adulti con TBC
- Tossicodipendenti
- Persone che vivono o lavorano in ambienti ad alto rischio
- Tubercolina >15mm: Tutti.

Quindi se il test è positivo si deve effettuare una terapia profilattica per prevenire la malattia. Il test positivo indica solo che si è venuti a contatto con il batterio. Se ci sono pazienti che non possono assumere isoniazide, si usa la rifampicina.

## 6.12 ANTIFUNGINI

Le infezioni fungine possono essere:

- Della cute (dermatomicosi) o delle mucose (candidiasi)
- Sistemiche: Superinfezioni in pazienti in terapia antibiotica, nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti in terapia con immunosoppressori o farmaci antineoplastici.

I farmaci antifungini sono:

- Antibiotici:
  - Polieni: Amphotericin B (per infezioni sistemiche), Nistatina (topica).
  - Echinocandins: Caspofungin
  - Altri: Griseofulvin
- Farmaci di sintesi:
  - Azoli:
    - Imidazoles: Ketoconazole
    - Triazoles: Fluconazole, Itraconazole
  - Antimetaboliti: Flucitosina
  - Allilamine: Terbinafina.

### Amphotericina B

Amp B è un composto anfotero con una catena idrofila da un lato e una catena polienica lipofila dall'altro.

Si lega principalmente all'ergosterolo e distrugge l'integrità osmotica della membrana. Forma un canale attraverso la membrana causando la perdita di potassio, magnesio, zuccheri e metaboliti e quindi morte cellulare.

È attiva contro una grande varietà di funghi. È il farmaco più efficace nelle infezioni da Candida, Aspergillus, C. neoformans. Aumenta l'effetto antifungino della flucitosina (azione sinergica).

Somministrazione endovenosa lenta (preparazione in liposomi). Molto legata alle proteine plasmatiche. Eliminazione renale. Come effetti collaterali causa:

- Nefrotossicità
- Ipokaliemia (25% dei pazienti)
- Effetti acuti: Febbre, brividi, tinnito, cefalea, vomito.

### Nistatina

Macrolide polienico strutturalmente simile all'amfotericina e con lo stesso meccanismo d'azione. Non viene assorbito dalla cute e dalle mucose (azione topica). Si usa nelle infezioni da candida della cute, mucosa e del tratto gastrointestinale.

## Azoli

Si dividono in:

- Imidazoli: Contengono un anello azolico con 2 atomi di azoto. Sono *Ketoconazole*, *Clotrimazole*, *Miconazole*.
- Triazoli: Contengono 3 atomi di azoto nell'anello azolico. Sono *Fluconazolo*, *Itraconazolo*.

Inibiscono la lanosina 14 $\alpha$ -demetilasi, che trasforma il lanostelo in ergosterolo per formare la membrana.

## Ketoconazolo

Il primo azolo utilizzato nelle infezioni sistemiche. Ha una tossicità epatica anche grave. Causa inoltre disturbi gastrointestinali e prurito. A dosaggi elevati inibisce la sintesi dei glucocorticoidi e del testosterone. È un potente inibitore enzimatico.

## Fluconazolo

Si somministra per via orale e endovenosa. La diffusione è buona poiché raggiunge il fluido cerebrospinale, i fluidi oculari, la saliva, la pelle e le unghie. Ha un'emivita di circa 25 ore.

Spettro d'azione:

- Trattamento di candidiasis, cryptococcosis e coccidioidomycosis
- Seconda scelta nel trattamento di histoplasmosis, blastomycosis e sporotrichosis
- Molto utilizzato nella profilassi e nella terapia cronica soppressiva nei pazienti ad alto rischio (trapiantati, AIDS).

Effetti collaterali (rari):

- Reazioni allergiche: Lesioni cutanee esfoliative in pazienti con AIDS.
- Trombocitopenia
- Alopecia.

## Itraconazole

Usato nelle candidiasi e dermatofitosi.

## Flucitosina

La 5-fluorocitosina (5-FC) è una pirimidina fluorurata. Viene assunta dai miceti grazie all'enzima citosina-permeasi e convertita in 5-fluorouracile e quindi in:

- 5-fluorodeossiuridina monofosfato: Inibisce la sintesi di timidilato e quindi la sintesi di DNA.
- 5-fluorouridina: Viene incorporata nell'RNA e quindi inibisce la sintesi proteica.

Ha uno spettro ristretto: *Candida* spp, *C. neoformans*, *chromoblastomycosis*.

La resistenza si sviluppa rapidamente se il farmaco viene somministrato in ionoterapia. Viene quindi utilizzato in combinazione con l'amfotericina B e/o fluconazolo. Gli effetti collaterali sono rari. Il più temibile è la depressione midollare (ridotta dalla somministrazione di uracile).

## Allilamine

Sono:

- *Terbinafine*: Composto molto lipofilo. Disponibile in preparazione orali e topiche. Concentrazioni elevate a livello della cute, unghie e tessuto adiposo. La tossicità è scarsa. Farmaco di scelta nelle dermatomicosi e onicomicosi.
- *Naftifine*

Inibiscono la biosintesi dell'ergosterolo attraverso l'inibizione dell'enzima squalene epossidasi.

## 6.13 ANTIVIRALI

i farmaci antivirali sono una classe di farmaci molto variegata e molto spesso specificamente prodotta per agire su un determinato tipo di virus, esempi particolarmente eclatanti sono sicuramente relativi alla enorme evoluzione della terapia antivirale diretta contro il virus HIV. Un enorme passo avanti si è fatto nella organizzazione di regimi di terapia combinata antivirale che, al contrario di quanto detto per i batteri, risulta molto spesso efficace.

### 6.13.1 farmaci attivi contro gli herpesvirus

si tratta principalmente di antimetaboliti attivati per fosforilazione o dalla cellula ospite o da enzimi virali.

- ACYCLOVIR analogo della guanosina attivo contro gli herpes simplex 1 e 2 e il virus della varicella. Viene attivato formando acyclovir trifosfato che agisce in due modi:
  - agisce competendo con altri nucleotidi per la DNA polimerasi batterica.
  - Provoca la interruzione della catena del DNA virale dopo la sua introduzione nella catena stessa.

Le resistenze si possono sviluppare in due modi:

- mutazioni della DNA polimerasi che diviene incompatibile con il farmaco.
- Perdita della timidina chinasi che attiva l'acyclovir, si produce in questo caso una resistenza multipla che comprende famcyclovir, gancyclovir e valacyclovir.

Dal punto di vista farmacocinetico:

- può essere somministrato per via orale, endovenosa o sottocutanea.
- Ha un'emivita breve, va somministrato più volte al giorno.
- Viene eliminato a livello renale.

Clinicamente viene utilizzato per il trattamento dell'herpes e la prevenzione di patologie herpes correlate gravi nel paziente con AIDS. Somministrato per via parenterale può dare fenomeni di neurotossicità.

- VALACYCLOVIR profarmaco dell'acyclovir, raggiunge concentrazioni più elevate nel sangue, è maggiormente biodisponibile.
- PENCYCLOVIR che agisce competendo con altri nucleotidi per la DNA polimerasi ma non provoca interruzione della catena.
- FEMACYCLOVIR profarmaco del PENCYCLOVIR convertito a livello epatico.
- DOCOSANOL alcol alifatico che inibisce la fusione del virus con la membrana plasmatica.
- GANCYCLOVIR derivato della guanina, agisce contro:
  - CMV.
  - HSV.
- CYDOFOVIR attivato da fosforilasi della cellula ospite, agisce bloccando la attività della DNA polimerasi di:
  - HSV.
  - CMV.
  - Adenovirus.
  - Papilloma virus.
- FORSCARNET inibisce la RNA polimerasi, la DNA polimerasi e la trascrittasi inversa virali pur non essendo un antimetabolita.
- VIDARABINA, analogo della adenina attivo contro HSV, VZV e CMV.

- IDOXURIDINA E TRIFLURIDINA analoghi pirimidinici utilizzati topicamente per il trattamento dell'HSV1. Sono troppo tossici per essere usati per via sistemica.
- FOMIVIRSEN utile contro il CMV.

### 6.13.2 farmaci attivi contro l'HIV:

i farmaci attivi contro l'HIV si dividono in tre categorie:

- INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA.
- INIBITORI DELLA PROTEASI.
- INIBITORI DELLA FUSIONE.

La combinazione farmacologica da vita alla cosiddetta HAART highly active antiretroviral therapy.

- INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA; si tratta di farmaci storicamente abbastanza antichi:
  - ZIDOVUDINA, tipico inibitore della trascrittasi inversa, agisce dopo una lunga serie di trasformazioni
    - trasformata dalla timidina chinasi in ZIDOVUDINA 5 MONOFOSFATO.
    - Trasformata dalla timidilato chinasi in ZIDOVUDINA 5 DIFOSFATO.
    - Trasformata dalla chinasi dei nucleosidi difosfato in ZIDOVUDINA 5 TRIFOSFATO.
- INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA come la NEVIRAPINA che legano la trascrittasi inversa in prossimità del sito attivo e la denaturano.
- INIBITORI DELLE PROTEASI come:
  - saquinavir.
  - Indinavir.

Sono farmaci la cui scoperta ha consentito di ridurre notevolmente l'impatto della infezione da HIV: bloccano la demolizione del polipeptide prodotto a partire dall'RNA virale nelle proteine funzionali utili alla replicazione del virus.

- INIBITORI DELLA FUSIONE che inibiscono la fusione del virus con la cellula bersaglio, si parla di ENFUVIRTIDE detto anche T20 o fuzeon<sup>TM</sup>: è un peptide a 36 amminoacidi analogo a GP41, proteina essenziale per la fusione virale, e interferisce con la sua funzione.
- INIBITORI DELLE INTEGRASI come il RELTEGRAVIR che inibiscono la integrazione del DNA virale nella cellula ospite.

### 6.13.3 farmaci attivi contro il virus influenzale:

sono farmaci utili nel controllo della attività del virus influenzale nel paziente a rischio, riducono la durata della malattia e l'entità dei sintomi. Sono:

- AMANTADINE E RIMENTADINE che riducono la replicazione del virus dell'influenza A (e non agiscono sul virus influenzale B), prevenendo la rimozione del pericapside legandosi alla proteina M2. Le resistenze ad oggi sono molto comuni.
- OSELTAMVIR E ZANAMIVIR sono inibitori delle neuraminidasi prodotte dai virus influenzali A e B, riducono la distribuzione del virus e la sua liberazione dalla cellula.

### 6.13.4 farmaci attivi contro i virus epatitici:

l'approccio terapeutico, seppur simile nei diversi virus epatitici in termini di farmaci utilizzati, ha una finalità differente:

- nel virus dell'epatite B la finalità è soppressiva piuttosto che curativa.
- Nel virus dell'epatite C la finalità è l'eradicazione dell'agente infettivo.

I farmaci disponibili sono:

- INF  $\alpha$  E ANALOGHI, agiscono inducendo la attività di JAKS, enzima fondamentale che attiva:
  - nella cellula infetta un incremento della degradazione del materiale genetico virale.
  - Nella cellula immune un incremento della attività citotossica.

Dal punto di vista farmacocinetico:

- si somministrano per via sottocutanea o intramuscolare, vengono assorbiti lentamente.
- L'eliminazione avviene prevalentemente per idrolisi renale.
- Vanno somministrati 3 volte a settimana o quotidianamente.

Un grosso passo avanti si è fatto con la introduzione dell'INTERFERONE PEGILATO che può essere somministrato UNA SOLA VOLTA A SETTIMANA. Essendo una citochina non è scevro da effetti collaterali anche importanti.

- ADEFOVIR DIPIVOXIL profarmaco dell'adefovir, viene fosforilato e integrato nel DNA e blocca la sua replicazione.
  - Somministrabile per via orale.
  - Ha una buona biodisponibilità.
  - Migliora l'istologia epatica e i livelli di fibrosi.
- ENTECAVIR nucleoside guanosinico che inibisce la attività della DNA polimerasi dell'EBV.
  - Simile come meccanismo di azione all'adefovir tanto che si registrano resistenze multiple.
  - Ha una emivita di 12 ore e viene eliminato per via renale.
- LAMIVUDINA inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa utilizzato per il trattamento dell'HIV, è utile anche contro il virus dell'epatite B.
  - presenta una attività più prolungata nel tempo contro il virus dell'epatite B.
  - utilizzato come monoterapia induce una importante riduzione del livello di HBV-DNA presente nel sangue.
  - Se utilizzata da sola da vita con ritmo del 20% annuo ad un mutante resistente.
- RIBAVIRINA inibisce la formazione del GTP anche se non è chiaro secondo quale meccanismo: questo farmaco è attivo contro una grandissima quantità di virus a RNA e DNA.
- TELBIVUDINA inibitore della DNA polimerasi dell'HBV.
- TENOFOVIR farmaco antiretrovirale attivo però anche contro ceppi di HBV resistenti a lamivudina ed entecavir.

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACODINAMICA	FARMACOCINETICA	MICROORGANISMI SENSIBILI	EFFETTI AVVERSI	USI CLINICI
<b>SULFAMIDICI E COTRIMOSSAZOLO</b>					
	<b>INIBITORI DELLA SINTESI DELL'ACIDO FOLICO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•SULFAMIDICI competono con la diidropteroato sintetasi bloccando la sintesi di acido folico.</li> <li>•TRIMETOPRIM blocca la diidrofolato reductasi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Somministrato per OS.</li> <li>•Rapporto tra trimetoprim e sulfametossazolo è di 1:5, 1:20 nel sangue.</li> <li>•Elevato volume di distribuzione.</li> <li>•Supera la BBB.</li> <li>•Emivita di 10h.</li> <li>•TRIMETOPRIM eliminato con le urine.</li> <li>•SULFAMETOSSAZOLO ecetilato dal fegato ed eliminato con le urine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infezioni delle vie urinarie da coli, proteus ed enterobacter, non da pseudomonas.</li> <li>•Infezioni gastrointestinali da coli, salmonelle, shigelle, vibrioni.</li> <li>•Infezioni respiratorie da hemophilus, morexella catarralis, pneumococco.</li> </ul> Attivo su P. CARINII.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disturbi gastrointestinali.</li> <li>•Tossicità renale.</li> <li>•Kernicterus.</li> <li>•Discrasie ematiche.</li> <li>•Ipersensibilità cutanea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•IVU non complicate.</li> <li>•Profilassi delle UTI.</li> <li>•Riacutizzazione bronchiti croniche.</li> <li>•Diarrea del viaggiatore.</li> <li>•Terapia e profilassi della polmonite da P.carinii.</li> </ul>
<b>FLUOROCHINOLONICI</b>					
<b>I GENERAZIONE:</b> Acido nalidixico, non è un fluorochinolone vero e proprio.	Agiscono su meccanismi di sintesi del DNA: <ul style="list-style-type: none"> <li>•bloccano la DNA girasi dei gram negativi.</li> <li>•Bloccano la DNA topoisomerasi IV dei gram positivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Assorbimento ottimale per via orale.</li> <li>•Ampio volume di distruzione.</li> <li>•Non attraversa la BBB.</li> <li>•Emivita da 4 a 20 ore.</li> <li>•Eliminati principalmente dal rene.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gram negativi.</li> <li>•Germi intracellulari.</li> </ul> Anche alcuni gram positivi, pneumococco.  Anche batteri di tipo anaerobio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disturbi gastrointestinali.</li> <li>•Epatotossicità.</li> <li>•Fototossicità.</li> <li>•Rottura del tendine di achile.</li> <li>•Neurotossicità.</li> <li>•Disturbi visivi.</li> <li>•Aritmie.</li> <li>•Alterazioni della crescita delle cartilagini.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•UTI.</li> <li>•Prostatite.</li> <li>•Gonorea, soprattutto un tempo.</li> <li>•Gastroenterite.</li> <li>•Infezioni addominali.</li> <li>•Infezioni respiratorie.</li> <li>•Infezioni ossee e articolari.</li> <li>•Infezioni cutanee.</li> </ul>
<b>II GENERAZIONE:</b> Ciprofloxacina.					
<b>III GENERAZIONE:</b> Loxofloxacina.					
<b>IV GENERAZIONE:</b> Moxifloxacina.					
<b>AMINOGLICOSIDICI</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gentamicina.</li> <li>•Tobramicina.</li> <li>•Netilmicina.</li> <li>•Amikacina.</li> <li>•Streptomycin.</li> <li>•Neomicina.</li> </ul>	Inibitori della sintesi proteica, si legano al ribosoma sulla subunità 30s: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Producono proteine anomale che uccidono il batterio.</li> <li>•Hanno un effetto concentrazione dipendente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Soprattutto gram negativi aerobi.</li> <li>•Attivi contro gram positivi enterococchi e stafilococchi.</li> <li>•Se somministrati con farmaci che aumentano la permeabilità di parete attivi contro piogenes e pneumonie.</li> <li>•La streptomycin è stata usata per il micobatterio tubercolare.</li> <li>•Emivita breve ma effetto post antibiotico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non sono assorbiti per OS.</li> <li>•Non penetrano nelle cellule.</li> <li>•Non attraversano la BBB.</li> <li>•Passano scarsamente nella prostata e nelle secrezioni.</li> <li>•Sono eliminati da rene.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ototossicità.</li> <li>•Nefrotossicità.</li> <li>•Neurotossicità.</li> <li>•Rarissime reazioni allergiche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Terapia empirica delle infezioni gravi.</li> <li>•Gravi infezioni da gram negativi resistenti.</li> <li>•Endocarditi associate a beta lattamine.</li> <li>•Amikacina antibiotico di riserva.</li> <li>•Streptomycin tubercolosi resistenti.</li> <li>•Neomicina uso topico.</li> </ul>

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACODINAMICA	FARMACOCINETICA	MICROORGANISMI SENSIBILI	EFFETTI AVVERSI	USI CLINICI
<b>BETA LATTAMICI</b>					
PENICILLINE I CLASSE penicillina G e benzatina.	Si legano alla transpeptidasi che catalizza la formazione del peptidoglicano e la bloccano.	Penicillina G: •Solo EV. •Emivita molto breve. Penicillina benzatina: •Intramuscolo. •Rilasciato lentamente. •Concentrazioni basse ma prolungate nel tempo.	Batteri gram positivi in generale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dolore in sede di iniezione.</li> <li>•Alterazioni emostasi.</li> <li>•Aracnoiditi ed encefaliti.</li> <li>•Ipercaliemia.</li> <li>•Ipernatriemia.</li> <li>•Alterazioni comportamentali.</li> <li>•Reazioni allergiche.</li> </ul>	
PENICILLINE II CLASSE meticillina.					
PENICILLINE III CLASSE ampicillina e moxicillina.			Attive anche contro emophilus, proteus, catarralis, coli.		
PENICILLINE IV CLASSE piperacillina.			Ampio spettro, anche contro lo pseudomonas.		
CEFALOSPORINE I GENERAZIONE cefazolina.	Si legano alla transpeptidasi che catalizza la formazione del peptidoglicano e la bloccano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Eccetto il ceftriaxone si possono somministrare solo per via endovenosa.</li> <li>•Il ceftriaxone ha una emivita lunga ed è il più utilizzato per intramuscolo.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dolore in sede di iniezione.</li> <li>•Disfunzioni renali.</li> <li>•Alterazioni della aggregazione piastrinica.</li> <li>•Effetto disulfiram like.</li> <li>•Pseudoliti biliare.</li> <li>•Superinfezioni.</li> <li>•Reazioni allergiche.</li> </ul>	
CEFALOSPORINE II GENERAZIONE cefacloro.			<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gram negativi.</li> <li>•Germi intracellulari.</li> </ul>		
CEFALOSPORINE III GENERAZIONE: •Cefataxima, Ceftriaxone, Ceftioxima, Cefodizima •Ceftazidina •Cefixima, Cefpodoxima, Ceftibuten			Anche alcuni gram positivi, pneumococco.		
CEFALOSPORINE IV GENERAZIONE: cefepime.			Anche batteri di tipo anaerobio.		

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACODINAMICA	FARMACOCINETICA	MICROORGANISMI SENSIBILI	EFFETTI AVVERSI	USI CLINICI
<b>BETA LATTAMICI</b>					
<b>CARBAPENEMI</b> •Imipenem cilastatina. •Meropenem. •Ertapenem. •Doripenem.	Si legano alla transpeptidasi che catalizza la formazione del peptidoglicano e la bloccano.	•Emivita breve tranne l'ertapenem che è il più utilizzato. •Somministrati per via parenterale.	Spettro molto ampio, gram positivi, negativi e anaerobi, farmaci di riserva.		
<b>MONOBATTAMI</b>	Si legano alla transpeptidasi che catalizza la formazione del peptidoglicano e la bloccano.		Gram negativi.		
<b>MACROLIDI</b>					
•Eitromicina. •Azitromicina. •Claritromicina. <b>KETOLIDI:</b> telitromicina.	Farmaci batteriostatici, si legano alla subunità 50s del ribosoma batterico.	•Attivi per OS, eritromicina somministrata in forma gastroresistente. •Liposolubili. •Si concentrano molto nei tessuti, spariscono dal sangue. •Emivita variabile: -eritro 1-2h. -Claritro 4-5h. -Azitro 70h.	•Gram positivi. •Gram negativi. •Mycoplasma. •Clamidio. •Micobatteri. •Spirochete. •Toxoplasma gondi. •Plasmodium falciparum.	•Disturbi gastrointestinali. •Epatite colestasica (eritromicina). •Ototossicità (eritromicina). •Allungamento del QT. •Potenti inibitori enzimatici.	•Pyogenes e pneumoniae nei pazienti allergici a penicilline. •Polmoniti da mycoplasma. •Polmonite da legionella. •Infezioni da clamidia. •Pertosse. •Enterite da campilobacter. •Gastrite da Helycobacter. •Difterite. •Toxoplasmosi. •Micobacterium avium. •Profilassi endocardite.
<b>STREPTOGRAMINE</b>					
•Quinupristin. •Dalfopristin. Generalmente associati		Metabolizzato dal fegato, da inibizione enzimatica.	•Gram positivi. •Gram negativi.		•Gram positivi. •Gram negativi resistenti alle penicilline. <b>FARMACO DI RISERVA</b>

PRINCIPIO ATTIVO	FARMACODINAMICA	FARMACOCINETICA	MICROORGANISMI SENSIBILI	EFFETTI AVVERSI	USI CLINICI
<b>GLICOPEPTIDI</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vancomicina.</li> <li>•Teicoplanina.</li> </ul>	Si legano al dimero Dala-Dala e bloccano la polimerizzazione del peptidoglicano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Non assorbiti per os, vengono somministrati per ev o per os se si intende trattare una colite pseudomembranosa.</li> <li>•Attraversano la BBB in caso di flogosi.</li> <li>•Eliminati con le urine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Staphylococcus aureus ed epidermidis.</li> <li>•Pyogenes.</li> <li>•Pneumoniae.</li> <li>•Viridanti.</li> <li>•Enterococcus faecalis.</li> <li>•Clostridium difficile.</li> <li>•Corinebacterium.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ototossicità.</li> <li>•Nefrotossicità.</li> <li>•Liberazione di istamina (vancomicina).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Infezioni da gram positivi resistenti e gravi.</li> <li>•Enterocolite da clostridium difficile.</li> <li>•Profilassi chirurgica.</li> </ul>
<b>LINEZOLID</b>					
	Inibitore della sintesi proteica con sito di legame proprio tra subunità 30 e 50S.		Identico alla vancomicina, agisce anche su vancomicina resistenti.		FARMACO DI RISERVA
<b>DAPTOMICINA</b>					
	Con la sua struttura anfipatica si inserisce tra gli elementi lipidici della membrana e ne altera la permeabilità.	Inattivato dal surfactante, non si usa nelle polmoniti.	Identico al linezolid.		FARMACO DI RISERVA

# Chapter 7

## FANS

FANS costituisce l'acronimo per farmaci anti-infiammatori non steroidei, essi hanno effetti analgesici, anti-infiammatori e antipiretici.

I Coxib sono invece degli inibitori selettivi dell'enzima COX2 (sono derivati dai FANS).

### 7.1 CENNI STORICI

A partire dalla medicina egizia e greca si trova menzione dell'uso delle foglie e della corteccia di salice contenenti salicina. Ne viene descritto l'effetto anche dallo stesso Ippocrate.

Il reverendo inglese Edmound Stone a metà del XVIII sec. nel corso di studi sull'uso di decotti di salice nella cura sintomatica delle febbri malariche attribuisce le proprietà antipiretiche a tali preparati.

Nell'ottocento si riuscì ad isolare il principio attivo l'acido salicilico e si realizzò sperimentalmente la reazione tra salicilato di sodio e cloruro di acetile ottenendo l'acido acetilsalicilico

Nel 1897 Felix Hoffman inventa la procedura industriale di sintesi e nel 1899 brevettò per la Bayer l'acido acetilsalicilico con il nome di aspirina.

Solo nel 1971 si capì che l'aspirina e i suoi derivati agiscono inibendo l'attività della ciclo-ossigenasi COX

Nel 1991 si è scoperta l'esistenza di diverse isoforme:

- COX 1: Costitutiva, presente anche in condizioni fisiologiche che ha un ruolo chiave nella produzione di PG dette omeostatiche perché direttamente coinvolte nel regolamento dell'omeostasi fisiologica.
- COX 2: Inducibili. L'espressione aumenta durante le situazioni infiammatorie e favorisce la risposta infiammatoria.

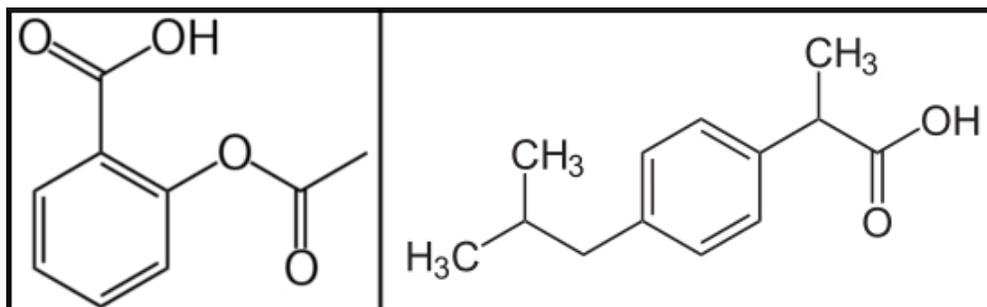


Figure 7.1.1: Aspirina, a sinistra, e ibuprofene, a destra, due fans estremamente utilizzati.

## 7.2 FISILOGIA DEGLI EICOSANOIDI

La comunicazione intercellulare ai fini infiammatori sfrutta numerose molecole differenti, qui di seguito le passeremo rapidamente in rassegna.

Gli AUTACOIDI sono ormoni e composti vasoattivi come istamina, serotonina, chinine e fattori endoteliali oltre a prostaglandine, leucotrieni e i vari composti collegati ad essi. Gli autacoidi hanno la peculiarità di avere una formazione, un'azione e una "morte" molto rapidi, sono composti, prodotti e liberati dalle cellule nello spazio extracitoplasmatico (quasi tutte le cellule dell'organismo producono autacoidi e in particolare molte cellule producono PG) ed hanno azione paracrina o autocrina. Sono mediatori della comunicazione cellulare a breve distanza.

Gli EICOSANOIDI (fanno parte della famiglia degli autacoidi) sono sostanze liberate da cellule nell'ambiente extracellulare dove poi inducono risposte biologiche interagendo con recettori specifici sulla stessa cellula o con cellule nelle immediate vicinanze. Derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di carbonio, che contengono 3, 4 o 5 doppi legami. Nell'uomo il precursore più importante è l'acido arachidonico (5,8,11,14-eicosatetraenoico). L'acido arachidonico è un costituente delle membrane cellulari, dalle quali viene liberato fisiologicamente o in seguito a stimoli di varia natura (chimici, fisici, infiammatori) ad opera delle fosfolipasi A2 (PLP A2). Si tratta di un bersaglio farmacologico dei GLUCOCORTICOIDI. Tale acido può essere substrato di

- *P450 epossigenasi*: Viene degradato
- *Lipossigenasi (LOX)*: Viene trasformato in LEUCOTRIENI. Sono coinvolte in numerose situazioni infiammatorie (come l'asma) e costituiscono una parte preponderante.
- *Ciclossigenasi (COX)*: Si forma la prostaglandina  $H_2$ :
  - COX1: Costitutiva. Presente in quasi tutte le cellule, anche in condizioni fisiologiche. In corso di flogosi aumenta la sua produzione di 2-3 volte. Responsabile della produzione delle prostaglandine ad azione omeostatiche. Inibito dai FANS tradizionali
  - COX2: Inducibile. Esiste in alcuni tessuti (SNC, rene, sistema riproduttivo femminile, osseo) anche in forma costitutiva. Fortemente indotta da stimoli infiammatori (10-20 volte). Principalmente responsabile della produzione di prostaglandine responsabili dei fenomeni flogistici. Inibito dai FANS ma anche dagli inibitori COX-2-selettivi (Coxib).
  - COX3: Si tratta dell'ultima ad essere stata scoperta, è sicuramente localizzata a livello del SNC e forse di altri tessuti. Viene inibita dal paracetamolo che determina così una risposta analgesica e antipiretica ma scarsamente antinfiammatoria.

La prostaglandina  $H_2$  ha un'emivita brevissima perchè viene trasformata da delle isomerasi tessuto-specifiche in:

- $PGD_2$ : Prodotta dalle mastcellule
- $PGE_2$ : Prodotta a livello del SNC, rene e mucosa gastrica.
- $PGF_2$ : Prodotta a livello dell'utero, delle vie aeree e delle cellule muscolari lisce vasali.
- Prostaciclina ( $PGI_2$ ): Prodotta dalle cellule endoteliali.
- Trombossano A2: Prodotti dalle piastrine. Favoriscono l'aggregazione e fungono da broncospastici.

Le ciclossigenasi agiscono creando una tasca nella membrana citoplasmatica, avendo così facile accesso al pool di acido arachidonico liberato dalle PLPA2. L'acido arachidonico entra nella tasca legandosi a particolari amminoacidi. Avviene una razione di ciclizzazione e viene trasformato prima in  $PGG_2$  e poi  $PGH_2$ . Proprio la forma della tasca differisce tra la COX1 e la COX2, infatti la tasca formata dall'enzima è più larga per la COX2. Inoltre in posizione 523 c'è una VAL (valina) nella COX2 mentre c'è un ISO (isoleucina) nella COX1. La presenza di valina crea una tasca laterale nell'isoforma COX2. I FANS si legano nella porzione finale della tasca in entrambe le isoforme occupando quindi il sito di ingresso dell'acido arachidonico.

### 7.3 FARMACOCINETICA

Tutti i FANS sono somministrati come acidi organici deboli, sono ben assorbiti indipendentemente dall'ingestione di cibo. Viaggiano, quasi tutti, legati in alte percentuali alle proteine plasmatiche (albumina in particolare). Diffondono anche a livello del liquido sinoviale dove i farmaci con breve emivita permangono per tempi più lunghi di quanto determinato dall'emivita.

Il loro metabolismo avviene a livello epatico, ad opera soprattutto del citocromo P450 nelle isoforme CYP3A e CYP2C e grazie a reazioni di fase 1 e 2 o direttamente per glucuronazione. L'escrezione è prevalentemente renale, ma quasi tutti i FANS presentano una circolazione enteropancreatica più o meno spiccata che determina l'attività irritante sul basso tratto intestinale.

Dal punto di vista della chiralità, presentano nel complesso tutte le situazioni possibili: alcuni sono miscele racemiche, altri sono enantiomeri puri, altri sono del tutto privi di centro chirale.

### 7.4 FARMACODINAMICA

I FANS e i Coxib agiscono inibendo le COX (i FANS in modo generico, i Coxib solo le COX2). Tale azione va ad inserirsi nel complesso sistema di comunicazione tra le cellule ai fini infiammatori bloccando la formazione di alcuni specifici fattori.

- FANS: Sono molecole piccole che occupano il sito enzimatico impedendo la reazione di ciclizzazione dell'acido arachidonico, entrano nella tasca sia della COX1 che della COX2 mediante legami reversibili. L'aspirina si lega in maniera irreversibile alla ciclossigenasi acetilando un residuo di serina (legame covalente) sia nella COX1 che nella COX2. Si tratta pertanto un inibitore irreversibile. Pertanto le ciclossigenasi inibite non funzionano più e la cellula per ripristinare la sintesi di PG dovrà produrre ex novo COX in numero sufficiente a sostituire quelle bloccate dall'azione dell'aspirina. Le piastrine non sono in grado di sintetizzare COX e pertanto si deve aspettare la loro sostituzione.
- I Coxib non riescono ad entrare nella tasca della COX1 (per ingombro sterico di alcuni gruppi laterali), ma entrano nel sito attivo dell'isoforma 2 inattivandole selettivamente. Tale selettività si perde ad alte dosi, pertanto le coxib a dose elevate inibiscono anche la COX1.
- Molti FANS presentano altri meccanismi di azione antiinfiammatoria:
  - Riduzione della produzione di IL1
  - Inibizione della chemiotassi
  - Diminuzione della produzione di radicali liberi e anione superossido
  - Alterazione di meccanismi  $Ca^{2+}$ -dipendenti.

### 7.5 EFFETTI

- EFFETTO ANTINFIAMMATORIO: I FANS se utilizzati cronicamente, per lungo periodo (principale caso per cui danno tossicità) hanno un'azione antiinfiammatoria. Tale azione è dovuta all'inibizione della sintesi di  $PGE_2$  e  $PGI_2$  potenti vasodilatatori, determinando una riduzione dell'eritema, della vasodilatazione locale e dell'edema, mentre l'accumulo di cellule infiammatorie non viene ridotto. I FANS quindi assicurano solo un sollievo sintomatico dell'infiammazione e del dolore, senza modificare il danno anatomopatologico.
- EFFETTO ANALGESICO: Le prostaglandine ( $PGE_2$  e  $PGI_2$ ) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici (bradichinina). Pertanto i FANS sono attivi in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali (iperalgia o dolore infiammatorio) nel dolore di bassa e media intensità. Sono molto attivi in alcuni tipi di dolore postoperatorio e nel dolore reumatico. Sono indicati ma non fun-

zionano molto sui dolori di grado molto elevato nel qual caso sono spesso associati ad analgesici centrali. Inoltre sul dolore di tipo viscerale non hanno effetto (con l'eccezione del dolore mestruale perchè mediato proprio dalla liberazione di prostaglandine).

- **EFFETTO ANTIPIRETICO:** Agiscono interrompendo la stimolazione da parte delle citochine infiammatorie (IL-6 e IL-1 $\beta$ , INF- $\alpha$  e ING- $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) a livello del SNC (centro termoregolatore ipotalamico) bloccando la COX-2. La COX2 se stimolata aumenterebbe la produzione di PGE<sub>2</sub> nei centri circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica che con un meccanismo cAMP-dipendente determinando termogenesi, mediante contrazione muscolare, aumento del metabolismo e proteine disaccoppianti.
- **EFFETTO ANTIAGGREGANTE:** L'aspirina a basse dosi viene usata per la prevenzione degli eventi trombo-embolici. I FANS non selettivi (come ibuprofene) inibiscono:
  - COX1 nelle piastrine: Annullano la produzione di trombossano A<sub>2</sub>. Si ha quindi il venir meno dell'effetto antiaggregante e l'inibizione dell'effetto vasocostrittivo.
  - COX 1 e COX 2 nell'endotelio: Riducono la produzione di prostaciclina che è un potente vasodilatatore e antiaggregante.

Per questi motivi l'effetto complessivamente risulta essere nullo nel caso di alte dosi o del persistere nel circolo sistemico di dosi efficaci di aspirina. Se invece l'aspirina viene somministrata a basse dosi crea un'inibizione irreversibile della COX2 sia delle piastrine che dell'endotelio, ma, siccome l'endotelio può produrre nuovo enzima mentre le piastrine (senza nucleo) non possono farlo, non appena le concentrazioni di aspirina calano sotto il valore terapeutico per ripristinare la capacità aggregante delle piastrine si dovrà attendere la "sostituzione" delle piastrine stesse (2-3 settimane) mentre per ripristinare la produzione di prostaciclina l'endotelio avrà dei tempi molto più brevi.

I Coxib agiscono solo sulla COX-2 e si usano ancora solo nella terapia cronica antiinfiammatoria in paziente con storia di gastriti o iperacidità gastrica, perchè hanno meno effetti collaterali a livello gastrico (ulcere, gastriti), ma comunque non si usano mai nel paziente con elevato rischio trombo-embolico. Siccome i coxib inattivano solo la COX2, ne consegue che la piastrina continuerà a produrre trombossano A<sub>2</sub>, mentre le cellule endoteliali non producono più prostaciline, determinando uno sbilancio a favore dell'azione proaggregante e vasocostrittrice e quindi un aumento del rischio trombotico. Per questo motivo alcuni Coxib sono stati ritirati dal mercato. Tutti i Coxib sono controindicati nei pazienti con cardiopatia ischemica o pregresso ictus. Per l'etoricoxib la controindicazione è estesa anche per i pazienti con ipertensione non controllata.

- **INDUZIONE DELLA CHIUSURA DEL DOTTO DI BOTALLO NEI NEONATI:** Viene mantenuto pervio dalle PG vasodilatatorie. La loro inibizione facilita la chiusura che comunque avviene.
- **PREVENZIONE DEL CANCRO DEL COLON E SOPPRESSIONE DELLA FORMAZIONE DI POLIPI IN PAZIENTI CON POLIPOSIS FAMILIARE DEL COLON:** Non si sa se i FANS siano in grado di prevenire il cancro del colon nella popolazione generale e solo in chi presenta la poliposi familiare. Non ci sono comunque evidenze che giustificino un loro utilizzo come prevenzione primaria.
- **PREVENZIONE DELLA PRECLAMPSIA E DI PARTO PRETERMINE (specie l'aspirina a basse dosi).**

## 7.6 EFFETTI INDESIDERATI

I FANS non selettivi sono responsabili di circa il 20-25% di tutte le reazioni avverse a farmaci.

- **AUMENTO DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO NEI COXIB:** Siccome i Coxib inattivano solo la COX2, ne consegue che la piastrina continuerà a produrre trombossano A<sub>2</sub>, mentre le cellule endoteliali non producono più prostaciline, determinando uno sbilancio a favore dell'azione proaggregante e vasocostrittrice e un aumento del rischio trombotico.
- **GASTROLESIVITÀ:** I FANS inibiscono la produzione di PG tra cui PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub> che sono gastropro-

tettrivi perchè:

- Inibiscono la secrezione gastrica
- Generano vasodilatazione delle arteriole sottomucose
- Aumentano la secrezione di muconeutro e di carbonato

Sono tollerati in modo diversi ed alcuni FANS sono più gastrolesivi di altri. Il rischio relativo medio è di 4,4. Ibuprofene, diclofenac e naprossene sono meno gastrolesivi, mentre piroxicam (oxicam o feldene) e ketorolac sono i più gastrolesivi. L'aspirina ha un rischio relativo sopra la media dei fans tradizionali. L'80 % dei decessi correlati all'ulcera peptica avvengono in pazienti utilizzatori di FANS non selettivi. È importante ricordare anche la presenza dell'effetto analgesico che rende misconosciuta la lesione.

I coxib sono meno gastrolesivi perchè inibiscono la COX2 che è meno chiamata in causa nelle cellula della mucosa gastrica.

- INIBIZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA: Può essere un evento non desiderato (es. in pazienti trattati con ASA e che devono subire interventi chirurgici). Non viene attuata dai COX2.
- ASSOCIAZIONE DI ASA CON ANTICOAGULANTI ORALI: Aumenta l'incidenza di emorragia.
- INIBIZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO: Le donne nelle ultime fasi della gravidanza non dovrebbero assumere FANS perchè le PG (in particolare la  $PGF_2-\alpha$ ) sono coinvolti nell'induzione del travaglio (contrazione del miometrio).
- EDEMA E IPERTENSIONE: In particolare per l'uso di Coxib, determinati dal calo del VFG renale a causa della vasocostrizione renale determinata dalla mancata produzione di prostaglandine da parte dell'endotelio. Tale meccanismo è alla base anche della nefrotossicità provocata dai FANS e dai Coxib.
- REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ: Asma, epatotossicità, eruzioni cutanee, nefrotossicità (non allergie) non è infatti una reazione ad una molecola, ma a tutti i FANS (molecole strutturalmente anche molto diverse). Si ritiene che in pazienti predisposti (poliposi nasali) il blocco delle COX causi una abbondanza di acido arachidonico che stimola la via delle lipoossigenasi con la produzione di leucotrieni con l'emergere di una sintomatologia simil-allergica. Cio non avviene per gli inibitori selettivi delle COX2 perchè si inibisce solo una via e quindi l'acido arachidonico che prende la via della lipossigenasi non è così aumentato. Quindi chi ha un'allergia ai FANS spesso può essere trattato, con cautela, con i Coxib.

## 7.7 CLASSIFICAZIONE

- INIBITORI NON SELETTIVI:
  - *Salicilati*: Sono i derivati dell'aspirina. Essa è capace di legarsi irreversibilmente alle COX. Attualmente è poco usata come antinfiammatorio perchè gastrolesiva. Effetto avversi particolari specifici di questi farmaci:
    - *Sindrome di Reye*: Caratterizzata da epatopatia rara, grave, anche mortale in certi casi, che si osserva soprattutto nei bambini che assumono aspirina e hanno infezioni virali (varicella, rinovirusa). Per questo motivo si cerca di non utilizzarlo in pediatria (si usa il paracetamolo o tachipirina per l'effetto analgesico e antipiretico). Ha emivita plasmatica di 15 minuti, viene idrolizzata a salicilato e acido acetico. Dose analgesica è inferiore a quella usata abitualmente di 650mg. Può provocare epatotossicità, epatiti, diminuzione della funzionalità renale, emorragie, eruzioni cutanee asma.
    - A dosi elevate i salicilati possono provocare salicilismo (vomito, vertigini, tinnito, acufeni, disturbi gastrici). Si può avere alcalosi respiratoria compensata.
    - A dosi tossiche determinano acidosi respiratoria compensata (soprattutto nei bambini).
  - *Paracetamolo* e derivati: FANS dalla spiccata azione centrale, presumibilmente agisce a liv-

ello delle COX3 del SNC, pertanto ha effetti antipiretici e antalgici (antinevralgici) che riduce il dolore nocicettivo. Sostanzialmente è privo di azione antinfiammatoria. Il paracetamolo è privo di alcuni degli effetti tipici degli altri FANS, infatti non è gastrolesivo, non ha azione sull'aggregabilità piastrinica e non grava sul rene. A dosi tossiche (>7g/die) risulta essere epatotossico. Infatti solitamente è metabolizzato nel fegato, in parte per glucuronazione, in parte per coniugazione con acido solforico e solitamente solo una piccola parte viene metabolizzata dal sistema del citocromo P450 con la formazione di un intermedio reattivo che viene catabolizzato dalla glutatione-transferasi formando acido mercapturico che è inerte e viene eliminato. Quest'ultima via consuma glutatione, il che comporta, per alte dosi di paracetamolo, una carenza di glutatione e il conseguente rallentamento-blocco della catabolizzazione dell'intermedio reattivo con il conseguente accumulo di quest'ultimo che danneggia così il tessuto epatico. In caso di intossicazione da paracetamolo si deve somministrare un donatore di gruppi solforici che si coniuga.

- *Acidi indolo e indene acetici* (indometacina)
- *Acidi eteroarilacetibi* (diclofenac, ketorolac)
- *Acidi arilpropionici* (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)
- *Acidi antranilici* (fenamati)
- *Acidi enolici* (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni)
- *Alcnoni* (nabumetone)
- COXIB:
  - Furanoni diaril-sostituiti: *Rofecoxib*
  - Pirazoli diaril-sostituiti: *Celecoxib* è un sulfamidico e interagisce con la warfarina, non ha effetti renali.
  - Sulfanidili: *Nimesulide*
  - *Etoricoxib*: Usato per patologie reumatiche. Epatotossico.
  - *Meloxicam*: Preferenzialmente selettivo.
  - *Valdecoxib*: Sulfonamide. aumenta il rischio cardiovascolare pertanto è stato ritirato in USA.
- NOVALGINA (NORAPINOMIDE): Derivato del fenilglutazione. Antipiretico molto potente usato per iperpiressie che non rispondono ai normali FANS. In alcuni paesi è stato tolto dal mercato perchè si pensa causasse anemia aplastica.

## Chapter 8

# BIFOSFONATI

Si tratta di analoghi del pirofosfato. Contengono due gruppi fosfato attaccati ad un carbonio centrale (sostituisce l'ossigeno centrale del pirofosfato). Hanno una grande affinità per l'osso, specialmente le porzioni in rimodellamento. Vengono quindi usati in molte condizioni caratterizzate da riassorbimento osseo mediato da osteoclasti, com:

- Osteoporosi
- Osteoporosi indotta da steroidi
- Malattia di Paget
- Osteolisi associata a tumore
- Cancro della mammella e della prostata
- Ipercalcemia.

### 8.1 CLASSIFICAZIONE

In base alla catena laterale si possono dividere in:

- Prima generazione:
  - *Medronato*
  - *Clodronato*
  - *Etidronato*
  - *Tiludronato*.

Contengono minimi gruppi laterali o Cl (tiludronato) e sono i meno potenti.

- Seconda generazione:
  - *Pamidronato*
  - *Alendronato*
  - *Ibandronato*.

Sono aminofosfonati che contengono un atomo di N nella catena laterale. Sono 10-100 volte più potenti di quelli di prima generazione.

- Terza generazione:
  - *Risedronato*
  - *Zoledronato*.

Contengono un atomo di N con un gruppo eterociclico nella catena laterale. Sono 10.000 volte più potenti di quelli di prima generazione.

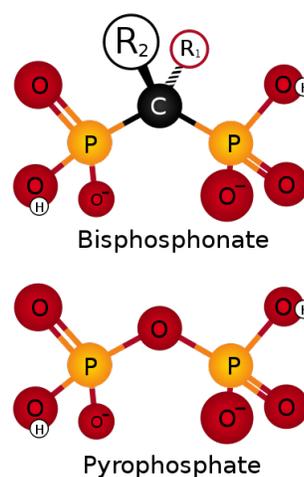


Figure 8.0.1: Formula chimica dei bifosfonati

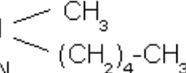
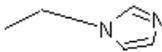
Agent	R <sub>1</sub> side chain	R <sub>2</sub> side chain
Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S-  -Cl
Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Neridronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>
Olpadronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Ibandronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N  (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

Table 8.1: Tabella dei bifosfonati e dei loro gruppi laterali

## 8.2 FARMACOCINETICA

Tutti i bifosfonati orali hanno scarsa biodisponibilità e devono essere assunti con un bicchiere pieno d'acqua e 30 minuti prima di colazione.

Vengono eliminati primariamente dal rene e quindi non sono indicati in pazienti con clearance della creatinina minore di 30ml/min.

## 8.3 FARMACODINAMICA

Grazie ai gruppi fosfato raggiungono l'osso poichè legano il calcio (l'osso è l'organo che contiene la maggior quantità di calcio). Penetrano negli osteoclasti e ne causano la morte in due modi diversi:

- Bifosfonati senza N nei gruppi laterali: Vengono metabolizzati in composti che simulano la componente pirofosfatica dell'ATP, formando una molecola non funzionante che compete con l'ATP per fornire energia alla cellula.
- Bifosfonati con N nei gruppi laterali: Legano e bloccano l'enzima *farnesil difosfato reduttasi* nella via dell'HMG-CoA reduttasi (o via del mevalonato). Viene impedita quindi la formazione di farnesil-pirofosfato e geranyl-pirofosfato, essenziale per la connessione delle proteine alla membrana (impedita la prenilazione).

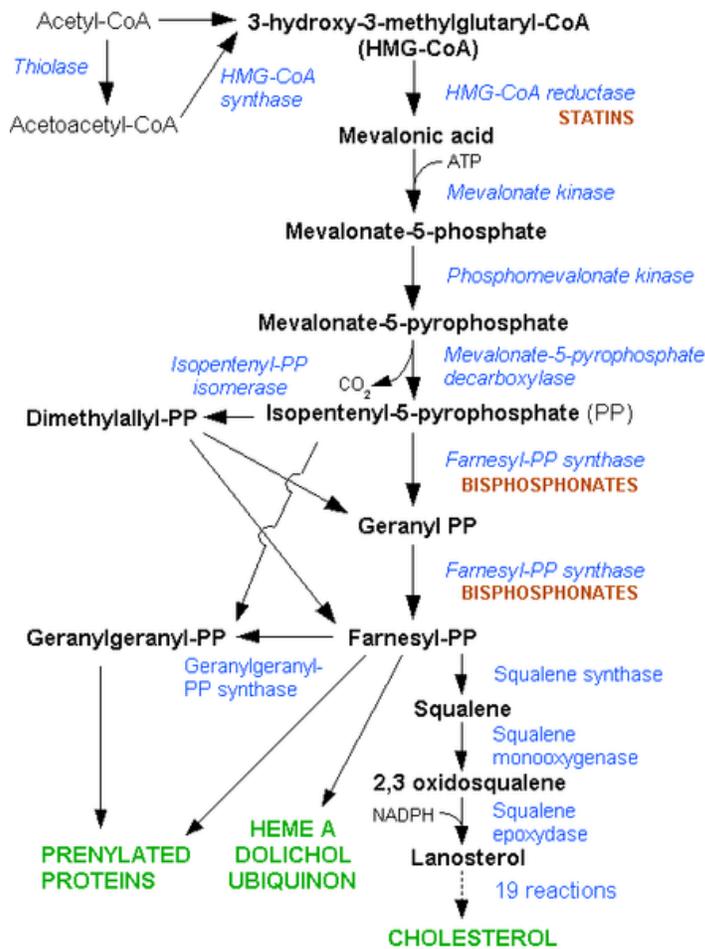


Figure 8.3.1: Azione dei bifosfonati nella via del mevalonato

## 8.4 EFFETTI AVVERSI

- ESOFAGITE: Se persistono i sintomi è opportuno l'utilizzo di un inibitore di pompa.
- FEBBRE E DOLORI
- DETERIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE (Zoledronato)

## 8.5 USI CLINICI

- IPERCALCEMIA: Pamidronato è indicato per il trattamento dell'ipercalcemia associata a cancro. Lo zolidronato è anche indicato. Più efficace e con la stessa sicurezza.
- OSTEOPORSI POSTMENOPAUSALE: Per prevenire e trattare l'osteoporosi sono i farmaci più efficaci. Sopprimono il riassorbimento osseo senza inibire la mineralizzazione.
- CANCRO: Quelli di seconda e terza generazione possono essere usati come anticancro inibendo l'attivazione di proteine correlate, come Ras,

## Chapter 9

# GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi sono una categoria di ormoni steroidei che hanno una funzione fondamentale a livello del metabolismo intermedio e della regolazione del sistema immunitario. Essi si dividono in:

- ENDOGENI: Essenzialmente cortisolo, idrocorticosterone e composto F
- ESOGENI: Derivati dall'acido colico o da sapogenine steroidee.

## 9.1 CORTISOLO

### 9.1.1 FARMACOCINETICA

Il cortisolo (o idrocortisone) è un ormone prodotta dalla corticale del surrene. Questa molecola è prodotta a partire dal colesterolo, che porta anche alla sintesi dell'aldosterone e di testosterone. La corticale del surrene è stimolata direttamente dall'ACTH ipofisario che è a sua volta stimolato dal CRH ipotalamico. È insomma un prodotto finale e sotto il controllo, dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, che inibisce con un meccanismo a feedback negativo sia a livello ipotalamico che ipofisario. Tale meccanismo di feedback è altresì condiviso da tutti i glucocorticoidi sia endogeni che esogeni ed è proporzionale in modo lineare alla potenza degli stessi, pertanto un'assunzione massiva esogena prolungata determinando la soppressione dello stimolo, ciò può causare una atrofia della corticale.

L'ACTH è responsabile anche della sintesi di mineralcorticoidi (aldosterone) e di androgeni (testosterone) sia nell'uomo che nella donna a livello della surrenale.

Lo stress incide nella secrezione di cortisolo. In particolare lo stimolo esercitato dal CRH varia a seconda dello stress, dei livelli di GABA, noradrenalina, 5-idrossitriptamina (serotonina), acetilcolina. Lo stress (interventi, infezioni ecc..) è fondamentale nella regolazione della quantità di cortisolo secreta in un giorno, che arriva a 30 volte i valori normali (300mg). Tale secrezione risulta continua durante la giornata in quanto lo stimolo dato dall'ACTH è costantemente alto e perde la sua circadianicità. In condizioni normali l'ACTH segue un ritmo circadiano con un picco al mattino (ore 8.00) e una media di 10mg secreti al giorno.

Solitamente il cortisolo viaggia nel plasma legato:

- 90% all' $\alpha_2$ -globulina (CBG)

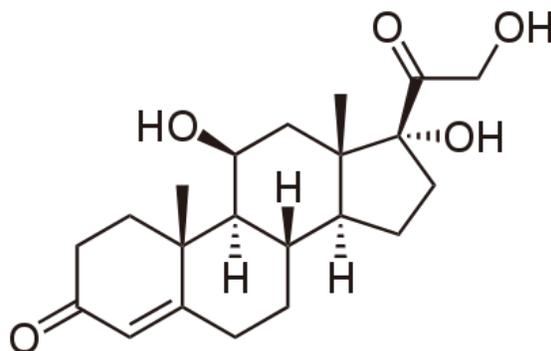


Figure 9.1.1: *cortisolo*

- 5% instaura un legame molto labile con l'albumina, tale percentuale però dal punto di vista farmacocinetico va considerata praticamente libera
- 5-10% permane libero nel plasma.

Tali percentuali si alterano profondamente quando il cortisolo superi i 20-30µg/dl che costituiscono la soglia di saturazione della CBG, sopra a tale soglia variazioni anche piccole di concentrazione totale determinano un aumento importante della concentrazione libera. I glucocorticoidi di sintesi al contrario del cortisolo si legano all'albumina. La CBG diminuisce per ipotiroidismo, carenza proteica, insufficienza epatica, mentre aumenta in corso di gravidanza, ipertiroidismo e somministrazione di estrogeni.

Il cortisolo viene:

- Trasformato per il 20% dal rene in cortisone
- 80% viene metabolizzato dal fegato:
  - 1/3 viene escreto nelle urine come metaboliti diidrossichetonici
  - 2/3 dei metaboliti vengono glucoronati o solfonati e escreti sempre con le urine.

### 9.1.2 FARMACODINAMICA

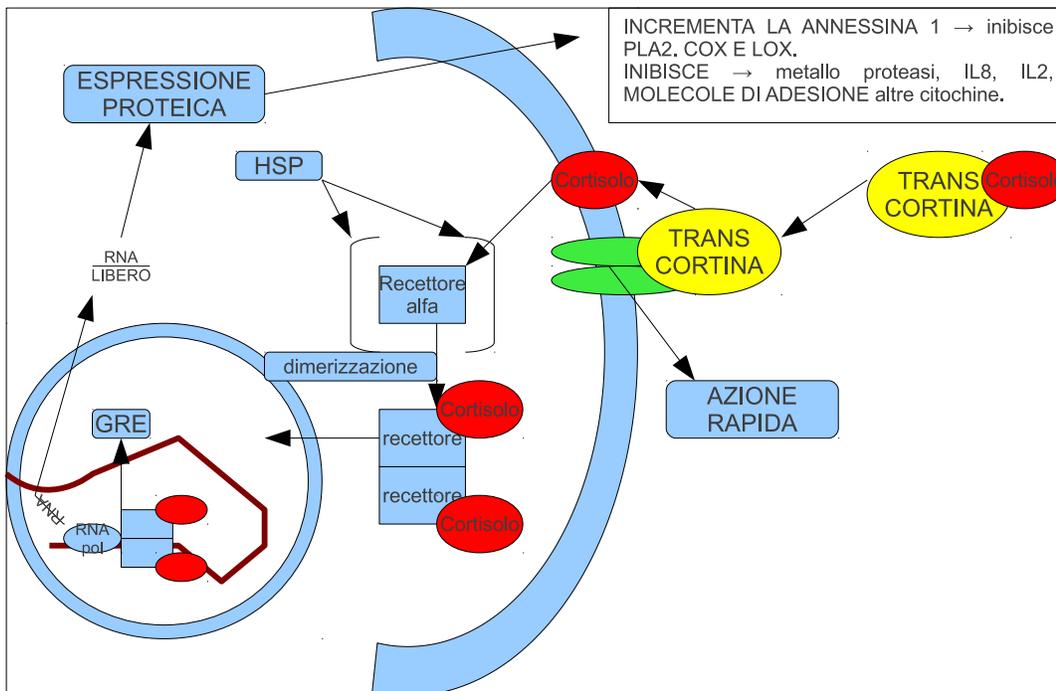
Il cortisolo è molto lipofilo, penetra la membrana cellulare e incontra a livello citoplasmatico il proprio recettore di classe I, hGR $\alpha$ . È downregolato da hGR $\beta$ , tali molecole sono generate dallo splicing alternativo di una stessa sequenza di pre-mRNA. Il recettore hGR $\alpha$  si presenta complessato a due HSP90 e una HSP70 (chaperonine). Il corticosterone legando il proprio recettore, determina la sua liberazione da tali chaperonine e il trasporto attivo del complesso ligando-recettore nel nucleo. Qui il complesso attivato dimerizza e lega direttamente tramite il dominio "Zinc Finger" del recettore alcune sequenze di DNA denominate GRE (Glucocorticoid Receptor Elements) regolandone l'attivazione o inattivazione.

L'interazione tra recettore e GRE viene regolata e coinvolge altre proteine denominate coregolatori, tali proteine determinano con la loro azione l'acetilazione o la deacetilazione degli istoni delle sequenze vicine a i GRE, regolando così l'espressione di ulteriori geni indirettamente. Tale complesso meccanismo determina l'azione regolativa dei glucocorticoidi sul 10-20% dei geni delle cellule bersaglio. Tale meccanismo è molto specifico per il cortisone, ma il cortisolo presenta un'affinità pressoché identica con il recettore dell'aldosterone. Tale peculiarità dell'inattivazione a cortisone viene "sfruttata" a livello renale evitando così l'effetto mineralcorticotropo del cortisolo.

L'azione sulle sequenze GRE causa:

- ATTIVAZIONE DELLA TRASCRIZIONE GENICA: Vengono prodotte proteine responsabili degli effetti metabolici e collaterali dei glucocorticoidi:
  - Metabolismo del glucosio
  - Metabolismo degli amminoacidi
  - Metabolismo dei lipidi
  - Anessina I (lipocortina): Ha azione antiinfiammatoria poichè va ad agire sull'enzima fosfolipasi A2, inibendo la liberazione dell'acido arachidonico. Inibisce quindi la produzione di PG e leucotrieni. Azione antinfiammatoria molto potente e marcata.
- INIBIZIONE DELLA TRASCRIZIONE GENICA: Vengono inibiti enzimi importanti per i fenomeni infiammatori.
  - COX2
  - iNOS

Inoltre inibiscono la produzione di citochine importanti per l'infiammazione.

Figure 9.1.2: *meccanismo cellulare di azione del cortisolo.*

### 9.1.3 EFFETTI

- **FISIOLOGICI:** Ha effetti diffusi, ma essenzialmente sono determinati dalla risposta generata dall'insulina e dal glucagone, tali effetti sono dose dipendenti. In assenza di cortisolo la muscolatura liscia vascolare e bronchiale diminuisce la sua risposta e diminuisce l'effetto lipolitico determinato dall'ACTH, dall'ormone della crescita e dalle catecolamine.
- **METABOLICI:** Sono effetti dose dipendente, riducono intake di glucosio da parte della cellula, stimolano la gluconeogenesi e la sintesi di glicogeno a digiuno aumentano pertanto la glicemia e di conseguenza la produzione di insulina. Inoltre stimolano la lipolisi effetto che viene parzialmente compensato a livello del grasso viscerale dall'azione dell'insulina che determina lipogenesi. Si ha pertanto un'elevata concentrazione di acidi grassi liberi, di glucosio, di insulina e un aumento di deposizione del grasso viscerale. Tale condizione può slatentizzare un diabete insulinoresistente.
- **CATABOLICI:** Stimola la sintesi proteica epatica, ma favorisce il catabolismo a livello linfatico, osseo (osteoporosi), muscolare, cutaneo dove determina sottigliezza e indebolimento. Particolarmente importanti sono gli effetti sulla crescita che se legati a terapia cronica ad alti dosaggi possono essere compensati solo in parte dall'GH anch'esso ad alti dosaggi.
- **ANTIINFIAMMATORI:**
  - Dopo una singola somministrazione si ha un aumento transitorio di neutrofilii con deplezione linfocitaria di eosinofili, monociti e basofili. Tale neutrofilia scompare in 24 ore ed è dovuta a un'aumentata mobilitazione midollare e una ridotta migrazione dai vasi sanguigni riducendo la flogosi locale. Tale situazione è dovuta alla forte azione inibente la capacità di migrazione leucocitaria dei glucocorticoidi.
  - Inibiscono la risposta dei macrofagi tissutali e delle APC riducendo la produzione di  $TNF\alpha$ , IL1, metalloproteinasi, attivatore del plasminogeno, IL12 e interferon $\gamma$ .
  - Riduce la sintesi di prostaglandine, leucotrieni e PAF inibendo la fosfolipasi A2 e la COX2

- Inibiscono la degranolazione mastocitaria determinando la vasocostrizione e la riduzione di permeabilità dei capillari riducendo l'attività di chinine e endotossine batteriche.
- Inibisce gli effetti del complemento.
- Ad alte dosi inducono l'apoptosi dei linfociti determinandone un calo notevole. Tale azione è tanto efficace che nei primi dieci giorni di terapia per la leucemia linfoblastica acuta è il farmaco d'elezione e risulta fortemente prognostica la risposta del paziente dopo questo periodo.
- ALTRI:
  - *SNC*: Inizialmente insonnia e euforia, poi l'insufficienza corticosurrenalica determina un rallentamento del ritmo  $\alpha$  associato a depressione. Aumento della pressione intracranica.
  - *Ormonale*: Terapie croniche sopprimono ACTH, GH, TSH, LH
  - *Ulcera peptica*: Dovuta al calo delle difese del sistema immunitario contro l'*helicobacter pylori*
  - *Redistribuzione di adipe* a livello viscerale, nucale, sopraclaveare e facciale (facies lunaris)
  - *Antagonizza la vitamina D nell'assorbimento del calcio*
  - *Aumenta il livello delle piastrine e degli eritrociti*
  - *Sviluppo del polmone fetale* e inducono la produzione di surfactante.
  - *Aumentano la ritenzione di sodio*, causando edemi, favoriscono l'eliminazione di potassio, di calcio e di ioni idrogeno.

## 9.2 GLUCOCORTICOIDI ESOGENI

### 9.2.1 CLASSI DI GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi si possono dividere in:

- CORTISOLO O IDROCORTISONE
- CORTISONE: Deriva dal metabolismo epatico del cortisolo. Si differenzia per l'assenza del gruppo idrossilico sostituito con un ossigeno con doppio legame
- PREDNISONE e suoi analoghi (prednisolone, metilprednisolone): Sono caratterizzati dalla presenza di un ulteriore doppio legame nell'anello A
- DEXAMETASONE E BETAMETASONE: Caratterizzati dalla presenza di un atomo di fluoro. Sono per questo detti anche glucocorticoidi fluorurati o alogenati.

All'interno della stessa classe i composti presentano caratteristiche molto simili, la potenza del farmaco va aumentando dalla prima classe alla terza.

I glucocorticoidi più assomigliano al cortisolo più presentano affinità con il recettore dell'aldosterone, tanto che il cortisolo agisce allo stesso modo dell'aldosterone stesso sul recettore per il mineralcorticoide, mentre i fluorurati non presentano attività a livello renale.

La presenza del doppio legame o della metilazione determina un aumento dell'emivita importante.

Alcune preparazioni sono somministrate in realtà come profarmaci, ad esempio il prednisone viene rapidamente attivato a prednisolone (questo giustifica l'esatta equivalenza tra i due eccezioni fatta per l'emivita).

Essendo farmaci che agiscono sulla trascrizione di geni hanno una durata d'azione molto maggiore dell'emivita relativamente breve.

Tutti presentano un assorbimento rapido e pressochè totale se somministrati per os, anche l'applicazione topica determina un parziale assorbimento cutaneo, vi è una notevole diversità tra i vari preparati per l'inalazione infatti alcuni vengono metabolizzati direttamente a livello polmonare determinando un effetto praticamente solo locale, mentre altri risultano meno sensibili a tale azione.

FARMACO	POTENZA	RITENZIONE SODICA	EMIVITA IN MINUTI	DURATA D'AZIONE
Cortisolo	1	1	90	8-12
Cortisone	0,8	0,8	80-118	8-12
Prednisone	4	0,8	60	18-36
Prednisolone	4	0,8	115	18-36
Metilprednisolone	5	0,5	180	18-36
Betametasone	25	0	200	36-54
Desametasone	25	0	300	36-54

Table 9.1: Tipi di glucocorticoidi

### 9.2.2 EFFETTI

- Metabolismo glucidico:
  - Inibiscono l'utilizzo di glucosio da parte dei tessuti periferici
  - Promuovono la gluconeogenesi epatica mobilizzando aminoacidi (aumentano il catabolismo proteico) e glicerolo (attivando la lipolisi) dai tessuti periferici e inducendo la sintesi ex-novo di enzimi della gluconeogenesi (fosfoenolpiruvato carbossinchinasi, glucosio-6-fosfatasi, ...) Causano quindi iperglicemia che può slentizzare un diabete.
- Metabolismo lipidico:
  - Aumento i depositi di grassi che sono più sensibili alle azioni lipogene e antilipidiche dell'insulina (volto e dorso)
  - Facilitano l'azione degli agenti lipolitici (ormone della crescita, amine simpaticomimetiche) che stimolano la lipolisi dei trigliceridi nel tessuto adiposo delle estremità (arti).
- Bilancio idroelettrolitico:
  - Aumentano il riassorbimento di Na<sup>+</sup> nel tubulo distale e nei dotti collettori: espansione del volume dei liquidi.
  - Aumento l'escrezione di K e H
  - Aumentano l'escrezione di calcio
- Effetto sui leucociti circolanti: Riduce tutte di numero tranne i neutrofili che aumentano. Potentissima azione apoptotica nei linfociti trasformato (linfoblasti) e quindi una parte della terapia della leucemia linfoblastica acuta (nel bambino) prevede l'utilizzo di questi farmaci.
- Azioni antiinfiammatorie e immunosoppressive:
  - Azioni sulle cellule infiammatorie:
    - Ridotta attività di neutrofili e macrofagi dovuta alla ridotta trascrizione dei geni dei fattori di adesione e delle citochine
    - Ridotta attività dei linfociti T helper per la ridotta trascrizione dei geni per IL-2
    - Ridotta funzione dei fibroblasti
    - Ridotta funzione degli osteoblasti e funzione aumentata degli osteoclasti
  - Azioni sui mediatori dell'infiammazione e della risposta immune
    - Ridotta produzione di prostaglandine (per l'inibizione della COX)
    - Ridotta produzione di citochine, fattori di adesione cellulare, fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi
    - Riduzione delle componenti del complemento
    - Ridotta generazione di nitrossido
    - Ridotto rilascio di istamina dai macrofagi
    - Ridotta produzione di IgG

### 9.2.3 EFFETTI INDESIDERATI

Si osservano nelle terapia croniche. Un dosaggio singolo o comunque nei brevi periodi non ci sono rischi. Se utilizzati per più di 7-10 giorni incominciano ad esserci effetti collaterali molto pesanti.

- SNC: Pseudotumor cerebri, disturbi psichiatrici. Sono euforizzanti e possono causare sindromi maniacali.
- Oculari: Glaucoma, cataratta sub capsulare posteriore.
- Cardiovascolari/renali: Ipertensione, ritenzione di Na<sup>+</sup> e idrica, edema, alcalosi ipocaliemica, fibrillazione atriale
- Gastrointestinali: Ulcera, emorragie (in associazione con i FANS). Inibiscono la produzione di PG gastroprotettive.
- Muscolo-scheletrici: Necrosi ossea asettica (si può vedere nel bambino), osteoporosi (aumentata perdita a livello renale, diminuito riassorbimento intestinale, effetto catabolico diretto sull'osso), miopatie (soprattutto cingolo scapolare e pelvico)
- Immunologici: Infezioni, essendo potenti immunosoppressori. Possono slantentizzare infezioni controllate, come la TBC.
- Metabolici: Iperglicemia, iperlipidemia, obesità.
- Alterata guarigione delle ferite, atrofia sottocutanea
- Endocrini: Rallentamento dell'accrescimento (preoccupazioni in età pediatrica), amenorrea secondaria, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (atrofia della corticale del surrene). Se si sospende il farmaco il surrene non è in grado di produrre l'ormone e quindi si deve sospendere in maniera graduale.

Acutamente si può avere insonnia, disturbi comportamentali e ulcere peptiche acute. Raramente ci possono essere pancreatiti acute.

### LIMITARE GLI EFFETTI INDESIDERATI

- PREPARAZIONI TOPICHE, che limitano i livelli sistemici di cortisone ma ricordiamo che essendo il cortisone lipofilo comunque passa efficacemente la cute, meglio ancora le mucose. Esistono preparazioni cutanee, puff (per ASMA), clismi (per patologie infiammatorie intestinali croniche), infiltrazioni articolari.
- TERAPIA BREVE: soprattutto per evitare l'atrofia del IIS,
- UNA SOMMINISTRAZIONE AL GIORNO AL MATTINO LA PIU' BASSA POSSIBILE CON FARMACI PREDNISONICI che avendo un'emivita minore delle 24h consentono all'IIS di svolgere in autonomia la sua funzione nelle ore notturne senza inibizione e dunque mantiene in esercizio la ghiandola surrenale poichè le fa produrre il picco mattutino.
- GIORNI ALTERNI SCALARE LA DOSE: bisogna ricordarsi che nelle terapie croniche in cui non sia stato possibile effettuare le somministrazioni atte a preservare la surrenale si deve scalare il glucocorticoide con grande lentezza per dare la possibilità alla ghiandola di "riprendersi", inoltre in tale periodo e subito dopo la ghiandola è capace di produrre solo livelli basali di cortisolo è pertanto incapace di rispondere a stress (in modo simile all'Addison), pertanto se prevediamo interventi lievi bisogna somministrare 25mg/die, interventi maggiori 100mg/die.
- POCHE DOSI PIU' CONSISTENTI in caso di affezioni infiammatorie o allergiche sono preferibili perchè sortiscono meglio il risultato e non sopprimono la secrezione di ACTH
- INFUSIONE ENDOVENA O MOLTE DOSI PER OS nel caso in cui si voglia ottenere la soppressione dell'ACTH.

Si riesce a produrre la dose normale ma non riesce a fare i picchi nelle situazioni di stress. Nei pazienti che escono da una terapia corticosteroidea protratta per via sistemica con dosi medio-alte per circa 6-9 mesi dopo la sospensione, in caso di stress prevedibile, si devono somministrare corticosteroidi in più.

- 25mg/die di idrocortisone per interventi chirurgici minori
- 10-150mg/die (in infusione e.v. continua) per interventi chirurgici maggiori

#### 9.2.4 USI CLINICI

##### TERAPEUTICI

- Terapia sostitutiva (Addison)
- Patologie reumatiche
- Patologie renale (sindrome nefrosica a lesioni minime)
- Patologie allergiche
- Patologie polmonari (asma, esacerbazioni di broncopatia cronica ostruttiva, sindrome da distress respiratorio nei neonati pretermine)
- Patologie GI (morbo di Crohn e retto colite ulcerosa)
- Patologie epatiche (epatiti autoimmuni)
- Patologie cutanee
- Tumori (LLA e linfomi)
- Trapianti d'organo
- Infezioni (meningite da H. influenza, shock settico?)
- Traumi della colonna vertebrale
- Edema cerebrale
- Altri (sarcoidosi, trombocitopenia)

##### DIAGNOSTICI

Si possono usare per il “test di soppressione con desametasone” con 1mg per os alle 23 e prelievo di plasma al mattino. Se in tale prelievo il cortisolo è superiore a 5pg/dl allora presumibilmente il paziente è affetto da morbo di Cushing

#### 9.2.5 FOLLOW UP DI PAZIENTI IN TERAPIA CORTISONICA

- Prima di iniziare una terapia cortisonica bisogna rilevare la glicemia a digiuno e postprandiale perchè la terapia determina un aumentato rischio di sviluppare diabete.
- Effettuare il test della tubercolina che se positivo faccio profilassi ogni 1-3mesi contro il bacillo tubercolare.
- Visita oculistica, calciuria, peso, altezza, pressione arteriosa ogni 6-12 mesi mineralometria ossea.
- Controllare la sodiemia e la presenza di edemi, l'ipocaliemia, ulcere peptiche, osteoporosi e infezioni occulte.

# Chapter 10

## IMMUNOSOPPRESSORI

la immunofarmacologia è fondamentale per il trattamento di numerose patologie, tra queste ricordiamo sicuramente:

- le patologie a carattere AUTOIMMUNE, molto numerose e sempre più comuni nella popolazione occidentale.
- Le patologie da ipersensibilità, anch'esse sempre più comuni.
- Immunodeficienze innate e acquisite.

Schematizzare le patologie autoimmuni è fondamentalmente impossibile, si tratta di quadri patologici estremamente differenti tra loro e dipendenti da malfunzionamenti relativi a diversi elementi del sistema immunitario. Una schematizzazione delle reazioni di ipersensibilità è stata proposta da Coombs e Gell e viene ad oggi molto utilizzata, si può riassumere nella seguente tabella:

le immunodeficienze a carattere innato possono essere schematizzate in questo modo invece:

per quanto riguarda le immunodeficienze acquisite, il problema principale è rappresentato, ovviamente, dall'HIV.

### 10.1 PRINCIPI ATTIVI AD ATTIVITÀ IMMUNOSOPPRESSIVA NON STEROIDEI:

oltre ai glucocorticoidi, immunosoppressori di natura steroidea, gli immunosoppressori clinicamente utili sono sicuramente:

- inibitori della calcineurina.
- Inibitori dei segnali di proliferazione.
- Mofetil micofenolato.
- Talidomide.
- Agenti citotossici.
- Azotioprina.
- Ciclofosfamide.
- Leflunomide.
- Idrossiclorochina.

#### 10.1.1 INIBITORI DELLA CALCINEURINA:

la calcineurina è una fosfatasi che, attivata da stimoli esterni, ha la capacità di indurre la trascrizione di alcuni fattori nei linfociti T essenziali per la attivazione della risposta immunitaria. Gli inibitori della calcineurina sono:

- **CICLOSPORINA:** la ciclosporina, utilizzata come antibiotico e poi nota per le sue capacità immunosoppressive, si associa a livello intracellulare alla CITOFILINA e il complesso delle due proteine inibisce la attività della CALCINEURINA, essenziale per la produzione di alcune citochine attivatorie. Questo farmaco è utilizzato per:
  - terapia immunosoppressiva del trapianto d'organo.
  - Trattamento del graft-versus-host.
  - Per alcune patologie autoimmuni come uveiti, artrite reumatoide, psoriasi e asma.

La ciclosporina induce quindi nelle cellule T:

- una inibizione della attività di trascrizione di IL2, IL3,  $INF\gamma$  e altre citochine.
- Non blocca l'effetto di citochine, e soprattutto interleuchine, su cellule T già attivate.

**FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA:**

le caratteristiche di questo principio attivo sono caratterizzate da:

- assorbimento incompleto e lento per via orale.
- Metabolizzazione mediata dal citocromo P4503A4: per meccanismi competitivi complessi si presta ad interazioni con altri farmaci e il suo smaltimento è variabile da paziente a paziente, di conseguenza richiede un controllo attento delle concentrazioni plasmatiche.

**TOSSICITÀ:**

questo principio attivo è altamente tossico, nello specifico si sono registrati:

- nefrotossicità.
- Ipertensione.
- Peglicemia.
- Disfunzione epatica.
- Ipercaliemia.
- Alterazioni psichiche e convulsioni.
- Irsutismo.

La tossicità sul midollo osseo risulta però molto bassa. È possibile un effetto cancerogeno di questo principio attivo a causa della sua capacità di indurre la produzione di  $TGF\beta$  che favorisce la invasione metastatica delle neoplasie.

- **TACROLIMUS** che agisce in modo simile alla ciclosporina: questo antibiotico della classe dei macrolidi si lega alla immunophilin binding protein FK inducendo una inibizione della attività della calcineurina in modo analogo a quanto avviene per la ciclosporina.

L'effetto del tacrolimus è 100-1000 volte più potente rispetto a quello registrato per la ciclosporina, questo farmaco viene utilizzato quindi per:

- la terapia anti rigetto in pazienti nei quali la terapia immunosoppressiva normale non si dimostra sufficiente.
- Terapia standard per il graft-versus-host.

**FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA:**

- il tacrolimus può essere somministrato per via:
  - endovenosa.
  - Orale.
  - Topica utile per la dermatite atopica e la psoriasi.
- L'emivita della forma iniettata per vena è di circa 9-12 ore.
- Viene metabolizzata da enzimi epatici della classe dei citocromi e si presta quindi a interazioni farmacologiche.

**TOSSICITÀ:**

la tossicità è fondamentalmente identica a quella della ciclosporina, questo principio attivo induce:

- nefrotossicità.
- Neurotossicità.

- Iperglicemia.
- Ipertensione.
- Ipercaliemia.
- Disturbi gastrointestinali.

### 10.1.2 INIBITORI DEI SEGNALI DI PROLIFERAZIONE:

questi farmaci formano un complesso attivo con la immunofillina FK-506 BP 12 circolante formando un complesso attivo che blocca la attività del recettore mTOR: il recettore in questione è fondamentale per la attivazione di diversi processi cellulari di crescita e differenziazione tra cui soprattutto quelli relativi ai linfociti di tipo T. Questi farmaci bloccano anche la risposta di tipo B e la produzione di immunoglobuline. I principi attivi in questione sono:

- SIROLIMUS o RAPAMICINA.
- EVEROLIMUS.

Questi principi attivi sono rapidamente assorbiti e rapidamente eliminati in modo simile a ciclosporina e tacrolimus. Questi farmaci sono utilizzati per il trattamento:

- del rigetto di trapianti di tessuti solidi .
- Del graft-versus-host.
- In forma topica per il trattamento di patologie dermatologiche e per il trattamento delle uveiti.

La tossicità di questi elementi risulta in:

- mielosoppressione importante, soprattutto trombocitopenia.
- Epatotossicità.
- Diarrea.
- Ipertrigliceridemia.
- Polmonite.
- Mal di testa.

Sono poco nefrotossici.

### 10.1.3 MOFETIL MICOFENOLATO:

derivato semisintetico dell'acido micofenolico, inibisce la attività B e T probabilmente inibendo la sintesi de novo delle purine: il composto attivo è l'acido micofenolico, viene somministrato in forma di mofetil micofenolato per incrementarne la biodisponibilità. Questo principio attivo può essere somministrato per via ORALE o per via ENDOVENOSA e viene utilizzato per:

- il trattamento immunosoppressivo per il trapianto di organi solidi.
- Per il trattamento del graft-versus-host sia nella forma acuta che nella forma cronica.
- Nefriti, artrite reumatoide, patologie infiammatorie dell'intestino, patologie cutanee a carattere infiammatorio.

La tossicità di questo principio attivo si manifesta con disturbi gastrointestinali, ipertensione e mielosoppressione reversibile.

### 10.1.4 TALIDOMIDE:

ritirata dal mercato per i suoi effetti teratogeni, era utilizzata per il trattamento delle nausee durante la gravidanza, la talidomide può oggi essere utilizzata per trattare numerose e diverse patologie. Nel complesso:

- inibisce la angiogenesi.
- Ha effetti antinfiammatori e immunomodulatori:
  - inibisce la produzione di TNF $\alpha$ .
  - Riduce la fagocitosi da parte dei neutrofili.

- Incrementa la produzione di IL10.
- Inibisce la attività di diversi elementi di adesione riducendo lo stravasamento leucocitario.
- Incrementa la attività dei linfociti T.

gli usi di questo principio attivo sono molteplici:

- il trattamento del mieloma multiplo è stata la prima applicazione clinica eseguita, il farmaco è ancora oggi tra i più utilizzati.
- Sindrome mielodisplastica.
- Leucemia mieloide acuta.
- Graft versus host.
- Diverse neoplasie solide.
- Manifestazioni del lupus eritematoso.
- Lebbra.

Gli effetti tossici sono:

- teratogenesi.
- Nefropatie importanti.
- Costipazione.
- Rash.
- Affaticamento.
- Ipotiroidismo.
- Rischio di trombosi venosa profonda, spesso è richiesta una terapia anticoagulante parallela.

#### **10.1.4.1 IMiDs o IMMUNOMODULATORY DERIVATES OF THALIDOMIDE:**

si tratta di una classe di farmaci derivati dalla talidomide ma ad effetto specifico sulla attività immunitaria del paziente, si tratta di:

- LENALIDOMIDE.
- CC-4047 o ACTIMID utilizzato per la sindrome mielodisplastica, il mieloma e il cancro della prostata.

#### **10.1.5 SeICiDs o SELECTIVE CYTOKINE INHIBITORY DRUGS:**

inibitori selettivi della fosfodiesterasi 4 questi farmaci hanno una potente attività inibente la produzione di TNF $\alpha$  ma hanno un effetto minimo in termini di stimolazione della attività linfocitaria. Si tratta di principi attivi in fase di sperimentazione.

#### **10.1.6 AGENTI CITOTOSSICI:**

agenti immunosoppressivi utilizzatissimi, gli agenti citotossici si sono dimostrati utili in numerose patologie.

#### **10.1.7 AZOTIOPRINA:**

profarmaco della mercaptopurina, convertito ad essa, agisce come un antimetabolita. Nonostante l'azione sia la medesima, la azotioprina è molto più utilizzata della mercaptopurina.

##### **10.1.7.1 FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA:**

- viene ben assorbita a livello intestinale.
- Viene metabolizzata rapidamente a mercaptopurina.
- Viene degradata dalla xantina ossidasi ad acido 6-tiourico ed eliminata con le urine.

Una certa quantità, generalmente trascurabile, viene eliminata direttamente con le urine: questo rappresenta un problema dal punto di vista clinico in quanto la sua tossicità aumenta anche di 2 volte nei pazienti anurici. Una importante e prevedibile interazione diretta si registra con l'allopurinolo, essenziale nel trattamento della iperuricemia: in caso di somministrazione contemporanea, è essenziale ridurre adeguatamente la dose. L'effetto di azotioprina e mercaptopurina è quello di sostituire precursori delle purine e di bloccare la sintesi delle stesse, di conseguenza:

- distruggono le cellule attivate alla proliferazione che necessitano di purine adatte per replicarsi adeguatamente.
- Hanno un effetto minore sulla produzione di RNA da parte di cellule già replicate.
- Hanno un effetto di riduzione della risposta immunitaria immunoglobulinergica.

#### 10.1.7.2 UTILIZZO CLINICO:

L'uso clinico di questi composti è vario:

- trapianto di rene che beneficia molto di questo tipo di farmaci.
- Trapianto di altri organi solidi dove viene utilizzata assieme ad altri elementi.
- Glomerulonefriti e manifestazioni lupiche a livello renale.
- Artrite reumatoide.
- Morbo di Chron.
- Sclerosi multipla.
- Anemie emolitiche autoimmuni.

L'effetto tossico principale di questo tipo di agente è sicuramente legato alla TOSSICITÀ MIDOLLARE che si manifesta con leucopenia, anemia e trombocitopenia; si possono avere inoltre:

- rash cutanei.
- Febbre.
- Nausea e vomito.
- Diarrea.
- Disfunzioni epatiche soprattutto ad alte dosi.

#### 10.1.8 CICLOFOSFAMIDE:

sicuramente uno dei farmaci immunosoppressivi più potenti in assoluto, distrugge le cellule linfoidi in proliferazione e provoca la alchilazione di alcune cellule a riposo. Gli utilizzi clinici sono numerosi:

- patologie autoimmuni.
- Patologia da anticorpi anti fattore XIII.
- Anemia emolitica autoimmune.
- Aplasia della serie rossa indotta da anticorpi.
- Granulomatosi di Wagner.

Trattamenti ad alte dosi inducono spesso pancitopenie associate in particolare a cistiti emorragiche difficili da controllare, spesso viene quindi somministrata in associazione ad una terapia midollare di supporto con cellule staminali. Altri effetti tossici comprendono:

- nausea e vomito.
- Tossicità cardiaca.
- Disionie.

#### 10.1.9 LEFLUNOMIDE:

profarmaco che convertito nella sua forma attiva ha una azione inibente la produzione delle PIRIMIDINE, viene somministrato oralmente per il trattamento soprattutto della artrite reumatoide. La tossicità associata comprende:

- danno epatico.
- Insufficienza renale.
- Teratogenicità.
- Rari effetti cardiovascolari come angina e tachicardia.

### 10.1.10 IDROSSICLOROCHINA:

agente antimalarico con attività immunosoppressiva, si pensa che:

- sopprima la elaborazione intracellulare degli antigeni.
- Riduca la esposizione di antigeni in associazione all'MHC di classe II.

INCREMENTANDO IL PH LISOSOMIALE e rendendo quindi le procedure di elaborazione antigenica impossibili. Si utilizza per:

- artrite reumatoide.
- Lupus eritematoso sistemico.
- Graft-versus-host.

### 10.1.11 ALTRI AGENTI CITOTOSSICI:

altri agenti citotossici noti ed utilizzati sono:

- METATREXATO utilizzatissimo nella artrite reumatoide e nel graft-versus-host.
- VINCRISTINE efficace nella porpora trombotica trombocitopenica idiopatica.
- CYTARABINE.
- DACTINOMICINA utilizzata per il trattamento del trapianto di rene.
- PANTOSTATIN inibitore della adenosina deaminasi, è utilizzato per neoplasie del sistema linfatico, il trattamento del graft-versus-host e nel trattamento preoperatorio di alcuni trapianti.

## 10.2 ANTICORPI AD ATTIVITÀ IMMUNSOPPRESSIVA:

gli anticorpi monoclonali, noti e utilizzati da moltissimo tempo in clinica, possono essere estremamente utili in questo ambito. Ricordiamo che gli anticorpi monoclonali possono essere classificati in tre grandi categorie:

- ANTICORPI MONOCLONALI DI ORIGINE ANIMALE i primi prodotti grazie alla creazione di linfociti ibridi umani e murini, sono stati molto utilizzati ma inducono chiaramente una risposta immunitaria diretta contro gli elementi esogeni dell'anticorpo, in particolare la produzione di HAMA (human anti-mouse antibody) è l'evento più comune.
- ANTICORPI CHIMERICI cioè anticorpi animali trattati con tecnologie di biologia molecolare per ottenere la sostituzione del frammento Fc della immunoglobulina con una porzione umana e quindi non antigenica.
- ANTICORPI UMANIZZATI prodotti più di recente, sono completamente umanizzati eccetto per la parte supervariabile, essenziale per la funzione dell'anticorpo monoclonale.

Convenzionalmente gli anticorpi monoclonali utilizzati come farmaci portano due suffissi:

- -umab o -zumab per gli anticorpi UMANIZZATI.
- -imab o -ximab per gli anticorpi CHIMERICI.

### 10.2.1 ANTICORPI ANTILINFOCITI E ANTITIMOCITICI:

ottenuti per immunizzazione di grandi animali, questi anticorpi sono detti:

- ALG anti-lymphocyte globulin.
- ATG anti-thymocyte globulin.

Sono utilizzati soprattutto nei programmi di trapianto, sono fondamentali nel controllo della attività delle cellule T. Questi anticorpi possono essere diretti contro:

- CD3.
- CD4.
- CD25.
- CD40.
- IL2.
- $TNF\alpha$ .

Possono quindi agire in modo ESTREMAMENTE SELETTIVO. Gli effetti tossici sono fondamentalemente:

- ipersensibilità di terzo tipo a livello locale: la iniezione di proteine esogene può provocare questi quadri di ipersensibilità nel paziente immunizzato.
- Reazioni anafilattiche e malattia da siero si possono verificare e richiedono il blocco della terapia.
- Linfomi istiocitici si possono verificare a livello del sito di iniezione anche a causa della immunosoppressione indotta da questi agenti.

#### 10.2.1.1 DIVERSI TIPI DI ANTICORPI MONOCLONALI ANTILINFOCITICI E ANTITIMOCITICI:

- MURONOMAB-CD3, anticorpo anti CD3 utilizzato nel trattamento di:
  - patologie autoimmuni.
  - Reazioni a trapianti, soprattutto la crisi di rigetto nel trapianto di rene può essere trattata acutamente con questo anticorpo.
- IMMUNE GLOBULINE INTRAVENOUS O IGIV: si tratta di immunoglobuline raccolte da sacche di donazione in modo assolutamente casuale e utilizzate quindi per il loro effetto normalizzate, non hanno nessun target specifico. L'utilizzo delle IGIV è indicato per:
  - ipoglobulinemia e immunodeficienze di varia natura.
  - HIV nello stadio conclamato soprattutto.
  - Trapianto di midollo.
  - Lupus eritematoso sistemico.
  - Porpora trombocitopenica idiopatica.

Si pensa che l'effetto positivo indotto in alcune patologie che necessitano di immunosoppressione piuttosto che di immunosostituzione o stimolazione sia dovuto a:

- riduzione del numero delle cellule T helper e incremento del numero delle cellule T soppressori.
- Decremento per meccanismi a feedback della produzione di immunoglobuline.
- Blocco dei recettori Fc.
- Incremento del catabolismo anticorpale.
- Interazioni anti-idiotipiche con anticorpi ad attività autoimmune.
- Rh<sub>0</sub> (D) IMMUNOGLOBULINE MICRO-DOSE: si tratta di anticorpi anti Rh utilizzati nella prevenzione della malattia emolitica del neonato. Queste soluzioni ad alta concentrazione (15%) di anticorpi monoclonali anti Rh VENGONO SOMMINISTRATI ALLA MADRE Rh NEGATIVA SUBITO DOPO IL PARTO (24-72 ore dopo) DI UN BAMBINO Rh POSITIVO, questi anticorpi infatti:
  - favoriscono la clearance diretta degli antigeni Rh penetrati nel circolo materno.
  - Inducono meccanismi a feedback negativo per le cellule B che producono questi anticorpi che vengono silenziate.

Il trattamento viene oggi utilizzato anche per pazienti che hanno abortito o hanno avuto gravidanze ectopiche anche se il gruppo sanguigno del feto non è noto. Si somministra una dose 2ml intramuscolare.

- IMMUNOGLOBULINE IPERIMMUNI: sono preparati di anticorpi provenienti da animali o donatori immunizzati contro uno specifico patogeno con immunoglobuline ad altissimo titolo, sono utilizzati soprattutto per virus e tossine. Antigeni tipicamente sensibili sono:
  - virus respiratorio sinciziale.
  - Citomegalovirus.
  - Varicella zoster.
  - Herpesvirus 3.
  - HBV.
  - Rabbia.
  - Tetano.
  - Digossina, digitalico che se sovradosato diviene letale.
  - Antiveneni di serpenti principalmente.

### **10.2.2 ALTRI ANTICORPI MONOCLONALI DI USO CLINICO:**

l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro uno specifico antigene è sempre più diffuso nella pratica clinica, ricordiamo alcuni di questi anticorpi particolarmente utilizzati:

**ANTICORPI MONOCLONALI ANTITUMORALI**

ALEMTUZUMAB	IgG1 umanizzata che si lega a CD52 svolgendo attività citotocica anticorpo dipendente su numerose cellule del sistema immunitario. utilizzato per trattare la leucemia a cellule B cronica.
BEVACIZUMAB	IgG1 umanizzata si lega al recettore del VEGF, utilizzato per il trattamento del cancro metastatico del colon retto.
RANIBIZUMAB	Si lega al VEGF receptor, utilizzato però per la degenerazione maculare neurovascolare.
PEGAPTANIB	Oligonuceotide pergilato che si lega al VEGF direttamente, ha lo stesso uso del ranibizumab.
CETUXIMAB	Anticorpo chimerico diretto contro l'EGF receptor.
GEMTUZUMAB	Specifico per il recettore CD33, sialoproteina di adesione di numerose cellule leucemiche, associato ad agenti citotossici questi vengono selettivamente prelevati dalle cellule tumorali (ozogamicin).
PANITUMUMAB	Si lega all'EGF receptor, ma è completamente umanizzato.
RITUXUMAB	IgG1 chimerica si lega al CD20 tipicamente espresso da numerose cellule tumorali di tipo B.
TRASTUZUMAB	Anticorpo umanizzato utilizzato per il trattamento delle neoplasie metastatiche della mammella che esprimono HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor).

**ANTICORPI MONOCLONALI VEICOLO DI RADIOISOTOPI VERSO TUMORI**

ARCITUMOMAB	Frammento di anticorpi anti CEA (antigene carcinoembrionario) marcato con tecnezio 99 e utilizzato per la identificazione di metastasi di carcinoma del colon retto.
CAPROMAB PENDETIDE	Anticorpo monoclonale murino diretto contro il PSA, marcato con un isotopo dell'Indio è utilizzato per la immunoscintigrafia dei pazienti che hanno subito la rimozione chirurgia della prostata a causa di neoplasie maligne.
I BRITUMOMAB TIUXETAN	Anticorpo anti CD20 utilizzato per veicolare isotopi radioattivi tossici a cellule B tumorali, associato generalmente a indio o ittrio.
NEFETUMOMAB	Utilizzato per SCLC (small cell lung carcinoma) consente di identificare le masse cellulari di questa neoplasia veicolando nelle stesse tecnezio 99.
SATUMOMAB	Anticorpo monoclonale di tipo IgG1 che si associa a TAG72 espresso da adenocarcinomi di ovaio e colon-retto a fine diagnostico.
TOSITUMOMAB	Altro anticorpo anti CD20, veicola iodio 131 nella cellula.

**ANTICORPI MONOCLONALI ANTINFIAMMATORI O IMMUNOSOPPRESSORI**

ANTI TNF ALFA	
adalimumab	Blocca la interazione tra TNF $\alpha$ e il suo recettore.
etenercept	Proteina dimerica composta di due regioni costanti di immunoglobuline di classe G, lega sia il recettore del TNF $\alpha$ che il recettore del TNF $\beta$ .
infliximab	Anticorpo chimerico utilizzato per il trattamento del morbo di Chron, colite ulcerosa, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica.
ABATACEPT	Anticorpo monoclonale a struttura fissa associato ad un frammento di CTLA4: occupando il sito recettoriale di CTLA4 (CD80/86) sulla APC ne impedisce la interazione con la cellula T.

ALEFACEPT	Anticorpo monoclonale a struttura fissa associato ad un frammento di LFA-3:occupando il sito recettoriale di LFA-3 sulla cellula T ne impedisce la associazione con la APC.
BASILIXIMAB	Anticorpo chimerico che si lega a CD25 antagonizza la azione della IL2 impedendole di associarsi al linfocita T.
DACLIZUMAB	Si lega alla subunità alfa del recettore per la IL2.
EFALIZUMAB	Si lega alla subunità alfa di LFA-1 impedendone la associazione con ICAM-1 e quindi bloccando la diapedesi leucocitaria.
OMALIZUMAB	Anti IgE utilizzato nel trattamento dell'asma allergico.
<b>MISCELLANEA</b>	
ABCIXIMAB	Si lega a GP IIb/IIIa e inibisce la attivazione piastrinica.
ECULIZUMAB	Si lega al fattore C5 del complemento.
PALIVIZUMAB	Si lega alle proteine di fusione del virus respiratorio sinciziale proteggendo le cellule sensibili dalla infezione. Riduce il rischio di infezione del 50% nei pazienti esposti.

# Chapter 11

## FARMACI BIOLOGICI

Si tratta di proteine, anticorpi e oligonucleotidi usati in terapia. Possono essere:

- Di prima generazione: Sono fondamentalmente copie di proteine o anticorpi endogeni, prodotte con la tecnologia del DNA ricombinante.
- Di seconda generazione: Sono proteine ingegnerizzate per migliorarne le caratteristiche.

Numerose malattie umane possono essere ricondotte all'assenza o al malfunzionamento di una proteina sintetizzata dall'organismo. La maggior parte di queste malattie può essere curata somministrando al paziente la versione corretta della proteina, ma è necessario che la proteina sia disponibile in quantità relativamente grandi.

### 11.1 FARMACI PRODOTTI CON LA TECNICA DEL DNA RICOMBINANTE

- Ormoni e fattori di crescita
  - Insulina
  - Ormone della crescita umano
  - Vasopressina
  - Calcitonina
  - Ossitocina
  - Gonadotropin releasing hormone
  - Epidermal growth factor
  - Fibroblast growth factor
  - $\beta$ -endorgine
- Immunomodulatori:
  - Interferon
  - Interleuchine
  - TNF
  - Etanercept (si lega al TNF e si usa nell'artrite reumatoide)
- Proteine del sangue:
  - Attivatore del plasminogeno tissutale (per la dissoluzione di coaguli e trombi)
  - Fattori della coagulazione VII, VIII e IX (terapia sostitutiva dell'emofilia)
- Fattori di crescita emopoietici:
  - Eritropoietina (terapia dell'anemia associata all'uremia)
  - Granulocyte-Colony Stimulating Factor
  - Granulocyte Macrophage Stimulating Factor
- Enzimi:
  - $\alpha_1$ -antitripsina (terapia dell'enfisema)

- Superossido dismutasi (nell'infarto e nello shock)
- Urochinasi (dissoluzione di trombi)
- Proteasi (terapia di edemi e stati infiammatori)
- Dornasi
- Imiglucerasi
- Asparaginasasi
- Antibiotici:
  - Eritromicina

## 11.2 PROTEINE RICOMBINANTI

### 11.2.1 VANTAGGI

I vantaggi delle proteine ricombinanti sono:

- Riduzione della reazione immune nei confronti di una proteina non umana (come l'insulina porcina)
- Nuovi farmaci proteici selettivi e specifici possono essere ottenuti in breve tempo e, spesso, ad un costo inferiore
- Alcune molecole attive sono presenti in quantità così basse da rendere non vantaggiosa la loro estrazione (attivatore del plasminogeno tissutale)
- Aumento della sicurezza poichè sono prive di contaminanti virali patogeni (fattori emopoietici, ormone della crescita, vaccino anti-epatite B inattivato)
- Ridotta la variabilità biologica.

### 11.2.2 PRODUZIONE

I passaggi per la produzione di proteine ricombinanti sono i seguenti:

- Isolamento di mRNA dal tessuto eucariotico che esprime la proteina d'interesse
- Retrotrascrizione in cDNA
- Isolamento, amplificazione (tramite PCR) e conversione del cDNA in un doppio filamento di DNA
- Inserimento del cDNA a doppia elica in un vettore di espressione per cellule procariotiche
- Trasformazione di E. Coli competenti con il cettore e quindi selezione e crescita del clone trasformato
- Induzione della sintesi proteica ed estrazione delle proteine totali
- Purificazione della proteina clonata, tramite il legame con anticorpi specifici fissati.

### 11.2.3 INSULINA RICOMBINANTE

Si tratta di una molecole adatta ad essere prodotta con le tecniche del DNA ricombinante poichè:

- Non è modificata dopo la traduzione dall'aggiunta di zuccheri
- Relativamente piccola (catena A di 21 amminoacidi, catena B di 30).

Viene creata come preproinsulina che viene poi trasformata in Proinsulina (catena A, C e B) ed infine di insulina (catena A e B, con clivaggio del peptide centrale).

Nel settembre 1982 fu prodotta l'insulina umana. In particolare si può produrre:

- Producendo la proinsulina inserendo nei batteri il gene in toto e quindi la proinsulina viene convertita in insulina mediante clivaggio chimico
- Producendo in due colture batteriche diverse la catena A e la catena B che poi vengono legate chimicamente mediante ponti disolfuro.

Le insuline per uso umano sono:

- Insulina umana
- Insulina bovina
- Insulina suina
- Insulina Lispro
- Insulina Asp
- Insulina glargina.

### 11.3 ANTICORPI MONOCLONALI

Possono essere:

- ANTICORPI MONOCLONALI MURINI: mediante la tecnologia dell'ibridoma
- ANTICORPI CHIMERICI (70% di DNA umano) E UMANIZZATI (95% di DNA umano)
- ANTICORPI COMPLETAMENTE UMANI: utilizzando animali transgenici con i loci delle immunoglobuline umane.

I principali anticorpi monoclonali sono:

- *Trastuzumab* (Herceptin<sup>®</sup>): Nel carcinoma mammario metastatizzato con iperespressione di HER2
- *Rituximab* (Mabthera<sup>®</sup>): Nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule B chemioresistenti (anti-CD20)
- *Alemtuzumab* (MabCampath<sup>®</sup>): Anti IgG1 kappa. Si usa nel trattamento del LLC che non risponde ad altri farmaci
- *Infliximab* (Remicade<sup>®</sup>): Si lega al TNF- $\alpha$ . Si usa nella terapia dell'artrite reumatoide e del morbo di Chron fistolizzante
- *Adalimumab* (Hurira<sup>®</sup>): Si lega al TNF- $\alpha$ . Si usa nella terapia dell'artrite reumatoide.
- *Omalizumab*: Si usa nella rinite allergica e nell'asma. Si lega alle IgE libere in circolo.
- *Pexelizumab*: Si usa nel trattamento di pazienti con bypass aortocoronarico poichè è diretto contro il fattore C5 del complemento.
- *Palivizumab*: Neutralizza un sito specifico superficiale del virus respiratorio sinciziale
- *Muromonab CD3* (Orthoclone OKT3<sup>®</sup>): Si lega alla glicoproteina CD3, adiacente al complesso di riconoscimento dell'antigene, per prevenire il rigetto acuto
- *Basiliximab* (Simulect<sup>®</sup>) e *Daclizumab* (Zenapax<sup>®</sup>): Si legano alla catena  $\alpha$  del recettore per IL-2 espresso sulla superficie dei linfociti attivati

### 11.4 FARMACOCINETICA DEI FARMACI PROTEICI E PEPTIDICI

Sono farmaci con scarsa biodisponibilità orale perchè:

- Vengono degradati nel tratto gastrointestinale ad opera delle pepsine dello stomaco, tripsina, chymotripsina, elastasi, carbossipeptidasi A e B, proteasi citoplasmatiche e di membrana degli enterociti
- Scarsa permeabilità.

Le vie di somministrazione sono quindi:

- Endovenosa
- Intramuscolare
- Sottocutanea: Le proteine vengono assorbite attraverso i capillari se piccole o attraverso i vasi linfatici se più grandi (>16kDa).

Il volume di distribuzione apparente è di solito relativamente piccolo. Per i farmaci somministrati per via endovenosa è di solito uguale o appena maggiore del volume totale del plasma.

Vengono metabolizzati all'interno degli epatociti. Entrano grazie a meccanismi di trasporto attivo o endocitosi mediata da recettore. Il rene è l'organo più importante nell'eliminazione delle molecole

proteiche di piccole dimensioni (<40-50kDa). In qualche caso possono essere riassorbiti dal tubulo prossimale per endocitosi e quindi essere degradati all'interno della cellula. Nell'urina si rilevano quindi piccole quantità di proteina intatta.

A volte i farmaci biotec possono non essere completamente omogenei. Variazioni della glicosilazione proteica possono modificare clearance. Inoltre molecole prodotte da ditte diverse possono non avere caratteristiche farmacocinetiche o farmacodinamiche identiche).

#### ERITROPOIETINA

La proteina è glicosilata (da 0 a 4 siti di glicosilazione in base ai residui di acido sialico) ed ha un peso molecolare di 30400 Da. L'emivita dipende dal numero di residui di acido sialico presenti sulla molecola (siti di glicosilazione).

Nella darbepoetina la sequenza aminoacidica è stata modificata in 5 punti in modo da permettere l'aggiunta di due catene oligosaccaridiche, con un aumento dei residui di acido sialico da 14 a 22, senza causare alterazioni della struttura terziaria della proteina o della sua affinità per il recettore, allungando l'emivita della molecola che può essere quindi somministrata una sola volta alla settimana.

Per alcune molecole proteiche (>200kDa) è importante la fagocitosi mediata da recettore da parte di cellule specializzate, seguita dal catabolismo intracellulare. M-CSF e G-CSF vengono captati dal midollo osseo tramite un processo recettore-mediato e soggetto a saturazione.

**Part III**

**FARMACOLOGIA CLINICA**

## Chapter 12

# FARMACOTERAPIA DELLA IPERSECREZIONE ACIDA:

Quando si parla della terapia della ipersecrezione gastrica si parla fundamentalmente di due grandi argomenti:

- Il trattamento dell'ulcera peptica e della iperacidità gastrica, trattamento che può essere svolto su due versanti distinti:
  - Riduzione della eccessiva produzione di acido.
  - Incremento delle difese della mucosa gastrica.
- Il trattamento del reflusso gastroesofageo o GERD, che può a sua volta basarsi su:
  - Riduzione della acidità gastrica, come avviene nella maggior parte dei casi.
  - Incremento della funzione dello sfintere esofageo inferiore.

### **FISIOLOGIA DELLA SECREZIONE GASTRICA:**

La secrezione di acido cloridrico a livello gastrico normalmente:

- Avviene grazie a complessi meccanismi di simporto, antiporto e pompe ad ATP presenti a livello della cellula gastrica, il meccanismo attraverso il quale avviene questo processo è rappresentato nella figura 12.0.1.
- È strettamente regolato dalla attività di:
  - Stimolazioni neurovegetative, soprattutto la secrezione vagale.
  - Stimolazioni e inibizioni di natura neuromorale indotte dalla attività di cellule che si collocano localmente a livello della parete dello stomaco.

Nello specifico ricordiamo che:

- LA ATTIVITÀ VAGALE induce la secrezione di GASTRINA, SOMATOSTATINA E HCl STESSO.
- LA ATTIVITÀ SOMATOSTATINERGICA inibisce la attività di CELLULE PARIETALI, CELLULE SECERNENTI ISTAMINA, CELLULE SECERNENTI GASTRINA.
- LA ATTIVITÀ GASTRINERGICA risulta stimolatoria rispetto alla attività di CELLULE PARIETALI, CELLULE SECERNENTI ISTAMINA, CELLULE SECERNENTI SOMATOSTATINA.
- LA ATTIVITÀ ISTAMINERGICA risulta stimolatoria rispetto alla secrezione di ACIDO CLORIDRICO.

Complessivamente quindi due grandi elementi stimolatori come il NERVO VAGO e la GASTRINA agiscono parallelamente ad uno stimolo inibitorio molto forte quale quello della SOMATOSTATINA. Uno schema generale del funzionamento di tali meccanismi è riportato nella figura 12.0.1.

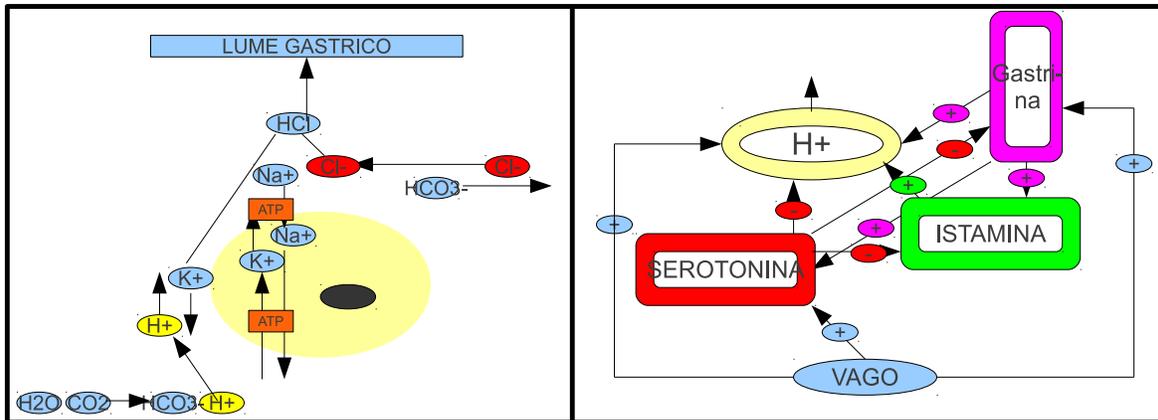


Figure 12.0.1: Schema complessivo dei meccanismi di secrezione dell'acido cloridrico, a sinistra, e della regolazione della attività della cellula parietale, a destra.

### MECCANISMI PROTETTIVI DELLA MUCOSA GASTRICA:

Visti gli estremi valori relativi al pH normalmente presenti nella cavità gastrica, è indispensabile la presenza e la attività di alcuni meccanismi protettivi, tra questi ricordiamo:

- L'attività dello sfintere esofageo inferiore che impedisce alla attività gastrica dello stomaco di danneggiare la mucosa esofagea.
- Un flusso ematico particolarmente abbondante a livello della mucosa gastrica, essenziale per eliminare i metaboliti potenzialmente pericolosi e garantire nutrimento e attività alle cellule presenti in loco, si tratta di un meccanismo tanto importante che in assenza del quale si sviluppa rapidamente una gastrite.
- La produzione di uno strato protettivo di muco che avvolge superficialmente l'intera mucosa gastrica garantendo una riduzione del flusso di ioni alla stessa e bloccando il danneggiamento degli elementi proteici da parte della pepsina. La secrezione di muco, come noto, è indotta dalla attività di prostaglandine, in particolare le prostaglandine E<sub>2</sub> ed I<sub>2</sub>, e di conseguenza risulta inficiata in presenza di:
  - Etanolo.
  - FANS.
  - Cortisonici.
- La produzione di bicarbonati da parte delle cellule epiteliali superficiali che, tamponando l'acido presente in sede, riduce il danno mucosale.

## 12.1 FARMACI CHE INIBISCONO LA SECREZIONE GASTRICA:

Il controllo della secrezione gastrica rappresenta un punto fondamentale nel trattamento di numerose patologie correlate alla parte alta del tratto gastroenterico, i farmaci che agiscono su questo particolare aspetto della attività dello stomaco sono:

- INIBITORI DI POMPA PROTONICA
- ANTAGONISTI DEL RECETTORE ISTAMINERGICO H<sub>2</sub>.

### 12.1.1 INIBITORI DI POMPA PROTONICA:

Gli inibitori di pompa protonica sono sicuramente i farmaci più potenti ed utilizzati nella riduzione della acidità gastrica, si tratta di bloccanti in grado di INIBIRE LA ATTIVITÀ DELLA POMPA H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi. Tutti questi farmaci, a dosi normali, sono in grado di ridurre la secrezione acida in una percentuale variabile tra 80 e 95%. Sono cinque le forme farmacologiche attualmente disponibili:

1. OMEOPRAZOLO: Commercializzato come prilosec<sup>®</sup>, rapinex<sup>®</sup> e zegerid<sup>®</sup>.
2. ESOMEPRAZOLO: Isomero S dell'omeprazolo, commercializzato come nexium<sup>®</sup>.
3. LANSOPRAZOLO (prevacid<sup>®</sup>).
4. RABEPRAZOLO (aciphex<sup>®</sup>).
5. PANTOPRAZOLO (protonix<sup>®</sup>).

Si tratta di variazioni relative a sostituzioni a carico del gruppo piridinico o benzimidazolico, ma sono molto simili dal punto di vista sia farmacocinetico che farmacodinamico. L'unica eccezione è rappresentata dall'esomeprazolo che rispetto agli altri inibitori di pompa protonica presenta una emivita maggiore.

### 12.1.1.1 ASPETTI FARMACOCINETICI E FARMACODINAMICI:

Questi farmaci:

- FARMACOCINETICAMENTE presentano le seguenti caratteristiche:
  - Il farmaco viene assorbito nel circolo sistemico a livello enterico, evento molto rapido.
  - La forma di profarmaco viene captata dalle cellule parietali per diffusione, e si accumula a livello dei canalicoli secretori.
  - Il farmaco assume una forma tetraciclica a causa della acidità presente in loco. La assunzione della forma tetraciclica induce inoltre polarità nella molecola attivata che non diffonde in senso retroattivo.
  - La eliminazione avviene a livello epatico, in particolare a livello dei citocromi:
    - CYP2C19.
    - CYP3A4.

La attività di questi citocromi lascia spazio ovviamente alla presenza di fenomeni di competizione e di differenze farmacogenetiche relative allo smaltimento di tali farmaci. In caso di patologie epatiche importanti, sarà necessario aggiustare la dose tenendo conto dell'incremento della attività secondario al mancato smaltimento.

In termini pratici:

- L'ideale È SOMMINISTRARE IL FARMACO CIRCA 30 MINUTI PRIMA DEL PASTO.
- Sono necessari 2-5 giorni a regime di una dose al giorno per ottenere una inibizione del 70% della secrezione gastrica (steady state).
- FARMACODINAMICAMENTE questi farmaci SONO INIBITORI IRREVERSIBILI DELLE POMPE PROTONICHE PRESENTI A LIVELLO GASTRICO, la loro attività quindi:
  - Perdura fintanto che non vengono sintetizzate nuove molecole da parte della cellula.
  - Risulta presente clinicamente:
    - fino a 24-48 ore.
    - Per un tempo molto più lungo rispetto a quanto non risulti la loro emivita ematica, che risulta di circa 30 minuti - 2 ore.
  - Risulta efficace A PRESCINDERE DALLA PRESENZA DI ALTRI FATTORI DI STIMOLO.

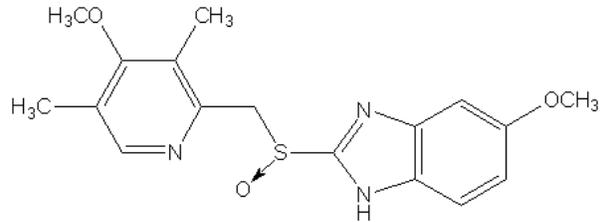


Figure 12.1.1: omoprazolo

Per quanto riguarda le vie di somministrazione, queste devono essere ADATTE A SUPERARE LA ACIDITÀ GASTRICA, nello specifico si possono somministrare per via orale ben 4 diverse formulazioni:

1. capsule gelatinose gastroresistenti il cui contenuto viene rilasciato a livello enterico. Vengono distribuiti in questa formulazione:
  - a) omeprazolo.
  - b) Exomeprazolo.
  - c) Lansoprazolo.
2. Granuli gastroresistenti per sospensione orale, come il lansoprazolo.
3. Pillole gastroresistenti.
4. Farmaco in polvere combinato con bicarbonato di sodio.

Pantoprazolo e Lansoprazolo possono essere somministrati per via parenterale, in ambito ospedaliero, un singolo bolo di 80mg risulta efficace in un'ora e inibisce dell'80-90% la secrezione di acido; dosi maggiormente elevate possono essere utilizzate per trattare la sindrome di Zollinger Ellison.

### 12.1.1.2 EFFETTI AVVERSI ED INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

in linea generale si tratta di farmaci dotati di EFFETTI COLLATERALI MINIMI, ricordiamo:

- I PIÙ COMUNI EFFETTI COLLATERALI sono:
  - nausea.
  - Dolore addominale.
  - Costipazione.
  - Meteorismo.
  - Diarrea.
- RARI EFFETTI COLLATERALI SONO:
  - miopatia subacuta.
  - Artralgie.
  - Eemicrania.
  - Rash cutanei.
- UNA IPERGASTRINEMIA è attesa in caso di somministrazione di questi farmaci, questa risulta inoltre maggiormente rispetto a quanto non sia quella registrata per inibitori del recettore istaminergico H<sub>2</sub>.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali ricordiamo che gli inibitori di pompa protonica possono interagire con:

1. warfarina.
2. Diazepam.
3. Ciclosporina.

Oltre alle interazioni dirette con altri farmaci, alcuni di questi farmaci possono alterare la attività di diversi citocromi, ricordiamo che l'omeprazolo:

- inibisce la attività del CYP2C19.
- Incrementa la attività del CYP1A2.

Inoltre la riduzione della attività gastrica e della acidità nel lume dello stomaco possono avere un effetto significativo sul metabolismo di alcuni farmaci e nutrienti.

### 12.1.1.3 USI TERAPEUTICI:

gli usi terapeutici di questi farmaci sono:

- PROMOZIONE DELLA GUARIGIONE DI ULCERE GASTRICHE E DUODENALI.
- TRATTAMENTO DEL GERD, soprattutto un caso di gastrite erosiva complicata o non responsiva alla terapia anti H<sub>2</sub>.
- TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI ZOLLINGER ELLISON.

- TRATTAMENTO DELLE ULCERE CORRELATE A FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI.
- TRATTAMENTO DELLE ULCERE ASSOCIATE AD INFEZIONE DA HELICOBACTER.

### 12.1.2 ANTAGONISTI DEL RECETTORE ISTAMINERGICO H2:

gli antagonisti del recettore istaminergico H<sub>2</sub> sono stati i primi farmaci effettivamente disponibili per il trattamento dell'ulcera peptica e di tutte le patologie correlate ad una ipersecrezione gastrica, dal punto di vista clinico la loro importanza è stata fondamentale e la loro sicurezza è tale che vengono venduti come prodotti da banco, senza necessità di prescrizione medica.

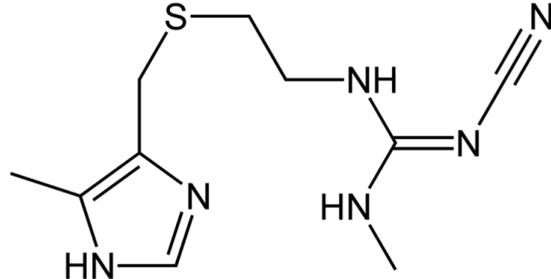


Figure 12.1.2: cimetidina

#### 12.1.2.1 ASPETTI FARMACOCINETICI E FARMACODINAMICI:

questi farmaci agiscono legandosi al e inibendo il recettore istaminergico H<sub>2</sub> presente sul versante basale delle cellule parietali dello stomaco, recettori che, se stimolati, incrementano la secrezione acida direttamente. Il processo di inibizione è in questo caso **COMPETITIVO**. In linea generale i farmaci disponibili sono quattro:

- CIMETIDINA, (tagamet®).
- RANITIDINA, (zantac®).
- FAMOTIDINA, (pepcid®).
- NIZATIDINA, (acid®).

Nonostante siano meno potenti rispetto agli inibitori di pompa protonica, questi farmaci sono in grado di inibire la secrezione gastrica di circa il 70% per un tempo di circa 24 ore. La particolare efficacia di questi farmaci è legata alla loro **CAPACITÀ DI BLOCCARE LA ATTIVITÀ DI SECREZIONE BASALE**, abbassando quindi anche la secrezione acida durante la **NOTTE**, essenziale per il trattamento dell'ulcera peptica soprattutto duodenale.

Per quanto riguarda le forme di somministrazione, questi farmaci possono essere assunti:

- per via orale, tramite preparazioni sia disponibili senza prescrizione medica, sia disponibili solo sotto prescrizione medica.
- Per via intramuscolare.
- Per via endovenosa.

#### ASPETTI FARMACOCINETICI:

- questi farmaci vengono rapidamente assorbiti per dopo somministrazione per via orale, il picco di concentrazione ematica si registra circa 1-3 ore dopo la somministrazione.
- Livelli terapeutici possono essere raggiunti più velocemente per via endovenosa: si va da 4 ore (cimetidina) a 12 ore (famotidina).
- Solamente una piccola parte di questi farmaci circolano associati a proteine.
- La loro eliminazione dipende prevalentemente dalla **ATTIVITÀ RENALE**, di conseguenza:
  - la malattia epatica non è un'indicazione alla riduzione della dose.
  - Una alterazione della clearance della creatinina può essere rilevante in termini di smaltimento di questi farmaci e va presa in considerazione: né la dialisi ematica né la dialisi peritoneale sono in grado di aumentare l'eliminazione del farmaco.

**12.1.2.2 REAZIONI AVVERSE E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:**

anzitutto è importante ricordare il fatto che questi farmaci SONO MOLTO BEN TOLLERATI, si registrano effetti avversi in meno del 3% dei casi, quando si verificano questi sono:

1. diarrea.
2. Eemicrania.
3. Confusione.
4. Affaticamento.
5. Dolore muscolare.
6. Costipazione.

Rari effetti collaterali sono associati a:

- somministrazione endovenosa, soprattutto nel soggetto anziano, può provocare effetti avversi a livello del sistema nervoso centrale:
  - confusione.
  - Delirio.
  - Allucinazioni.
  - Cefalea.
- Somministrazione cronica che può alterare il metabolismo degli androgeni bloccandone il legame con il recettore e il metabolismo dell'estradiolo bloccandone la idrossilazione. Dal punto di vista clinico questi effetti possono manifestarsi con:
  - galattorrea e ginecomastia.
  - Ridotta conta degli spermatozoi.
  - Impotenza nel maschio.

Dal punto di vista clinico le principali indicazioni per l'uso di questi farmaci sono sicuramente:

- promozione della guarigione di ulcere gastriche e duodenali.
- Trattamento del reflusso gastroesofageo non complicato.
- Prevenzione dell'ulcera acuta da stress.

**12.1.3 TOLLERANZA ED EFFETTO REBOUND ASSOCIATI A FARMACI SOPPRESSORI DELLA ACIDITÀ GASTRICA:**

tolleranza ed effetto rebound sono fenomeni molto comuni soprattutto nell'ambito della somministrazione di antagonisti del recettore istaminergico H<sub>2</sub>, nello specifico:

- LA TOLLERANZA è un fenomeno che si osserva tipicamente in caso di somministrazione di antagonisti per il recettore H<sub>2</sub> istaminergico, si tratta di un evento che:
  - normalmente si verifica dopo 3 giorni di somministrazione.
  - Può essere presente anche in caso di aumento della dose.

L'effetto tolleranza è dovuto all'aumento della gastrinemia secondario alla riduzione della acidità gastrica, aumento che induce una maggiore secrezione di istamina che compete con l'inibitore somministrato annullandone o riducendone l'effetto. Questo fenomeno non si osserva ovviamente per gli inibitori di pompa protonica che agiscono in modo diretto sulla pompa protonica della cellula parietale in modo irreversibile.

- L'EFFETTO REBOUND è invece un fenomeno che si osserva per entrambe le categorie farmacologiche sopra descritte, questo perchè la riduzione della acidità gastrica, a prescindere da quale sia il meccanismo che la provochi, induce un aumento della gastrinemia che, dismesso il farmaco, agisce aumentando la secrezione acida. Questo giustifica la somministrazione, in pazienti a rischio, di antiacidi al momento della sospensione del farmaco.

## 12.2 FARMACI CHE AGISCONO INCREMENTANDO LA PROTEZIONE DELLA MUCOSA:

come accennato on page 110 la mucosa gastrica presenta due principali meccanismi di protezione, uno strato superficiale di muco, la cui produzione dipende dalla attività prostaglandinica, e la produzione di bicarbonato ad azione tamponante. I farmaci che possono agire aumentando i meccanismi di protezione della mucosa sono quindi:

1. analoghi prostaglandinici.
2. Polisaccaridi solforati.
3. Antiacidi.
4. Agenti citoprotettivi.

### 12.2.1 ANALOGHI PROSTAGLANDINICI:

il ruolo delle prostaglandine nel controllo della attività gastica è duplice, in particolare le prostaglandine PGE<sub>1</sub> e PGI<sub>2</sub> sono in grado di:

- ridurre la secrezione acida DIRETTAMENTE agendo tramite recettori posti sulle cellule parietali.
- Aumentare la produzione di muco protettivo.

L'unico analogo prostaglandinico utile nel controllo della iperacidità gastrica è il MISOPROSTOL, si tratta di un analogo della prostaglandina PGE<sub>1</sub> (15-deossi, 16-idrossi, 16-metil PGE<sub>1</sub>) commercializzato come cytotec®.

La attività di questo farmaco è DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA DOSE SOMMINISTRATA, una dose normale somministrata, tra 100 e 200µg:

1. inibisce del 95% la secrezione basale di acido.
2. Inibisce dell'85% la secrezione post prandiale di acido.

I dosaggi normalmente utilizzati sono di 200µg 4 volte al giorno, la principale indicazione resta la PATOLOGIA GASTRICA FANS ASSOCIATA.

#### 12.2.1.1 ASPETTI FARMACOCINETICI:

- il misoprostol è assorbito rapidamente dopo una somministrazione orale.
- Viene rapidamente de esterificato alla sua forma di acido, la forma attiva: questa conversione avviene in diverse sedi ma in parte anche a livello delle cellule parietali stesse.
- L'effetto:
  - si registra in circa 30 minuti.
  - Raggiunge un picco in 60-90 minuti.
  - Dura circa 3 ore.
- La presenza di cibo e antiacidi riduce l'assorbimento.
- L'emivita è di circa 20-40 minuti.

#### 12.2.1.2 EFFETTI AVVERSI:

gli effetti avversi sono in questo caso correlati alla interazione di questi analoghi prostaglandinici con altri recettori presenti nell'organismo umano, nello specifico ricordiamo che circa il 30% dei pazienti

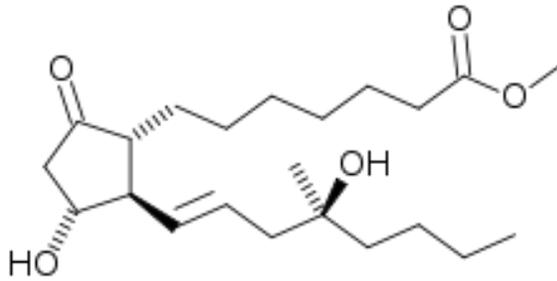


Figure 12.2.1: *misoprostol*

può presentare una DIARREA CON O SENZA CRAMPI ADDOMINALI. Altro effetto collaterale da prendere in considerazione è sicuramente il potenziale incremento della attività infiammatoria associata a patologie infiammatorie croniche intestinali.

### 12.2.2 SUCRALFATI:

si tratta di agenti farmacologici in grado di fornire una protezione FISICA alla mucosa gastrica, si tratta di saccarosio di octosolfato e idrossido di polialluminio, questo elemento è in grado a pH4 o inferiore di:

- formare importanti fenomeni di cross link.
- Produrre un polimero vischioso e adesivo.
- Aderire alla mucosa gastrica garantendo alla stessa una protezione fisica.

Il materiale in questione permane adeso alla parete per sei ore o anche più. Dal punto di vista pratico:

1. questo farmaco va somministrato a stomaco vuoto, un'ora prima del pasto.
2. L'uso di antiacidi 30 minuti dopo la sua somministrazione andrebbe evitato.
3. Le dosi normalmente somministrate sono di 1g 4 volte al giorno.

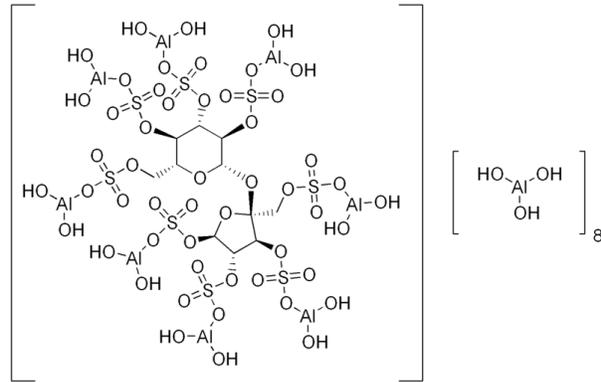


Figure 12.2.2: sucralfato

#### 12.2.2.1 USI TERAPEUTICI:

visto il meccanismo di azione di questo farmaco, le indicazioni possono essere molto diverse:

- per quanto riguarda la attività gastrica, il suo meccanismo di azione consente l'utilizzo di tale farmaco anche in pazienti critici e in casi in cui altri farmaci sono poco tollerati.
- Altre indicazioni sono per esempio correlate a:
  - mucositi orali.
  - Gastropatie correlate a reflusso biliare.
  - In forma di enema può essere utilizzato per trattare la proctite da radiazioni e l'ucera rettale solitaria.

#### 12.2.2.2 EFFETTI AVVERSI:

gli effetti avversi sono correlati a:

- effetto massa potenzialmente svolto dal polimero che si forma nel tratto gastroenterico, questo può indurre:
  - costipazione.
  - Formazione di bezoari.
- Potenziale assorbimento di alluminio presente in forma di sale in questi farmaci, pericoloso soprattutto in caso di insufficienza renale.
- La riduzione del contatto tra contenuto gastrico e mucosa può alterare l'assorbimento di altri farmaci: ogni altro farmaco va assunto ad almeno due ore di distanza dalla somministrazione di sucralfati.

### 12.2.3 ANTIACIDI:

si tratta di farmaci utilizzati da lunghissimo tempo nel trattamento di condizioni legate alla ipersecrezione gastrica, si tratta di elementi la cui efficacia è estremamente variabile da paziente a paziente. Dal punto di vista pratico gli antiacidi più comunemente utilizzati sono:

- ANTIACIDI CONTENENTI CARBONATO O BICARBONATO:
  - $\text{NaHCO}_3$  o bicarbonato di sodio: altamente solubile e facilmente reperibile, rappresenta uno degli antiacidi più utilizzati in assoluto, il potenziale sovraccarico di sodio e bicarbonato può essere pericoloso per pazienti con insufficienza renale.
  - $\text{CaCO}_3$  o bicarbonato di calcio, la cui attività dipende strettamente dalla conformazione fisica dei cristalli che lo compongono, si tratta di un composto sicuramente efficace.

Dal punto di vista pratico il rilascio di anidride carbonica da parte di questi antiacidi può provocare:

- eruttazioni.
- Nausea.
- Distensione addominale.
- Meteorismo.

Il calcio contenuto nel bicarbonato di calcio, può provocare un incremento della secrezione acida calcio dipendente.

- $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e  $\text{Al}(\text{OH})_3$  o idrossido di magnesio e di alluminio, somministrati generalmente in forma di MAGALDRATE, idrossimagnesio alluminato, rapidamente convertito nelle forme sopra descritte, rappresenta l'antiacido più utilizzato in assoluto visto il bilanciamento tra la azione di:
  - MAGNESIO, altamente reattivo e capace di provocare diarrea.
  - ALLUMINIO, lentamente reattivo e capace di dare costipazione.

Il simeticone, un surfattante, è spesso incluso nelle preparazioni antiacide per aumentarne l'efficacia.

#### 12.2.3.1 ASPETTI CLINICI:

Dal punto di vista clinico questi composti:

- vengono valutati in termini di efficacia come MILLIEQUIVALENTI NEUTRALIZZANTI.
- Vengono generalmente somministrati in senso sintomatico e generalmente da una a tre ore prima di coricarsi, in casi gravi le somministrazioni possono arrivare anche a una ogni 30-60 minuti.

L'effetto di questi farmaci è variabile sulla base della presenza di alimenti nello stomaco:

1. a stomaco vuoto gli antiacidi vengono eliminati in circa 30 minuti.
2. La presenza di alimenti è sufficiente a incrementare il pH gastrico a 5 per circa 1 ora prolungando l'effetto tamponante anche a 2-3 ore.

Gli effetti sistemici potenzialmente presenti associati alla attività di questi farmaci sono correlati principalmente alla loro natura ionica, nello specifico:

- la maggior parte degli antiacidi aumenta il pH urinario di un'unità, aspetto che può modificare lo smaltimento di altri xenobiotici.
- Gli antiacidi che contengono alluminio, magnesio e calcio sono assorbiti in misura minore rispetto al bicarbonato di sodio e solo in caso di insufficienza renale l'accumulo di questi ioni può risultare pericoloso. Alluminio e magnesio possono risultare pericolosi come chelanti di altri principi attivi.
- Circa il 15% del calcio somministrato viene assorbito.

Una potenziale conseguenza, oggi molto rara e vista un tempo a causa della somministrazione per il trattamento dell'ulcera peptica di latte o panna, è la MILK-ALKALI SYNDROME caratterizzata da:

- alcalosi.
- Ipercalcemia.
- Insufficienza renale.

### 12.2.4 ALTRI ANTIACIDI E CITOPROTETTIVI:

- REBAMIPIDE, utilizzato soprattutto in Asia, ha due effetti:
  - aumenta la produzione di prostaglandine.
  - Ha un effetto antiossidante.
- ECABET (gastrom®), induce un incremento della formazione di PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>.
- CARBENOXOLONE, derivato dell'acido gliciriznico, è stato utilizzato con scarso successo nel trattamento dell'ulcera peptica.
- COMPOSTI A BASE DI BISMUNTO hanno una efficacia paragonabile alla cimetidina, sono spesso associati a terapie antibiotiche dirette contro l'*helicobacter pylori*.

### 12.3 STRATEGIE TERAPEUTICHE SPECIFICHE:

il raggiungimento del target terapeutico nel contesto di una patologia gastrica è strettamente legato alla CAPACITÀ DI RIDURRE IL pH A LIVELLI TRA 3 E 5.

- GERD, gli obiettivi della terapia sono:
  - risoluzione completa dei sintomi.
  - Trattamento della esofagite da reflusso.

I farmaci utilizzati sono:

- INIBITORI DI POMPA PROTONICA, sicuramente i più efficaci in assoluto:
  - il trattamento perdura per 4-8 settimane.
  - La percentuale di successo varia da 80 a 90%.
- ANTAGONISTI DEL RECETTORE ISTAMINERGICO H<sub>2</sub>, efficaci in percentuale variabile tra 50 e 75%.
- ANTIACIDI, raccomandati solo in caso di episodi intermittenti e lievi.
- ULCERA PEPTICA, nell'ambito della quale l'approccio terapeutico è variabile a seconda della localizzazione:
  - ulcera gastrica che si caratterizza per la presenza di una RIDUZIONE DEI MECCANISMI DI PROTEZIONE MUCOSALE, anche concomitante ad una riduzione della protezione gastrica.
  - Ulcera duodenale che si caratterizza invece per la presenza di un AUMENTO DEI MECCANISMI DI DANNO MUCOSALE, cioè fondamentalmente un aumento della produzione di acido.

Ricordiamo che in entrambi i casi:

- la rimozione dell'agente lesivo eventualmente coinvolto nel processo di danno è essenziale, soprattutto quando si tratta di *helicobacter pylori* e antinfiammatori non steroidei.
- Gli inibitori di pompa protonica sono maggiormente efficaci rispetto agli antagonisti del recettore H<sub>2</sub> istaminergico.
- TRATTAMENTO DELLA INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*, essenziale per velocizzare il trattamento dell'ulcera peptica. Sono stati proposti di versi regimi di trattamento, il regime ideale dovrebbe eradicare il batterio nell'80% dei casi, la scelta del singolo regime terapeutico deve essere variabile sulla base di diverse variabili, anche geografiche. Molto importanti stanno diventando le resistenze a METRONIDAZOLO E CLARITROMICINA. I due regimi maggiormente utilizzati sono:
  - TRIPLE THERAPY della durata di 14 giorni, composta di:
    - inibitore di pompa protonica.
    - 500mg di claritromicina.
    - metronidazolo 500mg o amoxicillina 1g. due volte al giorno.
  - QUADRUPLE THERAPY della durata di 14 giorni, composta di:

- inibitore di pompa protonica due volte al giorno.
- 500mg di metronidazolo tre volte al giorno.
- Bismunto subalicylato 525mg quattro volte al giorno.
- Tetracicline 500mg quattro volte al giorno.
- ULCERA DA STRESS, tipica del paziente di terapia intensiva, viene trattata con iniezioni endovenose di:
  - ANTAGONISTI DEL RECETTORE H2.
  - INIBITORI DI POMPA PROTONICA.
- SINDROME DI ZOLLINGER ELLISON, condizioni in cui la secrezione gastrica è fuori controllo a causa di una ipergastrinemia prodotta da un gastrinoma, si tratta di una condizione nella quale questi farmaci sono somministrati al doppio della dose normalmente utilizzata per il trattamento dell'ulcera peptica due volte al giorno.

## **Chapter 13**

# **FARMACOTERAPIA DELL'EMESI:**

l'emese è un fenomeno para-fisiologico essenziale e protettivo per l'organismo umano in quanto ci consente di eliminare sostanze tossiche eventualmente assunte e facilita la eliminazione di patogeni presenti nel tratto gastroenterico superiore.

**FISIOPATOLOGIA DELL'EMESI:**

l'emesi è un processo complesso che si sviluppa a partire dal centro del vomito localizzato nella formazione reticolare del midollo allungato. Come ogni centro nervoso, anche il centro del vomito presenta vie AFFERENTI ed EFFERENTI, nello specifico ricordiamo:

- VIE AFFERENTI:
  - zona chemorecettoriale, localizzata nell'area postrema, una delle poche regioni del sistema nervoso centrale non associata a barriera ematoencefalica.
  - Apparato vestibolare.
  - Tronco encefalico superiore.
  - Strutture corticali.
  - Afferenze viscerali, soprattutto cuore, testicolo e tratto gastroenterico.
  - Nucleo del tratto solitario cui fanno capo faringe, stomaco ed intestino tenue.
- VIE EFFERENTI:
  - nervo vago.
  - Nervo frenico.
  - Innervazione spinale della muscolatura addominale.

Uno schema generale delle afferenze ed efferenze correlate al centro del vomito si può ritrovare nell'immagine

Il processo che conduce alla espulsione del materiale gastrico evolve in questo modo:

1. i sintomi cominciano con NAUSEA dovuta alla riduzione del tono gastrico:
  - a) Si riduce la peristalsi gastrica mentre aumentano il tono di duodeno e porzione superiore del digiuno.
  - b) Compare un reflusso gastroenterico.
2. Si sviluppa la fase espulsiva:
  - a) il piloro si contrae.
  - b) Si contraggono i muscoli addominali e il diaframma.
  - c) Viene espulso il contenuto gastrico.

I meccanismi di neurotrasmissione coinvolti sono:

- RECETTORI DOPAMINERGICI D2: responsabili della motilità gastrica e rilassamento dello stomaco e presenti nella zona chemorecettoriale del tratto solitario.
- RECETTORI MUSCARINICI presenti in diverse sedi:
  - stomaco e duodeno.
  - Zona chemorecettoriale, nucleo del tratto solitario, vie vestibolo cerebellari.
- RECETTORI ISTAMINERGICI H1 che agiscono a livello di tratto solitario e vie vestibolo cerebellari.
- RECETTORI SEROTONINERGICI 5HT3 che si collocano a livello di stomaco e intestino tenue, nucleo del tratto solitario, zona chemorecettoriale.

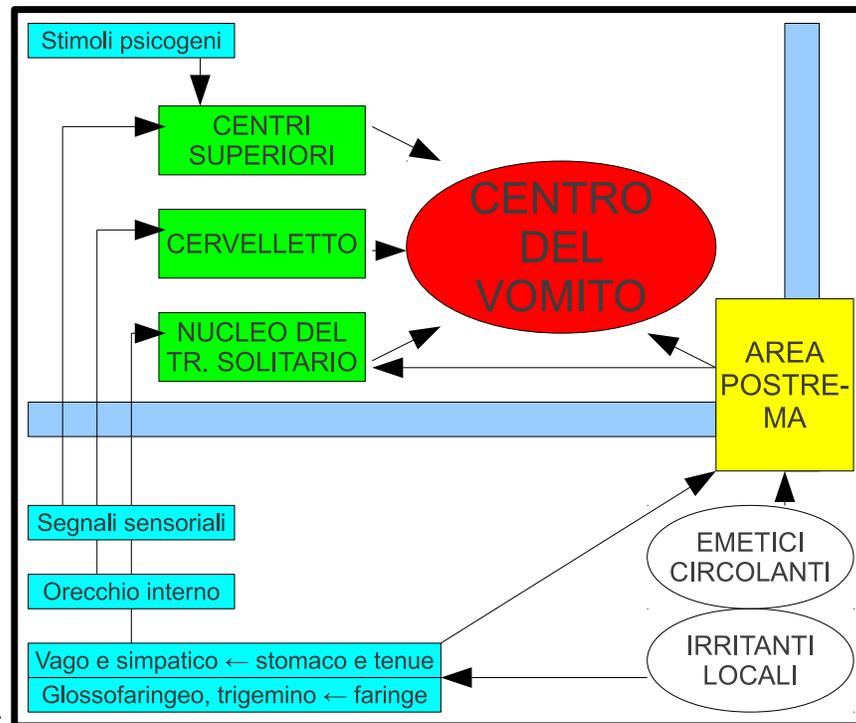


Figure 13.0.1:

Schema generale dei meccanismi di induzione dell'emesi.

In linea generale i farmaci utili nel controllo dell'emesi sono:

1. ANTAGONISTI DEL RECETTORE SEROTONINERGICO 5-HT<sub>3</sub>.
2. ANTAGONISTI DEL RECETTORE D<sub>2</sub>.
3. ANTAGONISTI SIA DEL RECETTORE 5HT<sub>3</sub> CHE DEL RECETTORE D<sub>2</sub>.
4. ANTAGONISTI H<sub>1</sub>.
5. ANTAGONISTI DEL RECETTORE MUSCARINICO.
6. CORTICOSTEROIDI.
7. CANNABINOIDI.
8. BENZODIAZEPINE.

### 13.1 AGENTI PROCINETICI E STIMOLATI LA CONTRATTILITÀ DEL TRATTO GASTROENTERICO:

gli agenti procinetici possono essere molto utili nel coordinare la attività del tratto gastroenterico e favorire il normale flusso del materiale alimentare attraverso lo stomaco, nello specifico questi agenti stimolano la attività fisiologicamente presente e coordinata presente a livello del tratto gastroenterico, senza alterarne la coordinazione.

#### 13.1.1 AGENTI COLINERGICI:

come accennato precedentemente, gli agenti colinergici si dividono in colinemimetici e inibitori della attività delle colinesterasi, nello specifico si possono utilizzare:

- DERIVATI DELLA COLINA, tra i quali si utilizza praticamente solo il BETANECOLO, sicuramente efficace ma non scevro di effetti collaterali correlati alla azione colinergica che esercita su altri organi.

- INIBITORI DELLE COLINESTERASI, tra i quali quello maggiormente utilizzato è la NEOSTIGMINA: come noto il meccanismo di azione di queste molecole è completamente differente da quello dei derivati della colina, in ogni caso sono necessari, in caso di somministrazione endovenosa, monitoraggio dell'ECG, pressione arteriosa e saturazione di ossigeno. La atropina deve sempre essere disponibile in caso di bradicardia importante.

### 13.1.2 ANTAGONISTI DEL RECETTORE DOPAMINERGICO:

come accennato in precedenza la dopamina agisce in modo molto vario nel controllo dell'emesi, ricordiamo che in linea generale ha un effetto di inibizione su:

- sfintere esofageo inferiore.
- Pressione intragastrica.

Questi effetti sembra siano mediati dalla riduzione del rilascio di ACETILCOLINA a livello del plesso mioenterico, mediato da recettori D<sub>2</sub>. Oltre all'effetto procinetico sopra citato, questi agenti sono ottimi nella riduzione dello stimolo del vomito in quanto antagonizzano recettori dopaminergici presenti a livello della zona CHEMORECETTORIALE encefalica. I due agenti maggiormente utilizzati sono:

1. METOCLOPRAMIDE, si tratta di un composto dotato di una gamma di azione estremamente vasta:

- a) agonizza il recettore 5-HT<sub>4</sub>.
- b) Antagonizza il recettore 5-HT<sub>3</sub> vagale e centrale.
- c) Sensibilizza i recettori muscarinici delle placche muscolari.
- d) Antagonizza, come accennato, il recettore D<sub>2</sub> dopaminergico.

L'effetto principale, descritto in precedenza e interessante principalmente la pressione intragastrica e la attività sfinteriale, è limitato principalmente al TRATTO GASTROENTERICO SUPERIORE, clinicamente la sua azione sul grosso intestino è praticamente assente.

a) LE INDICAZIONI sono relative a:

- i. gastroparesi sintomatica.
- ii. Misura aggiuntiva in corso di procedure diagnostiche come intubazione gastrica o radiografie con contrasto del tratto digerente.

b) DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO:

- i. viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale.
- ii. Viene solforata e coniugata ad acido glucuronico a livello epatico.
- iii. Viene escreta principalmente a livello delle urine con una emivita di circa 4-6 ore.
- iv. Il picco di concentrazione si registra dopo 1 ora e la durata della azione è di circa 1-2 ore.

Le preparazioni disponibili sono:

- a) ORALE: dosi da 10mg 30 minuti prima di ciascun pasto e di coricarsi.
- b) PARENTERALE, prescritta in caso di nausea importante e vomito che potrebbe precludere l'assorbimento, viene somministrata una dose iniziale di 10mg:
  - i. per via intramuscolare (efficace in circa 10 minuti).
  - ii. Per via endovenosa (efficace in circa 3 minuti).

Gli effetti avversi sono principalmente legati alla potenziale azione sul sistema extrapiramidale a livello cerebrale, nello specifico si possono registrare:

- a) distonie, generalmente reversibili con la sospensione del farmaco.
- b) Discinesie tardive, generalmente associate a trattamenti cronici e potenzialmente irreversibili.
- c) Si possono registrare incrementi della prolattinemia.

2. DOMPERIDONE, farmaco simile per effetti procinetici alla metoclopramide, ma presenta caratteristiche differenti:

- a) non ha azione antiemetica centrale in quanto non attraversa la barriera ematoencefalica.
- b) Ha effetti periferici simili alla metoclopramide, ma non viene antagonizzato dalla atropina.

Dal punto di vista farmacocinetico:

- a) presenta un buon assorbimento.
- b) La biodisponibilità è al 15%.
- c) Viene metabolizzato dal fegato.
- d) L'emivita è di 7-8 ore.

Ottimale in caso di parkinson per la assenza di effetti extrapidamidali, questo farmaco viene somministrato per via orale o intramuscolare, per via endovenosa può provocare gravissime aritmie.

### 13.1.3 MODULATORI DELLA ATTIVITÀ SEROTONINERGICA:

come accennato in precedenza la serotonina gioca un ruolo molto importante a livello del tratto gastroenterico, stimolando la attività intrinseca caratteristica dei motoneuroni a livello del tratto gastroenterico, soprattutto del plesso mioenterico, e la attività estrinseca delle componenti sensitive del nervo vago e dei nervi spinali. Tra i modulatori di questa attività spicca sicuramente il TEGASEROD MALEATO (zelnorm®): strutturalmente simile alla serotonina agisce in modo particolare sul recettore 5HT<sub>4</sub> come agonista parziale, senza colpire altri recettori serotoninergici. Gli effetti di questo principio attivo sono molto diversi:

1. stimola la motilità.
2. Accelera il transito a livello esofageo, dello stomaco, del piccolo intestino e del colon ascendente.
3. Stimola la secrezione di acido cloridrico.

## 13.2 ANTIEMETICI:

gli antiemetici vengono generalmente classificati sulla base del recettore con cui sono compatibili e su cui agiscono, nello specifico riportiamo nella tabella sottostante le caratteristiche principali di questi farmaci:

ANTIEMETICO	ESEMPIO	EFFICACIA MASSIMA
antagonisti di recettori serotoninergici	ondasetron	emesi da citotossici
antagonisti dei recettori dopaminergici centrali	metoclopramide, prometazina	emesi da citotossici
antagonisti del recettore H1 istaminergico	ciclizina	cinetosi
Antagonisti del recettore muscarinico	scopolamina	cinetosi
Antagonisti del recettore delle neurochinine	in fase di sperimentazione	emesi tardiva da citotossici
Antagonisti del recettore per cannabinoidi	dronabinol	emesi da citotossici

### 13.2.1 ANTAGONISTI DEL RECETTORE SEROTONINERGICO:

gli antagonisti del recettore serotoninergico sono i farmaci in assoluto più UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELL'EMESI DA CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI, nello specifico ricordiamo:

- ONDANSETRON (zofran®).
- GRANISETRON (kytril®).
- DOLASETRON (anzemet®).
- PALONESTRON (aloxi®), utilizzabile per via endovenosa.

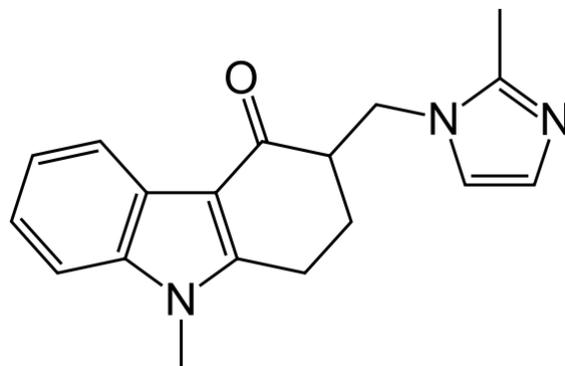


Figure 13.2.1: ondansetron

- TROPISETRON.

Le differenze legate a questi farmaci sono fondamentalmente associate alla loro struttura chimica e quindi alla loro affinità per il recettore bersaglio e profilo farmacocinetico.

### 13.2.1.1 ASPETTI FARMACOCINETICI:

tutti questi principi attivi presentano un effetto clinico decisamente maggiormente lungo rispetto alla loro emivita, rendendo possibile una somministrazione giornaliera e suggerendo una prolungata azione a livello recettoriale. Ricordiamo le caratteristiche principali di questi farmaci:

#### 1. ONDASETRON:

- somministrato per via endovenosa o per via orale (32mg/die).
- Ha una biodisponibilità molto alta, intorno al 60%.
- Il picco plasmatico si registra dopo 30-60 minuti.
- Il tempo di emivita è di 3-4 ore.
- Aumenta in efficacia se somministrato con desametasone.

#### 2. GRANISETRON, simile al precedente:

- somministrato per via orale o endovenosa, 10-40mg/die.
- Viene metabolizzato rapidamente dal fegato per N metilazione e quindi coniugazione.
- Viene eliminato per l'11-12% tramite le urine.
- Maggiormente efficace se somministrato con desametasone.

### 13.2.1.2 ASPETTI CLINICI:

questo tipo di farmaci può essere utilizzato per il trattamento di:

- emesi da chemioterapici, indicazione principale.
- Iperemesi durante la gravidanza.
- Nausea post operatoria.

Non è efficace rispetto alla cinetosi, ma può essere molto utile nel trattamento dell'emesi tardiva. È molto ben tollerato, provoca eventualmente costipazione e diarrea ed emicrania.

### 13.2.2 ANTAGONISTI DEL RECETTORE DOPAMINERGICO:

oltre agli antagonisti del recettore dopaminergico descritti on page 123, vengono utilizzate alcune fenotiazine nel controllo dello stimolo dell'emesi, nello specifico:

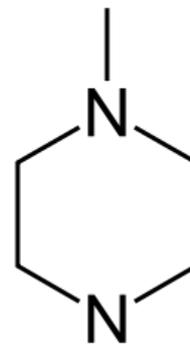
- proclorprazina.
- Tietilperazina.

Il principale meccanismo di azione è l'antagonismo del recettore D2, presente a livello sia dello stomaco che del tratto solitario. Questi composti hanno inoltre una azione antistaminica e anticolinergica, aspetto che li rende utili nel controllo di forme di nausea associate al sistema vestibolare.

### 13.2.3 ANTISTAMINICI:

gli antistaminici diretti contro il recettore H1 sono molto utili nel controllo di:

- cinetosi.
- Nausea post operatoria.



Il loro sito di azione è a livello delle afferenze vestibolari al cervelletto. Gli agenti principalmente utilizzati sono:

1. CICLIZINA, dotata anche di un effetto anticolinergico che può essere molto utile nel controllo dell'emesi nel paziente oncologico.
2. IDROSSIAZINA.
3. PROMETAZINA.
4. DIFENIDRAMINA.

### 13.2.4 ANTICOLINERGICI:

gli anticolinergici possono essere utilizzati per:

- cinestosi, sicuramente la condizione nella quale vengono maggiormente utilizzati.
- Nausea post operatoria.
- Vomito.

Sicuramente l'anticolinergico più utilizzato in questo contesto è la SCOPOLAMINA.

### 13.2.5 DRONABINOL:

il dronabinol, è un cannabinoide naturale che può essere sintetizzato chimicamente o estratto dalla pianta di marijuana (*Cannabis Sativa*), molto probabilmente questo tipo di principio attivo agisce sul recettore CB<sub>1</sub>, presente a livello del centro dell'emesi e in prossimità dello stesso.

#### 13.2.5.1 ASPETTI FARMACOCINETICI:

come tutti gli alcaloidi, anche il dronabinol viene assorbito rapidamente in quanto altamente lipofilo:

- lo sviluppo della azione di questo farmaco si registra in circa un'ora.
- Il picco di concentrazione ematica si registra in 2-4 ore.
- Giunto in circolo viene RAPIDAMENTE METABOLIZZATO DAL FEGATO, tanto da presentare una biodisponibilità piuttosto bassa, intorno al 10-20%.
- La eliminazione del farmaco avviene:
  - per la maggior parte del composto tramite la via biliare.
  - Per piccola parte, circa il 10-15%, vengono escreti tramite le urine.
- Il dronabinol ha la tendenza a legarsi in modo massiccio alle proteine plasmatiche (95%).
- Visti i suoi volumi di distribuzione estremamente alti, il dronabinol permare in tracce nel circolo per tempi molto lunghi.

#### 13.2.5.2 ASPETTI CLINICI:

gli effetti di questo farmaco sono numerosi:

- è estremamente utile nel trattamento della nausea da chemioterapici antitumorali. In questo contesto viene somministrato a dosi di 5mg/m<sup>2</sup> 1-3 ore prima del chemioterapico e ogni 2-4 ore dopo la somministrazione dello stesso, per un totale di 4-6 dosi.
- Stimola l'appetito, ed è stato utilizzato nella anoressia da AIDS.

Gli effetti avversi correlati a questo farmaco possono essere piuttosto numerosi, si possono osservare:

- effetti simpaticomimetici centrali, provocando quindi palpitazioni, tachicardia, vasodilatazione e ipotensione.
- Effetti simili alla marijuana, dando euforia, sonnolenza, confusione, ansia, nervosismo, panico. In alcuni casi si possono registrare sindromi da astinenza caratterizzate da:
  - irritabilità.
  - Insonnia.
  - Assenza di riposo.
- Vista la sua elevata affinità con proteine plasmatiche, questo farmaco può provocare effetti di competizione per il legame farmacoproteico.

### 13.2.6 ANTAGONISTI DEL RECETTORE PER LA SOSTANZA P:

la nausea associata a chemioterapici derivati del cisplatino, presenta due componenti:

1. una componente acuta, che si registra nelle prime 24 ore.
2. Una fase ritardata che si registra anche 2-5 giorni dopo l'inizio della terapia.

Questa seconda fase, purtroppo, non è sensibile ai normali antiemetici utilizzati per il trattamento dell'emesi da citotossici, solo gli antagonisti del recettore NK<sub>1</sub> della sostanza P, come l'APREPITANT, sembrano essere utili in questo contesto. Dal punto di vista farmacocinetico l'aprepitant:

- risulta legato in modo estremamente importante alle proteine plasmatiche, fino al 95% della sua concentrazione plasmatica.
- È metabolizzato in modo estremamente importante dai citocromi CYP3A4 ed escreto con le feci: la sua interazione con questo citocromo, ha il potenziale di interagire con altre sostanze come desametasone, metilprednisolone e warfarina.
- Il suo tempo di dimezzamento è di 9-13 ore.

Questo principio attivo viene somministrato in dosi da 80 a 125mg in capsule, per 3 giorni, in associazione ad una terapia con antagonisti del recettore serotoninergico e glicocorticoidi.

## Chapter 14

# FARMACOLOGIA CLINICA DELL'ASMA BRONCHIALE

### 14.1 FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA

L'asma bronchiale è una patologia molto comune caratterizzata da:

- Iperreattività bronchiale
- Flogosi della mucosa bronchiale ingrossante e cronica con edema e fibrosi, spesso di origine allergica
- Rimodellamento della muscolatura bronchiale, con deposizione di collagene al disotto della lamina reticolare dell'epitelio e iperplasia della muscolatura.
- Episodi acuti di broncospasmo
- Riduzione della funzionalità respiratoria.

Clinicamente l'asma è caratterizzata da:

- Colpi di tosse episodici e ricorrente
- Dispnea
- Senso di costrizione toracica
- Respiro sibilante.

Può essere associata a restringimento cronico delle vie aeree e quindi danneggiamento respiratorio cronico.

Nelle forme lievi i sintomi compaiono di rado e in associazione all'esposizione a particolari allergeni ambientali. Nelle forme più gravi gli attacchi sono più frequenti, con dispnea sibilante soprattutto di notte e può essere associata a restringimento cronico.

Per quanto riguarda la patogenesi, il modello classico è la reazione mediata da IgE. Gli allergeni stimolano l'organismo atopico (geneticamente predisposto) a produrre IgE. Una volta prodotte le IgE si legano ai mastociti della mucosa delle vie aeree. In seguito alla riesposizione ad uno specifico allergene, l'interazione antigene-anticorpo sulla superficie dei mastociti provoca:

- Liberazione dei mediatori immagazzinati nei granuli (immediata):
  - Istamina
  - Proteasi
  - Eparina
  - TNF
- Rilascio di mediatori derivati dalla membrana plasmatica (entro minuti):
  - Prostaglandine
  - Leucotrieni
  - Fattore di attivazione delle piastrine

Generano, insieme ai mediatori presenti nei granuli, la “risposta amantica precoce” causando contrazione della muscolatura e fuoriuscita di liquido dai vasi. Si ha broncocostrizione acuta.

- Produzione di citochine (entro ore):
  - Interleuchine: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8
  - TNE

Generano la “risposta asmatica tardiva” in cui c'è broncocostrizione più sostenuta e afflusso di cellule infiammatorie nella mucosa bronchiale. Può durare settimane.

Diversi aspetti dell'asma non possono però essere spiegati con il modello di sensibilizzazione allergica. Molti attacchi non sono scatenati da inalazione di allergeni, ma infezioni respiratorie virali. In più il broncospasmo può essere provocato da stimoli non allergenici, come acqua distillata, esercizi, aria fredda, manovre respiratorie rapide. Questo effetto è detto “iperreattività bronchiale non specifica” ed è dimostrato con la misurazione della diminuzione del FEV1 durante l'inalazione di metacolina a concentrazione crescenti.

Importante nella patogenesi dell'aumento della reattività bronchiale è l'effetto delle vie neuro-umorali attivate dai mediatori stessi. Le fibre vagali liberano acetilcolina che agisce nei recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale.

## 14.2 FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'ASMA

Gli scopi della terapia sono:

- Controllare i sintomi
- Prevenire le riacutizzazioni
- Mantenere la funzionalità polmonare il più possibile vicino alla normalità
- Mantenere un normale grado di attività fisica
- Utilizzare farmaci di grande tollerabilità
- Prevenire l'instaurarsi di alterazioni irreversibili
- Prevenire la morte per asma.

I farmaci utilizzati sono:

- BRONCODILATATORI:  $\beta_2$ -agonisti, antimuscarinici, metilxantine.
- GLUCOCORTICOIDI
- STABILIZZATORI DI MEMBRANA: Sodio cromoglicato, nedocromile.
- ANTILEUCOTRIENICI.

L'utilizzo dei vari farmaci dipende dalla gravità della patologia.

CLASSIFICAZIONE ASMA	CARATTERISTICHE	TERAPIA
<b>Lieve intermittente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi intermittenti &lt; 1 alla settimana</li> <li>• Brevi esacerbazioni (da poche ore a pochi giorni)</li> <li>• Sintomi notturni &lt; 2 al mese</li> <li>• Assenza di sintomi con normale funzionalità respiratoria tra le crisi</li> <li>• PEF e/o FEV &gt; 80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno. Salbutamolo (Ventolin) 100-200<math>\mu</math>g</li> <li>• Se evidente una causa allergica: cromoglicato o nedocromil per inalazione.</li> </ul>
<b>Lieve persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncospasmo <math>\geq 1</math> alla settimana ma &lt; 1 al giorno</li> <li>• Le esacerbazioni possono limitare l'attività e alterare il sonno</li> <li>• Episodi notturni &gt; 2 al mese</li> <li>• PEF e/o FEV <math>\geq 80\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno.</li> <li>• Sodio cromoglicato o nedocromil per via inalatoria</li> <li>• Dosi standard di glucocorticoidi inalatori: beclometasone dipropionato o budesonide 100-400<math>\mu</math>g x2/die; fluticasone propionato 50-200<math>\mu</math>g x2/die.</li> </ul>
<b>Moderata persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodi di broncospasmo giornalieri</li> <li>• Le esacerbazioni riducono l'attività e disturbano il sonno</li> <li>• Episodi notturni &gt; 1 alla settimana</li> <li>• PEF o FEV da 60% a 80%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno + glucocorticoidi ad alte dosi per inalazione (beclometasone dipropionato o budesonide 0.8-2m/die; fluticasone propionato 0.4-1mg/die)</li> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a lunga durata d'azione per inalazione al bisogno (salmeterolo 50<math>\mu</math>g x2/die o formeterolo 12<math>\mu</math>g x2/die) + glucocorticoidi inalatori a dosi standard.</li> </ul>
<b>Severa persistente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodi di broncospasmo continui con frequenti riacutizzazioni</li> <li>• Grave limitazione dell'attività</li> <li>• Episodi notturni frequenti</li> <li>• PEF e/o FEV <math>\leq 60\%</math>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno</li> <li>• Terapia regolare con glucocorticoidi inalatori ad alte dosi</li> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti a lunga durata d'azione per inalazione al bisogno</li> <li>• Teofillina per os a rilascio controllato</li> <li>• Ipratropio bromuro per via inalatoria</li> <li>• <math>\beta_2</math>-agonisti per os</li> <li>• Se necessario, glucocorticoidi per os.</li> </ul>

Table 14.1: *Terapia in base alla gravità dell'asma*

## Terapia inalatoria

Uso topico prevede l'applicazione polmonare tramite aerosol. In teoria questa modalità consentirebbe il raggiungimento di alte concentrazioni localmente, mantenendo una bassa diffusione sistemica e quindi migliorando il rapporto terapeutico. I  $\beta_2$ -agonisti e i glucocorticoidi hanno infatti effetti avversi a livello sistemico e quindi ridurre la diffusione sistemica è importante. In realtà, solo una piccola percentuale delle particelle raggiunge il bersaglio ed è realmente efficace. Le particelle più grandi di 10 $\mu$ m infatti si depositano in bocca, mentre quelle più piccole di 5 $\mu$ m si depositano negli alveoli e vengono espirate direttamente. Solo quelle tra 5 $\mu$ m e 10 $\mu$ m si depositano nei piccoli bronchi e sono realmente efficaci.

Solo il 5-10% raggiunge il polmone. Una gran parte viene ingerito e raggiunge il tratto gastroenterico. Si devono quindi utilizzare farmaci poco assorbibili per os o che abbiano un gran effetto di primo passaggio per ridurre al minimo gli effetti sistemici del farmaco.

### 14.3 $\beta_2$ -AGONISTI

Sono i farmaci più utilizzati per la terapia dell'asma.

Si tratta di  $\beta$ -agonisti selettivi per i recettori  $\beta_2$ . L'attivazione di questi recettori causa l'attivazione della proteina Gs che, attivando la via dell'adenilato-ciclastasi, causa il rilassamento dei muscoli bronchiali. Inoltre i recettori  $\beta_2$ -adrenergici causano l'aumento di conduttanza di canali al potassio  $Ca^{2+}$ -dipendenti e quindi iperpolarizzazione e rilassamento muscolare. I recettori  $\beta_2$ -adrenergici inoltre non si trovano solo nelle cellule muscolari lisce, ma anche in altri tipi di cellule. In particolare inibiscono l'azione delle cellule infiammatorie, come mastocellule, basofili, eosinofili, neutrofilo e linfociti. L'attivazione di questi recettori in queste cellule causa un aumento dell'AMP che inibisce il rilascio di mediatori dell'infiammazione.

L'uso cronico porta a una leggera desensibilizzazione dei recettori.

Questi farmaci si dividono in:

- $\beta_2$ -agonisti a breve durata
- $\beta_2$ -agonisti a lunga durata

#### $\beta_2$ -agonisti a breve durata

I farmaci di questa classe sono:

- *Albuterolo/Salbutamolo* (Ventolin<sup>®</sup>)
- *Levalbuterolo* (enantiomero dell'albuterolo)
- *Metaproterenolo/Orciprenalina*
- *Terbutalina*
- *Pirbuterolo*.

Sono usati per il trattamento acuto del broncospasmo con somministrazione per via inalatoria. Terbutalina, albuterolo e metaproterenolo sono somministrabili anche per os. L'effetto inizia 1-5 minuti dopo la somministrazione e dura per 2-6 ore. La somministrazione per os ha una durata maggiore (4-8 ore).

Sono i farmaci più efficaci nel rilassare la muscolatura e risolvere la broncocostrizione e quindi sono i più usati per il trattamento rapido dei sintomi causati dalla broncocostrizione.

#### $\beta_2$ -agonisti a lunga durata

I farmaci di questa classe sono:

- *Salmeterolo*: L'effetto non è immediato.
- *Formoterolo*: Produce rilassamento in pochi minuti.

Sono molto selettivi per i  $\beta_2$  e mantengono il loro effetto per più di 12 ore. I loro effetti più duraturi sono legati alla maggiore lipofilia. Le molecole meno lipofile rimangono poco legate al recettore perché diffondono nell'ambiente acquoso, mentre il salmeterolo persiste nella membrana.

L'uso cronico causa desensibilizzazione. Mentre i recettori delle cellule muscolari lisce sono abbastanza resistenti alla desensibilizzazione, i recettori delle cellule infiammatorie vengono invece desensibilizzati velocemente.

#### Effetti avversi

Una porzione inevitabilmente raggiunge il circolo sistemico causando:

- Tremore a carico dei muscoli scheletrici
- Tachicardia, tachiaritmie, ischemie in pazienti con patologia coronarica
- Vasodilatazione periferica: può diminuire transitoriamente la tensione arteriosa di ossigeno. È comunque un effetto di modesta entità.

- Ipocaliemia, per captazione muscolare dello ione

Ci sono poi delle interazioni farmacologiche con:

- Antipertensivi: ipotensione con metildopa
- Corticosteroidi, diuretici, altri  $\beta_2$ -agonisti e teofillina: aggrava l'ipocaliemia.

## 14.4 METILXANTINE

Le tre principali metilxantine sono:

- TEOFILLINA: 1,3-dimetilxantina
- TEOBROMINA: 3,7-dimetilxantina
- CAFFEINA: 1,3,7-trimetilxantina.

La loro importanza per il trattamento dell'asma sta diminuendo a causa dell'efficacia dei farmaci  $\beta_2$ -agonisti e per la difficoltà di mantenere livelli adeguati per la teofillina.

Una preparazione di teofillina usata più comunemente in terapia è l'*amminofillina*, un complesso di teofillina-etilendiamina.

### Meccanismo d'azione

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione delle metilxantine, ci sono delle ipotesi ma non è ancora del tutto noto. I meccanismi proposti sono:

- Inibizione della fosfodiesterasi con aumento dell'AMP ciclico. Il cAMP è responsabile, tra le altre azioni, anche di stomalare il cuore, rilasciare la muscolatura liscia e ridurre il rilascio dei mediatori infiammatori dei mastociti. In particolare sembra essere la fosfodiesterasi di tipo 4 (PD4) quella maggiormente implicata in questi fenomeni. Si è quindi cercato di fare inibitori selettivi della PD4, soprattutto per il trattamento della BPCO, ma ancora non sono stati approvati.
- Antagonismo sui recettori dell'adenosina. I recettori modulano l'attività dell'adenilatociclastasi e sono capaci di contrarre la muscolatura liscia dei bronchi e rilasciare i granuli dei mastociti.
- Effetti sulla concentrazione del calcio intracellulare
- Inibizione della secrezione dei mastociti e basofili.

### Effetti

Hanno effetti su molti sistemi:

- *SNC*: Sono sostanze stimolanti che generano minore sonnolenza, minore senso di fatica e ideazione più veloce. In dosi più elevate si ha nervosismo, ansia, insonnia e tremori. A dosi ancora maggiori compaiono convulsioni focali e generalizzate, talvolta refrattarie ai farmaci antiepilettici.
- *Cardiovascolare*: Hanno effetto cronotropo e inotropo positivo. A basse concentrazioni questi effetti sembrano essere causati dall'inibizione dei recettori presinaptici dell'adenosina a livello dei nervi simpatici. A concentrazioni più elevate, gli effetti sono associati all'inibizione della PD. A concentrazioni ancora più elevate invece sequestrano il calcio nel reticolo.
- *Gastrointestinale*: Stimolano la secrezione acida gastrica e degli enzimi digestivi.
- *Reni*: Sono deboli diuretici.
- *Muscolatura liscia*: Si tratta dell'effetto più utilizzato. Ha azione soprattutto nella muscolatura liscia delle vie aeree.
- *Muscolatura scheletrica*: In vitro potenziano la contrattilità dei muscoli e antagonizzano la fatica. Importante l'aumento di prestazione del diaframma per i pazienti con BPCO.

## Farmacocinetica

L'assorbimento orale delle metilxantine è rapido e completo. Il cibo può alterare la velocità e l'entità dell'assorbimento in maniera variabile a seconda delle formulazioni (di solito rallenta la velocità di assorbimento). Moltri altri fattori possono alterare l'assorbimento come il sonno e il decubito. Questo rende difficile mantenere valori relativamente costanti nel plasma. Siccome i sintomi variano durante il giorno, si sono create formulazioni che generano un picco alle prime ore del mattino, quando i sintomi sono più frequenti.

Si distribuiscono bene in tutti i tessuti, attraversano la placenta e si concentrano nel latte materno.

Vengono eliminate con metabolismo epatico (95%). C'è però una grande variabilità nella velocità di eliminazione. L'emivita è quindi di 3,5 ore nei bambini e di 8-9 ore negli adulti. A basse dosi la cinetica di eliminazione è di ordine I, ma ad alte dosi diventa di ordine 0.

L'emivita inoltre aumenta nello scompenso cardiaco, nella cirrosi, nelle infezioni virali, negli anziani e dai farmaci come cimetidina, fluorochinoloni, eritromicina, ecc... L'emivita è diminuita invece nei fumatori, negli alcolisti cronici e da farmaci come fenitoina, carbamazepina, rifampicina, barbiturici, ecc...

## Effetti avversi

La concentrazione plasmatica terapeutica consigliata è di 10-20mg/l, ma anche concentrazioni inferiori a 10mg/l possono essere terapeutiche. Concentrazioni superiori a 20mg/l possono causare gravi effetti tossici:

- IPERREATTIVITÀ CENTRALE: Nausea, vomito, ansia, insonnia, tremori, convulsioni.
- EFFETTI DA STIMOLAZIONE CARDIACA: Tachicardia, tachiaritmie.

Importante ricordare che la somministrazione endovenosa di aminofillina deve essere effettuata lentamente (20 minuti) per evitare gravi aritmie che possono portare a morte improvvisa.

## 14.5 GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi vengono usati per il trattamento dell'asma dal 1950, grazie alla loro azione antinfiammatoria. Lo sviluppo della formulazione ad aerosol ha permesso l'utilizzo anche per l'asma moderato, rendendo i glucocorticoidi più sicuri.

### Meccanismo d'azione

I glucocorticoidi non agiscono rilassando la muscolatura liscia e sono quindi poco efficaci nel risolvere la broncostrizione acuta. Presentano invece un'attività antinfiammatoria, in particolare:

- Modulano la produzione di citochine e chemochine
- Inibiscono la sintesi di eicosanoidi
- Inibiscono l'accumulo di basofili, eosinofili e altri leucociti nel polmone
- Diminuiscono la permeabilità dei vasi.

### Glucocorticoidi inalatori

Ci sono 5 glucocorticoidi che possono essere utilizzati per la terapia inalatoria:

1. Beclometasone
2. Triamcinolone
3. Flunisolide
4. Budesonide
5. Fluticasone

I glucocorticoidi inalatori sono utilizzati come profilassi per controllare l'asma, piuttosto che per risolvere attacchi acuti. Come tutti i farmaci usati per profilassi è importante la compliance del paziente e per questo si preferisce l'uso di nuove formulazioni somministrabili solo 2 o anche 1 volta al giorno. La dose deve essere valutata empiricamente e dipende da:

- Severità dell'asma
- Tipo di glucocorticoide usato
- Mezzo usato per la somministrazione

Un miglioramento della funzionalità polmonare si registra però solo dopo settimane di trattamento.

### Glucocorticoidi sistemici

I glucocorticoidi sistemici si usano per le esacerbazioni acute e per l'asma cronico severo. Dosi elevate per 5 giorni sono usate per le esacerbazioni acute con un'ulteriore settimana in cui i dosaggi vengono ridotti. Per un'asma severo si deve effettuare una terapia più prolungata con diminuzione dei dosaggi più lenta.

### Tossicità

I glucocorticoidi inalatori hanno biodisponibilità orale molto bassa perchè hanno un grande metabolismo di primo passaggio epatico. Gli effetti avversi sono:

- Disfonia, raucedine
- Candidosi orofaringea: L'incidenza è diminuita dal lavaggio con acqua del cavo orale dopo l'utilizzo del farmaco e dall'utilizzo di strumenti reservoir per diminuire la deposizione del farmaco nelle vie.
- Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: Solo a dosaggi molto elevati.
- Diminuzione della densità ossea
- Alterazioni del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati: Minime e clinicamente irrilevanti.
- Porpora
- Ritardo della crescita nei bambini: Difficile dire se è legata alla terapia o all'asma in sè.

Esiste un farmaco ancora sperimentale, *ciclesonide*, che viene assunto come profarmaco e poi attivato da esterasi nelle cellule epiteliali bronchiali. In questo modo si minimizza l'assorbimento sistemico e quindi gli effetti avversi. Una volta assorbito è inoltre tenacemente legato alle proteine plasmatiche riducendo al minimo quindi il suo legame con i recettori presenti nella cute, nelle ossa, nell'occhio, ecc...

Gli effetti avversi dei glucocorticoidi sistemici sono stati visti nel capitolo dei glucocorticoidi. Gli effetti sono però deboli perchè il periodo di terapia è breve. I più comuni sono:

- Disturbi dell'umore
- Aumento dell'appetito
- Mancato controllo della glicemia nei diabetici
- Candidosi.

## 14.6 FARMACI ANTILEUCOTRIENICI

I leucotrieni derivano dall'acido arachidonico per azione della lipossigenasi. Sono sintetizzati da molte cellule infiammatorie, tra cui eosinofili, mastociti, macrofagi e basofili.

- $LTB_4$ : Potente fattore chemiotattico per i neutrofili
- $LTC_4$  e  $LTD_4$ : Molti effetti tra cui broncocostrizione, aumentata reattività bronchiale, edema della mucosa e ipersecrezione mucosa.

Due strategie sono state utilizzate per inibire l'azione dei leucotrieni:

- INIBIZIONE DELLA SINTESI: Inibizione della lipossigenasi
  - *Zileuton*
- INIBIZIONE DEL LEGAME CON IL RECETTORE: Antagonisti del recettore.
  - *Zafirlukast*
  - *Montelukast*

Studi hanno dimostrato che questi farmaci migliorano il controllo e riducono la frequenza delle esacerbazioni dell'asma. Il vantaggio che deriva dal loro utilizzo è dato dalla possibilità della somministrazione per os. Nei bambini in cui la somministrazione per via inalatoria è difficile sono indicati questi farmaci. Hanno una biodisponibilità del 90% e vengono metabolizzati dai CYP epatici.

Sembrano essere utili nelle forme moderate di asma in combinazione con altri farmaci. In questo modo si può diminuire la concentrazione dei  $\beta_2$ -agonisti e dei glucocorticoidi, diminuendo quindi gli effetti avversi.

Il 5-10% degli asmatici è sensibile all'acido acetilsalicilico che induce episodi asmatici. Si è visto come i leucotrieni siano molto importanti nella patogenesi di questo tipo di asma. Si pensa che l'inibizione della ciclossigenasi porti ad un aumento del metabolismo dell'acido arachidonico attraverso la via dei leucotrieni. Gli inibitori dei leucotrieni riducono nettamente la risposta alla stimolazione con acido acetilsalicilico.

Presentano scarsa tossicità. Si è visto in rarissimi casi la comparsa della sindrome di Churg-Strauss. Gli inibitori del recettore sembrano più sicuri. Possono diminuire la clearance degli anticoagulanti orali.

## 14.7 ANTICORPI ANTI-IgE

L'*Omalizumab* è il primo anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro le IgE approvato per il trattamento dell'asma. Ha la caratteristica di legare le IgE impedendo il legame con i mastociti e non attiva le IgE già legate ai mastociti e quindi non provoca degranulazione mastocitaria.

Studi hanno dimostrato che la sua somministrazione per 10 settimane diminuisce le IgE plasmatiche a livelli non rilevabili e riduce significativamente l'intensità della broncospasmo durante gli attacchi. Somministrazioni ripetute diminuiscono la gravità dell'asma e la richiesta di altri farmaci. Migliora soprattutto i sintomi nasali e congiuntivali nei pazienti con asma scatenato da stimoli ambientali. Un fatto importante è che le esacerbazioni più prevenute sono quelle più gravi e quindi ha una maggiore efficacia nei confronti di coloro che hanno un'asma grave con esacerbazioni ripetute.

### Farmacocinetica

Si somministra con un'unica iniezione sottocutanea ogni 2-4 settimane. Raggiunge il picco sierico dopo 7-8 giorni ed ha un tempo di emivita di 26 giorni. Il complesso IgE-omalizumab è eliminato dal fegato con un metabolismo più veloce del metabolismo dell'omalizumab singolo.

### Tossicità

È di solito un farmaco ben tollerato. Gli effetti più frequenti sono reazioni nel sito di iniezione.

## 14.8 CROMOGLICATO BISODICO E NEDOCROMIL

Sono sali stabili ma molto insolubili che, se somministrati come aerosol, inibiscono in modo efficace l'asma indotta sia da esercizio fisico che da agenti. Non agiscono rilassando la muscolatura e quindi non si utilizzano per risolvere crisi acute, ma a scopo profilattico.

### Meccanismo d'azione

Agiscono alterando i canali lenti del cloro presenti nella membrana cellulare con inibizione dell'attivazione cellulare. In questo modo:

- Azione sulle vie aeree: Inibizione della tosse
- Inibizione dei mastociti: Inibizione della risposta precoce
- Inibizione degli eosinofili: Inibizione della risposta infiammatoria.

### Uso clinico

In studi di breve durata si vede il blocco della broncocostrizione indotta da inalazione di antigene, esercizio fisico, acido acetilsalicilico e altre cause. Si può quindi somministrare poco prima di uno sforzo o di un'inevitabile esposizione ad un antigene.

Se assunti regolarmente si riduce la gravità dei sintomi e la necessità di somministrare broncodilatatori.

Sono utili anche per la riduzione dei sintomi delle rinocongiuntiviti allergiche tramite l'applicazione della soluzione mediante spray nasali o di colliri.

### Tossicità

Poichè sono poco assorbiti, gli effetti indesiderati sono di lieve entità e limitati nei siti di contatto con il farmaco. Comprendono:

- Irritazione alla gola
- Tosse
- Xerostomia
- Senso di costrizione toracica
- Respiro sibilante.

Alcuni possono essere prevenuti con l'inalazione di un  $\beta_2$ -agonista prima del trattamento.

Gli effetti gravi sono rari e prevedono dermatiti, miositi, gastroenteriti.

## 14.9 FARMACI ANTICOLINERGICI

La loro azione antiasmatica fu scoperta grazie agli effetti delle foglie di *Datura stramonium* che contengono atropina. Si tratta di un inibitore competitore del recettore muscarinico.

### Meccanismo d'azione

Nei bronchi i recettori muscarinici contraggono la muscolatura liscia e stimolano la secrezione mucosa. Vengono attivati dall'acetilcolina secreta dal vago. Per inibire la risposta dei recettori non-muscarinici occorrono concentrazioni molto elevate di questi farmaci, che quindi inibiscono solo la risposta mediata dai recettori muscarinici.

### Uso clinico

Si usa il *bromuro di ipatropio*, un antagonista muscarinico quaternario. Può essere inalato con scarso assorbimento a livello polmonare. La broncocostrizione è inibita a livelli differenti a seconda della persona, a dimostrazione del fatto che il ruolo del sistema parasimpatico è variabile.

Vengono utilizzati nei pazienti che non tollerano i  $\beta_2$ -agonisti. Nelle forme severe di asma si può utilizzare una combinazione di un  $\beta_2$ -agonista con l'ipatropio, poichè si è visto che la combinazione è più potente dei due farmaci usati singolarmente.

Recentemente è stato approvato l'utilizzo del *tiopropio*, un analogo antimuscolarinico, per il trattamento della BPCO. Presenta una durata d'azione più lunga e quindi un singolo dosaggio giornaliero.

# Chapter 15

## DIURETICI

“Diuretico” è un agente che aumenta il volume delle urine, mentre “natriuresi” indica l’aumento dell’escrezione renale di sodio. Siccome i natriuretici causano comunque un aumento anche del volume dell’acqua escretata, vengono comunemente chiamati diuretici.

### 15.1 CENNI DI FISIOLOGIA

I reni producono circa 120ml/min di ultrafiltrato, ma solo 1ml/min di urine. La maggior parte viene quindi riassorbito dal tubulo, che può essere suddiviso in varie porzioni.

#### Tubulo prossimale

A livello del tubulo contorto prossimale (la prima porzione) viene riassorbito:

- Bicarbonato di sodio ( $\text{NaHCO}_3$ )
- Sodio cloruro ( $\text{NaCl}$ ):
- Glucosio
- Amminoacidi
- Altri soluti organici.

Nel tubulo prossimale viene riassorbito circa il 66% del totale degli ioni sodio, il 65% degli ioni potassio (per via paracellulare) e il 60% dell’acqua.

Fra i diuretici attualmente utilizzati solo un gruppo agiscono in maniera dominante nel tubulo prossimale e sono gli *inibitori dell’anidrase carbonica*, che bloccano il riassorbimento di  $\text{NaHCO}_3$ .

Il sodio viene riassorbito per azione di uno scambiatore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  situato nella membrana apicale delle cellule del tubulo. Come in tutte le porzioni del nefrone poi l’ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  presente sulla membrana basolaterale pompa il  $\text{Na}^+$  riassorbito nell’interstizio. Gli  $\text{H}^+$  espulsi nel lume reagiscono con l’anione bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) formando acido carbonico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Quest’ultimo viene deidratato rapidamente a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  dall’anidrase carbonica. La  $\text{CO}_2$  entra per diffusione semplice nelle cellule ove è nuovamente reidratata ad  $\text{H}_2\text{CO}_3$  grazie all’anidrase carbonica. Dopo la dissociazione dell’acido carbonico, l’ $\text{H}^+$  è disponibile per il trasporto tramite lo scambiatore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  e l’ $\text{HCO}_3^-$  viene trasportato fuori da un trasportatore della membrana basolaterale.

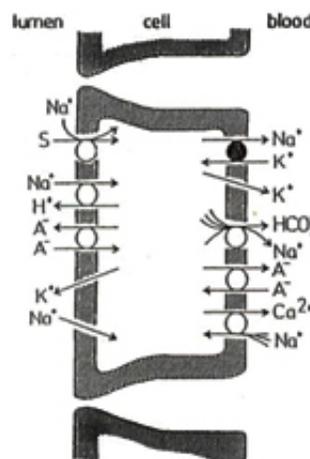


Figure 15.1.1: Trasportatori del tubulo prossimale

Nel terzo medio del tubulo prossimale si hanno i sistemi che riversano acidi organici, tra cui acido urico, FANS, diuretici, antibiotici, ecc..., nel lume del tubulo. Si hanno inoltre sistemi secretori di basi organiche (creatina, colina, ecc...).

## Ansa di Henle

Nella porzione discendente sottile le forze osmotiche generate dall'interstizio midollare ipertonico riassorbono l'acqua. Il tratta ascendente è invece impermeabile all'acqua.

Il segmento spesso della branca ascendente riassume attivamente NaCl, ma non l'acqua, essendo impermeabile. Questo avviene grazie al cotrasportatore  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ . Questo trasportatore è bloccato dai diuretici noti come "diuretici dell'ansa".

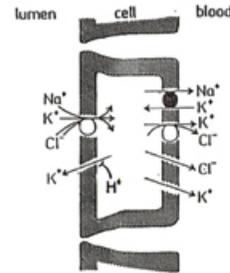


Figure 15.1.2: Trasportatori dell'ansa di Henle

## Tubulo distale

Riassume il 10% del NaCl e come la branca ascendente dell'ansa di Henle è relativamente impermeabile all'acqua e quindi il riassorbimento diluisce il liquido tubulare.  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  sono riassorbito da un singolo cotrasportatore.

L'assorbimento del calcio avviene per mezzo di un canale che è controllato dal recettore per l'ormone PTH situato nel versante basale delle cellule.

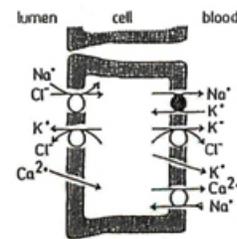


Figure 15.1.3: Trasportatori del tubulo distale

## Dotto collettore

Responsabile del riassorbimento solo del 2-5% di NaCl, ma svolge un ruolo importante nella fisiologia renale e nell'azione dei diuretici. Si tratta del sito principale di secrezione del potassio e subisce inoltre l'azione dei mineralcorticoidi.

Le cellule principali sono i siti deputati al trasporto di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , mentre le cellule intercalate sono i siti principali di secrezione dei protoni. Le cellule principali presentano canali distinti per il Na e per il K. Siccome l'entrata del sodio predomina sull'uscita del potassio, si sviluppa un potenziale elettrico negativo nel lume. Il sodio viene poi trasportato nel sangue attraverso l'ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  situata nella membrana basolaterale. Il potenziale negativo intraluminare guida il ritorno del cloro nel sangue per via paracellulare e spinge il potassio fuori attraverso i canali apicali.

I diuretici che agiscono a monte aumentano la quantità di sodio che arriva a questo livello e quindi aumentando anche la secrezione di potassio. Questo meccanismo è regolato dall'aldosterone che in-

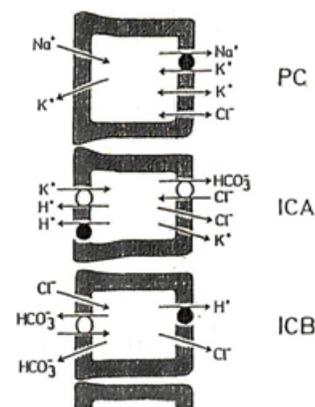


Figure 15.1.4: Trasportatori del dotto collettore

crementa l'attività dei canali della membrana apicale e dell'ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  della membrana basolaterale.

Il dotto collettore determina anche la concentrazione finale delle urine grazie all'ormone antidiuretico (ADH) che controlla la permeabilità regolando la formazione di aquaporine.

PORZIONE DEL NEFRONE	FUNZIONI	DIURETICI CON MAGGIORE AZIONE
Tubulo contorto prossimale	Riassorbimento del 65% di $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ . Riassorbimento iso-osmotico di acqua.	Inibitori dell'anidrasi carbonica
Porzione retta del tubulo prossimale	Secrezione e riassorbimento di acidi e basi organici.	Nessuno
Tratto discendente ansa di Henle	Riassorbimento passivo di acqua	Nessuno
Tratto ascendente ansa di Henle	Riassorbimento attivo del 15-25% di $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Cl}^-$	Diuretici dell'ansa
Tubulo contorto distale	Riassorbimento attivo del 4-8% di $\text{Na}^+$ e $\text{Cl}^-$ . Riassorbimento del calcio sotto controllo del PTH.	Tiazidi
Dotto collettore corticale	Riassorbimento di $\text{Na}^+$ accoppiato con secrezione di $\text{K}^+$ o $\text{H}^+$	Diuretici risparmiatori di potassio
Dotto collettore midollare	Riassorbimento dell'acqua sotto controllo dell'ADH	Antagonisti della vasopressina

Table 15.1: Porzioni del nefrone con diuretici con maggiore azione

## 15.2 INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA

Si tratta di precursori dei moderni diuretici. Furono scoperti quando fu notato che i sulfamidici batteriostatici provocavano diuresi e acidosi metabolica. Con lo sviluppo di nuovi farmaci, gli inibitori dell'anidrasi carbonica sono usati raramente. Il prototipo è l'*acetazolamide*. Altri importanti inibitori dell'anidrasi carbonica sono *diclorofenamide* e *metazolamide*.

Il sito più importante in cui si trova l'anidrasi carbonica è la membrana delle cellule del tubulo prossimale, dove catalizza le reazioni di deidratazione dell' $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Questi farmaci, bloccando questo enzima e quello che si trova all'interno del citoplasma, inibiscono il riassorbimento di  $\text{NaHCO}_3$  e quindi provocano diuresi.

### Farmacocinetica

Sono tutti ben assorbiti dopo somministrazione per via orale. Entro 30 minuti si rileva l'aumento del pH urinario, raggiunge il massimo dopo 2 ore e persiste per 12 ore dopo una dose singola.

### Farmacodinamica

La somministrazione della dose massima di acetazolamide inibisce l'85% del riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  nella porzione prossimale. A causa del riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  in altre porzioni del nefrone indipendente dall'anidrasi carbonica, il riassorbimento inibito è solo il 45%. Nonostante questo causano una significativa perdita di  $\text{HCO}_3^-$  e acidosi metabolica iperclorémica. La perdita di  $\text{HCO}_3^-$ , insieme all'inibizione della secrezione di  $\text{NH}_4^+$  e degli acidi titolabili, si ha un aumento del pH urinario che arriva a circa 8.

Dopo pochi giorni di uso, l'attività diuretica dell'acetazolamide decresce perchè c'è una riduzione dell' $\text{HCO}_3^-$  filtrato e il suo depauperamento porta al riassorbimento di  $\text{NaCl}$  dal rimanente del nefrone.

## Altre azioni

L'anidrasi carbonica è presente anche in altri tessuti extrarenali.

Il corpo ciliare dell'occhio secerne bicarbonati dal sangue nell'umor acqueo. L'inibizione da parte di questi farmaci diminuisce la formazione di umor acqueo e quindi la pressione intraoculare.

Anche la formazione di liquido cefalorachidiano dai plessi coroidi implica la secrezione di  $\text{HCO}_3^-$ . L'acetazolamide causa sonnolenza e parestesie e quindi ha un effetto come anticonvulsione.

Un dosaggio elevato inibisce la secrezione acida dello stomaco, ma questo effetto non ha un uso clinico.

## Usi clinici

- **TRATTAMENTO DELL'EDEMA:** L'utilità è molto bassa. Si può utilizzare in combinazione con altri diuretici che bloccano l'assorbimento del sodio in porzioni più distali del nefrone nei pazienti che sono resistenti ad una terapia con un singolo diuretico. A causa dell'acidosi metabolica provocata, l'uso a lungo termine non viene effettuato.
- **TRATTAMENTO DEL GLAUCOMA:** Si tratta dell'indicazione più comune per questi farmaci. La diminuzione della formazione dell'umor acqueo porta ad una diminuzione della pressione intraoculare. Esistono inibitori attivi localmente in modo da avere concentrazioni plasmatiche indeterminabili e quindi evitare gli effetti diuretici e gli effetti metabolici sistemici.
- **ALCALINIZZAZIONE DELLE URINE:** Aumentando il pH urinario si incrementa l'escrezione di acidi deboli facilmente addorbiti dalle urine come l'acido urico e la cistina. Per una terapia prolungata si deve somministrare anche  $\text{HCO}_3^-$  per evitare la tolleranza.
- **ALCALOSI METABOLICA:** L'alcalosi metabolica è di solito trattata con la correzione delle alterazioni del potassio, del volume intravascolare o dei livelli di mineralcorticoidi. Quando però l'alcalosi è causata dall'eccessivo uso di diuretici in pazienti con grave insufficienza cardiaca, il rimpiazzo del volume può essere controindicato e quindi si può utilizzare l'acetazolamide.
- **MALATTIA DA ALTA QUOTA:** Diminuendo la formazione del liquido cefalorachidiano e diminuendone il pH, l'acetazolamide aumenta la ventilazione e riduce i sintomi della malattia da alta quota (debolezza, dispnea, vertigini, nausea e occasionalmente edemi polmonari e cerebrali).
- **TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA:** Sono stati utilizzati ma la rapida tolleranza ne limita l'uso.

## Tossicità

La tossicità grave è rara. Essendo però derivati sulfonamidi possono causare:

- Depressione del midollo
- Tossicità cutanea
- Lesioni renali sulfonamide-like
- Reazioni allergiche.

Altri effetti sono:

- Acidosi metabolica ipercloremica: Effetto prevedibile.
- Calcoli renali: Fosfaturia e ipercalciuria si manifestano durante l'eliminazione di bicarbonati con le urine.
- Perdita di potassio: Il bicarbonato nel dotto collettore aumenta la secrezione di potassio.
- Accumulo di ammoniaca nel circolo che causa un'encefalopatia epatica.
- Sonnolenza e parestesie a dosi elevate.

Questi farmaci sono quindi controindicati in pazienti con cirrosi epatica perchè possono contribuire alla comparsa di iperammoniemia e encefalopatia epatica. Sono inoltre controindicati in pazienti con acidosi ipercloremica o severa BPCO (acidosi respiratoria).

### 15.3 DIURETICI DELL'ANSA

Questi farmaci inibiscono il riassorbimento di NaCl a livello del tratto spesso ascendente dell'ansa di Henle grazie all'inibizione del del cotrasportatore  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ . Sono farmaci molto efficaci poichè questo potente cotrasportatore riassume circa il 25% del sodio e a valle di questa porzione non ci sono trasportatori in grado di riassorbire grandi quantità di sodio.

I principali diuretici dell'ansa sono:

- *Furosemide* (Lasix®)
- *Bumetanide*
- *Torasemide*.
- *Acido etacrinico*

Furosemide, bumetanide e torasemide sono derivati dalla sulfonamide, come gli inibitori dell'anidrasi carbonica. L'acido etacrinico è un derivato dell'acido fenossiacetico e presenta un chetone e un gruppo metilenico adiacenti. Il gruppo metilenico è in grado di formare un addotto con il gruppo sulfidrilico libero della cisteina, attivando il farmaco.

#### Farmacocinetica

Sono rapidamente assorbiti e eliminati dal rene per secrezione tubulare e filtrazione glomerulare. L'assorbimento orale è rapido, soprattutto quello della torasemide, che rende praticamente paragonabile alla somministrazione endovenosa. La risposta è rapida e la durata è di circa 2-3 ore per la furosemide e di 4-6 ore per la torasemide. Il tempo di emivita è quindi molto breve e spesso è difficile mantenere livelli tubulare accettabili per molto tempo perchè le somministrazioni devono essere molto frequenti.

Quando le concentrazioni di diuretico diminuiscono, il nefrone inizia a riassorbire avidamente sodio, spesso annullando l'effetto del diuretico sul sodio totale. Questo fenomeno è detto "ritenzione di sodio postdiuretica" e può essere annullato con una dieta povera di sodio o con un migliore controllo dei livelli di diuretico.

Siccome agiscono nel versante luminale del tubulo, la loro attività è proporzionale alla velocità di secrezione da parte del tubulo prossimale. Il 65% viene eliminato dal rene, mentre la restante porzione viene coniugata all'acido glucuronico. Pazienti con malattia renale presentano un allungamento dell'emivita della furosemide.

#### Farmacodinamica

Questi farmaci inibiscono il trasportatore  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  nella porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle. Oltre a ridurre l'assorbimento di NaCl, diminuiscono il potenziale positivo a livello del lume che deriva dal ricircolo del potassio. Questo potenziale normalmente guida il riassorbimento dei cationi bivalenti nell'ansa e quindi questi diuretici causano l'aumento dell'escrezione di  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$ . Il loro uso può causare ipomagnesiemia, ma di solito non causano ipocalcemia perchè l'assorbimento intestinale viene aumentato grazie all'azione della vitamina D.

Bloccando questo meccanismo diminuiscono il meccanismo di produzione dell'interstizio ipertonico e quindi diminuiscono l'abilità del rene nel concentrare le urine.

Furosemide, ma non bumetanide, ha inoltre una lieve azione come inibitore dell'anidrasi carbonica.

Inducono inoltre sintesi di prostaglandine renali che prendono parte all'azione renale dei farmaci. FANS possono quindi interferire con l'azione dei diuretici. Di solito questa interferenza è minima nei soggetti normali, ma può essere importante in coloro con sindrome nefrosica e cirrosi epatica.

Gli agenti dell'ansa hanno inoltre un effetto diretto sul flusso ematico. La furosemide infatti aumenta il flusso ematico renale e riduce la congestione polmonare e le pressioni di riempimento del

ventricolo sinistro. Stimola il sistema RAS interferendo con l'assorbimento di NaCl da parte della macula densa.

Il trasportatore  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  si trova in molti altri epiteli in due forme:

- Forma assorbente: Espresso solo nel rene, nella porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle.
- Forma secretoria: L'affinità dei diuretici per questa forma è molto minore. Proteine ampiamente espressa.

## Usi clinici

- **EDEMA POLMONARE ACUTO:** Uso principale dei diuretici d'ansa. Un rapido incremento della capacità delle vene e una veloce natriuresi riduce la pressione di riempimento del ventricolo sinistro e quindi risolve velocemente l'edema.
- **INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA:** Si usano per diminuire il volume di fluido extracellulare per decongestionare i polmoni e le vene.
- **IPERTENSIONE:** I diuretici dell'ansa diminuiscono la pressione efficacemente come i tiazidi, ma causano meno perturbazione del profilo lipidico. La loro emivita breve però li rende inefficaci per una terapia cronica e quindi i tiazidi sono preferiti.
- **EDEMA DA SINDROME NEFROSICA:** Spesso è refrattario agli altri tipi di diuretico e quindi si devono utilizzare i diuretici dell'ansa.
- **EDEMA E ASCITE DA CIRROSI EPATICA:** Spesso sono utilizzati anche in questi casi.
- **OVERDOSE:** Possono essere utilizzati per aumentare la diuresi e quindi l'eliminazione della sostanza.
- **IPERCALCEMIA:** Combinati con una soluzione salina isotonica per prevenire la deplezione di volume.
- **IPERCALIEMIA:** Aumentano l'escrezione di potassio.

## Tossicità

La maggior parte degli effetti avversi sono correlati ad alterazioni del bilancio dei fluidi e degli elettroliti.

- *Iponatriemia* che può portare a ipovolemia che può portare a:
  - Ipotensione
  - Diminuzione del GFR
  - Collasso circolatorio
  - Fenomeni tromboembolici
  - Encefalopatia epatica in pazienti con patologia epatica.
- *Alcalosi ipocloremica ipocaliemica:* Diminuendo il riassorbimento di sodio nell'ansa, aumenta la quantità che raggiunge il dotto collettore e quindi aumenta la secrezione di potassio e protoni.
- *Ipocalcemia e ipomagnesemia:* Causati dall'aumento della secrezione di questi ioni. Si ha rischio di aritmie e nei casi di grave ipocalcemia anche tetanie.
- *Ototossicità:* Diminuzione dell'udito e vertigini possono comparire. Sono di solito reversibili.
- *Iperuricemia:* Possono comparire attacchi di gotta.
- *Iperglicemia:* Raramente si raggiunge il diabete mellito.
- *Aumento delle LDL, colesterolo totale e trigliceridi con diminuzione delle HDL.*
- *Altri effetti* legati al fatto che derivano dalla sulfonamide sono:
  - Rash
  - Fotosensibilità
  - Parestesie
  - Depressione del midollo osseo
  - Disturbi gastrointestinali.

## 15.4 TIAZIDI

I tiazidi inibiscono il trasporto di NaCl prevalente a livello del tubulo contorto distale. Alcuni agiscono anche a livello del tubulo prossimale come inibitori dell'anidrasi carbonica. Il prototipo è l'*idroclorotiazide*.

Normalmente il gradiente del sodio creato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  posta nel versante basale della cellula muove il cloro all'interno della cellula contro il gradiente elettrochimico. L'espressione del trasporto NaCl è regolato dall'aldosterone.

### Farmacocinetica

Tutti i tiazidi possono essere assorbiti per via orale, ma hanno metabolismi diversi:

- *Clorotiazide*: Non molto liposolubile e quindi deve essere somministrata a dosi relativamente elevate. È l'unica somministrabile per via parenterale
- *Clortalidone*: Assorbito lentamente e con lunga durata d'azione
- *Indapamide*: Sebbene sia escreta soprattutto attraverso la via biliare, una buona quantità è eliminata per via renale dove può svolgere il suo effetto.

### Farmacodinamica

Inibiscono il riassorbimento di NaCl a livello del tubulo contorto distale bloccando il trasportatore  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ .

Aumentano la secrezione di potassio e degli acidi con gli stessi meccanismi dei diuretici d'ansa.

Le tiazidi aumentano il riassorbimento di calcio grazie ad effetti a livello dei tubuli contorti sia distali che prossimali. Nel tubulo contorto prossimale il depauperamento del volume porta ad aumento del riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e passivo di  $\text{Ca}^{2+}$ . Nel tubulo contorto distale l'abbassamento del contenuto cellulare di  $\text{Na}^+$  causato dal blocco dell'entrata del  $\text{Na}^+$  da parte delle tiazidi incrementa lo scoppio  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  nella membrana basolaterale e aumenta nel complesso il riassorbimento totale di  $\text{Ca}^{2+}$ .

L'azione è mediata dalle prostaglandine e quindi le azioni possono essere inibite dal contemporaneo uso di FANS.

### Usi clinici

Sono utilizzate per:

- EDEMA: associato a :
  - Insufficienza cardiaca congestizia
  - Cirrosi
  - Sindrome nefrosica
- IPERTENSIONE: Sono molto usate per abbassare la pressione, sia da sole che in combinazione. Sono infatti efficaci come altri e meglio tollerati. Possono essere somministrati una volta al giorno e nonostante un leggero aumento di morte improvvisa e carcinoma renale, sono abbastanza sicuri. Siccome gli effetti avversi sono correlati a dosi elevate, si deve cercare di mantenere le dosi basse.
- NEFROLITIASI DA IPERCALCIURIA: Si sfrutta l'aumento del riassorbimento di calcio generato dai tiazidi
- OSTEOPOROSI: Come sopra.
- DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO: Riducono la poliuria e la polidipsia. Effetto paradossale mediato dalla riduzione del volume plasmatico che genera quindi una riduzione della filtrazione glomerulare, aumento del riassorbimento prossimale di NaCl e acqua con un diminuito apporto di liquidi nei frammenti deputati alla diluizione. È quindi ridotto il massimo volume di urina

diluita che può essere prodotta e le tiazidi possono ridurre il glusso urinario nel paziente poliurico.

### Tossicità

Sono raramente causa di disordini:

- *Al SNC*: Vertigini, mal di testa, parestesie.
- *Al tratto gastroenterico*: Anoressia, nausea, vomito, crampi, diarrea, costipazione, colecistite, pancreatite
- *Ematologici*: Discrasie
- *Dermatologici*: Fotosensibilità e rash

In più possono presentare:

- *Disfunzione erettile* più frequente rispetto agli altri antipertensivi ma tollerabile
- *Disfunzioni di volume e di elettroliti*: Ipotensione, iponatriemia, ipocaliemia, ipocloremia, alcalosi metabolica, ipomagnesemia, ipercalcemia e iperuricemia.
- *Diminuzione della tolleranza al glucosio*: A volte smaschera un diabete latente. C'è una riduzione della secrezione di insulina e un'alterazione del metabolismo del glucosio.
- *Aumento dei livelli di LDL e trigliceridi*.

Importante l'interazione potenzialmente mortale con la quinidina che aumenta il tratto QT con rischio di aritmie fatali.

## 15.5 DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO

Questi diuretici antagonizzano gli effetti dell'aldosterone a livello del tubulo distale e dei dotti collettori. L'inibizione può essere:

- Antagonismo diretto a livello dei recettori citoplasmatici di mineralcorticoidi: *Spironolattone*, *eplerenone*.
- Inibizione diretta del trasporto di Na<sup>+</sup> attraverso i canali ioni nella membrana luminale: *Amiloride*, *triamterene*.

### Farmacocinetica

Lo spironolattone ha un inizio d'azione piuttosto lento e occorrono alcuni giorni per avere l'effetto pieno. Una sostanziale inattivazione si ha nel fegato con un grosso effetto di primo passaggio. L'eplerenone è un analogo dello spironolattone con maggiore selettività per i recettori dell'aldosterone.

L'amiloride e il triamterene sono diretti inibitori dell'afflusso di sodio nel sotto collettore. Il triamterene viene metabolizzato dal fegato, ma la via più comune di eliminazione del farmaco attivo e dei metaboliti è l'escrezione renale. Siccome il triamterene, a differenza dell'amiloride, viene metabolizzato dal fegato ha un'emivita più breve e necessita quindi di somministrazioni più ravvicinate.

### Farmacodinamica

I diuretici risparmiatori di potassio riducono il riassorbimento di sodio nei dotti collettori. In questi l'assorbimento di sodio con secrezione di potassio è regolato dall'aldosterone.

Si hanno effetti anche sulla secrezione di protoni da parte delle cellule intercalate del dotto collettore che spiega in parte l'acidosi metabolica osservata con l'utilizzo di questi farmaci.

Spironolattone e eplerenone si legano ai recettori dell'aldosterone e possono anche ridurre la formazione intracellulare di metaboliti attivi dell'aldosterone. Amiloride e triamterene non bloccano il

recettore, ma interferiscono direttamente con l'ingresso del sodio attraverso i canali ionici sulla membrana apicale. Siccome la secrezione di potassio è accoppiata in questo segmento all'ingresso del sodio, questi diuretici risparmiano potassio.

Hanno anche una certa affinità per i recettori del progesterone e degli androgeni e quindi possono indurre effetti avversi come ginecomastia, impotenza e irregolarità del ciclo mestruale.

### Usi clinici

- EDEMA
- IPERTENSIONE
- STATI DI ECCESSO DI MINERALCORTICOIDI o IPERALDOSTERONISMO
- FIBROSI CISTICA: Aerosol di amiloride migliora la clearance mucociliare e aumenta l'idratazione delle secrezioni respiratorie.
- CIRROSI EPATICA: Lo spironolattone è il farmaco di scelta

### Tossicità

- IPERCALIEMIA: Il rischio di questa complicanza è aumentato da patologie renali o dall'impiego di altri farmaci che riducano la renina o l'angiotensina. L'associazione di tiazidi e risparmiatori di potassio compensa gli effetti opposti (ipocaliemia e alcalosi).
- ACIDOSI METABOLICA IPERCLOREMICA: Causata dall'inibizione della secrezione di protoni.
- GINECOMASTIA, IMPOTENZA, DIMINUIZIONE DELLA LIBIDO E IRREGOLARITÀ MESTRUALI: Causate dall'affinità per i recettori steroidei
- INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: Causata dall'associazione di triamterene e indometacina.
- NEFROLITIASI: Il triamterene è poco solubile e può precipitare.
- TOLLERANZA GLUCIDICA: Causata dal triamterene.
- DIARREA, GASTRITI E ULCERA PEPTICA: Causate da spironolattone.

## 15.6 DIURETICI OSMOTICI

Il tubulo prossimale ed il tratto discendente dell'ansa di Henle sono liberamente permeabili all'acqua. Una sostanza osmoticamente attiva filtrata dai glomeruli e non riassorbita causa ritenzione di acqua in questi segmenti e promuove la diuresi acquosa. Il prototipo di questi diuretici è il *mannitolo*. Gli altri sono:

- *Glicerina*
- *Isosorbide*
- *Urea*.

Essendo scarsamente assorbito, il mannitolo deve essere somministrato per via parenterale. Se somministrato per os, il mannitolo causa diarrea osmotica. Viene filtrato ed eliminato dal rene entro 30-60 minuti.

Aumentano il volume urinario, ma anche lievemente tutti gli elettroliti come  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  e i fosfati.

Gli usi clinici principali sono:

- AUMENTO VOLUME DI URINA: Quando si vuole aumentare il volume senza aumentare l'escrezione del sodio. Si può utilizzare per esempio per mantenere il volume in pazienti con IRA o accumulo di pigmento nel rene.
- PREVENZIONE: Si può utilizzare prima di operazioni a cuore aperto per mantenere il flusso urinario.

- **SINDROME DA DISEQUILIBRIO IN DIALISI:** Una rimozione troppo rapida dei soluti dal liquido extracellulare da parte della dialisi riduce l'osmolarità del fluido extracellulare. L'acqua quindi passa nei compartimenti intracellulari causando ipotensione e sintomi al SNC. Questi diuretici aumentano l'osmolarità del liquido extracellulare.
- **RIDUZIONE PRESSIONE INTRACRANICA E INTRAOCULARE:** L'acqua lascia le cellule e riduce il volume intracellulare. Si può utilizzare quindi nel glaucoma e nell'edema cerebrale.

Gli effetti tossici di questi farmaci sono:

- *Espansione del volume extracellulare:* Un'insufficienza cardiaca può essere complicata con edema polmonare a causa dell'aumento del volume causato da questi farmaci. L'aumento del volume spiega i frequenti effetti avversi come cefalea, nausea e vomito.
- *Disidratazione ed ipernatriemia:* L'uso eccessivo senza adeguata somministrazione di acqua porta a disidratazione e ipernatriemia. L'acqua esce dalle cellule e la concentrazione di potassio all'interno aumenta portando a lisi cellulare e quindi ipercaliemia.

## Chapter 16

# RENINA E ANGIOTENSINA

### 16.1 FISILOGIA DEL RAS

La renina, liberata dal rene trasforma l'angiotensinogeno in angiotensina I, che è un decapeptide. L'ACE trasforma poi l'angiotensina I in angiotensina II che è un octapeptide.

La renina viene sintetizzata e secreta dalle cellule juxtaglomerulari del rene. Viene sintetizzata come prorenina. Renina e prorenina sono immagazzinate in vescicole. Il rilascio è controllato da 3 vie:

1. *Via della macula densa*: L'aumento del riassorbimento di NaCl e del flusso attraverso la macula densa inibisce il rilascio di renina. Sia l'adenosina che le prostaglandine mediano questa via, in particolare l'adenosina inibisce la liberazione di renina, mentre le prostaglandine la stimolano.
2. *Via dei barocettori intrarenali*: L'aumento della pressione nei vasi preglomerulari inibisce la liberazione di renina.
3. *Via dei recettori  $\beta$ -adrenergici*: La noradrenalina liberata dai nervi simpatici attiva i recettori nelle cellule juxtaglomerulari e quindi il rilascio di renina.

La renina stimola la formazione di AII che presenta recettori AT<sub>1</sub> sulle cellule juxtaglomerulari che inibiscono la secrezione di renina con un meccanismo di *feedback negativo corto*. L'aumento della pressione inoltre inibisce la liberazione di renina agendo sulle tre vie: stimola i barocettori, aumenta il riassorbimento di NaCl e inibisce il sistema simpatico. Questo meccanismo è detto *feedback negativo lungo*.

La liberazione di renina è modificata anche da:

- Introito di sodio
- Pressione
- Farmaci:
  - Diuretici dell'ansa: Stimolano il rilascio
  - FANS: Diminuiscono il rilascio

L'ACE trasforma l'AI in AII. L'AII può essere trasformata in AIII, sempre dall'ACE, che è meno efficace dell'AII. Esiste anche l'angiotensina (1-7) che si forma per via alternative a partire dall'AII. È aumentata nella somministrazione di ACE-inibitori poiché gli aumentati livelli di AI stimolano vie alternative. Inoltre l'ACE è responsabile della clearance dell'angiotensina(1-7) e quindi la sua assenza ne aumenta i livelli. Ha effetti diversi rispetto all'AII:

- Rilascia vasopressina
- Stimola la sintesi di prostaglandine
- Dilata alcuni vasi
- Azione natriuretica a livello renale
- Inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

I recettori dell'angiotensina II sono 2:

- $AT_1$ : Svolge le più importanti funzioni dell'AII. La sua alterazione causa infatti ipertensione, cardiomiopatia ipertrofica, vasocostrizione coronarica, rigidità aortica.
- $AT_2$ : I suoi ruoli comprendono: stimolo antiproliferativo, apoptosi, effetto vasodilatatorio e anti-ipertensivo.

Il sistema RAS svolge un ruolo importante nel controllo pressorio:

- **RISPOSTA PRESSORIA VELOCE**: L'iniezione di AII endovenosa causa un aumento della pressione in pochi secondi e diminuisce in pochi minuti. Effettua questo effetto aumentando la resistenza dei vasi periferici.
- **RISPOSTA PRESSORIA LENTA**: L'infusione continua di dosi che non aumentano la pressione acutamente generano un aumento cronico della pressione. Questo effetto è probabilmente mediato dalla diminuzione dell'escrezione renale. L'AII stimola inoltre la sintesi di endotelina che contribuisce alla risposta pressoria.

I meccanismi con cui l'AII aumenta la resistenza periferica sono:

- *Vasocostrizione diretta*: Vasocostringe soprattutto le arteriole postcapillari tramite l'azione dell' $AT_1$  sulle cellule muscolari lisce. L'azione sul letto vascolare dipende dal distretto:
  - Rene, distretto splanchnico: Vasocostrizione marcata con diminuzione del flusso
  - Cervello, polmone, muscolo scheletrico: Aumento del flusso
- *Aumento della trasmissione noradrenergica periferica*: Aumenta il rilascio di noradrenalina dalla fibre presinaptiche, inibisce il reuptake e aumenta la risposta vascolare alla noradrenalina.
- *Effetti sul SNC*: Aumenta l'attivazione del sistema simpatico. Inoltre inibisce la riduzione del sistema simpatico mediata dai barocettori
- *Rilascio di catecolamine dalla midollare del surrene*.

I meccanismi con l'AII altera la funzione renale sono:

- *Effetto diretto sul riassorbimento del sodio*:
  - Stimola il trasportatore  $Na^+/H^+$  a livello del tubulo prossimale
  - Stimola la formazione di simporto  $Na^+$ -glucosio
  - Stimola la formazione del cotrasportatore  $Na^+/K^+/2Cl^-$  nell'ansa di Henle
- *Rilascio di aldosterone della corticale del surrene*
- *Alterazione dell'emodinamica renale*:
  - L'AII riduce il flusso renale vasocostringendo, aumentando il tono simpatico e facilitando la trasmissione adrenergica. Si ha quindi una diminuzione dell'escrezione renale.
  - Agendo sugli  $AT_1$  dei vasa recta diminuisce l'escrezione di sodio per riduzione del flusso midollare
  - L'AII altera il GFR con vari meccanismi:
    - Costrizione dell'arteriola afferente, riduce la pressione intraglomerulare e quindi il GFR
    - Contrazione delle cellule del mesangio, diminuisce la superficie capillare e quindi il GFR
    - Costrizione dell'arteriola efferente, aumenta la pressione intraglomerulare e quindi aumenta il GFR

Il risultato di questi effetti dipende dallo stato del paziente. Normalmente l'AII riduce di poco il GFR. In caso di ipotensione però predomina l'effetto sull'arteriola efferente e si ha aumento del GFR.

Infine l'AII altera la struttura cardiovascolare stimolando la migrazione, proliferazione, ipertrofia e capacità di sintesi delle cellule muscolari lisce, dei miociti cardiaci e dei fibroblasti. Inoltre l'aumento del precarico e del postcarico contribuiscono all'ipertrofia cardiaca e al rimodellamento.

## 16.2 INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

L'AI non ha utilizzo in clinica e non è disponibile. Molto più importanti sono invece gli inibitori del sistema renina-angiotensina.

### 16.2.1 BLOCCANTI DELLA SECREZIONE DI RENINA

I principali farmaci che agiscono sul sistema nervoso simpatico inibendo la secrezione di renina sono:

- *Clonidina*: Inibisce la secrezione di renina grazie riduzione all'azione sull'innervazione simpatica renale con un'azione mediata centralmente.
- *Propranololo*: Bloccate  $\beta$ -adrenergico che agisce sul controllo nervoso della secrezione di renina.

### 16.2.2 INIBITORI DELLA RENINA

Sono farmaci poco usati per problemi di scarsa potenza, biodisponibilità e durata d'azione. Il principale è l'*aliskiren*, che produce una diminuzione dose-dipendente della pressione arteriosa ed è quindi utilizzato per il trattamento dell'ipertensione.

### 16.2.3 ACE-INIBITORI

Sono farmaci che inibiscono la trasformazione dell'angiotensina I nella forma attiva angiotensina II. Agiscono bloccando l'enzima ACE. Poichè interferiscono con il feedback negativo che controlla il rilascio di renina, si avranno alti livelli di renina e angiotensina I. Siccome l'angiotensina I non può prendere la via dell'angiotensina II perchè l'ACE è bloccato prende la via alternativa e diventano angiotensina(1-7) i cui effetti sono ancora sconosciuti.

In individui normali con quantità di sodio normali una singola dose di ACE-inibitori ha poco effetto e una somministrazione prolungata provoca solo una piccola diminuzione della pressione. In pazienti con carenza di sodio invece anche una singola dose causa una grande diminuzione della pressione.

Possono essere classificati in 3 gruppi in base alla struttura:

1. ACE-inibitori contenenti sulfidrili: Captopril
2. ACE-inibitori contenuti dicarbossili: Enalapril
3. ACE-inibitori contenenti fosforo: Fosinopril

Ci sono 11 ACE-inibitori disponibili per l'uso clinico, con caratteristiche diverse. Tutti bloccano l'enzima ACE, hanno quindi gli stessi usi terapeutici, effetti avversi e controindicazioni. Differiscono però per il tessuto di distribuzione. Sono di solito eliminati dal rene e quindi una patologia renale diminuisce la clearance degli ACE-inibitori e quindi i dosaggi devono essere ridotti. Pazienti con alti livelli di renina sono molto responsivi agli ACE-inibitori che creano una diminuzione della pressione consistente e quindi i dosaggi iniziali in questi pazienti devono essere bassi.

**Captopril** Potente ACE-inibitore. Somministrato oralmente viene assorbito rapidamente con una biodisponibilità del 75%. Il picco plasmatico si ha dopo un'ora e il tempo di emivita è di circa 2 ore. La maggior parte del farmaco è escreto dal rene. Si somministra 2 o 3 volte al giorno 1 ora prima dei pasti perchè il cibo diminuisce la biodisponibilità.

**Enalapril** Deve essere idrolizzato dalle esterasi epatiche per produrre il farmaco attivo che è l'enalaprilat. È un ACE-inibitore molto potente, assorbito rapidamente con somministrazione orale, con biodisponibilità del 60% (non ridotta dal cibo). Il picco di enalapril si ha dopo un'ora, mentre quello di enalaprilat dopo 3-4 ore. L'enalapril ha un tempo di emivita di 1,8 ore, mentre l'enalaprilat ha un'emivita di 11 ore. Il dosaggio giornaliero è singolo o diviso.

**Enalaprilat** Non è assorbito oralmente, ma si può somministrare per via endovenosa. Nei pazienti ipertesi si somministra ogni 6 ore.

**Lisinopril** Si tratta dell'analogo Lys dell'enalaprilat. È leggermente più potente dell'enalaprilat. Viene assorbito lentamente, in modo vario e incompleto (biodisponibilità del 30%) con la somministrazione orale (non ridotta dal cibo). Il picco plasmatico si ha dopo 7 ore e l'emivita di eliminazione è di 12 ore.

**Benazepril** Profarmaco che viene trasformato in benazeprilat dalle esterasi epatiche. ACE-inibitore più potente dei precedenti. Viene assorbito velocemente ma in modo incompleto (biodisponibilità del 37%) per via orale (ridotta in modo lieve dal cibo). Il picco di benazepril avviene dopo circa 30 minuti, mentre quello del benazeprilat dopo 1-2 ore. Il benazepril ha un tempo di emivita di 10-11 ore. Non si accumula nei tessuti, tranne che nei polmoni.

**Fosinopril** Profarmaco che viene trasformato in fosinoprilat, un ACE-inibitore più potente del captopril, ma meno dell'enalaprilat. È assorbito lentamente e in modo incompleto (biodisponibilità del 36%) dopo somministrazione orale (in parte ridotta dal cibo). Il picco plasmatico si ha dopo 3 ore e l'emivita è di 12 ore.

**Trandolapril e trandolaprilat** Il primo è assorbito per via orale con biodisponibilità del 10, il secondo del 70%. Il trandolaprilat è circa 8 volte più potente rispetto al trandolapril. Il trandolapril è metabolizzato dal fegato in trandolaprilat e altri metaboliti inattivi, poi eliminati con le urine e le feci. La cinetica di eliminazione è bifasica, con una prima parte a emivita di 10 ore, seguito da un tempo di emivita più lungo a causa della lenta dissociazione del farmaco dall'ACE. La clearance è ridotta dall'insufficienza epatica e renale.

**Quinapril** Si tratta di un profarmaco che viene trasformato in quinaprilat, ACE-inibitore potente come benazeprilat. Viene assorbito rapidamente (picco in un'ora), ma la velocità è ridotta dal cibo. Viene poi escreto con le urine e le feci. Il tempo di emivita è di circa 2 ore. Un aumento fino a 25 ore è dato dal legame ad alta affinità con i tessuti.

**Ramipril** Si tratta di un profarmaco che viene trasformato in ramiprilat, ACE-inibitore potente come benazeprilat e quinaprilat. Viene assorbito rapidamente (picco di ramipril dopo un'ora) ma non completamente (biodisponibilità del 50-60% ridotta dal cibo). Il picco di ramiprilat si ha dopo circa 3 ore e ha una cinetica di eliminazione trifasica: tempo di emivita prima di 2-4 ore, poi di 9-18 ore e infine con emivita maggiore di 50 ore. Questa particolare clearance è causata dal fatto che il farmaco ha un'ampia distribuzione nei tessuti.

**Moexipril** Profarmaco trasformato in moexiprilat. Moexipril è assorbito in modo incompleto (13% di biodisponibilità marcatamente diminuita dal cibo). Il picco plasmatico di moexiprilat si ha dopo 1.5 ore e il tempo di emivita è variabile (2-12 ore).

**Perindopril** Profarmaco che nel 30-50% delle dosi viene trasformato in perindoprilat. La biodisponibilità orale del perindopril è del 75% e non è alterata dal cibo. Il picco di perindoprilat si ha in 3-7 ore e presenta una cinetica di eliminazione bifasica: prima emivita di 3-10 ore, poi 30-120 ore, a causa della lenta dissociazione del farmaco dai tessuti.

### Uso degli ACE-inibitori

- **IPERTENSIONE:** Diminuiscono le resistenze periferiche e quindi la pressione sia sistolica che diastolica. Diminuisce la pressione nei soggetti ipertesi, tranne negli individui con iperaldosteronismo primitivo. La diminuzione è molto elevata inizialmente in coloro con alti livelli di renina e angiotensina. La caduta pressoria a lungo termine si accompagna ad uno spostamento verso sinistra della curva pressione renale/natriuresi e ad una vasodilatazione periferica che varia di grado a seconda del tessuto. Nel rene la vasodilatazione è importante perchè i vasi renali sono particolarmente sensibili all'azione dell'AII. C'è un aumento del flusso renale senza aumento del GFR e quindi la frazione di filtrazione si riduce.  
Nonostante la dilatazione arteriolare, gli ACE-inibitori causano anche aumento della compliance delle grosse arterie che contribuisce a ridurre la pressione sistolica. Gli ACE-inibitori inoltre aumentano la gittata cardiaca.  
La secrezione di aldosterone in molti pazienti è ridotta, ma non completamente inibita, dagli ACE-inibitori.
- **DISFUNZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO:** Se non ci sono controindicazioni, gli ACE-inibitori devono essere somministrati a tutti i pazienti con disfunzione del ventricolo sinistra, sia sintomatica che non. Gli ACE-inibitori infatti prevengono o ritardano la progressione verso l'insufficienza cardiaca, diminuiscono l'incidenza di morte improvvisa e IMA, diminuiscono l'ospedalizzazione e migliorano la qualità della vita. Più la disfunzione è severa, maggiori sono gli effetti benefici degli ACE-inibitori.  
Il meccanismo con cui migliorino la gittata non è ancora del tutto chiaro, ma comunque svolge un ruolo importante l'alterazione emodinamica. C'è infatti una diminuzione dell'afterload che fa aumentare la gittata sistolica.  
Hanno un effetto anche sulla forma del ventricolo. Riducono infatti la dilatazione ventricolare e ripristinano la forma ellittica.
- **IMA:** Riducono la mortalità quando il trattamento è iniziato nel periodo peri-infartuale.
- **PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI FENOMENI CARDIOVASCOLARI:** Si ha una diminuzione dell'incidenza di IMA, ictus e morte.
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:** La causa principale è il diabete. Nei pazienti con diabete di tipo 1 gli ACE-inibitori prevengono o ritardano la progressione verso l'insufficienza renale cronica. Nel diabete di tipo 2 il loro effetto è più difficile da dimostrare. Diminuiscono comunque la progressione verso IRC anche nelle nefropatie non diabetiche. La dilatazione dei capillari e la diminuzione della pressione diminuiscono il danno glomerulare. Inoltre aumentano la permeabilità diminuendo l'esposizione del mesangio a materiale proteico che ne stimolerebbe la proliferazione. Inoltre l'AII è un fattore di crescita per il mesangio e la matrice extracellulare.

### Effetti avversi

- **IPOTENSIONE:** Può avvenire in pazienti con alti livelli di renina alla prima somministrazione del farmaco.
- **TOSSE:** Compare una tosse secca nel 5-20% dei pazienti. Compare più frequentemente nelle donne tra la prima settimana e i 6 mesi di terapia. Alla sospensione del farmaco in circa 4-5 giorni la tosse scompare.
- **IPERCALIEMIA**
- **IRA:** L'angiotensina II aiuta a mantenere l'adeguata frazione di filtrazione quando la pressione renale è diminuita. In pazienti con stenosi bilaterale della renale, insufficienza cardiaca o deplezione di volume gli ACE-inibitori possono causare IRA.
- **POTENZIALE FETOPATIA:** La somministrazione di ACE-inibitori nel secondo e terzo trimestre può causare oligoidramnios, ipoplasia cranica fetale, ipoplasia polmonare fetale, ritardo della crescita,

morte fetale, anuria neonatale e morte neonatale.

- RASH CUTANEI: Possono causare un rash maculo-papulare che può essere pruriginoso.
- PROTEINURIA
- ANGIOEDEMA: Nello 0,1-0,5% dei pazienti compare nella prima settimana di trattamento. L'ostruzione delle vie aeree può portare a morte.
- ALTRI EFFETTI: Una diminuzione del senso del gusto può avvenire in alcuni pazienti. La neutropenia è rara, ma grave. Ci può essere anche aumento della creatinina, glicosuria senza iperglicemia e danni epatici.

#### 16.2.4 ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II

Gli bloccanti dei recettori dell'angiotensina II si legano con alta affinità ai recettori AT<sub>1</sub>. Sono circa 10.000 volte più affini agli AT<sub>1</sub> rispetto agli AT<sub>2</sub>.

Sono inibitori competitivi, ma la loro inibizione è insormontabile, cioè il massimo effetto dell'angiotensina II non si può mai avere in presenza di antagonisti dei recettori.

Inibiscono i principali effetti dell'angiotensina II, inclusi:

- Contrazione della muscolatura liscia
- Risposta pressoria rapida
- Risposta pressoria lenta
- Sete
- Rilascio di vasopressina
- Secrezione di aldosterone
- Rilascio di catecolamine
- Aumento della trasmissione noradrenergica
- Aumento del tono simpatico
- Ipertrofia e iperplasia cellulare.

Differenze con gli ACE-inibitori:

1. Gli antagonisti recettoriali riducono l'attivazione di AT<sub>1</sub> con più efficacia rispetto agli ACE-inibitori.
2. Gli antagonisti recettoriali non inibiscono l'attivazione di AT<sub>2</sub>. C'è un aumento dei livelli di angiotensina II, al contrario dell'azione degli ACE-inibitori, che può legarsi a questo recettore.
3. Gli ACE-inibitori aumentano i livelli di angiotensina (1-7) al contrario degli inibitori dei recettori.
4. Gli ACE-inibitori aumentano i livelli di molti altri substrati dell'ACE, tra cui la bradichinina.

#### Farmacocinetica

Vediamo ora i principali inibitori. Hanno di solito bassa biodisponibilità orale (<50%) e alto legame con le proteine plasmatiche (>90%).

**Candesartan** Viene somministrato come profarmaco che viene poi idrolizzato in Candesartan. Dopo 3-4 ore si ha il picco plasmatico e l'emivita di eliminazione è di 9 ore. La clearance è urinaria (33%) e biliare (67%). Viene alterata dall'insufficienza renale, ma in modo molto minimo dall'insufficienza epatica.

**Eprosartan** Il picco si ha dopo 1-2 ore e l'emivita è varia (5-9 ore). La clearance è modificata sia dall'insufficienza renale che quella epatica.

**Irbesartan** Il picco si ha dopo 1,5-2 ore dopo la somministrazione orale. L'emivita varia da 11 a 15 ore. Nonostante venga in parte coniugato dal fegato e poi liberato con le urine e la bile, la clearance non è alterata dall'insufficienza renale e epatica.

**Losartan** Il 14% della dose viene convertito in un metabolita acido che è l'EXP 3174, che è molto più potente come inibitore. I picchi si hanno dopo 1-3 ore e l'emivita è di 2.5 ore per il losartan e 6-9 ore per l'EXP 3174. La clearance è alterata dall'insufficienza epatica ma non da quella renale.

**Olmesartan** Di solito somministrato come profarmaco. Picco dopo 1,4-2,8 ore con emivita di eliminazione di 10-15 ore. Nonostante il fatto che alterazioni epatiche e renali modifichino la clearance per livelli lievi-moderati non serve modificare la dose di somministrazione.

**Telmisartan** Picco dopo 0,5-1 ore ed emivita di 24 ore. Eliminato solo per via epatica e biliare e quindi l'insufficienza renale non influenza la clearance.

**Valsartan** Picco dopo 2-4 ore ed emivita di circa 9 ore. Il cibo diminuisce marcatamente l'assorbimento.

### Usi clinici degli inibitori dei recettori

- IPERTENSIONE:
- NEFROPATIA DIABETICA: Irbesartan e losartan
- PROFILASSI DELL'ICTUS: Losartan
- INSUFFICIENZA CARDIACA IN PAZIENTI INTOLLERANTI AGLI ACE-INIBITORI: Valsartan

### Effetti avversi

Non presentano effetti avversi importanti. Non causano tosse e l'incidenza di angioedema è molto bassa. Sono però teratogeni e devono essere sospetti prima del secondo trimestre di gravidanza.

Nei pazienti con pressione controllata dal sistema RAS si deve somministrare con cautela perchè ci può essere ipotensione, oliguria e IRA.

Possono causare ipercaliemia in pazienti con patologia renale o che prende diuretici risparmiatori di potassio o supplementi di potassio.

## Chapter 17

# VASOPRESSINA

La vasopressina (o ormone antidiuretico, ADH) è un ormone importante per il controllo dei fluidi corporei. È rilasciato dall'ipofisi posteriore in risposta ad aumenti dell'osmolarità plasmatica o a cadute della pressione arteriosa. L'azione principale si ha a livello dei dotti collettori, dove l'ADH aumenta la permeabilità della membrana apicale delle cellule grazie alla stimolazione della produzione di aquaporine. In questo modo, grazie al gradiente osmotico, l'acqua viene riassorbita.

La vasopressina ha inoltre azione vasocostrittrice e agisce anche come neurotrasmettitore. Sembra infatti che regoli la secrezione di ACTH e che intervenga nel controllo della temperatura, del circolo vascolare e di altre funzioni.

Svolte un ruolo anche nella coagulazione stimolando la liberazione di fattori della coagulazione e aumentando l'aggregazione piastrinica.

### 17.1 FISIOLOGIA DELLA VASOPRESSINA

Il rilascio della vasopressina è controllato dal sistema ipotalamo-neuroipofisi. I nuclei ipotalamico supraottico (SON) e paraventricolare (PVN) contengono i pirenofori dei neuroni i cui assoni, percorrendo il peduncolo ipofisario, vanno a formare la neuroipofisi, la porzione posteriore dell'ipofisi. La vasopressina viene sintetizzata a livello dei pirenofori e poi secreta a livello della neuroipofisi, dopo avere attraversato l'ipofisi.

La vasopressina è un nonapeptide con un anello di 6 amminoacidi ed una catena laterale di 3 amminoacidi. Viene sintetizzata come preproormone da 168 amminoacidi e raccolta in granuli. All'interno dei granuli le endopeptidasi vanno a formare l'ormone finale.

I fattori che regolano la secrezione di vasopressina sono:

- *Iperosmolarità*: La soglia per la secrezione di vasopressina è circa 280 mOsm/Kg. Al di sotto i livelli di vasopressina sono molto bassi. Al di sopra aumentano linearmente con l'aumento dell'osmolarità. A livelli maggiori di 290 mOsm/Kg si ha senso della sete.
- *Osmocettori epatici portalì*: Un pasto ricco di sale attiva gli osmocettori che stimolano il rilascio di vasopressina.
- *Ipovolemia e ipotensione*: A differenza della secrezione regolata dall'osmolarità, alla diminuzione della volemia e della pressione, la secrezione di vasopressina aumenta esponenzialmente. L'azione vasocostrittiva della vasopressina è importante per evitare il collasso cardiocircolatorio in condizioni di ipovolemia e severa ipotensione. I barocettori dell'atrio sinistro, del ventricolo sinistro e delle vene polmonari percepiscono la diminuzione di volume (riempimento), mentre i barocettori del seno carotideo e dell'aorta percepiscono la pressione sanguigna. Tramite il nervo vago e glossofaringeo stimolano i nuclei ipotalamico a produrre vasopressina.
- *Ormoni e neurotrasmettitori*: Molti stimoli vanno a modificare il rilascio di vasopressina, tanto

che tutti i meccanismi non sono ancora chiari. Tra le molecole che stimolano la secrezione di vasopressina abbiamo:

- Acetilcolina
- Dopamina
- Istamina
- Glutamina
- Aspartato
- Neuropeptide Y
- Sostanza P
- VIP
- Prostaglandine
- Angiotensina II.

Gli inibitori della secrezione sono invece:

- ANP
- GABA
- Oppioidi.
- *Dolore*
- *Nausea*
- *Ipossia*
- *Agenti farmacologici*: Esistono farmaci che alterano l'osmolarità delle urine agendo sulla secrezione della vasopressina.

Ci sono 3 recettori per la vasopressina:

- V1: Attiva la proteina Gq che a sua volta attiva la PLC che forma DAG e IP<sub>3</sub>. DAG attiva la PKC responsabile a sua volta dell'attivazione di altre proteine, mentre IP<sub>3</sub> stimola il rilascio del calcio che agisce da terzo messaggero. Si hanno risposte immediate come vasocostrizione, glicogenolisi, aggregazione piastrine e poi crescita delle cellule muscolari lisce.
  - V1a: È il più comune. Si trova nelle cellule muscolari lisce, surrene, miometrio, vescica, adipociti, epatociti, piastrine, cellule interstiziale renali, vasa recta del rene, cellule che rivestono il dotto collettore del rene, milza e altre strutture del SNC.
  - V1b: Si trova nell'ipofisi anteriore. Vengono anche detti V3. Stimola la secrezione di ACTH.
- V2: Si trovano nelle cellule principali del dotto collettore. Sono accoppiati ad una proteina Gs che stimola l'adenilatociclastasi a produrre cAMP. In questo modo viene:
  - Stimolata la produzione e il posizionamento nella membrana apicale delle aquaporine.
  - Aumentata la permeabilità per l'urea che va a depositarsi nell'interstizio. In questo modo si genera il gradiente per la concentrazione delle urine.
  - Aumentato il riassorbimento del sodio a livello del segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle con 3 meccanismi riguardanti il simporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>:
    - Rapida fosforilazione del simporto
    - Traslocazione del simporto nella membrana del lume
    - Aumento dell'espressione delle proteine del simporto.

Le azioni a livello renale sono quindi:

- V1 stimola la contrazione del mesangio e delle cellule muscolari lisce dei vasa recta e dell'arteriola efferente. Attraverso la riduzione del flusso nella midollare contribuisce quindi ad aumentare la capacità di concentrare le urine da parte del rene. A livello delle cellule del dotto collettore il recettore V1 inibisce l'attivazione della via attivata da V2.
- V2 invece:
  - Aumenta la permeabilità all'acqua
  - Aumenta la permeabilità all'urea
  - Aumenta il riassorbimento di sodio tramite il simporto Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>.

L'effetto netto è la diminuzione della diuresi e una maggior capacità del rene di riassorbire i liquidi dalle urine.

I FANS, in particolare l'indometacina, aumentano la risposta all'ormone antidiuretico, poichè le prostaglandine normalmente attenuano la risposta dell'ormone. Anche carbamazepina e clorpropamide aumentano l'effetto antidiuretico della vasopressina con meccanismi sconosciuti.

Altri farmaci inibiscono l'azione della vasopressina, come il litio, usato per il disturbo bipolare.

## 17.2 AGONISTI A ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELLA VASOPRESSINA

Sono stati sintetizzati agonisti dei recettori della vasopressina con una maggiore durata d'azione e maggiore selettività per un particolare recettore. Un agonista selettivo per il recettore V2 è la *desmopressina*, che è il farmaco di scelta per la terapia del diabete insipido. Aumentare la selettività per il recettore V1 è più complesso. Ci sono agonisti selettivi per V1a e V1b, ma non sono ancora disponibili clinicamente.

## 17.3 DIABETE INSIPIDO

Si tratta di una patologia in cui c'è un'anomala ritenzione di acqua da parte del rene a causa di un mancata sintesi di ADH a livello centrale (diabete insipido centrale) o per un'insufficienza risposta renale alla vasopressina (diabete insipido nefrogenico). Sono pazienti che secernano grosse quantità di urina diluite e presentano naturalmente polidipsia. Viene diagnosticata dimostrando l'incapacità dell'individuo di concentrare e ridurre il volume urinario durante un periodo di deprivazione di fluidi controllato. Quello centrale si distingue dal nefrogenico dal fatto che la somministrazione di desmopressina concentra le urine nel diabete centrale.

### Diabete insipido centrale

Traumi alla testa e lesioni operatorie possono causare diabete insipido centrale. Altre causa sono tumori ipofisari o ipotalamici, aneurismi cerebrali, ischemie cerebrali e infezioni o infiltrazioni cerebrali. A volte può essere idiopatico o familiare.

Il trattamento primario per il diabete insipido centrale è il peptide antidiuretico. La desmopressina è il peptide che di solito si utilizza. Ci sono altre opzioni di trattamento per coloro che non possono tollerare la terapia classica:

- Clorpropamide: Sulfanilurea che aumenta il'azione dei piccoli residui di vasopressina circolanti.
- Carbamazepina e clofibrate: Riducono il volume urinario.

### Diabete insipido nefrogenico

Può essere congenito o acquisito. Le condizioni che possono indurlo sono:

- Ipercalcemia
- Ipocaliemia
- IRA ostruttiva
- Litio, clofapina ed altri farmaci.

Il trattamento prevede un adeguato introito di acqua. Ci sono poi farmaci che possono ridurre la poliuria, come:

- Amiloride: Si usa per bloccare il diabete indotto dal litio, bloccando i canali al sodio del dotto collettore.

- Diuretici tiazidici: Paradossalmente riducono la poliuria nei pazienti con diabete nefrogenico. Probabilmente un ruolo importante è dato dall'azione natriuretica dei tiazidi e dalla riduzione del volume di fluido extracellulare.
- Indometacina: Alcuni studi mostrano la sua efficacia. Altri FANS sono però molto meno efficaci. Probabilmente l'effetto è dato da una diminuzione del GFR con aumento della concentrazione dei soluti nell'interstizio midollare.

## 17.4 SINDROME DA INAPPROPRIATA SINTESI DI ADH (SIADH)

Patologia caratterizzata da un'alterazione dell'escrezione urinaria con iponatriemia e ipoosmolarità, causata da un'inappropriata secrezione di ADH. L'ipotonicità del plasma si manifesta con letargia, anoressia, nausea, vomito, crampi muscolare, coma, convulsioni e morte.

Le cause di SIADH sono:

- Neoplasie maligne
- Patologie polmonari
- Patologie cerebrali
- Interventi chirurgici
- Farmaci:
  - Farmaci psicotropici: Fluoxetina, antidepressivi triciclici
  - Sulfaniluree
  - Alcaloidi indolici (foglie della vinca rosa): Vinblastina e vincristina.

In un individuo normale, un aumento dei livelli di ADH non causa ipotonicità plasmatica perchè l'individuo smette di bere. L'ipotonicità è quindi causata dall'inappropriata secrezione di ADH con un aumento dell'intake di liquidi.

Il trattamento prevede la riduzione dell'apporto di acqua, somministrazione di soluzione ipertonica per via endovenosa, diuretici d'ansa e farmaci, come la *demeclociclina*, che inibiscono l'effetto della vasopressina di aumento di permeabilità nei dotti collettori.

## 17.5 USO CLINICO DELLA VASOPRESSINA

Solo due peptidi sono disponibili per l'uso clinico:

- *Vasopressina*: Disponibile in soluzione acquosa sterile per la somministrazione subcutanea, intramuscolare o intranasale.
- *Desmopressina acetato*: Disponibile in soluzione acquosa sterile per somministrazione endovenosa o intramuscolare, soluzione nasale per somministrazione intranasale e in compresse per la somministrazione orale.

### Usi terapeutici

Gli effetti e gli usi di questi peptidi dipendono dal recettore coinvolto:

- V1: L'uso clinico è basato sul fatto che questi recettori contraggono il tratto gastroenterico e la muscolatura liscia. Vengono quindi usati per:
  - Trattare l'ileo paralitico postoperatorio, distensione addominale e far uscire il gas dall'intestino prima dell'RX per evitare ombre grazie alla contrazione del tratto gastroenterico
  - Diminuire la pressione e il sanguinamento delle varici esofagee grazie alla contrazione dei vasi splancnici. Si possono usare in urgenza prima dell'intervento di legatura delle varici (che rimane il trattamento principale).
  - Diminuire la pressione portale in pazienti con ipertensione portale prima di interventi chirurgici per diminuire il rischio di sanguinamento.

- Diminuire il sanguinamento in corso di emorragie gastriche, cistiti emorragiche, trapianto epatico, resezione di mioma uterino, escissione di ustioni, ecc...

In tutti questi usi è preferibile un agonista del recettore V1, piuttosto che la vasopressina a causa degli effetti avversi. Al massimo si può somministrare in associazione. La vasopressina può essere invece utile, insieme alla norafrenalina, durante un shock resistente alle catecolamine.

- V2: L'uso clinico è basato sul fatto che questi recettori contraggono la diuresi e attivano i fattori della coagulazione. Vengono quindi usati per:
  - Diabete insipido centrale
  - Disordini della coagulazione: Si usa la desmopressina nei pazienti con:
    - Malattia di von Willebrand di tipo I e in alcuni pazienti con la malattia di tipo IIa. La desmopressina è invece inefficace nelle forme di tipo IIa, IIb e III.
    - Emofilia A, emofilia B e anticorpi contro il fattore VIII.
    - Sanguinamenti da cirrosi o indotti da farmaci.
  - Enuresi notturna: La somministrazione intranasale prima di andare a letto è di solito efficace.

### Farmacocinetica

Quando somministrati per via orale sono velocemente inattivati dalla tripsina. Sono inattivati in molti tessuti da peptidasi e quindi il tempo di emivita è di circa 30 minuti. Con somministrazione intramuscolare o sottocutanea gli effetti antidiuretici durano 2-8 ore

### Tossicità

Molti effetti avversi sono mediati dal recettore V1. Per questo desmopressina e vasopressina presentano effetti avversi meno comuni e meno severi. Dopo l'iniezione di grosse dosi di vasopressina si nota:

- Pallore cutaneo
- Aumento dell'attività intestinale: nausea, crampi e urgenza nella defecazione
- Contrazione coronarica: importante dare basse dosi in pazienti con patologie cardiovascolari
- Ischemia periferica e gangrena.

Il principale effetto avverso della stimolazione del recettore V2 è l'intossicazione da acqua.

## Chapter 18

# FARMACOLOGIA DELL'IPERTENSIONE

Nella terapia dell'ipertensione svolge un ruolo fondamentale il trattamento non-farmacologico. Nell'ipertensione lieve, la pressione può essere controllata dalla perdita di peso, riducendo l'introito di sodio, aumentando l'esercizio aerobico e moderando il consumo di alcol. Queste modificazioni dello stile di vita inoltre facilitano il controllo farmacologico della pressione.

Si possono classificare i farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione in base al loro meccanismo d'azione:

- DIURETICI
- SIMPATICOLITICI
- BLOCCANTI DEL CANALE AL CALCIO
- ACE-INIBITORI
- ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'AII
- VASODILATATORI

### 18.1 DIURETICI

Per una trattazione sistematica dei diuretici vedi capitolo.

I diuretici che possono essere utilizzati sono:

- *Tiazidi*: Sono i più utilizzati. L'esatto meccanismo con cui diminuiscono la pressione non è ancora chiaro. Probabilmente diminuendo il volume extracellulare bloccando il cotrasportatore  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ . L'effetto cronico di mantenimento è probabilmente causato dalla riduzione delle resistenze grazie all'effetto vasodilatatorio.
- *Diuretici dell'ansa*: Sono meno efficaci rispetto ai tiazidi in pazienti con funzione renale normale. Hanno breve durata d'azione e una dose giornaliera non causa una perdita consistente di sodio. Spesso sono somministrati per il trattamento dell'ipertensione con una dose al giorno che riduce la pressione con efficacia rapidamente ma che può essere dannoso nel lungo periodo. Una doppia dose giornaliera causa una diuresi eccessiva con troppi effetti avversi. Possono essere utilizzati per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con azotemia o edema severo associato a vasodilatatori.
- *Risparmiatori di potassio*:
  - Amiloride: Abbassa in modo modesto la pressione in pazienti ipertesi
  - Spironolattone: Abbassa la pressione ma ha molti effetti avversi, soprattutto per gli uomini
  - Triamterene: Non abbassa la pressione ma si può usare per aumentare il potassio nei pazienti che usano tiazidi.

## Regime di somministrazione dei tiazidi

Quando un tiazide è usato come unico farmaco per l'ipertensione, si deve tenere conto che la riduzione della pressione è dose-dipendente. Di solito bastano dosi minori di 12.5mg al giorno di clorotiazide. Non si dovrebbe mai superare i 25mg al giorno. Di solito i pazienti rispondono con una diminuzione della pressione in 4 settimane. A volte si deve aspettare anche 12 settimane per avere una diminuzione sostanziale.

I diuretici sono utili in pazienti con ipertensione allo stadio 1. Sono poco efficaci da soli in un'ipertensione allo stadio 2.

La perdita di potassio può rappresentare un problema e quindi è opportuno somministrarli in associazione con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori per l'angiotensina per attenuare la perdita di potassio.

## 18.2 FARMACI SIMPATICOLITICI

### 18.2.1 ANTAGONISTI $\beta$ -ADRENERGICI

Per una trattazione sistematica vedi capitolo.

I principali sono:

- *Propranololo*: Primo utilizzato.
- *Metoprololo*: Equipotente al propranololo nell'inibire i  $\beta_1$  ma 50-100 volte meno potente nell'inibire i  $\beta_2$ . La cardioselettività è utile nei pazienti con asma, diabete o affezioni vascolari periferiche.
- *Nadololo e carteololo*
- *Atenololo, betazololo e sioprololo*: Selettivo per i  $\beta_1$ .
- *Pindololo, acebutololo e penbutololo*: Agonisti parziali, cioè  $\beta$ -bloccanti con attività simpaticomimetica. Sono utili nei pazienti con bradicardia o disturbi vascolari periferici.
- *Esmololo*: Bloccante  $\beta$  selettivo, ma con emivita molto breve (9 minuti) e quindi somministrato per infusione endovenosa.

Tutti gli antagonisti  $\beta$ -adrenergici sono utili come antiipertensivi, ma variano per farmacocinetica ed effetti avversi.

- *Farmaci senza effetto simpaticomimetico intrinseco*: Iniziale diminuzione della gittata cardiaca e un aumento delle resistenze periferiche di riflesso. Gradualmente la resistenza ritorna ai valori iniziali.
- *Farmaci con effetto simpaticomimetico intrinseco*: Producono una minore diminuzione della gittata e della frequenza cardiaca. La diminuzione della pressione è quindi correlata alla diminuzione delle resistenze periferiche.

Non si devono utilizzare in pazienti con asma, con disfunzione del nodo senoatriale o atrioventricolare o in combinazione con altri farmaci che bloccano il nodo atrioventricolare (come verapamil). Anche nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 è consigliato l'uso di altri farmaci (come gli ACE-inibitori). Quelli senza attività simpaticomimetica intrinseca alterano inoltre il profilo lipidico del paziente. Inoltre l'interruzione improvvisa della somministrazione causa un effetto di rimbalzo a causa dell'iperregolazione dei recettori durante il loro bloccaggio.

Questi farmaci sono usati per tutti i gradi di ipertensione. Hanno un'emivita tale da permettere una somministrazione singolo o doppia al giorno. Non causano ritenzione di sodio e acqua e quindi non serve l'associazione con diuretici per evitare edemi o lo sviluppo di tolleranza.

### 18.2.2 ANTAGONISTI $\alpha_1$ -ADRENERGICI

I farmaci che antagonizzano selettivamente i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici sono usati per il trattamento dell'ipertensione. I principali sono *prazosina*, *terazosina* e *doxazosina*.

Inizialmente riducono la resistenza arteriolare e aumentano la capacitanza venulare. Tramite un riflesso simpatico aumenta la frequenza cardiaca e l'attività della renina. Durante la terapia cronica la vasodilatazione persiste, ma la gittata cardiaca, la frequenza e l'attività renina ritornano normali.

Causano ipotensione e ritenzione di sali e acqua. Per questo spesso si usano in associazione con diuretici. Possiedono inoltre l'effetto benefico di diminuire i trigliceridi e le LDL, aumentando le HDL.

Un importante effetto da tenere in considerazione è il "fenomeno della prima dose" che compare in più del 50% dei pazienti, soprattutto quelli che ricevono già furetici o antagonisti adrenergici. È caratterizzato da ipotensione ortostatica nei 90 minuti dopo la dose iniziale o dopo un incremento della dose.

Questi farmaci non sono consigliati per una monoterapia per l'ipertensione, ma in associazione con diuretici,  $\beta$ -bloccanti o altri farmaci.

### 18.2.3 ANTAGONISTI MISTI

- *Labetalolo*: Miscela racemica con due isomeri inattivi, un potente  $\alpha$ -bloccante e un potente  $\beta$ -bloccante. Il blocco dei recettori  $\beta$  è triplo rispetto a quello dei recettori  $\alpha$ .
- *Carvedilolo*: Miscela racemica di 2 isomeri con un isomero bloccante dei recettori  $\beta$  e entrambi gli isomeri bloccanti dei recettori  $\alpha$ .

### 18.2.4 SIMPATICOLITICI AD AZIONE CENTRALE

#### Metildopa

La *metildopa* è un agente antipertensivo ad azione centrale. La metildopa viene metabolizzata in  $\alpha$ -metildopamina nei neuroni adrenergici e quindi in  $\alpha$ -metilnoradrenalina. Viene immagazzinata nelle vescicole sostituendo la noradrenalina. Quando i neuroni vengono stimolati  $\alpha$ -metilnoradrenalina viene rilasciata al posto della noradrenalina. Presenta la stessa capacità di vasocostringere perifericamente e quindi la differenza in periferia non viene percepita. A livello centrale inibisce il flusso di neuroni adrenergici dal tronco encefalico, probabilmente come agonista del recettore  $\alpha_2$  presinaptico.

Nei pazienti più giovani con ipertensione non complicata, la metildopa riduce le resistenze senza modificazioni importanti della gittata e della frequenza cardiaca. Nei pazienti più anziani la gittata può diminuire per diminuzione della frequenza e del ritorno venoso (le vene dilatandosi mandano meno sangue al cuore).

L'ipotensione ortostatica è meno comune rispetto ad altri farmaci. La concentrazione di NE è ridotta in associazione alla riduzione della pressione. Anche la renina è ridotta, ma non è detto che sia a causa della metildopa. Ritenzione di acqua e sale compaiono gradualmente con l'uso cronico, diminuendo l'effetto antipertensione. Questo fenomeno è detto "pseudo-tolleranza" e viene superato con l'uso di un diuretico.

Quando somministrata per via orale la metildopa viene assorbita con un trasportatore attivo di amminoacidi. Il picco plasmatico si ha dopo 2-3 ore ed è eliminata con un'emivita di circa 2 ore. Nonostante il veloce assorbimento e la breve emivita, l'effetto massimo è ritardato e la durata di una singola dose è di solito di circa 24 ore. Questo fenomeno è causato dal fatto che il farmaco deve essere modificato e raccolto in vescicole.

Gli effetti avversi legati alla sua azione sui recettori  $\alpha$  sono:

- Diminuzione dell'attenzione, sonnolenza, diminuzione dell'attenzione e, in alcuni pazienti, depressione.
- Secchezza delle fauci, siccome i centri midollare che controllano la salivazione vengono inibiti
- Perdita della libido, segni di parkinson e iperprolattinemia.

Gli effetti avversi non legati alla sua azione sono:

- Epatotossicità

- Anemia emolitica

La metildopa è utilizzata come farmaco antipertensivo in gravidanza. A causa dei suoi effetti avversi non si utilizza in altri casi.

### **Clonidina, Guanabenz e Guanfacina**

Sono farmaci che inibiscono i recettori  $\alpha_{2A}$  a livello del tronco encefalico. Abbassano la pressione sia diminuendo la gittata cardiaca, sia aumentando le resistenze periferiche.

Molti pazienti riferiscono effetti avversi a questi farmaci:

- Sedazione
- Xerostomia
- Ipotensione posturale
- Disfunzione erettile
- Disturbi del sonno
- Bradicardia e blocco del nodo del seno in pazienti con patologie dei nodi
- Sospensione improvvisa: Crisi ipertensiva con cefalea, tremori, dolori addominali, tachicardia, sudorazione.

A causa degli effetti al SNC questi farmaci non vengono utilizzati in monoterapia. Si usano in associazione in pazienti che non rispondono ad altri antipertensivi.

## **18.2.5 AGENTEI BLOCCANTI I NEURONI ADRENERGICI**

### **Guanetidina**

In USA si utilizza il *Guanadrel*, un farmaco guanetidino-simile. Inibisce l'attività dei neuroni adrenergici post-gangliari periferici. È un falso neurotrasmettitore che viene immagazzinato e rilasciato come la noradrenalina. Viene trasportata all'interno dal NET, lo stesso trasportatore del reuptake della NE.

L'effetto antipertensivo e gli effetti avversi sono legati al blocco dei neuroni del sistema simpatico.

Guanadrel viene assorbito rapidamente e si ha il picco dopo 1-2 ore, ma l'effetto massimo si ha dopo 4-5 ore. Nonostante l'emivita è di 5-10 ore, l'emivita dell'attività supera le 10 ore.

A causa dell'ipotensione ortostatica non viene utilizzata come farmaco in monoterapia per l'ipertensione, ma è usato raramente in associazione.

### **Reserpina**

Si tratta di un alcaloide che si lega alle vescicole nei neuroni adrenergici centrali e periferici e inibisce il trasportatore vescicolare della monoamine (VMAT-2). I neuroni perdono quindi la capacità di immagazzinare la NE. Le catecolamine rimangono nel citoplasma e vengono degradate dalle MAO. Nella terapia a lungo termine si ha aumento della gittata cardiaca e diminuzione delle resistenze periferiche. Si ha ritenzione di acqua e sali che generano la pseudo-tolleranza.

I principali effetti avversi sono causati dall'attività nel SNC. Si ha sedazione, incapacità di concentrarsi e, più raramente, depressione. La reserpina deve essere sospesa al primo sintomo di depressione, perché può diventare molto seria e portare al suicidio.

Con l'avvento di farmaci efficaci e meglio tollerati, la reserpina non viene più utilizzata. Negli anziani può essere usata in associazione con diuretici.

## **18.3 BLOCCANTI DEI CANALI AL CALCIO**

Sono farmaci importanti per il trattamento dell'ipertensione. La principale classe di questi composti sono le diidropiridine:

- *Amlodipina*
- *Felodipina*
- *Isradipina*
- *Nicardipina*
- *Nifedipina*
- *Nisoldipina*.

Le non-diidropiridine sono *verapamil* e *diltiazem*.

Tutti i bloccanti i canali del calcio diminuiscono la pressione inibendo il flusso di calcio all'interno delle cellule muscolari lisce delle arterie, diminuendo quindi il tono e le resistenze periferiche. I barocettori attivano il sistema simpatico che nel caso delle diidropiridine causa un aumento della frequenza cardiaca per stimolazione del nodo del seno. Con *verapamil* e *diltiazem* invece, grazie al loro effetto cronotropo negativo diretto, questo fenomeno non avviene.

Sono farmaci utili da soli per il trattamento dell'ipertensione in monoterapia, soprattutto per ipertensione media e moderata.

Gli effetti avversi variano. Pazienti che ricevono capsule di *nifedipina* presentano cefalea, vertigini ed edema periferico. A causa dell'oscillazione della pressione e dell'attivazione del simpatico la *nifedipina* e le diidropiridine con breve emivita non sono idonee per un controllo cronico della pressione.

Altri effetti avversi sono legati al rilassamento muscolare. Questi farmaci per esempio possono causare o peggiorare un reflusso gastro-esofageo, costipazione, ritenzione urinaria. L'inibizione del nodo del seno da parte di *verapamil* e *diltiazem* può portare a bradicardia e anche arresto del nodo del seno.

Un'importante interazione farmacologica dei bloccanti non-diidropiridinici si ha con i  $\beta$ -bloccanti che ingrandiscono l'effetto cronotropo e inotropo negativo fino a portare ad arresto cardiaco.

## 18.4 ACE-INIBITORI

Per una trattazione sistematica vedi capitolo.

Un importante contributo al trattamento dell'ipertensione è dato dagli ACE-inibitori che diminuiscono i livelli di AII. I principali ACE-inibitori utili per il trattamento dell'ipertensione sono:

- *Captopril*
- *Enalapril*
- *Lisinopril*
- *Quinapril*
- *Ramipril*
- *Benazepril*
- *Moexipril*
- *Fosinopril*
- *Trandolapril*
- *Perindopril*.

Hanno un importante vantaggio soprattutto nei pazienti con diabete mellito, poichè diminuiscono la progressione verso l'insufficienza renale. Sono quindi i farmaci preferiti per questi pazienti. Sono candidati al loro utilizzo anche i pazienti con ipertensione e patologie cardiache perchè migliorano la funzione ventricolare post-infartuale e migliorano la sopravvivenza.

A causa della diminuzione dell'azione dell'aldosterone, piccole dosi di diuretici sono sufficienti per migliorare l'efficacia degli ACE-inibitori. C'è inoltre un aumento del potassio a causa della diminuita azione dell'aldosterone, soprattutto in pazienti con funzione renale alterata (in pazienti normali l'aumento è minimo). Si deve comunque evitare il loro utilizzo insieme ad altri farmaci che possono

aumentare il potassio come diuretici risparmiatori di potassio, FANS, supplementi di potassio e antagonisti dei recettori  $\beta$ .

Ci può essere angioedema, evento raro ma molto grave e quindi i pazienti devono sapere che devono interrompere immediata la somministrazione se si accorgono dei primi sintomi di angioedema. Ci possono essere anche effetti nel feto e quindi sono farmaci controindicati in gravidanza.

Normalmente non c'è alterazione del GFR. Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare però l'angiotensina II mantiene il GFR e quindi la sua inibizione causa una netta diminuzione del GFR

## 18.5 ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'AII

Per una trattazione sistematica vedi capitolo.

Gli antagonisti dei recettori dell'AII approvati per il trattamento dell'ipertensione sono:

- *Losartan*
- *Candesartan*
- *Irbesartan*
- *Valsartan*
- *Telmisartan*
- *Eprosartan*.

Antagonizzando l'AII questi farmaci rilassano la muscolatura liscia promuovendo la vasodilatazione, aumentano l'escrezione di sodio e acqua, riducono il volume plasmatico e diminuiscono l'ipertrofia cellulare.

Gli effetti avversi degli ACE-inibitori correlati alla diminuzione degli effetti dell'AII sono gli stessi degli antagonisti dei recettori. Tra questi c'è ipotensione, ipercaliemia e diminuzione della funzionalità renale.

A dosi adeguate questi farmaci sono efficaci come gli ACE-inibitori. Se non riescono a controllare da soli la pressione si possono aggiungere basse dosi di diuretico.

## 18.6 VASODILATATORI

### 18.6.1 IDRALAZINA

L'*idralazina* causa rilassamento della muscolatura liscia dei vasi per diminuzione del calcio intracellulare. Questo farmaco non dilata le coronarie epicardiche e non rilassa la muscolatura delle vene. Si ha per riflesso la stimolazione del sistema simpatico grazie all'azione dei barocettori e quindi c'è aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca, aumento della liberazione di renina e della ritenzione dei fluidi. Questi effetti si oppongono all'azione antipertensiva della idralazina. Inoltre l'idralazina stimola la liberazione di noradrenalina a livello delle sinapsi e stimola quindi la contrazione cardiaca direttamente.

La diminuzione della pressione è correlata alla diminuzione della resistenza soprattutto a livello delle coronarie, del circolo cerebrale e renale, con poco effetto nei circoli muscolari e cutanei.

Viene velocemente assorbita nel tratto gastroenterico ma con una biodisponibilità bassa (16-35%). L'emivita è di 1 ora. Il picco di idralazione e di effetto si ha dopo 60-120 minuti e nonostante l'emivita di un'ora l'effetto dura fino a 12 ore (non si sa per quei motivi).

Estensioni prevedibili del suo effetto sono: cefalea, nausea, ipotensione, palpitazioni, tachicardia, angina (perchè aumentano le richieste di ossigeno a causa dei barocettori e l'idralazina non dilata le coronarie epicardiche). Per questo motivo non si somministra in pazienti con patologie cardiovascolari o con elevato rischio di svilupparle. Se usata da sola causa inoltre ritenzione di acqua e sali e quindi è spesso utilizzata in combinazione con un diuretico o con un  $\beta$ -bloccante.

Altri effetti avversi sono legati a risposta immunologica e può comparire lupus farmaco-indotto. Ci può opporre essere sindrome emolitica, malattia da siero, vasculite o glomerulonefrite rapidamente progressiva.

A causa dei suoi effetti avversi, l'idralazina non è più uno tra i primi farmaci di scelta per il trattamento dell'ipertensione. Può essere utile nei pazienti con CHF o nelle donne con preeclampsia.

### 18.6.2 MINOXIDIL

Il *minoxidil* è un vasodilatatore molto potente e utile nei pazienti con ipertensione resistente a molti farmaci. Una parte del farmaco viene metabolizzata dal farmaco in *minoxidil solfato*, che è il metabolita attivo. Attiva i canali al potassio ATP-correlati nella muscolatura liscia causando iperpolarizzazione e rilassamento del muscolo. Si ha dilatazione arteriolare senza alterazioni dei vasi di capacitanza. Aumenta preferenzialmente alla cute, ai muscoli scheletrici, al tratto gastroenterico e al cuore. Si ha quindi un aumento della gittata cardiaca, favorita anche dall'attivazione del simpatico.

A livello renale dilata l'arteria renale, ma l'ipotensione sistemica generata dal farmaco riduce il flusso sanguigno al rene

Il minoxidil viene ben assorbito dal tratto gastroenterico. A causa della necessità di produrre il metabolita attivo, il picco di concentrazione avviene dopo 1 ora ma l'effetto è ritardato. Minoxidil ha un'emivita di 3-4 ore ma l'effetto dura 24 ore e più.

Gli effetti avversi possono essere severi:

1. RITENZIONE DI FLUIDI E SALI: C'è una ritenzione di acqua e sale a livello del tubulo prossimale per la ridotta pressione di perfusione renale e la stimolazione simpatica.
2. EFFETTI CARDIOVASCOLARI: Aumento della frequenza e della gittata cardiaca e aumento del consumo di ossigeno. Può quindi indurre ischemia del miocardio. I pazienti con ventricolo sinistro ipertrofico e disfunzione diastolica sono poco complianti all'aumento del carico volumetrico del ventricolo che genera alte pressioni di rimpimento. Si ha ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca in questi individui.

Nell'ECG si nota un'onda T invertita che, almeno inizialmente, non è correlata ad ischemia. Questi farmaci aumentano la velocità di ripolarizzazione, diminuiscono il periodo refrattario e diminuiscono la soglia di fibrillazione nel cuore ischemico.

3. IPERTRICOSI.

Viene usato per l'ipertensione severa che risponde poco ad altri farmaci, soprattutto nei pazienti maschi con insufficienza renale. Deve essere somministrato con diuretici per evitare la ritenzione e con un simpaticolitico per controllare il riflesso dei barocettori.

### 18.6.3 NITROPRUSSATO DI SODIO

Il *nitroprussato di sodio* è usato per il controllo a breve termine della pressione nell'ipertensione severa e aumenta la funzione ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca. Agisce rilasciando ossido nitrico (NO) che, attivando la via GMP-PKG, causa vasodilatazione. Non si sviluppa tolleranza e dilata sia arteriole che venule.

In un soggetto normale la dilatazione delle vene prevale sulla diminuzione dell'impedenza delle arterie e si ha una diminuzione della gittata cardiaca. In un paziente con ventricolo sinistro insufficiente e distensione ventricolare diastolica, la diminuzione dell'impedenze genera un aumento della gittata cardiaca.

Si tratta di un composto instabile che si degrada in ambiente alcalino o con la luce. Deve essere somministrato per via endovenosa continua per essere efficace. L'effetto compare in 30 secondi e finisce 3 minuti dopo la sospensione dell'infusione.

Gli effetti avversi a breve termine sono correlati all'eccessiva vasodilatazione. Se infuso a velocità troppo elevata o a dosi elevate per lunghi periodi ci può essere la trasformazione del nitroprussiato di sodio in cianuro che si accumula causando acidosi metabolica, aritmie, ipotensione e morte.

Può peggiorare l'ipossia nei pazienti con BPCO perchè interferisce con la vasocostrizione ipossica polmonare e promuove il mismatch ventilazione/perfusione.

Il nitroprussiato di sodio è usato principalmente per trattare le emergenze ipertensive, ma può essere utilizzato anche in situazioni in cui serve ridurre a breve termine il precarico e/o il postcarico. Viene quindi usato per ridurre la pressione durante una dissezione aortica, per aumentare la gittata nell'insufficienza cardiaca, in pazienti ipertesi con edema polmonare che non rispondono ad altre terapie.

#### **18.6.4 DIAZOSSIDO**

Il diazossido si usa nelle emergenze ipertensive in cui non c'è la possibilità di avere una pompa per infusione o in casi in cui il controllo stretto della pressione non è possibile.

Impedisce la contrazione del muscolo liscio vascolare mediante l'apertura dei canali del potassio e stabilizzando il potenziale di membrana a livello di riposo.

#### **18.6.5 FENOLDOPAM**

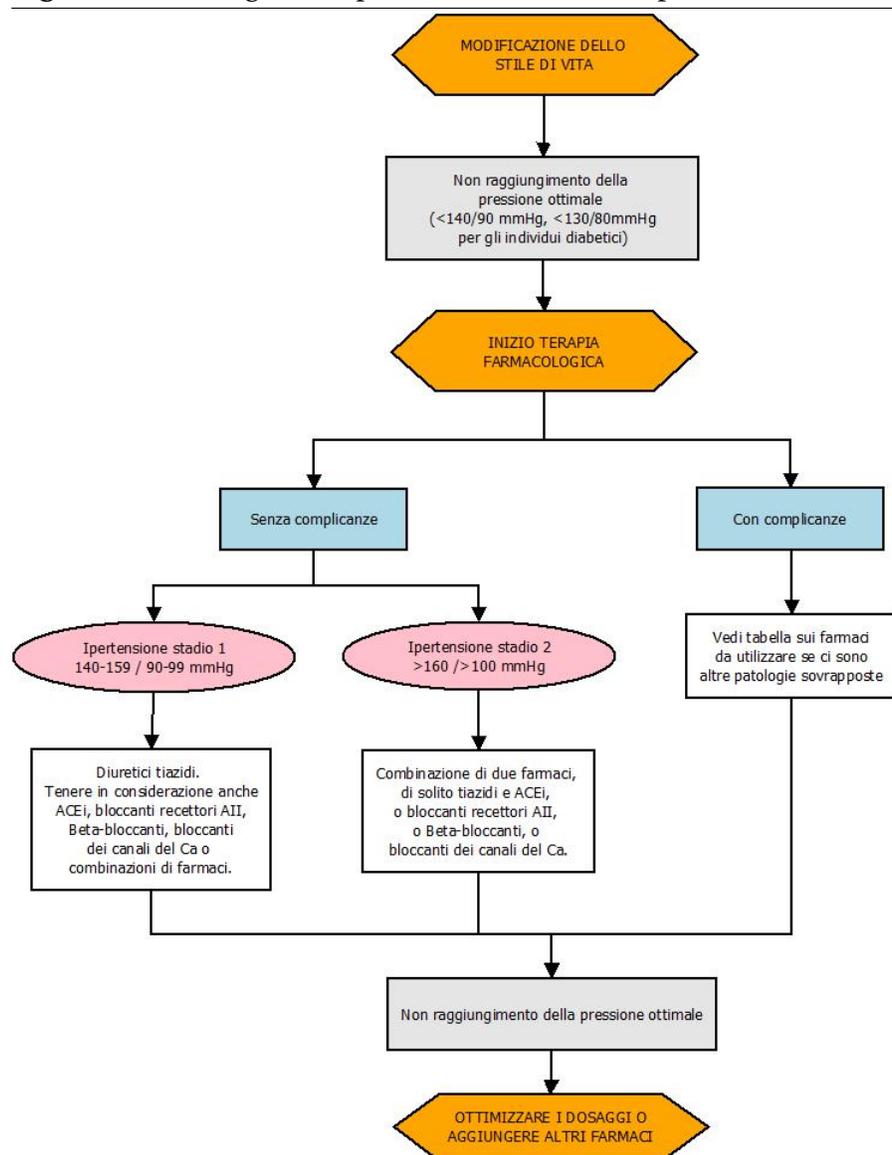
Potente vasodilatatore arteriolare periferico utilizzato per le emergenze ipertensive e per l'ipertensione postoperatoria. Agisce come agonista dei recettori dopaminergici D1 producendo dilatazione delle arterie periferiche e natriuresi.

L'emivita è di 10 minuti e viene somministrato per somministrazione continua.

### **18.7 SCELTA DEI FARMACI**

Secondo le linee guida, ecco la flow-chart da seguire per il trattamento dell'ipertensione con allegata la tabella per la scelta dei farmaci se, oltre all'ipertensione, ci sono altre patologie associate.

**Algoritmo 18.1** Algoritmo per il trattamento dell'ipertensione



INDICAZIONI	DIURETICI	BETA-BLOC	ACEi	BLOC REC A2	BLOC CA	ANT ALDO
Insufficienza cardiaca	X	X	X	X		X
Post IMA		X	X			X
Rischio di patologia coronarica alto	X	X	X		X	
Diabete	X	X	X	X	X	
MRC			X	X		
Prevenzione ictus	X		X			

Table 18.1: Farmaci da utilizzare se ci sono comorbidità

## Chapter 19

# FARMACOTERAPIA DELLA ISCHEMIA CARDIACA

nell'ambito degli agenti farmacologici utilizzati nel trattamento della angina pectoris ricordiamo:

- nitrati.
- Antagonisti del recettore beta adrenergico.
- Antagonisti del canale calcio.
- Antiaggreganti e anticoagulanti.

Tutti questi principi attivi sono in grado o di ridurre il lavoro cardiaco o di incrementare il flusso di ossigeno al tessuto miocardico, l'obiettivo da raggiungere è variabile a seconda del tipo di angina da trattare:

1. NELLA ANGINA TIPICA O STABILE l'obiettivo è quello di ridurre lo sforzo cardiaco e quindi le richieste di ossigeno:
  - a) diminuendo la frequenza cardiaca.
  - b) Diminuendo la contrattilità cardiaca.
  - c) Diminuendo lo stress sulla parete.
2. NELLA ANGINA INSTABILE l'obiettivo è quello di incrementare il flusso di sangue al miocardio, le principali strategie sono:
  - a) ridurre la viscosità ematica e il rischio di coagulazione, nello specifico:
    - i. antiaggreganti.
    - ii. anticoagulanti.
  - b) Pratiche di rivascularizzazione con stent o angioplastica.
3. NELLA ANGINA DI PRIZMENTAL l'obiettivo è quello di ridurre lo spasmo coronarico.

### 19.1 NITRATI E NITRITI:

con questo termine si indicano in realtà due categorie distinte di composti:

- ESTERI DELL'ACIDO NITRICO o NITRATI, schematizzabili come  $-C-O-NO_2$ .
- ESTERI DELL'ACIDO NITROSO o NITRITI, schematizzabili come  $C-O-NO$ .
- GLICERIL TRINITRATO che non è un composto contenente il gruppo nitrico o nitroso, ma agisce chimicamente in modo simile.

Dal punto di vista fisico ricordiamo che:

- le forme a basso e medio peso molecolare si presentano volatili o liquide.
- Le forme ad alto peso molecolare si presentano generalmente solide.

Tutti i NITROVASODILATATORI per poter agire devono essere RIDOTTI PER PRODURRE IL RADICALE LIBERO NO, elemento attivo derivato da questi composti. L'NO agisce poi a livello vascolare

producendo diversi effetti essenziali dal punto di vista clinico:

1. l'ossido nitrico incrementa i livelli di guanilil ciclasi a livello cellulare inducendo un incremento dei livelli di cGMP che innesca una pathway intracellulare che induce, riducendo i livelli di calcio, la eccitabilità cellulare della cellula muscolare liscia.
2. l'ossido nitrico inoltre forma specifiche interazioni con gruppi tiolici a livello di diverse proteine e del glutatione producendo COMPOSTI NITROSOTIOLICI, dotati di varie proprietà.

### 19.1.1 EFFETTI SPECIFICI:

gli effetti che questi composti sono in grado di indurre sono molto numerosi e principalmente a carico del SISTEMA CARDIOVASCOLARE:

- EFFETTI EMODINAMICI:
  - i nitrati e nitriti preferenzialmente DILATANO LE GRANDI VENE SERBATOIO, questo ha l'effetto netto di ridurre il precarico cardiaco e di ridurre quindi la tensione sulla parete del cuore. La frequenza cardiaca e la pressione sistemica non variano in modo particolare a dosi terapeutiche normali: se la pressione dovesse calare eccessivamente, si potrebbero innescare dei meccanismi riflessi simpatici tali da portare ad un incremento della frequenza cardiaca.
  - A dosi che non alterano la pressione sistemica, questi composti sono in grado di indurre una dilatazione arteriolare a livello di capo e collo, provocando arrossamento ed eventualmente emicrania secondaria alla vasodilatazione intracranica.
  - Se la dose viene incrementata fino a portare allo sviluppo di un calo della pressione sistemica, si possono sviluppare:
    - dei meccanismi riflessi di natura simpatica capaci di indurre un incremento della frequenza cardiaca.
    - Pallore, debolezza ed eventualmente sincope.
    - Incremento provvisorio del flusso coronarico, secondario alla vasodilatazione, che viene rapidamente interrotto a causa della perdita della pressione di perfusione.

Massima attenzione deve essere posta all'uso di questi farmaci in pazienti con disfunzioni autonome.

- EFFETTI SUL FLUSSO CORONARICO LOCALE E TOTALE; come accennato i nitrati agiscono principalmente a livello delle strutture venose di grosso calibro, tuttavia un effetto favorente la perfusione coronarica si registra sempre, per due motivi:
  - la dilatazione indotta dal principio attivo, che agisce sovrapponendosi a quella innescata da meccanismi di compenso secondari alla stenosi: in questo caso il meccanismo del "furto di sangue" è possibile ma raro in quanto la azione del farmaco incrementa la dilatazione anche dell'area già fortemente dilatata da stimoli endogeni.
  - La riduzione della pressione della massa ematica sulla parete: riducendo il precarico si riduce lo stress sulla parete e di conseguenza si facilita la perfusione delle aree più profonde del miocardio.
- EFFETTI SULLA RICHIESTA MIOCARDICA DI OSSIGENO, questo fattore dipende da:
  - tensione sulla parete ventricolare sinistra.
  - Frequenza cardiaca.
  - Contrattilità miocardica.

L'effetto principale dei nitrati è quello di ridurre il precarico e, in parte, il postcarico, di conseguenza questi principi attivi vanno ad agire sul primo punto, cioè la tensione di parete.

### 19.1.2 ASPETTI FARMACOCINETICI:

- NITROGLICERINA, le cui proprietà variano a seconda della via di somministrazione utilizzata:
  - SOMMINISTRAZIONE SUBLINGUALE, sicuramente la forma più rapida:
    - il picco plasmatico si registra dopo 4 minuti.
    - Il tempo di dimezzamento è di circa 1-3 minuti.
 L'uso può essere associato a sintomaticità o anche preventivo, la somministrazione poco prima dello sforzo consente di controllare il dolore.
  - SOMMINISTRAZIONE IN FORMA DI UNGUENTO, si tratta di una forma a rilascio maggiormente prolungato:
    - l'effetto:
      - ▷ perdura per 4 ore o più.
      - ▷ Diviene evidente dopo 30-60 minuti.
      - ▷ Si manifesta con prolungamento della tolleranza allo sforzo e riduzione della depressione ischemica del tratto ST.
    - Risulta molto utile nel controllo della angina notturna, che si sviluppa tipicamente 3 ore dopo che il paziente è andato a dormire.
  - SOMMINISTRAZIONE IN FORMA DI CEROTTO TRANSDERMICO che consente una somministrazione lenta nel tempo tale da garantire livelli ematici adeguati anche per 24 ore.
    - L'effetto è più lento, si registra infatti dopo 1-2 ore.
    - Al fine di evitare fenomeni di tolleranza, la terapia dovrebbe essere interrotta per almeno 8 ore al giorno.
  - SOMMINISTRAZIONE IN FORMA TRANSMUCOSALE, principalmente sulla mucosa orale, risulta efficace soprattutto sul breve termine, l'effetto si registra infatti dopo 2-5 minuti.
- ISOSORBIDE DINITRATO, forma a durata maggiormente prolungata, somministrata per via sublinguale:
  - produce un picco di concentrazione dopo circa 6 minuti.
  - La concentrazione comincia a calare significativamente dopo 30-45 minuti, il tempo di dimezzamento è infatti di circa 45 minuti.
 Il metabolismo di questo composto prevede:
  - denitrificazione enzimatica che produce due metaboliti intermedi:
    - isosorbide 2 mononitrato.
    - Isosorbide 5 mononitrato.
 Dotati di una emivita maggiore, intorno alle 3-6 ore, questi composti presumibilmente contribuiscono alla efficacia terapeutica del farmaco.
  - Coniugazione con glucuronide.
- ISOSORBIDE 5 MONONITRATO, disponibile in forma di pastiglie, rappresenta un metabolita della isosorbide dinitrato, i vantaggi legati alla sua somministrazione sono:
  - il fatto che è disponibile in forma di pastiglia a rilascio prolungato.
  - Il fatto che ha una buona biodisponibilità.
  - Il fatto che presenta un tempo di dimezzamento molto più lungo dei suoi analoghi.

### 19.1.3 FENOMENI DI TOLLERANZA:

i fenomeni di tolleranza sono estremamente comuni per questi farmaci: in linea generale i NITRATI E NITRITI DOVREBBERO ESSERE ASSUNTI SALTUARIAMENTE E AL BISOGNO, cioè anticipando uno sforzo o uno stress fisico o psicologico, ottenendo in questo modo un effetto RIPRODUCIBILE. Nel caso in cui la somministrazione sia continua o molto frequente, si osserva inevitabilmente un calo della efficacia del farmaco proporzionale a:

- dose.

- Frequenza dell'uso.

I meccanismi di tolleranza sono imputati a due meccanismi principali:

1. TOLLERANZA VERA E PROPRIA, cioè ridotta capacità della muscolatura liscia di convertire la nitroglicerina in ossido nitrico.
2. PSEUDOTOLLERANZA, cioè la attivazione di meccanismi esogeni al vaso target del farmaco.

L'approccio più efficace per ridurre i meccanismi di tolleranza è quello di sospendere per 8-12 ore al giorno la terapia, sufficienti a garantire il recupero dell'efficacia. Ricordiamo in ogni caso che:

1. le interruzioni della terapia, soprattutto se in forma transdermica, possono provocare un incremento degli episodi anginosi.
2. I fenomeni di resistenza non sono universali e variano da paziente a paziente.

#### 19.1.4 TOSSICITÀ ED EFFETTI INDESIDERATI:

quasi tutti gli effetti indesiderati di questi farmaci sono associati alla loro azione sull'apparato cardiovascolare, nello specifico:

- EMICRANIA, come accennato in precedenza secondaria alla vasodilatazione intracranica, è un effetto collaterale tipico e che può risultare piuttosto importante.
- EPISODI TRANSIENTI DI DEBOLEZZA, CONFUSIONE ED EVENTUALMENTE SINCOPE possono verificarsi a causa del calo della pressione sistemica. Questi effetti divengono evidenti se il farmaco viene associato alla assunzione di etanolo.
- RASH CUTANELI.

Un effetto indesiderato molto grave è legato alla INTERAZIONE FARMACOLOGICA TRA NITRATI E INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 5, cioè farmaci che favoriscono l'erezione come:

- SILDENAFIL (viagra®).
- TADALAFIL (cialis®).
- VERDENAFIL (levitra®).

L'effetto sovrapposto di questi due farmaci induce un incremento ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVO DEI LIVELLI INTRACELLULARI DI cGMP, tanto da RIDURRE IN MODO DRAMMATICO LA PRESSIONE SANGUIGNA.

#### 19.1.5 USI TERAPEUTICI:

come si può intuire dagli effetti di questi farmaci, nitriti e nitrati sono indicati nel trattamento di:

- ANGINA.
- SCOMPENSO CARDIACO ACUTO.
- ANGINA INSTABILE E NSTEMI.
- INFARTO MIOCARDICO ACUTO.

## 19.2 ANTAGONISTI DEL CANALE CALCIO

la azione dei canali calcio è fondamentale per la funzionalità di cellule:

- muscolari lisce presenti sulla parete dei vasi.
- Miocardiche del miocardio comune.
- Miocardiche del miocardio di conduzione, sia a livello del nodo seno atriale che del nodo atrioventricolare.

Gli effetti di questi farmaci sono molto vari, si passa da una riduzione della pressione arteriosa ad una riduzione della attività inotropica e cronotropica del cuore.

### 19.2.1 CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTAGONISTI DEL CANALE CALCIO:

gli antagonisti del canale calcio si dividono sulla base della loro struttura chimica:

1. FENILALCHILAMINE come il VERAPAMIL.
2. DIIDROPIRIDINE come la NIFEDIPINA, l'AMLODIPINA, la FELODIPINA, l'ISRAPIDINA, la NICARDIPINA, la NISOLDIPINA e la NIMODIPINA.
3. BENZOTIAZEPINE come il DILTIAZEM.
4. DIFENILPIPERIZINE.
5. DIARILAMINOPROPILAMINE come il BEPRIDIL.

Tutti questi farmaci si associano alla subunità  $\alpha_1$  del canale di tipo L per il calcio, riducendo il flusso di calcio attraverso di esso.

### 19.2.2 CARATTERISTICHE PRINCIPALI:

in linea generale questi farmaci:

- dilatano in modo importante le strutture arteriolari, di conseguenza non agiscono sul precarico ma sul postcarico.
- Hanno un effetto inotropo negativo sul cuore, questo effetto:
  - è parzialmente compensato da un riflesso barocettoriale innescato dalla dilatazione periferica.
  - È fortemente compensato in caso di somministrazione di DIIDROPIRIDINE grazie al medesimo meccanismo.
- Hanno un effetto inibente la attività del canale L per il calcio, presente a livello delle cellule nodali, questo effetto è proporzionale NON TANTO ALLA RIDUZIONE DEL FLUSSO DI IONI, QUANTO AL PROLUNGAMENTO DEL PERIODO DI RECUPERO DEL CANALE IN QUESTIONE; di conseguenza:
  - la NIFEDIPINA e altre diidropiridine, NON INFLUISCONO SULLA ATTIVITÀ DELLE STRUTTURE NODALI in quanto non prolungano il tempo di recupero. L'effetto di questi farmaci diviene tuttavia maggiormente significativo se aumenta la frequenza di scarica a livello del canale.
  - il VERAPAMIL, al contrario, ha un effetto riducente la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e riducente la frequenza di scarica del nodo seno atriale. Anche il verapamil va incontro a fenomeni di USE DEPENDENCE: aumenta cioè la sua efficacia se aumenta la frequenza di apertura del canale. Questo principio attivo può essere utilizzato in concomitanza a tachicardie sopraventricolari.
  - il BEPRIDIL ha la capacità di inibire:
    - la azione del canale calcio.
    - la azione del canale sodio.
 Producendo un effetto cronotropo negativo diretto e prolungando il tratto QT, aspetto che, seppur in alcuni casi clinicamente utile, può portare ad una torsione di punta.
- Hanno un effetto di riduzione della resistenza e di incremento del flusso coronarico, soprattutto le diidropiridine, maggiormente potenti rispetto al verapamil.

### 19.2.3 CARATTERISTICHE SPECIFICHE:

**NIFEDIPINA(diidropiridine)** prototipo delle diidropiridine, ha come effetto principale quello di indurre dilatazione delle arteriole sistemiche, inducendo successivamente un riflesso simpatico tachicardizzante e inotropo positivo. ALTRE DIIDROPIRIDINE differenti dalla nifedipina, come amlodipina, felodipina, isradipina e nicardipina, presentano effetti molto simili alla nifedipina, ricordiamo:

- AMLODIPINA, presentando una emivita maggiormente lunga, intorno alle 35-50 ore, ha un minor effetto tachicardizzante.
- FELODIPINA presenta una maggiore specificità vascolare, non da infatti a concentrazioni normali effetti inotropi positivi.
- NICARDIPINA presenta maggiore specificità per le regioni coronariche.
- ISRADIPINA presenta un effetto sistemico importante, ma non aumenta la contrattilità cardiaca in quanto, come accennato in precedenza, induce una inibizione del ritmo del nodo seno atriale (ma non atrioventricolare).
- NISOLDIPINA, particolarmente selettiva per le cellule muscolari lisce vasali.

**BEPRIDIL** riduce la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca nei pazienti con angina stabile da sforzo.

**VERAPAMIL** risulta essere:

- un vasodilatatore meno potente delle diidropiridine.
- Un depressore della attività cardiaca, in termini di effetto inotropo e cronotropo, molto più potente.

A dosi capaci di indurre riduzione della pressione arteriosa quindi, i riflessi barocettoriali sono inibiti dalla azione riducente la attività cardiaca del farmaco. In ogni caso ricordiamo che se è presente un fenomeno di tipo ischemico, anche un paziente con insufficienza cardiaca può beneficiare dell'uso di questo farmaco, il beneficio principale indotto dal verapamil resta in ogni caso la **NETTA RIDUZIONE DELLE NECESSITÀ DI OSSIGENO DEL MIOCARDIO**.

**DILTIAZEM** agisce in modo simile al verapamil, ma in maniera più lenta:

- nelle fasi immediatamente successive alla somministrazione, prevalgono l'effetto ipotensivo e di riflesso tachicardizzante.
- Con l'avvento della azione riducente la attività cardiaca di questo farmaco, si innesca un meccanismo simile a quello visto per il verapamil. L'effetto è comunque meno potente.

#### 19.2.4 ASPETTI FARMACOCINETICI:

in linea generale ricordiamo che:

- l'assorbimento di questi principi attivi è praticamente completo.
- La biodisponibilità di questi agenti chimici è fortemente ridotta dal metabolismo epatico di primo passaggio, attenzione deve quindi essere posta nel dosaggio per il paziente cirrotico.
- Gli effetti risultano evidenti dopo 30-60 minuti circa, con l'eccezione di somministrazioni a lento rilascio o principi attivi ad azione più lenta come amlodipina, isradipina e felodipina.
- Si legano massivamente a proteine plasmatiche.
- La loro emivita varia in modo molto importante e, come la biodisponibilità, può **AUMENTARE SE SI RAGGIUNGE LA SATURAZIONE DEL METABOLISMO EPATICO** a causa di somministrazioni ravvicinate.

#### 19.2.5 TOSSICITÀ ED EFFETTI IMPREVISTI:

gli effetti principali sono sicuramente correlati alla eccessiva vasodilatazione che può essere indotta da questi principi attivi, si registrano quindi:

- confusione.
- Ipotensione.
- Eemicrania.
- Flush.
- Disestesie digitali.
- Nausea.

Altri effetti correlati alla azione cardiovascolare di questi principi attivi possono essere costipazione, edema periferico, tosse, wheezing, edema polmonare. Questi principi attivi possono avere effetti negativi sulla attività cardiaca e peggiorare in alcuni casi il quadro anginoso:

- possono ridurre in maniera eccessiva la pressione di perfusione coronarica.
- Possono provocare un eccessivo riflesso tachicardizzante e quindi un incremento del consumo di ossigeno.
- Possono provocare, come accennato, una torsione di punta.
- Possono incrementare le concentrazioni di digossina presenti nel plasma per competizione per il legame farmacoproteico, inducento, molto raramente, cardiotossicità.

### 19.2.6 USI TERAPEUTICI:

questi principi attivi possono essere utilizzati per:

- IL TRATTAMENTO DELLA ANGINA INSTABILE.
- IL TRATTAMENTO DELLA ANGINA STABILE, SOPRATTUTTO DA ESERCIZIO.
- ALTRI USI come:
  - agenti antiaritmici.
  - Agenti antipertensivi.
  - Agenti per il trattamento dello scompenso cardiaco.

### 19.3 ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO:

si tratta di farmaci estremamente utili nel ridurre la severità e frequenza degli attacchi di angina da sforzo e nell'incrementare la sopravvivenza di pazienti dopo l'infarto miocardico acuto. Non sono utili, anzi in alcuni casi peggiorano, nel trattamento della angina vasospastica. La maggior parte di questi elementi sono equivalenti nel trattamento della angina da sforzo, tuttavia gli agenti maggiormente utilizzati sono:

1. TIMOLOLO.
2. METOPROLOLO.
3. ATENOLOLO.
4. PROPANOLOLO.

Tutti questi elementi hanno un effetto cardioprotettivo e agiscono su due versanti:

- PRINCIPALMENTE riducendo le necessità di ossigeno del miocardio:
  - grazie ad un effetto cronotropo negativo.
  - Grazie ad un effetto inotropo negativo.
  - Grazie alla riduzione della pressione arteriosa e quindi del postcarico.
- IN MISURA MINORE AUMENTANDO IL FLUSSO CORONARICO.

Questi principi attivi non vanno utilizzati nel momento in cui la attività cardiaca, come avviene nello scompenso cardiaco acuto, sia strettamente dipendente dalla stimolazione adrenergica.

### 19.4 AGENTI ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI:

gli agenti anticoagulanti e antiaggreganti rappresentano ad oggi un punto fondamentale nel trattamento della ischemia miocardica, i principi attivi più utilizzati sono:

- CARDIOASPIRINA, a dosi di 160-325mg almeno inizialmente, riduce in modo significativo la mortalità per infarto miocardico.
- CLOPIDOGREL che aggiunto alla cardioaspirina, riduce significativamente la mortalità.
- EPARINA, sia non frazionata sia a basso peso molecolare, ha un effetto simile.

- WARFARINA, molto utile nel controllo della attività coagulativa.
- IRUDINA E BIVALIRUDINA sono in fase di studio.
- AGENTI TROMBOLITICI non si sono rivelati utili nel controllo della angina.

## 19.5 STRATEGIE TERAPEUTICHE GENERALI:

come emerge dalla natura dei diversi principi attivi coinvolti nel trattamento farmacologico della angina, la scelta del farmaco deve essere fatta valutando con attenzione sia le caratteristiche del paziente sia le caratteristiche della angina di cui soffre. Il trattamento della angina deve basarsi su:

- la adozione di uno stile di vita adeguato.
- Il controllo di parametri metabolici molto importanti come il peso corporeo, i livelli di colesterolo ematico e molto altro.
- La scelta di uno o più farmaci antianginosi. Scegliere tra le tre principali categorie di farmaci può non essere semplice:
  - i nitrati e nitriti sono essenziali nel trattamento acuto della angina, ma possono essere utilizzati anche cronicamente (prestando sempre attenzione ai meccanismi di adattamento): in una buona parte dei casi questi farmaci sono riservati per l'utilizzo acuto.
  - I bloccanti del canale calcio sono sicuramente molto utili, ma presentano effetti collaterali significativi.
  - I beta bloccanti sono probabilmente l'agente più utilizzato in assoluto sia per la loro provata efficacia sia per la loro sicurezza clinica, questi farmaci inoltre:
    - si associano ad un numero inferiore di episodi di angina a parità di trattamento con bloccanti del canale calcio.
    - Si associano ad una maggiore fedeltà al trattamento grazie alla minore frequenza di effetti avversi.

### 19.5.1 TERAPIE COMBinate:

le combinazioni di farmaci antianginosi, essendo il meccanismo di azione di questi farmaci molto diverso, possono risultare effettivamente efficaci, è possibile clinicamente:

- somministrare contemporaneamente diversi farmaci antianginosi.
- Utilizzare farmaci differenti, come LA RANOLAZINA, in associazione a farmaci antianginosi classici: la ranolazina è un antianginoso metabolico, ha la capacità cioè di modificare il metabolismo miocardico facendolo passare da un metabolismo lipidico ad uno glucidico, riducendo le necessità di ossigeno.

Combinazioni clinicamente testate ed utilizzate sono:

- NITRATI E ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO, si tratta di una combinazione molto efficace: i nitrati presentano una efficacia a volte limitata dagli effetti riflessi che sono in grado di innescare, i beta bloccanti, riducendo l'entità di tale effetto riflesso, incrementano l'efficacia del nitrato.
- BLOCCANTI DEL CANALE CALCIO E BETA BLOCCANTI, si tratta di una terapia somministrata in caso di inefficacia del beta bloccante utilizzato da solo, è particolarmente efficace se è presente una componente vasospastica nella angina.
- BLOCCANTI DEL CANALE CALCIO E NITRATI, il cui effetto antianginoso, essendo nel primo caso legato alla riduzione dell'afterload e nel secondo caso alla riduzione del preload, risulta quasi addittivo, questa combinazione risulta particolarmente efficace in caso di:
  - angina da sforzo associata a insufficienza cardiaca.
  - Sick-sinus syndrome.
  - Disturbi della conduzione atrioventricolare.

- BLOCCANTI DEL CANALE CALCIO, ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO E NITRATI: terapia aggressiva e secondaria alla inefficacia di un regime a due farmaci generalmente, risulta efficace ma incrementa notevolmente il rischio di effetti collaterali.

## **19.6 FARMACI UTILIZZATI IN ASSOCIAZIONE AL POSIZIONAMENTO DI STENT:**

gli stent rappresentano una opzione terapeutica ottimale soprattutto per pazienti che necessitano di un trattamento a lungo termine, questi strumenti, piccole reti metalliche che si espandono all'interno del vaso coronarico garantendone la pervietà, presentano dei limiti legati al fatto che il trauma indotto dalla presenza dello stent stesso induce la proliferazione della tonaca media vascolare e favorisce una ristenosi. Negli ultimi anni è stato possibile elaborare delle terapie citotossiche locali, applicate cioè allo stent stesso, essenziali ad incrementare l'efficacia di tali approcci terapeutici:

- PACLITAXEL che inibisce la attività dei microtubuli e quindi la mitosi.
- SIROLIMUS (rapamicina®) macrolide che blocca la proliferazione cellulare impedendo la azione di alcune chinasi intracellulari.

A questa terapia viene sempre affiancata la somministrazione di agenti antiaggreganti come cardioaspirina e clopidogrel.



## Chapter 20

# TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE ARITMIE

### FISIOLOGIA DEL CICLO ELETTRICO DEL CUORE:

la funzione dei canali ionici a livello del tessuto miocardico può essere perturbata da fenomeni di ischemia acuta, stimolazione simpatica e cicatrici post infartuali; i principali principi attivi antiaritmici bloccano la alterazione della attività miocardica agendo o sulle strutture ioniche presenti a livello della struttura cellulare o alterando la attività autonoma: agendo in questo modo, gli antiaritmici sono farmaci molto utili, ma possono di per sé stessi provocare fenomeni aritmici. Uno schema generale della attività elettrica del cuore è riportata nel grafico in figura . Le correnti coinvolte nel processo di depolarizzazione e ripolarizzazione sono le seguenti:

- uno stimolo depolarizzante induce una rapida apertura di canali sodio che provoca una depolarizzazione della membrana e lo sviluppo di un potenziale transmembrana che diviene addirittura positivo.
- Le modifiche della polarità cellulare inducono una serie di alterazioni della funzione di canali presenti a livello della membrana stessa, in particolare:
  - si aprono dei canali calcio che inducono ulteriori meccanismi di depolarizzazione.
  - Si aprono molto rapidamente dei canali potassio, che indurrebbero un processo di ripolarizzazione, la corrente generata viene definita  $I_{T0}$ .

Con il tempo le correnti al potassio prevalgono su quelle al calcio producendo quella che viene definita  $I_k$ , corrente ripolarizzante, in questo modo la cellula cardiaca si ripolarizza molto lentamente.

Nella realtà dei fatti non tutte le cellule nell'ambito del muscolo cardiaco si comportano allo stesso modo, come emerge molto bene dall'immagine , e alcuni clusters cellulari, funzionalmente molto importanti, presentano un profilo di depolarizzazione-ripolarizzazione molto particolare:

- le cellule atriali presentano un potenziale di azione molto corto, probabilmente in quanto la corrente  $I_{T0}$  risulta in queste cellule maggiormente ampia.
- Le cellule delle regioni nodali (nodo del seno e nodo atrioventricolare), presentano un fenomeno detto DI DEPOLARIZZAZIONE SPONTANEA O DI FASE 4 che consente alle stesse di eccitarsi in maniera spontanea, queste cellule:
  - presentano un potenziale a riposo maggiore a quello del miocardio di lavoro: si passa da -90 a -65 mV.
  - Presentano un meccanismo di depolarizzazione che è principalmente calcio dipendente.

Appare quindi evidente come la omeostasi della cellula cardiaca sia determinata da rapporto tra tre ioni fondamentali: sodio, calcio e potassio. I livelli di questi tre ioni e la loro distribuzione sono strettamente regolati dalla presenza di meccanismi di trasporto quali la pompa sodio potassio ad ATP e l'antiporto sodio calcio.

La valutazione della capacità di risposta di un tessuto è legata alla capacità del tessuto stesso di rispondere ad uno stimolo imposto durante la fase di ripolarizzazione (cioè la fase 3), tale capacità dipende dalla presenza di canali sodio che abbiano recuperato la loro capacità di reagire, cioè siano tornati al loro stato di chiusura. Si parla di PERIODO REFRAATTARIO EFFETTIVO indicando l'intervallo più breve

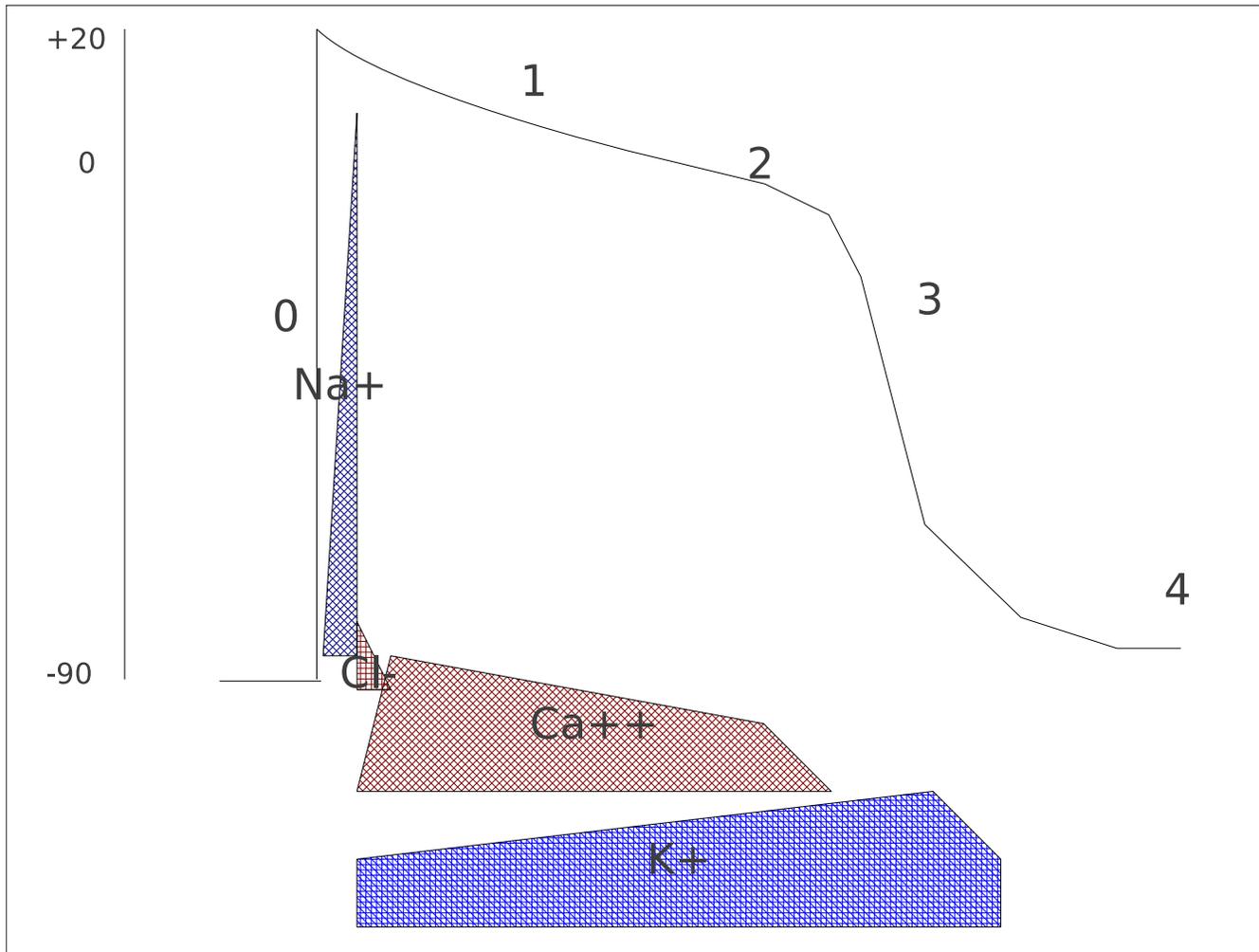


Figure 20.0.1: ciclo elettrico del cuore

Le aritmie cardiache possono innescarsi fondamentalmente attraverso TRE MECCANISMI:

1. INCREMENTO DELLA AUTOMATICITÀ che può essere suddiviso in:
  - a) aumento della automaticità in tessuti che normalmente presentano automaticità, come le cellule di Purkinje, il fascio di Hiss e i nodi atrioventricolare e del seno.
  - b) Aumento della automaticità in regioni che normalmente non presentano tale fenomeno: tutte le cellule del miocardio, se portate a lavorare a potenziali di membrana troppo alti, circa  $-65\text{mV}$ , acquisiscono fenomeni di automatismo dando vita a FOCOLAI ECTOPICI.
2. DEPOLARIZZAZIONE PRECOCE E TARDIVA E AUMENTO DELLA AUTOMATICITÀ: a seguito di alterazioni dei livelli degli ioni precedentemente descritti come fondamentali, soprattutto il calcio, è possibile che alcune cellule cardiache vadano incontro a fenomeni detti di DEPOLARIZZAZIONE TARDIVA, depolarizzazione cioè che si verifica precocemente al termine della fase 4 del ciclo elettrico normale e che può provocare ondate anomale di eccitamento nelle cellule vicine e quindi fenomeni aritmogeni. Distinguiamo due quadri fisiopatologici:
  - a) INDUZIONE DI UN DAD O DELAYED AFTERDEPOLARIZATION, fenomeno associato ad un sovraccarico cellulare di calcio, che può indurre fenomeni di depolarizzazione aggiuntivi e anomali. Si tratta di fenomeni associati a:
    - i. ischemia miocardica.

- ii. Stress adrenergico.
  - iii. Intossicazione da digitale.
  - iv. Scompenso cardiaco.
- b) INDUZIONE DI UN EAD O EARLY AFTERDEPOLARIZATION, si tratta di fenomeni di DEPOLARIZZAZIONE PRECOCE CHE SI INSTAURANO NEL CASO IN CUI IL CICLO ELETTRICO RISULTI PARTICOLARMENTE LUNGO A LIVELLO DELLA FASE 3, si tratta di fenomeni che si innescano in caso di:
- i. bassi livelli di potassio extracellulare.
  - ii. Frequenza cardiaca bassa.
  - iii. Principi attivi che alterano la durata del potenziale elettrico.

Molto probabilmente rispondono alla presenza di alterazioni della apertura dei canali sodio o dei canali calcio nelle fasi tardive della ripolarizzazione.

3. MECCANISMI DI RIENTRO che si innescano nel momento in cui uno stimolo elettrico si trovi ad un ostacolo, generalmente una cicatrice ma anche una qualsiasi anomalia anatomica che generi una biforcazione e non solo, secondo il seguente meccanismo:
- a) per ragioni di eccitabilità e depolarizzazione, l'impulso prende solo una delle due vie attorno all'ostacolo.
  - b) Giunto al termine dell'ostacolo incontrato, l'impulso può, se il tessuto risulta adeguatamente depolarizzato, prendere retroattivamente la via precedentemente non presa ritornando al capo di origine dell'ostacolo.
  - c) Se nel tempo intercorso tra il passaggio dello stimolo dal capo inferiore al capo superiore dell'ostacolo il tessuto inizialmente percorso si è ripolarizzato, l'impulso stesso potrà percorrerlo una seconda volta.

Se il meccanismo descritto si ripete ciclicamente ai due capi dell'ostacolo, si innesca un meccanismo di rientro per cui l'impulso elettrico risulta "intrappolato" in un circuito circolare. Questi meccanismi sono relativamente frequenti visto e considerato che:

- a) generalmente un tessuto che si ripolarizza velocemente conduce più lentamente e viceversa: è quindi possibile che i due percorsi presentino caratteristiche profondamente differenti.
- b) Il tessuto di conduzione, soprattutto a livello del nodo atrioventricolare, presenta dei meccanismi di controllo del ritmo cardiaco che possono risultare essenziali nella riduzione della frequenza cardiaca ma che possono, nel caso in cui vi siano anomalie di comunicazione tra atrio e ventricolo come avviene nella sindrome di Wolf Parkinson Wight, innescare circuiti di rientro che coinvolgano il nodo stesso.

## 20.1 PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI:

i principi attivi ad attività antiaritmica possono:

- RALLENTARE IL RITMO AUTONOMO DEL CUORE alterando i quattro principali determinanti di tale ritmo:
  - incrementando il potenziale diastolico massimo.
  - Diminuendo la rapidità della fase quarta.
  - Incrementando la soglia di depolarizzazione.
  - Prolungando la durata del potenziale di azione.
- BLOCCARE LE ARITMIE DIPENDENTI DA DAD E EAD diversamente nei due casi:
  - sopprimendo direttamente il DAD.
  - Riducendo l'incidenza degli EAD tramite:
    - la riduzione delle correnti entranti al sodio e calcio tramite bloccanti dei canali.

- Aumentando la frequenza cardiaca e quindi riducendo una delle potenziali cause di questi fenomeni.
- Tramite la modificazione degli equilibri ionici: il magnesio in vitro sembra essere molto efficace.
- BLOCCARE LE ARITMIE DIPENDENTI DA MECCANISMI DI RIENTRO diversamente a seconda del tipo di rientro considerato:
  - per circuiti di rientro che interessino il nodo atrioventricolare, la soppressione della conduzione nodale è molto efficace.
  - Per circuiti di rientro di altra natura il prolungamento del periodo di refrattarietà è l'approccio migliore: tale prolungamento può essere ottenuto bloccando la azione dei canali sodio.

Un aspetto particolare da prendere in considerazione è legata al meccanismo con cui si svolge il blocco della attività del canale sodio, i bloccanti dei canali al sodio infatti presentano:

- UNA BUONA AFFINITÀ PER IL CANALE NELLA SUA FORMA APERTA O INATTIVATA.
- UNA SCARSA AFFINITÀ PER IL CANALE NELLA SUA FORMA CHIUSA.

Di conseguenza il principio attivo NON BLOCCA LA CONDUZIONE, ma semplicemente PROLUNGA IL PERIODO DI REFRAETARIETÀ prolungando lo stato di inattivazione del canale. Ad ogni sistole quindi il principio attivo si lega al canale e ad ogni diastole si separa dallo stesso consentendo una nuova contrazione. Il tempo di recupero dal blocco imposto dal principio attivo viene espresso come una costante tempo per ciascun farmaco definita  $\tau_{\text{recupero}}$  (tempo necessario perchè il 63% del potenziale massimo raggiungibile sia raggiunto con una stimolazione successiva alla azione del farmaco):

- farmaci come la lidocaina per esempio hanno un tempo di recupero veramente molto basso, inferiore al secondo, e di conseguenza esercitano un effetto significativo solo su tessuti che presentano una frequenza di scarica molto alta e un tempo di refrattarietà molto basso, come avviene per esempio in caso di ischemia.
- Principi attivi come la flecainide hanno al contrario un tempo di recupero molto lungo, superiore ai 10 secondi, tanto prolungato da indurre un blocco del canale sodio molto lungo e abbassando molto la frequenza cardiaca e interagendo anche con tessuto a conduzione normale.

## 20.2 CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI ANTIARITMICI:

i principi attivi antiaritmici vengono generalmente classificati sulla base del loro meccanismo d'azione in:

- BLOCCANTI DEL CANALE SODIO, effetto che come accennato dipende criticamente da:
  - frequenza cardiaca: un bloccante del canale sodio prolunga il periodo refrattario in modo dipendente dalla sua costante  $\tau_{\text{recupero}}$ : se questa risulta inferiore in termini di secondi al periodo refrattario normale del tessuto, il principio attivo non ha alcun effetto.
  - Potenziale di membrana.
  - Caratteristiche del principio attivo soprattutto dalla sua  $\tau_{\text{recupero}}$ .

Gli effetti pratici di questi principi attivi sono:

- incremento della soglia di scarica per lo sviluppo di un potenziale di azione e incremento dell'energia necessaria alla defibrillazione, aspetti che vanno presi in considerazione nel paziente che presenti un pacemaker.
- Decremento della velocità di conduzione soprattutto nei tessuti a conduzione rapida.
- Prolungamento del QRS che si presenta:
  - anche del 25% in condizioni di ritmo normale per  $\tau_{\text{recupero}}$  alte.
  - Limitato a ritmi molto elevati in caso di  $\tau_{\text{recupero}}$  basse.

L'efficacia di questi principi attivi risulta:

- importante in caso di aumento della automaticità e sviluppo di DAD ed EAD.

- Maggiormente imprevedibile in caso di aritmie da circuito di rientro: il circuito di rientro può risultare interrotto a causa della riduzione della velocità di conduzione nelle diverse vie coinvolte nel meccanismo di rientro stesso, o incrementato se il rallentamento ne favorisce, al contrario, la propagazione.

#### **TOSSICITÀ DA BLOCCANTI DEL CANALE SODIO:**

i principali fenomeni di tossicità legati a questo tipo di principi attivi sono secondari al peggioramento di condizioni aritmiche preesistenti:

- il prolungamento della fase di refrattarietà in corso di flutter atriale può alterare il ruolo di filtro normalmente svolto dal nodo atrioventricolare: è possibile che la frequenza rallenti da 250 anche a 220, ma che il rapporto di conduzione passi da 4:1 o 2:1 ad 1:1, inducendo una tachicardia a 220 battiti al minuto, potenzialmente letale.
- Il prolungamento della fase di refrattarietà in alcuni pazienti, soprattutto nel post infarto, può provocare un incremento del rischio di sviluppare circuiti di rientro non trattabili che portano alla morte.
- **PROLUNGAMENTO DEL POTENZIALE DI AZIONE**, condotto tramite:
  - blocco delle correnti potassio dipendenti, nello specifico le correnti  $I_{Kr}$ .
  - Induzione di correnti in ingresso sodio dipendenti.

Il blocco dei canali potassio ha la capacità di incrementare la durata del potenziale di azione, prolungando anche l'intervallo QT, e di ridurre l'automatismo cellulare, gli effetti ottenuti tramite questo blocco sono numerosi:

- riduce la energia di defibrillazione.
- Inibisce la fibrillazione ventricolare secondaria ad ischemia acuta.
- Incrementa la contrattilità.
- Spesso i principi attivi che bloccano i canali potassio interagiscono inoltre con il sistema beta adrenergico, come il sotalolo, o con altri canali, come l'amiodarone e la chinidina.

La tossicità di questi principi attivi è legata alla possibilità che il prolungamento del tratto QT induca una torsione di punta.

- **BLOCCANTI DEL CANALE CALCIO**, utilizzati spesso per il trattamento della ipertensione e di altre condizioni fisiopatologiche, agiscono principalmente a livello dei tessuti a risposta lenta come le strutture nodali del seno e atrioventricolari. I bloccanti del canale calcio si possono suddividere in:
  - ad azione vascolare selettiva, utilizzati nel trattamento principalmente della ipertensione e della angina.
  - Ad azione vascolare e cardiaca, utilizzati anche in questo contesto come:
    - verapamil.
    - Siltiazem.
    - Bepridil.

Gli effetti ottenuti con la somministrazione sono:

- decremento della rapidità di conduzione atrioventricolare.
- Incremento del tratto PR.

Il rischio nel somministrare questo tipo di principi attivi è legato al fatto che:

- esercitando una azione ipotensiva periferica, possono innescare riflessi tachicardizzanti importanti tanto da vanificare la azione antiaritmica: tale aspetto risulta particolarmente pericoloso nel momento in cui venga trattata una tachiaritmia ventricolare come una tachiaritmia ad origine sopraventricolare.
- Possono provocare un blocco atrioventricolare che, se parziale, può essere in alcuni casi ricercato al fine di ridurre la conduzione di aritmie che coinvolgono il nodo atrioventricolare.
- **BLOCCO DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO** che presenta un effetto antiaritmico in quanto:

- riduce la frequenza cardiaca.
- Decrementa i livelli di calcio intracellulare.
- Inibisce la depolarizzazione tardiva e i meccanismi di automatismo.
- Soprattutto nei tessuti ischemici, il beta bloccante incrementa l'energia necessaria per la fibrillazione.
- Decrementa la conduzione atrioventricolare.
- Prolunga la refrattarietà del nodo atrioventricolare.

Si tratta di principi attivi che possono essere molto utili nel trattamento di tachiaritmie che coinvolgono il nodo atrioventricolare come per esempio il flutter atriale. Alcuni beta bloccanti presentano delle proprietà farmacologiche aggiuntive e specificamente coinvolte nel controllo delle aritmie, nello specifico:

- PROPANOLOLO a concentrazioni elevate ha un ruolo di stabilizzazione di membrana ed esercita una azione bloccante il canale sodio.
- SOTALOLO è maggiormente efficace per diversi tipi di aritmie in quanto probabilmente presenta una azione bloccante il canale potassio.
- ESMOLOLO è un beta bloccante specifico per il recettore beta<sub>1</sub>, dotato di una emivita molto breve, somministrato per via endovenosa consente un blocco rapido ed efficace di tale recettore.

### 20.3 PRINCIPI GENERALI DEL TRATTAMENTO DELLE ARITMIE:

prima di procedere con l'utilizzo di un principio attivo ad attività antiaritmica è indispensabile eseguire delle attente valutazioni: oltre ai principi farmacologici disponibili, diverse tecniche chirurgiche, come le ablazioni di fasci, e non, come la defibrillazione, possono essere prese in considerazione, è importante inoltre ricordare che l'uso di questi farmaci può indurre di per sé stesso un peggioramento della condizione del paziente tramite lo sviluppo di nuove aritmie. Il procedimento deve quindi prevedere:

- l'identificazione e la rimozione del fattore precipitante la aritmia, sia esso psicogeno, secondario a disionie o anatomico.
- Stabilire gli obiettivi del trattamento:
  - alcune aritmie, soprattutto se asintomatiche, non necessitano di trattamento.
  - Valutazione della gravità dei sintomi.
  - Scelta dell'approccio terapeutico.
- Riduzione massima dei rischi:
  - principi attivi ad attività antiaritmica possono indurre aritmie.
  - Le concentrazioni plasmatiche vanno controllate molto spesso, soprattutto per alcuni principi attivi.
  - Possono esserci controindicazioni specifiche all'uso di certi farmaci.

### 20.4 SPECIFICI PRINCIPI ATTIVI AD AZIONE ANTIARITMICA:

i principali principi attivi antiaritmici, ad esclusione dei bloccanti del canale calcio e dei beta bloccanti, già discussi in altra sede, sono:

- adenosina.
- Amiodarone.
- Digossina e digitossina.
- Dilitiazem.
- Diisopiramide.

- Dofetilide.
- Esmololo.
- Flecainide.
- Ibutinide.
- Lidocaina.
- Mexiletina.
- Moricizina.
- Procainamide.

### 20.4.1 ADENOSINA:

principio attivo ad azione rapida e somministrato per via endovenosa nel trattamento di:

- tachiaritmie da rientro sopraventricolari.
- Tachiaritmie indotte da DAD.

Utilizzato anche per rallentare la attività cardiaca in corso di interventi chirurgici. Gli effetti farmacologici ottenuti sono:

- accorciamento della durata del potenziale di azione.
- Iperpolarizzazione.
- Rallentamento della automaticità.
- Rallentamento della conduzione atrioventricolare.
- Riduzione della attività simpatica.

Agendo sulla attività del nervo vago.

#### 20.4.1.1 ASPETTI CLINICI:

la adenosina, come accennato, è un principio attivo tipicamente associato al trattamento delle aritmie nella acuzie, la sua azione si esercita nell'arco di secondi:

- GLI EFFETTI COLLATERALI POSSIBILI sono:
  - asistolia, di circa 5 secondi, autorisolutiva e, di fatto, rientrante nel target terapeutico.
  - Raramente broncospasmo e fibrillazione atriale.
- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO la adenosina viene eliminata ad una velocità molto alta, con un tempo di dimezzamento di secondi:
  - viene importata nella cellula molto rapidamente.
  - Viene rapidamente deaminata nella cellula.

La somministrazione lenta in una vena periferica può essere del tutto inefficace in quanto il principio attivo viene eliminato prima di raggiungere il cuore, è necessario quindi:

- somministrare il principio attivo rapidamente o in una vena centrale.
- Somministrare il farmaco in associazione con IL DIPIRIMADOLO, inibitore dell'uptake della adenosina dal sangue.

Le metilxantine, come caffeina e teobromina, possono bloccare il recettore della adenosina.

### 20.4.2 AMIODARONE:

analogo dell'ormone tiroideo, questo principio attivo presenta una lunga serie di effetti farmacologici che non sempre e non chiaramente sono correlati con la sua azione antiaritmica. Le indicazioni relative all'uso di questo principio in ambito cardiologico sono:

- tachicardie ventricolari o fibrillazioni refrattarie all'uso di altri principi attivi.
- Mantenimento di un ritmo sinusale in corso di fibrillazione atriale.
- Trattamento acuto, tramite somministrazione endovenosa, per il trattamento di tachicardia ventricolare e fibrillazioni refrattarie in ambito extraospedaliero.

Gli effetti farmacologici ottenuti sono:

- inattivazione del canale sodio con una  $\tau_{\text{recupero}}$  di 1.6s circa.
- Decremento della conduzione tramite canali calcio.
- Decremento della correnti al potassio.
- Blocco della funzione adrenergica in senso non competitivo.

In corso di terapia cronica quindi, sono normali un prolungamento del tratto PR, del QRS e del tratto QT.

#### 20.4.2.1 ASPETTI CLINICI:

L'amiodarone è un principio attivo utilizzato soprattutto per la terapia cronica delle fibrillazioni atriali o di fenomeni aritmici simili, sicuramente ricordiamo che:

- GLI EFFETTI AVVERSI possono essere numerosi:
  - ipotensione secondaria a vasodilatazione e depressione della funzione cardiaca, presenti soprattutto nella forma endovenosa.
  - Riduzione della contrattilità cardiaca.
  - Fibrosi polmonare, che può risultare fatale ed è tanto grave da imporre una cessazione del trattamento nel paziente potenzialmente predisposto.
  - Microdepositi corneali.
  - Disfunzione epatica.
  - Sintomi neuromuscolari.
  - Fotosensibilità.
  - Iper e ipotiroidismo.

Nonostante il prolungamento del tratto QT sia presente in modo significativo, l'incidenza degli episodi di torsione di punta è relativamente scarsa.

- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO ricordiamo che:
  - la biodisponibilità per via orale è ridotta, intorno al 30%, aspetto che deve essere considerato nel momento in cui si passi da una terapia endovenosa ad una terapia orale cronica.
  - L'effetto dell'amiodarone è per alcuni aspetti acuto, per altri invece molto lento: l'incremento del periodo refrattario per esempio, è un effetto che si registra solo dopo alcune settimane di terapia.
  - Il metabolismo del farmaco passa attraverso la azione del citocromo CYP3A4 che trasforma l'amiodarone in desacetil amiodarone, ancora attivo.
  - Il farmaco è altamente liposolubile, di conseguenza a seguito di una terapia cronica, a causa di meccanismi di accumulo, il tempo di dimezzamento è estremamente lungo, da settimane a mesi. Il meccanismo di eliminazione del farmaco non è del tutto chiaro.
  - La somministrazione del farmaco:
    - comincia, visti l'emivita molto lunga e i fenomeni di accumulo, a dosi di 300mg/die salvo fenomeni di tossicità manifesti che vengono mantenute come dosi di carico per alcune settimane.
    - Continua con dosi maggiormente contenute, da 200mg/die in giù.
  - La emivita molto lunga fa sì che la mancata compliance alla terapia per uno o due giorni non infici la efficacia della stessa.
  - Sono possibili interazioni con altri farmaci a livello soprattutto di smaltimento epatico e renale.

#### 20.4.3 GLICOSIDI CARDIACI:

i glicosidi cardiaci, molto utili per il loro effetto inotropo positivo descritto a proposito della insufficienza cardiaca, presentano numerosi effetti antiaritmici, infatti:

- aumentano i livelli di calcio intracellulare, effetto associato anche all'aumento di contrattilità.
- Incrementano la rapidità della fase 4 di ripolarizzazione e quindi la automaticità.
- Hanno azione vagotoniche molto importanti, agendo sulle correnti al calcio e al potassio.

Gli effetti ottenuti con la somministrazione sono quindi:

- iperpolarizzazione.
- Accorciamento dei potenziali di azione atriali.
- Incremento della refrattarietà del nodo atrioventricolare.

Si tratta di effetti molto utili nel controllo delle tachiaritmie da rientro sopraventricolari e nel controllo della fibrillazione atriale.

#### 20.4.3.1 ASPETTI CLINICI:

i glicosidi cardiaci sono principi attivi dotati di un margine terapeutico molto stretto, i fenomeni di tossicità sono infatti molto frequenti e gravi:

- aritmie, in particolare se:
  - le concentrazioni di digitale sono alte.
  - Sono presenti fenomeni ipossici.
  - Sono presenti disionie quali ipocaliemia, ipomagnesiemia e ipercalcemia.

Le aritmie più comunemente associate a questo tipo di farmaco sono aritmie DAD indotte e associate ad una riduzione della conduzione atrioventricolare o della attività del nodo del seno. Tutti i tipi di aritmia possono in ogni caso verificarsi.

- Nausea.
- Disturbi cognitivi.
- Alterazioni della visione.
- In caso di intossicazione massiccia da avvelenamento o tentativo di suicidio si possono avere:
  - imponenti bradiaritmie.
  - Ipercaliemia severa.

Mentre le forme lievi di intossicazione possono risolversi con il tempo e con un monitoraggio ospedaliero, le forme gravi possono essere molto pericolose e vanno trattate con anticorpi anti digossina (digibind®), che legandosi sia a digossina che digitossina ne incrementano la eliminazione renale e ne bloccano la azione.

Dal punto di vista farmacocinetico questi principi attivi:

- sono disponibili in diverse forme:
  - endovenosa.
  - Pastiglie, con biodisponibilità ridotta, circa del 75%.
  - Capsule, con biodisponibilità del 90%.

La biodisponibilità di questi principi attivi varia molto sulla base della flora intestinale: una flora particolarmente attiva degrada il principio attivo prima che venga assorbito riducendo la biodisponibilità, al contrario una flora ridotta aumenta molto la biodisponibilità e in caso di trattamenti antibiotici i digitalici vanno utilizzati con attenzione.

- Si registra un forte ritardo tra la somministrazione e gli effetti antiaritmici, anche di alcune ore.
- La somministrazione:
  - comincia con una dose di carico di 1-1.5mg distribuiti nelle 24 ore per evitare fenomeni di tossicità.
  - Si procede al monitoraggio delle concentrazioni per valutare la quantità da somministrare nella terapia giornaliera normale, normalmente tra 0.125 e 0.375mg, il target è quello di ottenere concentrazioni di 0.5-2ng/ml.
- La gestione della terapia è diversa a seconda del principio attivo:
  - LA DIGOSSINA, maggiormente utilizzata:

- ha un tempo di dimezzamento di circa 36 ore e viene somministrata una volta al giorno.
- La maggior parte della digossina viene escreta non modificata con le urine.
- LA DIGITOSSINA invece:
  - presenta una emivita molto più lunga, intorno ai 7 giorni.
  - Viene smaltita a livello epatico, aspetto che ne consente l'uso anche in pazienti con insufficienza renale.
  - È altamente legata a proteine.
  - Il range terapeutico è di 10-30ng/ml.

#### 20.4.4 DISOPIRAMIDE:

si tratta di un principio attivo che agisce in modo simile alla chinidina, ma presenta effetti collaterali differenti, dal punto di vista clinico si utilizza per:

- mantenere un ritmo sinusale in pazienti che presentano un flutter atriale o fibrillazioni.
- Previene il ripresentarsi di tachicardie ventricolari o fibrillazioni ventricolari.

gli effetti farmacologici di questo principio attivo sono:

1. blocco del canale sodio, sia per l'enantiomero (+) che per l'enantiomero (-).
2. Allungamento del potenziale d'azione, tipico solo dell'enantiomero (+).
3. Ha effetti anticolinergici che possono risultare anche piuttosto importanti dal punto di vista degli effetti collaterali.

##### 20.4.4.1 ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico la disopiramide:

- presenta EFFETTI AVVERSI molto importanti quali:
  - effetti anticolinergici che possono indurre un peggioramento del glaucoma, costipazione, bocca secca, ritenzione idrica.
  - Depressione della contrattilità fino eventualmetne al prolungamento del tratto QT e allo sviluppo di una torsione di punta.
- Dal punto di vista farmacocinetico ricordiamo che tale principio attivo:
  - viene ben assorbito a livello del tratto gastroenterico.
  - Il principio attivo è legato a proteine plasmatiche solo fino a certe concentrazioni superate le quali anche per piccoli aumenti del farmaco nel plasma, la quota libera aumenta notevolmente.
  - Lo smaltimento avviene attraverso:
    - eliminazione del principio attivo con le urine.
    - Eliminazione del principio attivo tramite metabolismo epatico.

#### 20.4.5 DOFETILIDE:

si tratta di un bloccante puro della corrente entrante  $I_{Kr}$ , non esercita alcuna funzione aggiuntiva. Dal punto di vista clinico tale principio attivo è utilizzato per il MANTENIMENTO DEL RITMO SINUSALE IN PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE. Si tratta di un principio attivo di gestione molto difficile, tanto che la sua disponibilità è limitata a circuiti molto specifici.

##### 20.4.5.1 ASPETTI CLINICI:

la dofetilide presenta:

- EFFETTI AVVERSI che sono poco numerosi ma molto pericolosi, infatti nell'1-3% dei casi si verifica una torsione di punta anche utilizzando il principio attivo in un contesto estremamente controllato ed escludendo pazienti a rischio per tale condizione.
- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO:
  - la maggior parte della dofetilide viene escreta non modificata tramite le urine, una piccola parte viene smaltita a livello epatico.
  - Va ridotta la dose in caso di insufficienza renale o inibizione del trasporto cationico a livello del tubulo.

#### 20.4.6 FLECAINIDE:

la flecainide è un bloccante del canale sodio dotato di un  $\tau_{\text{recupero}}$  molto lungo, approvato per il mantenimento di un ritmo sinusale in corso di aritmie sopraventricolari e in assenza di anomalie anatomiche del cuore. Gli effetti della flecainamide sono numerosi:

- blocca la corrente al sodio entrante.
- Blocca le correnti al potassio tardive o  $I_{K_T}$ .
- Blocca le correnti entranti al calcio.

Gli effetti sono variabili a seconda del citotipo considerato: a livello delle cellule di Purkinje il potenziale è accorciato e la frequenza di scarica maggiore, ma a livello delle cellule ventricolari la conduzione rallenta, effetto ancora più visibile a livello delle cellule atriali.

##### 20.4.6.1 ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico ricordiamo che:

- la flecainamide ha degli effetti collaterali fortunamente relativamente frequente:
  - riduzione o alterazione del campo visivo, spesso di piccola entità.
  - Incremento della sintomatologia dello scompenso cardiaco in caso di disfunzione ventricolare sinistra avanzata.
  - Esacerba, raramente, fenomeni aritmici già presenti.
  - In caso di alterazioni della conduzione atrioventricolare, tale farmaco può provocare un blocco completo di conduzione.
- Dal punto di vista farmacocinetico questo farmaco:
  - viene molto ben assorbito.
  - Il tempo di emivita è piuttosto lungo, intorno alle 10-18 ore.
  - L'eliminazione avviene sia a livello renale sia a livello epatico, in questo caso a carico del citocromo CYP-2D6.
  - Tipicamente le concentrazioni considerate pericolose in quanto possono indurre tossicità sono quelle superiori a  $1\mu\text{g/ml}$ , tuttavia effetti tossici si possono riscontrare in alcuni pazienti anche a concentrazioni terapeutiche.

#### 20.4.7 IBUTILIDE:

si tratta di un principio attivo che:

- blocca la corrente entrante al potassio  $I_{K_T}$ .
- Induce una corrente sodio entrante.

Producendo un effetto netto di PROLUNGAMENTO DEL POTENZIALE DI AZIONE. L'uso di questo principio attivo è generalmente riservato a condizioni di acuzie, viene somministrato per via endovenosa (1mg in 10 minuti), per la conversione immediata di un flutter atriale o di una fibrillazione a ritmo sinusale, risulta efficace soprattutto nel trattamento del flutter. La principale tossicità è legata allo sviluppo potenziale di una torsione di punta. Dal punto di vista farmacocinetico:

- va incontro ad una metabolizzazione epatica molto rapida se somministrato per via orale, viene somministrato quindi solo per via endovenosa.
- Lo smaltimento, sempre a livello epatico, avviene con un tempo di dimezzamento di 2-12 ore.

### 20.4.8 LIDOCAINA:

la lidocaina è un anestetico locale molto utile nel trattamento acuto, tramite somministrazione endovenosa, di aritmie ventricolari. La lidocaina:

- blocca sia la forma inattivata che aperta del canale sodio.
- Il  $\tau_{\text{recupero}}$  è molto rapido, il principio attivo agisce quindi preferenzialmente su tessuti:
  - a conduzione rapida come l'atrio.
  - Ischemizzati.
- Riduce l'automaticità riducendo la rapidità della fase quarta e aumentando la soglia di eccitabilità.
- Non si registrano rallentamenti significativi del potenziale di azione dei diversi elementi della eccitazione ventricolare.
- Gli effetti emodinamici sono minimi.

#### 20.4.8.1 ASPETTI CLINICI:

è importante ricordare il fatto che il principio attivo in questione:

- può provocare effetti avversi quali:
  - CONVULSIONI se la somministrazione è eccessivamente rapida.
  - TREMORI, DISARTRIA, LIVELLI DI COSCIENZA ALTERATI possono verificarsi a concentrazioni terapeutiche.
- Dal punto di vista farmacocinetico:
  - la lidocaina viene smaltita principalmente a livello epatico, va incontro quindi ad un rapido metabolismo di primo passaggio e la via orale è scarsamente utilizzata a favore di quella endovenosa.
  - Lo smaltimento epatico produce:
    - glicina xilidide, che presenta un lieve effetto bloccante il canale sodio e compete, probabilmente, con la lidocaina inibendone l'effetto.
    - Monoteil xilidide.
  - Il tempo di dimezzamento risulta differente a seconda del grado di somministrazione questo a causa dell'accumulo periferico nei tessuti e dell'innescarsi di meccanismi di competizione tra il principio attivo e prodotti dello stesso:
    - alla somministrazione iniziale il tempo di dimezzamento è di circa 8 minuti.
    - Il tempo di dimezzamento diviene con le somministrazioni successive, giunti a saturazione dei compartimenti periferici, di 100-120 minuti.

La somministrazione normalmente prevede quindi:

- una dose di carico di 3-4mg/kg in circa 20-30 minuti.
- Infusione continua di 1-4mg/min, sufficiente a rimpiazzare il farmaco eliminato dal metabolismo epatico.

Diverse condizioni fisiopatologiche, come la produzione di reattivi della fase acuta o lo scompenso cardiaco, possono alterare la disponibilità della lidocaina che va sempre mantenuta a livelli plasmatici di 1.5-5µg/ml.

### 20.4.9 MEXILETINE:

si tratta di un analogo della lidocaina modificato per ridurre il metabolismo di primo passaggio a livello epatico e quindi aumentarne la biodisponibilità nella terapia cronica: visti i suoi scarsi effetti collaterali, dose correlati e riducibili assumendo il farmaco con alimenti (tremori e nausea), e la sua efficacia nel trattamento delle aritmie ventricolari è spesso utilizzata.

### 20.4.10 MORICIZINA:

analogo delle fenotiazine è un bloccante del canale sodio utilizzato nella prevenzione delle aritmie ventricolari, questo principio attivo:

- va incontro ad un metabolismo epatico di primo passaggio molto significativo.
- Ha un tempo di dimezzamento breve.

Presenta tuttavia un effetto molto più prolungato rispetto a quanto atteso dal tempo di dimezzamento stesso, aspetto che rende il farmaco particolarmente utile.

### 20.4.11 PROCAINAMIDE:

questo principio attivo svolge una azione simile a quella della chinidina ma manca delle attività anticolinergiche di questo principio attivo, nonostante sia meglio tollerata della chinidina per via endovenosa, il trattamento cronico è gravato da significativi effetti collaterali. Questo principio attivo è un bloccante del canale sodio e in parte del canale potassio con una costante di recupero intermedia quindi:

- prolunga il potenziale di azione.
- Decrementa la automaticità.
- Incrementa il periodo di refrattarietà.

Il suo metabolita, la N acetil procainamide, presenta un effetto paragonabile alla procainamide per ogni aspetto eccetto il blocco del canale sodio.

#### 20.4.11.1 ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico ricordiamo che:

- la procainamide presenta effetti collaterali significativi:
  - ipotensione ed eccessiva riduzione della conduzione sono i due effetti collaterali principali.
  - La nausea è un effetto collaterale tipico della terapia cronica per via orale e secondaria probabilmente alla presenza di N-acetyl procainamide.
  - Torsione di punta, soprattutto a concentrazioni elevate.
  - Aplasia midollare.
  - Produzione di anticorpi anti nucleo e potenzialmente lupus farmaco-indotto.
- La procainamide dal punto di vista farmacocinetico:
  - è eliminata rapidamente con un tempo di dimezzamento di 3-4 ore.
  - Lo smaltimento epatico come accennato produce N-acetil procainamide, dotata di un tempo di dimezzamento di 6-10 ore ed eliminata per via renale.
  - Il controllo delle concentrazioni di entrambi questi composti deve essere costante.

### 20.4.12 PROPAFENONE:

bloccante del canale sodio con costante di recupero relativamente lenta, presenta probabilmente una azione parziale di blocco anche sul canale potassio e rallenta prevalentemente la conduzione in tessuti a rapida eccitabilità. Utilizzato come racemo, la forma enantiomerica (+) presenta una parziale attività

beta antagonista. Il principale utilizzo di questo farmaco è legato alla prevenzione di tachiaritmie sopraventricolari.

- GLI EFFETTI AVVERSI possono essere legati ad una eccessiva accelerazione del ritmo ventricolare durante un flutter atriale e esacerbazione di uno scompenso cardiaco.
- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO questo principio attivo:
  - è ben assorbito per via orale.
  - Viene eliminato sia per via epatica che per via renale.
  - Lo smaltimento epatico avviene tramite il CYP-2D6, e produce dei metaboliti attivi:
    - 5 idrossi propafenone, equipotente come bloccante del canale sodio.
    - N desalkyl propafenone, prodotto non dal CYP-2D6 ma da altri meccanismi, presenta una minore attività bloccante il canale sodio.

Questo meccanismo di smaltimento si presta a fenomeni importanti quali:

- interazioni farmacologiche.
- Differenze interpersonali di velocità di smaltimento: metabolizzatori veloci e lenti presentano tempi di dimezzamento molto diversi e un monitoraggio delle concentrazioni è fondamentale.
- In caso di insufficienza epatica il farmaco va ridotto in concentrazione.

### 20.4.13 CHINIDINA:

disastereomero del chinino, viene utilizzato per mantenere il ritmo sinusale in pazienti flutter atriale o fibrillazione e aiuta nel controllo delle tachicardie ventricolari e delle fibrillazioni ventricolari.

- Blocca il canale sodio.
- Blocca diverse correnti al potassio.
- Blocca alcune correnti al calcio.

Il blocco esercitato da questo principio attivo è variabile sulla base della concentrazione: a basse dosi il blocco interessa solo il canale sodio e alcune correnti al potassio, a concentrazioni maggiori il blocco si estende a diverse correnti al potassio e a correnti al calcio. Gli effetti ottenuti sono:

1. incremento della soglia di eccitabilità.
2. Decremento dell'automatismo.
3. Rallentamento della frequenza cardiaca.
4. Aumenta il periodo di refrattarietà.

In alcuni casi provoca lo sviluppo di EADs. Questo principio attivo inoltre è un VAGOLITICO E ANTAGONISTA DEI RECETTORI ALFA ADRENERGICI, di conseguenza può indurre effetti quali incremento della frequenza cardiaca o ipotensione.

#### 20.4.13.1 ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico riconosciamo:

- EFFETTI AVVERSI, che si dividono in:
  - NON CARDIACI quali:
    - diarrea che si verifica nel 30-50% dei pazienti.
    - Ipocaliemia secondaria alla diarrea.
    - Trombocitopenia e altri eventi immunomediati di questo tipo.
    - Effetti collaterali legati alla presenza di elevati livelli di chinino nel plasma.
  - CARDIACI:
    - dal 2 all'8% dei pazienti sviluppa un prolungamento del tratto QT e potenzialmente una torsione di punta, anche a concentrazioni terapeutiche o subterapeutiche.
    - A concentrazioni elevate il blocco del canale sodio può provocare tachiaritmie ventricolari.

- Può peggiorare uno scompenso cardiaco.
- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO questo principio attivo:
  - è ben assorbito.
  - Circa l'80% di quanto assunto si ritrova nel plasma legato a proteine.
  - In caso di condizioni acute un aumento della dose, vista la produzione di rettivi della fase acuta, può essere necessaria.
  - Il metabolismo di questo principio attivo avviene a livello epatico tramite ossidazione mentre solo il 20% viene eliminato con le urine direttamente.
  - La tre idrossichinidina, prodotta dal metabolismo epatico, ha effetti sistemici importanti.
  - Le dosi terapeutiche variano tra 2 e 5 µg/ml.
- LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE SONO PARTICOLARMENTE IMPORTANTI in quanto:
  - la chinidina è un potente inibitore del CYP-2D6, di conseguenza interagisce con una grande quantità di principi attivi smaltiti tramite esso, come la codeina per esempio.
  - La chidinina interagisce con il metabolismo della glicoproteina P che trasporta digossina e digitossina la cui emivita, già estremamente lunga, risulta incrementata.
  - Principi attivi che modificano la attività del CYP-2D6 possono alterare lo smaltimento della chinidina stessa.

#### 20.4.14 SOTALOL:

principio attivo dotato di attività di:

- antagonismo per il recettore beta adrenergico.
- Inibizione di diverse correnti al potassio.

Viene utilizzato in quanto prolunga il potenziale di azione, effetto utile nel trattamento di:

1. tachiaritmie ventricolari.
2. Fibrillazione atriale e flutter.

Gli effetti nell'ambito del profilo elettrocardiografico sono:

- prolungamento del tratto QT.
- Decremento della automaticità.
- Rallentamento della conduzione atrioventricolare.

Non agisce su tessuti ad alta rapidità di conduzione. Gli effetti collaterali sono:

1. possibile induzione di EADs.
2. Torsione di punta.

#### 20.4.15 MAGNESIO:

la somministrazione endovenosa di 1-2g di MgSO<sub>4</sub> è utile nel controllo degli episodi ricorrenti di torsione di punta, anche in caso di concentrazioni normali di magnesio nel plasma, probabilmente grazie ad una interazione con meccanismi di conduzione del calcio. Il magnesio si è rivelato utile anche nel controllo di aritmie secondarie ad intossicazione da digitale.

## Chapter 21

# FARMACOTERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

I farmaci utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco sono numerosi e presentano funzioni molto diverse uno dall'altro, ricordiamo:

1. DIURETICI ANTIALDOSTERONICI che presentano:
  - a) una attività cardioprotettiva in quanto riducono la attività aldosteronica.
  - b) Una attività diuretica.
2. DIURETICI TIAZIDICI E D'ANSA, capaci di ridurre il VCE in modo molto importante.
3. ACE INIBITORI E SARTANI, vasodilatatori arteriosi e venosi, capaci di ridurre anche l'azione dell'aldosterone.
4. VASODILATATORI VENOSI E ARTERIOSI.
5. INOTROPI POSITIVI DIGITALICI.
6. BETA BLOCCANTI che presentano notevoli effetti positivi:
  - a) riduzione del tono simpatico.
  - b) Riduzione della secrezione di renina e aldosterone.
  - c) Cardioprotezione.

Ad oggi la terapia dello scompenso cardiaco è una terapia molto complessa che combina elementi dotati di una azione direttamente stimolante l'attività cardiaca, elementi essenziali per la gestione del carico di fluidi ed elementi che invece riducono la funzione cardiaca ma ne prevengono il deterioramento a lungo termine (i beta bloccanti).

### 21.1 I DIURETICI:

nello scompenso cardiaco la gestione dei fluidi è sicuramente l'aspetto più pericoloso e difficile da controllare, i diuretici rappresentano il farmaco ideale da questo punto di vista in quanto consentono un controllo molto stretto della funzione del rene nei suoi aspetti emodinamici, ormonali e in alcuni casi autonomici. Dal punto di vista fisiopatologico i diuretici agiscono:

- riducendo il volume extracellulare.
- Riducendo il precarico al cuore.

Questi farmaci, seppur molto utili, vanno usati con attenzione:

- se utilizzati in modo eccessivo inducono una riduzione esagerata del volume circolante e di conseguenza innescano dei meccanismi neuroumorali di compenso che sono, nel paziente con insufficienza cardiaca, dannosi. Si ritiene quindi che:
  - vadano utilizzati nel paziente sintomatico a dosi minime necessarie al controllo del volume.
  - Non vadano utilizzati nel paziente asintomatico.

- Non riducono la mortalità per scompenso cardiaco.

### 21.1.1 RIDUZIONE DELL'INTROITO DI SODIO:

tutti i pazienti con disfunzione ventricolare significativa clinicamente risentono positivamente di una dieta con riduzione del contenuto di sodio, a prescindere dal grado di sintomatologia.

### 21.1.2 DIURETICI D'ANSA:

si tratta dei diuretici principalmente utilizzati nell'ambito dello scompenso cardiaco, nello specifico:

1. furosemide (lasix®) e Bumetanide (bumex®), si tratta di diuretici ad azione RAPIDA E BREVE, tipicamente:
  - a) nel paziente con scompenso cardiaco vengono somministrati anche due volte al giorno di modo da mantenere il bilancio del sodio adeguato nel corso del tempo.
  - b) Nel paziente con scompenso acuto, la somministrazione può essere eseguita per via endovenosa:
    - i. o tramite boli dosati per ottenere l'effetto desiderato.
    - ii. O tramite infusione continua.

2. Torsemide (demadex®).

Se la risposta alla terapia risulta scarsa:

- a causa di una scarsa risposta diuretica, si può somministrare parallelamente un diuretico di tipo tiazidico.
- A causa di una scarsa perfusione renale, si possono somministrare, nel breve termine, simpaticomimetici e inibitori delle fosfodiesterasi.

### 21.1.3 DIURETICI TIAZIDICI:

i diuretici tiazidici, come diuril®, hydrodiuril® e altri, sono maggiormente utilizzati nel controllo della pressione arteriosa, tuttavia questi principi attivi presentano un SINERGISMO VERO E PROPRIO CON I DIURETICI D'ANSA, cioè l'effetto ottenuto con una terapia combinata è maggiore della somma degli effetti dei singoli farmaci.

### 21.1.4 DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO:

i diuretici cosiddetti potassium-sparing agiscono sul tubulo distale e collettore del nefrone:

- O COME INIBITORI DEL CANALE SODIO SUL VERSANTE APICALE DELLA MEMBRANA:
  - amiloride.
  - Triamterene.
- O COME INIBITORI DELLA AZIONE DELL'ALDOSTERONE:
  - spironolattone.
  - Eplerenone.

Questi principi attivi:

- non hanno una azione diuretica tanto importante quanto si registra nell'ambito dei farmaci precedentemente descritti.
- Presentano una azione, soprattutto per quanto riguarda gli antagonisti aldosteronici, utile:
  - nel controllo della eliminazione del potassio in eccesso.
  - Nella riduzione della mortalità in modo indipendente dalla azione diuretica.

### 21.1.5 USO DEI DIURETICI NELLA PRATICA CLINICA:

nella maggior parte dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, l'uso cronico dei diuretici è del tutto normale, in linea generale questi farmaci:

- vengono utilizzati a dosi molto alte nelle fasi di scompenso, anche 40mg da una a tre volte al giorno, parallelamente al controllo dei livelli elettrolitici soprattutto nei pazienti:
  - affetti da insufficienza renale.
  - Nei quali si desidera una riduzione rapida dei volumi circolanti.
- Vengono ridotti in termini di dosaggio a livelli minimi necessari al mantenimento della euvolemia.

Questo vale soprattutto naturalmente per la FUROSEMIDE, sicuramente il diuretico più utilizzato nella pratica clinica.

#### 21.1.5.1 ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE:

la iperattività del sistema RAAAS nel paziente con scompenso cardiaco è sicuramente nota, noto è anche il fatto che l'aldosterone di per se stesso ha un effetto alterante la funzione cardiaca ed emodinamica in generale, la sua inibizione apre quindi ADDITIVA RISPETTO ALLA AZIONE SVOLTA DA FARMACI COME ACE INIBITORI E BETA BLOCCANTI.

- L'uso dello spironolattone è da considerare per pazienti con classe NYHA o III o IV.
- Attenzione deve essere posta quando è presente una disfunzione renale.

La dose deve essere da 12.5 a 25mg al giorno, il controllo dei livelli di potassio ematico deve essere controllato in modo molto attento. Il ruolo dell'aldosterone nella patogenesi dello scompenso cardiaco passa attraverso quattro effetti peculiari per questo ormone:

1. incrementa il riassorbimento di sodio e aumenta la eliminazione di potassio e magnesio.
2. Aumenta l'uptake di noradrenalina a livello miocardico.
3. Riduce la sensibilità dei barocettori.
4. Induce fibrosi del miocardio, proliferazione dei miofibroblasti e alterazioni della espressione dei canali sodio.

#### 21.1.5.2 LA RESISTENZA AI DIURETICI:

la risposta ai diuretici è spesso ridotta nel paziente con insufficienza cardiaca, il meccanismo principalmente connesso a questo tipo di processo è un incremento, nelle ore in cui il diuretico non fa effetto, del riassorbimento di sodio che vanifica l'aumento della diuresi. I meccanismi di resistenza che si possono innescare sono tuttavia numerosi:

1. induzione di un aumento del riassorbimento del sodio a livelli maggiormente distali rispetto alla azione del diuretico: questo meccanismo di resistenza viene generalmente bypassato grazie all'utilizzo di una terapia combinata con due diuretici.
2. Induzione, a causa dell'eccessiva riduzione dei volumi circolanti, della attività del sistema RAAAS, questo:
  - a) ha un effetto inibente la azione del diuretico stesso.
  - b) Ha un effetto negativo sulla funzione cardiaca, incrementando il remodeling.
3. Mancata compliance alla terapia medica, soprattutto per quanto riguarda il sodio della dieta.
4. Decremento della perfusione renale e della filtrazione glomerulare secondario a:
  - a) peggioramento della funzione cardiaca e riduzione della perfusione periferica.
  - b) Sovrapposizione di una terapia con ACE inibitori che riduca eccessivamente la pressione glomerulare.
5. Uso di FANS che riducono la attività prostaglandinica del rene.
6. Patologia renale primitiva.

7. Riduzione dell'assorbimento dei principi attivi a livello splancnico a causa della riduzione della perfusione della mucosa.

## 21.2 VASODILATATORI:

i vasodilatatori utili nel controllo dello scompenso cardiaco sono numerosi e svolgo azioni molto diverse tra loro: si passa dagli efficacissimi meccanismi di controllo del sistema RAAAS a vasodilatatori ad azione più rapida ed utili principalmente nel controllo dello scompenso acuto.

### 21.2.1 INIBITORI DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA:

come noto il controllo del sistema renina angiotensina si può esercitare su due versanti:

- ACE inibitori, che bloccano la azione della attività dell'enzima di conversione ACE.
- Bloccanti del recettore della angiotensina.

#### 21.2.1.1 ACE INIBITORI:

la azione di questi farmaci è veramente molto vasta nel contesto dello scompenso cardiaco:

1. sopprimono la azione di angiotensina II e aldosterone.
2. Decrementano la attività simpatica.
3. Potenziano l'effetto di diversi diuretici.

Questi principi attivi tuttavia presentano degli effetti aggiuntivi:

- Il loro uso cronico induce la attivazione di vie alternative per la attivazione della angiotensina che risulta quindi mediata spesso da proteasi di altra natura.
- La proteasi ACE cliva oltre alla angiotensina I anche altre proteine, soprattutto chinine e bradichinina, elementi coinvolti nella produzione di ossido nitrico e GMP ciclico nonché di altri fattori coinvolti nel metabolismo cellulare soprattutto miofibroblastico: la inibizione di ACE quindi ha degli effetti che risultano paralleli e additivi a quelli esercitati sul sistema RAAAS e che sembrano favorire azioni biologicamente antagoniste rispetto al sistema RAAAS stesso.

L'effetto principale di questi farmaci resta in ogni caso QUELLO DI DILATARE IL VERSANTE ARTERIOSO, facilitando a breve termine la funzione cardiaca.

**DIVERSI TIPI DI ACE INIBITORI:** gli ACE inibitori approvati per il trattamento dello scompenso cardiaco sono sei:

1. captopril (capoten®).
2. enalapril (vasotec®).
3. ramipril (altace®).
4. lisinopril (prinivil®, zestril®).
5. quanipril (accupril®).
6. fosinopril (monopril®).

Questi farmaci si utilizzano per tutti i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, a prescindere dalla gravità del quadro. Anche in questo caso la terapia viene aggiustata nel corso del tempo:

- inizialmente la dose è piuttosto bassa:
  - 6.5mg di captopril.
  - 5mg di lisinopril.

Questo perchè c'è il rischio ragionevole di provocare importanti alterazioni della pressione arteriosa verso il basso, tanto importanti da divenire sintomatologici soprattutto se associati a deplezioni di volume secondarie a diuretici.

- La dose viene via via aumentata sia a livello ospedaliero che a livello ambulatoriale fino al raggiungimento della terapia standard.
- La dose standard è variabile a seconda del farmaco utilizzato:
  - 50mg di captopril due o tre volte al giorno.
  - 10mg di enalapril due volte al giorno.
  - 10mg di lisinopril una volta al giorno.
  - 5mg di ramipril due volte al giorno.

Se non si raggiunge un adeguato controllo dei livelli pressori ed un adeguato controllo dei sintomi, la dose può essere incrementata fino ad arrivare a 35mg di lisinopril.

Dal punto di vista clinico si possono registrare numerosi eventi paralleli all'utilizzo di questi principi attivi:

- nel paziente con insufficienza renale, la riduzione del flusso glomerulare e la perdita dei meccanismi di autoregolazione può risultare molto grave.
- Nel paziente con ipertensione nefrovascolare, sia in caso di ostruzione uni che bilaterale, l'utilizzo di un ACE inibitore può portare alla perdita del rene.
- Si possono sviluppare degli angioedemi secondari alla inibizione di ACE: IN QUESTO CASO IL FARMACO VA SOSPESO IMMEDIATAMENTE.
- I livelli di potassio ematico:
  - possono aumentare in maniera lieve normalmente, ma non preoccupante.
  - Possono aumentare in maniera importante in pazienti con insufficienza renale o diabete.
- L'effetto collaterale più comune, che spesso costringe a sospendere il farmaco, è una tosse molto importante secondaria, probabilmente, alla inibizione della attività della bradichinina.

### 21.2.1.2 ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELLA ANGIOTENSINA II:

i recettori per la angiotensina sono due, denominati AT1 e AT2: questi due recettori presentano azioni opposte tra loro e in un meccanismo di bilancio della attività dell'ormone cui sono sensibili, l'AT1 provoca gli effetti tipici imputati alla angiotensina mentre l'AT2 li antagonizza, l'ideale sarebbe quindi riuscire ad inibire solo il recettore AT1 lasciando il recettore AT2 libero di agire. Questi farmaci rispetto agli ACE inibitori hanno sicuramente vantaggi e svantaggi:

- agiscono in modo maggiormente selettivo e a volte efficace nel controllo della attività della angiotensina sui vasi e sono scevri di numerosi effetti collaterali che invece gli ACE inibitori presentano.
- Mancano delle azioni aggiuntive descritte in precedenza esercitate dagli inibitori della proteasi ACE che possono essere, soprattutto in alcuni pazienti, molto importanti.

Utilizzati principalmente per evitare gli effetti collaterali secondari agli ACE inibitori, questi farmaci, generalmente etichettati con il suffisso "-sartan", possono essere utilizzati in senso additivo ad ACE inibitori in quanto hanno la capacità di agire in modo alterantivo ad essi.

### 21.2.2 NITROVASODILATATORI:

già descritti in precedenza, questi farmaci sono utilizzati in modo estremamente importante nel trattamento di diverse condizioni fisiopatologiche, questi farmaci sono rispetto allo scompenso cardiaco:

- utili nella gestione del quadro acuto in quanto consentono di ridurre notevolmente il precarico favorendo la funzione cardiaca.
- Sono utili nel controllo della dispnea parossistica notturna per esempio o della ortopnea.
- Non sono utili nella terapia a lungo termine visti i fenomeni di tolleranza che si innescano in questi pazienti.

La terapia con isosorbide dinitrato e idralazina si è rivelata utile se combinata con una terapia diuretica nel ridurre la mortalità. Le forme farmacologiche utili sono:

- NITROGLICERINA PER VIA ENDOVENOSA, fonte rapida e regolabile di ossido nitrico, molto utilizzata nella terapia intensiva.
- NITROGLICERINA IN PASTIGLIE O POLVERE per somministrazione sublinguale.
- AGENTI A SOMMINISTRAZIONE ORALE CON RAPIDO EFFETTO come l'isosorbide dinitrato.
- AGENTI A SOMMINISTRAZIONE ORALE CON EFFETTO PROLUNGATO come l'isosorbide mononitrato.

### 21.2.3 IDRALAZINA:

l'idralazina, commercializzata come APRESOLINE®, è un principio attivo efficace nel controllo della pressione arteriosa, soprattutto se combinata a beta bloccanti o agenti riducenti la risposta compensatoria la azione vasodilatativa di questo farmaco. Nello scompenso cardiaco questo principio attivo è utile in quanto:

- riduce l'afterload ventricolare destro e sinistro riducendo la pressione polmonare e sistemica.
- Riduce lo stress di parete.
- Ha un moderato effetto inotropo positivo.
- Aumenta il flusso ematico al rene riducendo la resistenza parenchimale e favorendo una adeguata funzione dell'organo: la sua efficacia è seconda solo a quella degli ACE inibitori.
- Risulta molto utile:
  - nei pazienti con insufficienza renale che non possono tollerare la azione di un ACE inibitore.
  - Se associata con vasodilatatori del versante venoso come i nitrovasodilatatori.

Dal punto di vista clinico ricordiamo che può essere somministrata per vie:

- ORALE: presenta una buona biodisponibilità, le uniche controindicazioni sono legate ad un eccesso di congestione epatica nell'ambito dello scompenso cardiaco.
- ENDOVENOSA: presenta scarsi vantaggi clinici eccetto nella paziente gravida nella quale l'uso di altri vasodilatatori è controindicato.

Le ragioni per cui si preferisce generalmente un ACE inibitore alla idralazina sono legate a:

- la riduzione della mortalità che risulta superiore in caso di ACE inibitori.
- Effetti collaterali che costringono alla sospensione della idralazina, tra questi esiste anche una rarissima forma di lupus farmaco indotto.

### 21.2.4 NITROPRUSSATO DI SODIO:

il nitroprussiato di sodio o sodio nitroprusside è un potente vasodilatatore a somministrazione parenterale, si tratta di un profarmaco e potente vasodilatatore capace di ridurre sia la pressione di riempimento ventricolare sia la resistenza vascolare sistemica. Dal punto di vista farmacocinetico e dinamico ricordiamo che:

- presenta una azione molto rapida, nell'arco di 2-5 minuti.
- Viene rapidamente metabolizzato a:
  - ossido nitrico.
  - cianuro che viene rapidamente detossificato.
- Viene abbastanza rapidamente eliminato.

Il suo principale utilizzo è nel controllo acuto di crisi ipotensive in terapia intensiva. L'effetto pratico di questo farmaco è di:

- incrementare i livelli di dilatazione venosa periferica, in modo analogo a quanto avviene per i nitrovasodilatatori.
- Ridurre i livelli di postcarico in quanto:
  - riduce la pressione arteriosa agendo sulle arteriole.
  - Migliora la compliance vascolare della aorta.

- Aumenta, se ben dosato, la perfusione coronarica: è indispensabile che la pressione di perfusione permanga a livelli accettabili.
- Aumenta la perfusione renale e favorisce la filtrazione.

I rischi correlati all'uso di questo farmaco sono prevalentemente legati a:

- dosi eccessivamente alte che inficiano la perfusione periferica.
- Effetti rapidi di compenso successivi allo smaltimento del farmaco che possono aumentare molto la pressione arteriosa e provocare un rapido deterioramento della funzione vascolare.

Esiste la possibilità che il cianuro prodotto, soprattutto in caso di somministrazione cronica in un paziente con problematiche epatiche, non venga adeguatamente smaltito a tiocianato ed eliminato con le urine, in questo caso si possono verificare delle intossicazioni.

### 21.2.5 NESIRITIDE:

forma ricombinante del BNP, si tratta di una forma farmacologica utile nel trattamento della dispnea secondaria a scompenso cardiaco. Fisiologicamente il BNP agisce su un recettore ad azione catalitica diretta capace di incrementare i livelli di cGMP a livello intracellulare, l'incremento dei livelli di cGMP ha come effetto principale quello di ridurre la tensione delle cellule muscolari lisce:

- riducendo la pressione sistemica.
- Aumentando la capacità dei grandi vasi venosi.

Questo principio attivo è in grado di provocare una vasodilatazione diffusa all'albero polmonare e di decrementare i livelli di pressione a livello del cuore destro, migliorando la funzione del cuore nel suo complesso, questo farmaco inoltre non si associa ad un incremento del rischio di aritmie atriali o ventricolari. La terapia con nesiritide:

- viene iniziata con una dose di carico di 2µg per kg corporeo.
- Viene continuata con una infusione variabile da 0.01 a 0.03 µg/kg/min.

Il tempo di dimezzamento del farmaco è di circa 18 minuti, ma gli effetti ipotensivi possono essere molto più prolungati. Nei pazienti che presentano una pressione arteriosa sotto i 90mmHg l'uso di questo principio attivo è sconsigliato.

#### 21.2.5.1 INIBITORI DELLE VASOPEPTIDASI:

gli inibitori delle vasopeptidasi sono principi attivi di nuova generazione in grado di inibire la azione di peptidasi quali:

- ACE.
- NEPs o NEUTRAL ENDOPEPTIDASE, responsabile della degradazione di ANP E BNP.

Si tratta di principi attivi ancora in fase di sperimentazione, ma che potrebbero essere utilizzati per incrementare l'efficacia naturale soprattutto del BNP.

### 21.3 ANTAGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO:

come noto la attivazione prolungata dei sistemi di compenso di tipo adrenergico ha effetti deleteri nell'organismo umano in particolare a carico della funzione cardiaca: gli antagonisti del recettore beta adrenergico hanno la capacità di:

- migliorare la sintomatologia.
- Aumentare la tolleranza allo sforzo.
- Migliorare la funzione ventricolare a lungo termine: nelle prime fasi della somministrazione la funzione cardiaca scende sotto il livello precedentemente registrato, tuttavia nell'arco di 2-4 mesi la funzione sistolica ritorna ai livelli precedentemente registrati ed eventualmente migliora.
- Ridurre il rischio di eventi aritmici.

I principi attivi appartenenti a questa classe di farmaci principalmente utilizzati sono:

- METOPROLOLO, antagonista selettivo beta 1, viene somministrato in pastiglie a lento rilascio da 25mg per il trattamento delle forme lievi e moderate.
- CARVEDILOLO, antagonista non selettivo per i recettori beta e antagonista selettivo per il recettore alfa 1, utile nel trattamento dello scompenso moderato e severo.
- BISOPROLOLO, antagonista selettivo beta 1, sicuramente la forma più efficace:
  - riduce le percentuali di morte improvvisa.
  - Riduce i casi di scompenso acuto.
  - Riduce le ospedalizzazioni.

### 21.3.1 USO CLINICO DEI BETA BLOCCANTI NELLO SCOMPENSO CARDIACO:

come accennato questi farmaci presentano notevoli vantaggi clinici, tuttavia devono essere utilizzati con estrema attenzione visto il rischio di ridurre, acutamente soprattutto, la funzione di pompa cardiaca. Ad oggi questi farmaci sono raccomandati di routine per pazienti:

- che presentano una frazione di eiezione inferiore al 35%.
- Che presentano una classe II o III in termini sintomatologici nella scala della NYHA.
- In associazione ad ACE inibitori o sartani e diuretici.

## 21.4 I GLICOSIDI CARDIACI:

l'effetto positivo dei glicosidi cardiaci nel trattamento dello scompenso cardiaco è associato alla loro capacità di:

- avere un effetto inotropo positivo sul miocardio disfunzionale.
- Avere un effetto positivo nel controllo del rischio di fibrillazioni atriali.
- Avere un effetto positivo nella modulazione del sistema nervoso autonomo.

Nonostante la loro efficacia, la pericolosità di questi principi attivi li ha fatti passare in secondo piano: ad oggi solo la DIGOSSINA in forma di lanoxin® o di lanoxicaps® è utilizzata oggi.

### 21.4.1 ASPETTI FARMACOLOGICI:

- FARMACODINAMICAMENTE questi principi attivi agiscono:
  - riducendo la funzione della pompa sodio potassio ad ATP a livello cardiaco, nello specifico il meccanismo di azione è il seguente:
    - la riduzione della funzione della pompa sodio potassio ad ATP aumenta i livelli di sodio all'interno della cellula cardiaca.
    - Ad ogni depolarizzazione la cellula cardiaca scambia calcio, ione essenziale per la contrazione muscolare, con il reticolo endoplasmico e con l'esterno: quest'ultimo meccanismo di scambio avviene grazie ad un antiporto sodio-calcio che esporta calcio ed importa sodio.

L'aumento dei livelli di sodio intracellulare diviene tanto importante in presenza di un glicoside cardiaco da indurre la inversione della funzione dell'antiporto sodio calcio che quindi ESPORTA SODIO ED IMPORTA CALCIO AUMENTANDONE LA DISPONIBILITÀ PER LA CELLULA.

- Alterando la funzione autonoma a livello cardiaco, effetto fondamentale in quanto:
  - decrementa la automaticità e i focolai ectopici.
  - Incrementa il potenziale a riposo della cellula nodale.

Questi effetti POSITIVI sono indotti dal fatto che il glicoside cardiaco agisce indirettamente sulle cellule cardiache:

- aumenta il tono parasimpatico vagale.
- Riduce il tono simpatico.

Se viene somministrato a dosi troppo alte, questo principio attivo ha effetti estremamente deleteri:

- riduce la conduzione atrioventricolare fino eventualmente all'arresto atrioventricolare.
- Aumenta la automaticità creando focolai in quanto riduce il potenziale di membrana a riposo (effetto diretto legato all'ingresso di ioni positivi).
- Può presentare effetti tossici diretti.
- FARMACOCINETICAMENTE la digossina è uno dei farmaci dotati di emivita più lunga in assoluto, arriva alle 36 ore, aspetto che ne rende ancora più difficile la gestione: i livelli di steady state si raggiungono solo dopo una settimana dall'inizio della terapia. La funzione renale e in particolare la frazione di filtrazione glomerulare sono proporzionali allo smaltimento del principio attivo, quindi:
  - pazienti trattati con vasodilatatori che aumentano la funzione renale necessitano di un aggiustamento della dose.
  - Pazienti con insufficienza renale vanno trattati con estrema attenzione in quanto il raggiungimento di livelli tossici può essere molto rapido.

Le vie di somministrazione disponibili sono:

- orale, si possono utilizzare:
  - capsule piene di liquido.
  - Pastiglie.
 La biodisponibilità è in entrambi i casi molto buona.
- Endovenosa, soprattutto in caso di emergenza ovviamente.

#### 21.4.2 ASPETTI CLINICI:

l'utilizzo della digossina in pazienti con insufficienza cardiaca è stato molto ridimensionato: le ultime linee guida sottolineano come l'uso di questo farmaco sia ottimale solo in pazienti che presentano una insufficienza cardiaca e parallelamente una instabilità elettrica a carico del cuore, una fibrillazione atriale o fenomeni aritmogenici di altro tipo e solo nel caso in cui la terapia con ACE inibitori e beta bloccanti non sia efficace. La digossina è preferita agli altri glicosidi cardiaci in quanto ha effetti sul sistema nervoso autonomo più accentuati e riduce la funzione del sistema RAAAS. La tossicità da glicosidi cardiaci, che come noto si estrinseca in una instabilità elettrica secondaria al sovradosaggio, è un evento sempre più raro:

- i livelli ematici di questi farmaci sono molto controllati.
- Si possono utilizzare altri antiaritmici e inotropi positivi nel controllo di patologie un tempo trattate con glicosidi cardiaci.
- Esistono degli antidoti, in particolare anticorpi antidigossina di derivazione ovina, estremamente efficaci nel trattamento di questo tipo di tossicità.

#### 21.5 INOTROPI POSITIVI AD AZIONE PARENTERALE:

gli inotropi positivi a somministrazione parenterale sono utilizzati prevalentemente, come avviene per i vasodilatatori a somministrazione parenterale, in ambito di terapia intensiva per pazienti scompensati ed eventualmente ventilati artificialmente. Si tratta di farmaci ad uso praticamente solo acuto quindi, non cronico.

### 21.5.1 AGONISTI DEL RECETTORE BETA ADRENERGICO E DOPAMINERGICO:

nonostante gli inotropi positivi come isoprotenerolo, adrenalina e noradrenalina siano efficaci in altri ambiti, nel trattamento acuto dello scompenso cardiaco i principi attivi utilizzati sono fondamentalmente:

- DOPAMINA, la cui azione è fortemente variabile, vista la sensibilità dei recettori coinvolti, con la dose somministrata:
  - A BASSE DOSI, inferiori a 2µg/Kg/min, causa:
    - vasodilatazione periferica agendo su recettori D2.
    - Aumenta la funzione renale.
  - A DOSI INTERMEDIE, tra 2 e 5µg/kg/min, stimola direttamente il recettore beta adrenergico a livello del cuore, agendo come inotropo positivo.
  - A DOSI ALTE, tra 5 e 15 µg/kg/min, stimola il recettore alfa adrenergico periferico inducendo vasocostrizione arteriosa e venosa, incrementando la pressione.
- DOBUTAMINA, agente preferito per il trattamento dello scompenso terminale di cuore, nello specifico la azione di questo farmaco è quella di:
  - agire come agonista beta adrenergico sia sul recettore beta 1 che sul recettore beta 2.
  - Agire:
    - come enantiomero (+) come agonista per il recettore alfa.
    - Come enantiomero (-) come agonista parziale molto lieve del recettore alfa.

Gli effetti principali sono quindi:

- aumento della portata cardiaca.
- Aumento, lieve, della frequenza cardiaca.
- Aumento della funzione renale, proporzionale all'aumento della funzione cardiaca.

In ambito di terapia intensiva l'utilizzo della dobutamina in infusioni da 2-3µg/kg/min per sette giorni è pratica comune, l'utilizzo del farmaco può essere limitato da:

- fenomeni di tolleranza, soprattutto a lungo termine.
- Fenomeni di tossicità legati prevalentemente ad eccessive tachicardie e alla induzione di aritmie.

### 21.5.2 INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI:

gli inibitori delle fosfodiesterasi sono inibitori degli enzimi che si occupano della degradazione dell'AMP ciclico: la attività adrenergica e dopaminergica agisce in periferia stimolando proprio la formazione di cAMP, di conseguenza la loro azione è molto simile a quella di dopamina e dobutamina. In linea generale questi farmaci:

- hanno un effetto inotropo positivo.
- Dilatano i vasi periferici e aumentano la capacità della riserva ematica venosa.

I due principi attivi principalmente utilizzati sono derivati della biperidina e agiscono come inibitori selettivi della fosfodiesterasi 3:

- INAMRINONE.
- MILRINONE.

L'effetto di questi farmaci supera quello della dobutamina e ha dei netti effetti benefici sul breve periodo. La somministrazione di questi principi attivi dovrebbe avvenire con una dose di carico seguita da infusione continua, le quantità utilizzate sono:

- 0.75mg/kg di bolo iniziale e, dopo 2-3 minuti, una dose da 2 a 20µg/kg/min di inamridone.
- 50µg/kg di bolo iniziale e, dopo qualche minuto, una dose variabile tra 0.25 e 1µg/kg/min per milridone.

La eliminazione di questi principi attivi prevede un tempo di emivita di 2-3 ore per inamridone e di 0.5-1 ora per milridone, questi tempi di emivita risultano raddoppianti nel paziente scompensato.



## Chapter 22

# FARMACOTERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE:

### FISIOLOGIA DEL METABOLISMO DEI LIPIDI:

come noto i grassi alimentari possono essere suddivisi in quattro categorie distinte:

- TRIGLICERIDI o triacilgliceroli, si tratta di acidi grassi esterificati con una molecola di glicerolo, si possono rinvenire soprattutto nella carne grassa e nel burro.
- COLESTEROLO elemento essenziale, si ritrova:
  - nelle uova, l'unico grasso contenuto in questo alimento è il colesterolo.
  - Nel cervello.
  - Nella carne rossa, anche se non in misura elevatissima.
  - Nel fegato.
  - Nelle trippe.

Nei crostacei, nonostante venga spesso sottolineata la sua presenza, si trova in quantità molto scarse. Il colesterolo negli alimenti È PRESENTE SOLO E UNICAMENTE IN FORMA ESTERIFICATA non attiva.

- ACIDI GRASSI che si suddividono in:
  - SATURI.
  - INSATURI che a loro volta possono essere classificati come monoinsaturi e polinsaturi. Gli acidi grassi insaturi possono inoltre essere classificati sulla base della distanza che intercorre tra l'estremità metilica (non carbossilica quindi) in OMEGA:
    - OMEGA 9 come l'acido oleico.
    - OMEGA 6 come l'acido linoleico.
    - OMEGA 3 come l'acido linolenico.

Sono molto importanti anche gli acidi grassi EICOSAPENTENOICO E DOCOSAENOICO, acidi grassi di tipo omega 3 tipicamente presenti nei pesci di mare freddo. La struttura soprattutto degli acidi grassi omega tre presenta una importanza piuttosto rilevante nel contesto clinico.

- VITAMINE LIPOSOLUBILI, elementi lipidi essenziali quali vitamina D, E, K ed A.

La digestione dei lipidi assunti con la dieta varia sulla base del tipo di lipide preso in considerazione, nel caso specifico:

- TRIGLICERIDI:
  - giungono indigeriti fino al tenue, la loro presenza semplicemente rallenta lo svuotamento gastrico.
  - Arrivano nel tenue dove si collocano le lipasi pancreatiche che, degradando tali molecole, producono:
    - glicerolo.
    - Monogliceridi, digliceridi e acidi grassi.
- COLESTEROLO presente in forma di estere, arriva nel tenue e viene degradato da una esterasi prodotta dall'enterocita che produce:
  - colesterolo.
  - Acidi grassi.

Il colesterolo può essere assorbito solo nella sua forma libera tramite un trasportatore speci-



Le dislipidemie rappresentano ad oggi un problema estremamente importante dal punto di vista epidemiologico e per le implicazioni cardiovascolari che questo tipo di patologia può provocare. In linea generale i pazienti che vanno trattati in quanto presentano una dislipidemia sono:

I farmaci utilizzati per il trattamento di questo tipo di condizione sono:

- STATINE, inibitori della HMG-CoA reduttasi.
- FIBRATI.
- ACIDO NICOTINICO E DERIVATI.
- INIBITORI DELL'ASSORBIMENTO DEL COLESTEROLO DIETETICO.

## 22.1 LE STATINE:

le statine sono gli agenti farmacologici in assoluto più utilizzati per il trattamento delle dislipidemie, questi principi attivi sono inibitori competitivi della 3idrossi-3metil glutaril CoA reduttasi, enzima essenziale nella sintesi del colesterolo endogeno: si tratta di uno step essenziale in questo contesto in quanto tale enzima, oltre a generare un elemento fondamentale nel metabolismo del colesterolo, è l'elemento enzimatico soggetto a meccanismi di regolazione secondari a stimoli di tipo ormonale o metabolico. Il meccanismo farmacologico che consente di abbassare i livelli di colesterolo si basa sulla riduzione dei livelli di produzione di colesterolo:

- viene ridotto il livello di colesterolo prodotto a livello cellulare.
- Viene stimolata la produzione e la esposizione di recettori per le LDL-C.
- Viene ridotto il livello circolante di colesterolo.

Oltre a questo principale meccanismo di azione, le statine possono:

- aumento della rimozione dei precursori delle LDL, in particolare VLDL e IDL.
- Riduzione della produzione epatica di VLDL.

Oltre a ridurre i livelli di colesterolo, le statine riducono quindi anche i livelli di trigliceridi. Dal punto di vista pratico questi farmaci sono in grado di:

- abbassare i livelli di colesterolo LDL-C in percentuale variabile dal 20 al 55%, a seconda della dose utilizzata:
  - per ciascun raddoppio della dose i livelli di LDL-C vengono ridotti del 6% circa.
  - Il massimo effetto si ottiene in circa 7-10 giorni.
- Nei pazienti che presentano una ipertrigliceridemia evidente, superiore a 250mg/dl, le statine sono efficaci nel ridurre tale valore anche del 35-45% se la dose somministrata è massima.

### 22.1.1 ASPETTI FARMACOCINETICI:

dal punto di vista farmacologico ricordiamo che:

- a seguito della somministrazione orale del principio attivo, l'assorbimento del farmaco varia dal 30 all'85%.
- Tutte le statine, ad eccezione di simvastatina e lovastatina, sono somministrate in forma di acido beta idrossilato, forma attiva, mentre simvastatina e lovastatina vengono trasformate a livello epatico nella loro forma acida.
- La biodisponibilità varia dal 5 al 30% a causa di un importante metabolismo di primo passaggio a livello epatico, nello specifico:
  - le statine polari, cioè tutte eccetto simvastatina e lovastatina, penetrano nell'epatocito grazie all'azione dell'organic anion transporter 2.
  - Le statine apolari, lipofile, penetrano per semplice diffusione nell'epatocito.
- Praticamente tutti i metaboliti delle statine, ad eccezione di fluvastatina e pravastatina, hanno un effetto farmacologico inibente la HMG-CoA reduttasi.
- Nella maggior parte dei casi le statine sono legate per il 90-95% a proteine plasmatiche.

- La concentrazione plasmatica delle statine:
  - raggiunge un picco in 1-4 ore.
  - Dimezza nell'arco di un tempo tra 1 e 4 ore ad eccezione di atorvastatina e rosuvastatina che hanno una emivita decisamente più lunga, intorno alle 20 ore.

### 22.1.2 EFFETTI AVVERSI E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

gli effetti avversi possono essere:

- EPATOTOSSICITÀ, molto rara.
- MIOPATIA, sicuramente un effetto collaterale particolarmente importante anche se raro (0.01%), dal punto di vista pratico:
  - l'effetto collaterale è proporzionale alla concentrazione dei livelli di statine presenti nel sangue.
  - Età avanzata, disfunzione epatica e disfunzione renale, aumentano in modo importante la emivita del farmaco e di conseguenza il rischio di miopatia.

Dal punto di vista clinico si registrano:

- mialgia importante, prima al braccio e quindi alla coscia.
- Debolezza e affaticamento.
- Mioglobinuria, insufficienza renale, morte, sono stati riportati.

Generalmente i sintomi migliorano e si risolvono con la sospensione del farmaco.

- STATINE E GRAVIDANZA: la sicurezza dell'uso delle statine durante la gravidanza non è stata chiarita, la statina va sempre sospesa se la donna pianifica una gravidanza.

### 22.1.3 USI TERAPEUTICI:

in linea generale ricordiamo che:

- ogni statina viene distribuita con una dose iniziale sufficiente a ridurre del 20-30% i livelli di colesterolo ematico, tale dose viene poi aggiustata per ottenere un effetto adeguato.
- La produzione di colesterolo è massima durante la notte, da mezzanotte alle 2, le statine con una emivita di 4 ore vanno somministrate nel tardo pomeriggio.

Le dosi iniziali consigliate, da valutare e correggere, e quelle massime, sono riportate nella tabella sottostante:

STATINA	DOSE INIZIALE	DOSE MASSIMA	ASPETTI PARTICOLARI
lovastatina	20mg/die	80mg/die	commercializzata in associazione a niacina
simvastatina	20mg/die	40-80mg/die	
pravastatina	20-40mg/die	80mg/die	la associazione con gli acidi biliari può ridurre l'assorbimento
fluvastatina	20-40mg/die	80mg/die	la associazione con gli acidi biliari può ridurre l'assorbimento
atorvastatina	10mg/die	80mg/die	emivita molto lunga, associata spesso a bloccanti del canale c
rosuvastatina	5mg/die	40mg/die	emivita molto lunga (20-30h)

La scelta del principio attivo si basa su EFFICACIA e COSTI della statina, le tre forme maggiormente utilizzate e testate sono:

1. lovastatina.
2. Simvastatina.
3. Pravastatina.

La terapia, una volta iniziata, è praticamente sempre cronica, della durata di tutta la vita, come accennato essendo presente un rischio di epatotossicità, è indispensabile il controllo dei livelli di ALT:

- viene eseguito strettamente nei primi 3-6 mesi.
- Se i primi risultati sono normali, non viene ripetuto un test dopo 6-12 mesi.

Il controllo dei livelli di CPK e aldolasi non sono routinariamente eseguiti salvo sia presente una associazione con un principio attivo che induca un aumento del rischio di miopatia. Clinicamente ricordiamo che:

- L'USO DELLE STATINE NEL BAMBINO è indicato sopra gli 8 anni per la pravastatina e sopra gli 11 anni per atorvastatina, lovastatina e simvastatina in caso di forme di ipercolesterolemia familiare.
- LA COMBINAZIONE CON ALTRI PRINCIPI ATTIVI PER IL CONTROLLO DELLE DISLIPIDEMIE, evento abbastanza comune, può risultare problematico, nello specifico:
  - STATINE E RESINE sono in grado di ridurre il colesterolo del 20-30% in più rispetto alle statine da sole.
  - STATINE E FIBRATI è particolarmente utile nel controllo delle forme di dislipidemia mista di colesterolo e trigliceridi.
  - RESINE, NIACINA E STATINE combinati sono in grado di abbassare i livelli di colesterolo in modo estremamente importante, anche sopra il 60%.

## 22.2 AGENTI CHELANTI ACIDI BILIARI O RESINE:

le resine, cioè COLESTIRAMINA E COLESTIPOL, sono farmaci di seconda scelta nel trattamento delle dislipidemie, in linea generale:

- da sole non sono in grado di abbassare i livelli di colesterolo in modo sufficiente, possono arrivare:
  - per dosi tollerabili ad abbassare le LDL-C di circa il 15%.
  - Per dosi elevate, sopra i livelli di tollerabilità, la riduzione raggiungibile arriva al 25%.
- Combinate con statine, e utilizzate a dosi submassimali, sono molto utili nel caso in cui le statine non siano sufficienti.

### 22.2.1 ASPETTI FARMACOLOGICI:

- DAL PUNTO DI VISTA FARMACODINAMICO questi principi attivi sono positivamente carichi e tendono a legarsi ad elementi carichi positivamente cioè nel caso specifico gli acidi biliari, in questo modo:
  - gli acidi biliari non assorbiti vengono eliminati con le feci.
  - Aumenta la richiesta di colesterolo.
  - Calano i livelli di colesterolo ematico.

Naturalmente si innescano dei meccanismi che inducono un incremento della espressione di HMG-CoA reduttasi, incrementando i livelli di colesterolo prodotto dall'organismo: utilizzando parallelamente ad una resina una statina, questo meccanismo viene, ovviamente, bloccato. L'aumento della sintesi lipidica interessa purtroppo anche i trigliceridi che in alcuni casi sono anche particolarmente elevati.

- DAL PUNTO DI VISTA FARMACOCINETICO la riduzione dei livelli di LDL-C è dose dipendente e dopo una o due settimane si ottiene il massimo effetto possibile con la dose somministrata. Non essendo assorbito il principio attivo non ha funzioni sistemiche. Le forme farmacologiche disponibili sono:
  - polvere da sciogliere in acqua (colestipol).
  - Capsule che inghiottite assorbono acqua e formano una resina (colesevelam).

### 22.2.2 ASPETTI AVVERSI E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

gli effetti avversi legati a questo tipo di principio attivo sono associati a:

- la somministrazione del farmaco in forma di sale di cloro, aspetto che rende possibile una acidosi ipercloremica.
- È possibile una ipertrigliceridemia molto importante soprattutto in alcuni pazienti.
- Il principale effetto avverso è legato alla massa esercitata dalla resina a livello del tratto gastroenterico:
  - COSTIPAZIONE, che può essere prevenuta tramite l'assunzione di una adeguata quantità di acqua.
  - ERUTTAZIONE E DISPEPSIA, che può essere prevenuta se il principio attivo viene disciolto in adeguate quantità di liquido.
- Questi principi attivi possono interagire significativamente con l'assorbimento di altri farmaci, ogni farmaco deve quindi essere somministrato:
  - o un'ora prima della assunzione della resina.
  - O tre-quattro ore dalla assunzione della resina.

La compliance al trattamento può essere molto difficoltosa, queste resine vanno assunte infatti due volte al giorno, una prima di colazione e prima di cena, la dose dovrebbe essere:

- per quanto riguarda colestiramina:
  - singola all'inizio della terapia.
  - Doppia in caso di terapia avanzata.
- Per quanto riguarda il Colesevelam idrocloride, sono disponibili pastiglie solide come accennato, da prendere una o due volte al giorno in numero variabile da 4 a 6 in tutto.

## 22.3 LA NIACINA:

la niacina è una forma vitaminica del gruppo B che viene attivata a seguito di riduzione, la niacina agisce nel trattamento delle dislipidemie modificando i valori di tutti i parametri lipidici, la niacina risulta inoltre il farmaco migliore per indurre un incremento delle HDL-C anche del 30-40%, oltre a questi effetti sono indotti:

- un abbassamento dei trigliceridi del 35-40%.
- Un abbassamento dei livelli di LDL-C anche del 20-30%.
- Un abbassamento della lipoproteina a, possibile causa di aterosclerosi.

La niacina sarebbe quindi un ottimo farmaco, risulta purtroppo gravato da una lunga serie di effetti collaterali. Il meccanismo di azione è legato:

- alla inibizione della lipolisi dei trigliceridi agendo su lipasi ormono sensibili.
- Incrementa la attività della LPL e quindi la catabolizzazione delle VLDL.
- Aumenta i livelli di HDL-C diminuendo la clearance di apoA-1 piuttosto che la sintesi delle HDL stesse.

Normalmente la forma di niacina normale o cristallina, somministrata a dosi di 2-6g/die:

1. riduce i trigliceridi del 35-50% in 4-7 giorni.
2. Riduce le LDL-C del 25%.
3. Aumenta i livelli di HDL-C del 15-30%.

### 22.3.1 ASPETTI FARMACOLOGICI:

la niacina viene praticamente completamente assorbita a livello intestinale:

- il picco di concentrazione plasmatica si registra nell'arco di 30-60 minuti.
- Il tempo di dimezzamento è di circa 60 minuti.
- Le somministrazioni necessarie sono due o tre al giorno.

### 22.3.2 EFFETTI AVVERSI:

come accennato gli effetti avversi sono l'aspetto che maggiormente limita l'uso di questo farmaco, si registrano:

- flush cutanei, prurito, rash, acanthosis nigricans, secchezza della cute.
- Dispepsia, nausea, vomito e diarrea.
- Recidive di ulcera peptica.
- Epatotossicità.
- Induzione della resistenza alla insulina che può provocare anche gravi iperglicemie.
- Incremento dei livelli di acido urico.
- Tachiaritmie cardiache, fibrillazioni atriali.
- Maculopatia tossica.

### 22.3.3 ASPETTI TERAPEUTICI:

la niacina è indicata in caso di ipertrigliceridemia associata ad elevati livelli di LDL-C e bassi livelli di HDL-C. Le formulazioni cliniche sono:

- CRISTALLI DI NIACINA, a rilascio immediato o normale, si riferisce alla niacina in pastiglie che si dissolvono rapidamente dopo l'ingestione.
- NIACINA A RILASCIO PROLUNGATO, niacina a rilascio lento della durata di 6-8 ore.

La niacina in pastiglie è disponibile in diverse formulazioni, in linea generale:

- per evitare effetti collaterali eccessivi, soprattutto il prurito, si comincia con dosi basse, 100mg due volte al giorno prima della colazione e della cena.
- La dose può essere aumentata ogni 7 giorni di 100-200mg fino ad un massimo di 1.5-2g al giorno.

Dopo 2-4 settimane vanno controllati sempre transaminasi, albumina sierica, glucosio a digiuno e livelli di acido urico. Essendo il rischio di miopia incrementato in caso di somministrazione di niacina, la dose deve essere più bassa in caso di terapia combinata.

## 22.4 ATTIVATORI DEL PPAR:

sotto il nome di FIRATI o ATTIVATORI DEL PPAR rientra un numero molto alto di composti principalmente utilizzati nel trattamento delle ipertrigliceridemie, si parla di:

- CLOFIBRATO, derivato alogenato dell'acido fibrico.
- GEMFIBROZIL, composto non alogenato distinto dai fibrati alogenati per questo motivo.
- FENOFIBRATO.
- BEZAFIBRATO.
- CIPROFIBRATO.

Il meccanismo tramite cui questi principi attivi abbassano i livelli di trigliceridi non è del tutto chiaro, ma si sa che questi principi attivi in linea generale interagiscono con il PPAR $\alpha$ , espresso a livello di:

- fegato.
- Tessuto adiposo bruno.
- Rene, cuore, muscolo scheletrico.

Attraverso questo recettore i fibrati mediano una serie di effetti quali l'incremento della ossidazione degli acidi grassi, incremento della sintesi delle LPL e riduzione della espressione di apoC-III. Questi principi attivi sono purtroppo associati in alcuni casi ad un aumento dei livelli di COLESTEROLO, soprattutto per quanto riguarda i farmaci di prima generazione, tuttavia fenofibrato, bezafibrato e ciprofibrato sono molto più raramente pericolosi da questo punto di vista. L'effetto del fibrato varia molto sulla base di:

- principio attivo utilizzato.

- Profilo lipoproteico di partenza.

In linea generale:

- in caso di ipertrigliceridemia di media intensità, sotto i 400mg/dl, il trattamento con fibrati può dimezzare i livelli di trigliceridi.
- Ci si aspetta un incremento dei livelli di HDL-C intorno al 15%.
- I livelli di LDL-C possono risultare invariati o aumentati, in caso di principi attivi di seconda generazione, generalmente possono diminuire del 15-20%.

In linea generale i fibrati sono l'agente di scelta nel trattamento della sindrome da iperchilomicronemia familiare e delle ipertrigliceridemie gravi, in linea generale anche in pazienti con iperchilomicronemia familiare il fibrato è in grado di mantenere i livelli di trigliceridi sotto i 1000mg/dl e quindi di prevenire pancreatiti.

#### **22.4.1 ASPETTI FARMACOLOGICI:**

tutti i fibrati:

- sono assorbiti rapidamente in misura superiore al 90%, soprattutto se somministrati al momento del pasto.
- Il legame estereo è idrolizzato rapidamente e si ottiene un picco di concentrazione tra 1 e 4 ore.
- L'emivita dei fibrati varia da un'ora a 20 ore.
- La escrezione avviene principalmente in forma di coniugato di glucuronide:
  - per il 60-90% tramite le urine.
  - Per la restante quantità tramite le feci.

#### **22.4.2 EFFETTI AVVERSI E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:**

i fibrati sono generalmente molto ben tollerati, solo il 5-10% dei pazienti presenta degli effetti collaterali che in ogni caso non inducono la dismissione del farmaco. Gli effetti collaterali principalmente registrati sono:

1. problematiche gastrointestinali.
2. Rash.
3. Orticaria.
4. Perdita dei capelli.
5. Mialgia.
6. Affaticamento.
7. Emicrania.
8. Impotenza.
9. Anemia.

Essendo associati anche i fibrati a proteine plasmatiche, è possibile che la loro somministrazione incrementi la disponibilità di anticoagulanti orali quali la warfarina, inoltre i fibrati aumentano il rischio di sviluppare una miopatia da statine, di conseguenza va ridotta la loro dose se si comincia una terapia combinata. I fibrati aumentano la litogenicità della bile, non sono inoltre approvati per l'uso su donne gravide e bambini.

### **22.5 EZETIMIBE E ALTRI INIBITORI DELL'UPTAKE DEL COLESTEROLO ALIMENTARE:**

l'ezetimibe è stato il primo inibitore dell'uptake del colesterolo a livello enterocitario ad essere approvato per il trattamento delle dislipidemie, abbassa i livelli di LDL-C del 15-20% e viene utilizzato primitivamente come terapia aggiuntiva alla statina: analogamente a quanto detto a proposito delle

resine, anche l'ezetimibe innesca un meccanismo di compenso che porta alla iperespressione della HMG-CoA reduttasi e quindi incrementa la sintesi di colesterolo endogeno, la combinazione con una statina, che blocca tale meccanismo di compenso, è anche in questo caso ideale. In linea generale il meccanismo di azione di questi farmaci è il seguente:

- viene ridotto l'apporto di colesterolo a partire dal tratto gastroenterico verso il fegato.
- La riduzione dell'apporto di colesterolo stimola:
  - la produzione endogena di colesterolo, bloccabile tramite l'uso di una statina.
  - L'aumento della espressione di recettori per la le LDL, che ne riduce la concentrazione ematica.

L'uso del principio attivo in questione in monoterapia è limitato a pazienti intolleranti alle statine.

### **22.5.1 ASPETTI FARMACOLOGICI:**

l'ezetimibe è un composto altamente solubile in acqua, dopo l'ingestione viene glucuronato a livello dell'epitelio intestinale, assorbito ed entra nella circolazione enteroepatica, a questo punto:

- il 70% viene escreto con le feci.
- Il 10% viene escreto con le urine.

I chelanti degli acidi biliari riducono l'assorbimento dell'ezetimibe che per questo non andrebbe utilizzato parallelamente ad essi. Viene somministrato in pastiglie da 10mg che il paziente può assumere in qualsiasi momento della giornata.

### **22.5.2 EFFETTI AVVERSI E INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:**

l'ezetimibe:

- raramente può dare reazioni di tipo allergico.
- È associato in alcuni casi a miopatia, soprattutto se associato a statine.
- La sicurezza durante la gravidanza non è stata appurata.

## Chapter 23

# TERAPIA DEL DOLORE

### 23.1 GLI OPPIACEI ENDOGENI:

Storicamente esistono tre famiglie di oppiacei endogeni, ciascuna famiglia risulta correlata ad uno specifico precursore:

- ENCEFALINA, derivate dalla prepropiomelanocortina, il cui principale rappresentante è la  $\beta$  endorfina.
- ENDORFINE, derivate dalla preproencefalina, i cui principali rappresentanti sono la met-enkefalina e la leu-enkefalina.
- DINORFINE, derivate dalla preprodinorfina, a questa famiglia appartengono:
  - Dinorfina A.
  - Dinorfina B.
  - Neoendorfina.

Queste tre famiglie di oppiacei, codificate da tre differenti geni, presentano caratteristiche molto simili, nello specifico condividono una sequenza fondamentale detta OPPIOID MOTIF:



questa sequenza amminoacidica è seguita da una serie di altri amminoacidi variabili in numero da 5 a 31 costituendo tutti i diversi oppiacei endogeni.

- LEUENCEFALINA: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
- METENENCEFALINA: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
- DINORFINA A: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
- DINORFINA B: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
- $\alpha$  NEOENDORFINA: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
- $\beta$  NEOENDORFINA: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
- $\beta_H$  ENDORFINA: Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu

Alle tre famiglie sopra descritte più recentemente si è aggiunta una quarta serie di composti derivati dalla ORFANINA O NOCICETTINA (N/OFQ), isolata solo nel 1995, quali:

- Orfanina 2.
- Nocistatina.

Nonostante le notevoli somiglianze strutturali con le tre famiglie classiche di oppiacei endogeni, questa quarta serie di composti presenta caratteristiche funzionalmente differenti tanto che si pensa possa essersi differenziata dal punto di vista evolutivo dalle altre famiglie di oppiacei ancestralmente.

### 23.1.0.1 DISTRIBUZIONE DEGLI OPIACEI ENDOGENI NEL SISTEMA NERVOSO UMANO:

La distribuzione degli oppiacei endogeni nel nostro sistema nervoso è molto estesa e differente a seconda della famiglia presa in considerazione, un riassunto della distribuzione dei diversi oppiacei endogeni nel sistema nervoso di può ritrovare nella tabella sottostante.

FAMIGLIA	LOCALIZZAZIONE	PROIEZIONE	AREE DI INFLUENZA
ENCEFALINE	SISTEMA NERVOSO CENTRALE: •Nucleo arcuato. •Nucleo del tratto solitario	•Sistema limbico. •Prosencefalo basale. •Midollo spinale.	
	MIDOLLO SPINALE		
ENDORFINE	SISTEMA ENDOCRINO: •Isole pancreatiche. •Ghiandola pituitaria.		•Percezione del dolore. •Comportamenti affettivi. •Controllo motorio. •Regolazione del SNA. •Funzioni neuroendocrine.
	TRATTO GASTROENTERICO: •Plessi nervosi. •Ghiandole esocrine.		
N/OFG	SISTEMA NERVOSO CENTRALE: •Ippocampo. •Corteccia. •Regioni sensitive.		•Effetti piacevoli del farmaco. •Risposta allo stress. •Relazione con il sistema di controllo dello stress. •Processi di apprendimento.
DINORFINE	Distribuzione diffusa nel sistema nervoso centrale, spesso in associazione con le endorfine.		

Table 23.1: Rappresentazione schematica della distribuzione dei principali oppiacei endogeni presenti nell'organismo

### 23.1.1 I RECETTORI PER GLI OPIACEI:

Complessivamente i recettori per gli oppiacei presenti nel nostro organismo sono quattro:

1.  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  ampiamente studiati e noti da lungo tempo.
2. ORL-1 o opioid receptor 1, definito spesso recettore orfano, scoperto parallelamente alla famiglia della orfamina o nocicettina.

In linea generale possiamo dire che la scoperta e lo studio selettivo di questi recettori ha consentito, a partire dal 1980 in poi, di valutare la attività specificamente svolta da ciascuno di essi tramite agonisti e antagonisti. In linea generale:

- ANTAGONISTI SELETTIVI per questi recettori sono abbastanza facilmente reperibili, nello specifico:
  - Per il recettore  $\mu$  si utilizzano analoghi della somatostatina.
  - Per il recettore  $\delta$  si utilizza il nantrindolo, derivato del naloxone.
  - Per il recettore  $\kappa$  si utilizza la binaltrolfina, derivato del naltrexone.
- AGONISTI SELETTIVI sono maggiormente difficili da reperire: in linea generale gli agonisti utilizzati in ambito clinico sono agonisti selettivi per il recettore  $\mu$ , tuttavia la loro selettività viene persa a dosi relativamente basse.

In linea generale questi studi hanno consentito di definire come il sistema degli oppiacei endogeni si divida nettamente in due grandi categorie:

- Il sistema dei recettori  $\mu$  e  $\delta$ , parallelo in termini di funzione.
- Il sistema dei recettori  $\kappa$ , diametralmente opposto in termini funzionali.

La classificazione dei recettori per gli oppiacei in sottotipi è un argomento tuttora di difficile interpretazione, in linea generale si ipotizza, da studi farmacologici, che effettivamente siano presenti diversi sottotipi recettoriali per ciascuna famiglia recettoriale, questo tuttavia non è ancora stato completamente dimostrato: si ipotizza la presenza per ciascun recettore di almeno due sottotipi recettoriali, alcuni studiosi ipotizzano l'esistenza di un tipo recettoriale multicompatibile con attività sia  $\delta$  che  $\mu$ .

**23.1.1.1 ASPETTI MOLECOLARI DELLA INTERAZIONE TRA OPIACEI E LORO RECETTORI:**

Grazie prima alle elaborazioni di antagonisti e agonisti sempre più selettivi e poi alla possibilità di clonare i diversi tipi di recettore nonché di studiarne la distribuzione tramite la ricerca di specifici mRNA, è stato possibile studiare con attenzione la natura della interazione che si viene a creare tra un ligando peptidico di tipo oppiaceo e il suo recettore. Studi molecolari molto dettagliati hanno fatto emergere alcuni aspetti molto importanti da prendere in considerazione:

1. Molto probabilmente lo SPLICING ALTERNATIVO consente al nostro organismo di produrre a partire da pool limitato di geni una varietà molto ampia di recettori per gli oppiacei: i diversi sottotipi recettoriali, ipotizzati come accennato su base funzionale principalmente. Deriverebbero non da geni differenti ma da un solo gene.
2. Sono possibili fenomeni di DIMERIZZAZIONE RECETTORIALE, fenomeni cioè attraverso i quali due recettori formano un'unico complesso, un dimero, per interagire con una molecola di ligando. È noto che questi dimeri possono formarsi:
  - a) Tra due recettori appartenenti alla medesima categoria.
  - b) Tra due recettori appartenenti a categorie differenti, dimerizzazioni registrate come possibili in vivo sono:
    - i. Tra recettori  $\delta$  e  $\kappa$ .
    - ii. Tra recettori  $\delta$  e  $\mu$ .

Questi fenomeni provocano significative alterazioni delle proprietà recettoriali delle molecole coinvolte: la dimerizzazione spesso diminuisce la sensibilità ad agonisti puri mentre aumenta la sensibilità ad agonisti parziali o ad antagonisti. L'importanza clinica, certamente presente, di questi fenomeni non è ancora del tutto chiara.

3. Nonostante vi siano delle differenze strutturali e funzionali tra le diverse molecole coinvolte nel sistema peptidergico degli oppiacei, non si registrano specifiche relazioni tra ligandi e recettori: tutti gli oppiacei endogeni sono, in misura differente, capaci di legarsi ai diversi recettori presenti nell'organismo. Nell'ambito di questa non selettività si registrano comunque delle affinità di legame variabili:
  - a) I prodotti della proencefalina tendono a legarsi al recettore  $\delta$  con maggiore facilità.
  - b) I prodotti della prodinorfina tendono a legarsi al recettore  $\kappa$  con maggiore facilità.
  - c) Il recettore  $\kappa$  tende a presentare una selettività maggiore nel contesto dei ligandi endogeni presentando una massima affinità per la dinorfina A e una minima affinità per la leu encefalina.
  - d) I derivati del POMC tendono in generale a presentare una affinità minore per tutte le categorie recettoriali.
4. I recettori per gli oppiacei endogeni presentano due meccanismi di interazione con i loro ligandi naturali:
  - a) Riconoscimento da parte del dominio extracellulare della struttura peptidica di base, denominata come accennato opioid motif.
  - b) Riconoscimento tramite residui carichi a livello della regione transmembrana del recettore di altri elementi amminoacidici della molecola peptidica.

Questi due diversi metodi di interazione potrebbero spiegare:

  - a) La differente affinità tra recettori e ligandi endogeni stessi.
  - b) La differente attività esercitata da alcaloidi, notoriamente molecole apolari e di piccole dimensioni, e peptidi veri e propri, polari e di grosse dimensioni, su recettori di questo tipo.

**23.1.1.2 VIE INTRACELLULARI ATTIVATE DALLA INTERAZIONE LIGANDO-RECETTORE:**

Complessivamente la interazione tra l'oppiaceo endogeno e il suo recettore ha la capacità di attivare:

- UNA PRINCIPALE VIA INTRACELLULARE, responsabile per la maggior parte degli effetti dipendenti dagli oppiacei stessi:
  - Attivazione della G-protein sensibile alla tossina della pertosse.
  - Inibizione della adenil ciclasi.
  - Aumento dei livelli di AMP ciclico.
  - Attivazione di correnti al potassio.
  - Soppressione di correnti al calcio voltaggio dipendenti.
 Meccanismo in grado di limitare DIRETTAMENTE la trasmissione nervosa neuronale.
- UNA SERIE DI SECONDI MESSAGGERI, nello specifico:
  - MAP chinasi.
  - PLC o fosfolipasi C in grado di attivare la via DAG-IP3.
 Molto probabilmente correlati ai meccanismi di sensibilizzazione e tolleranza.

**EFFETTI DI DESENSIBILIZZAZIONE, INTERNALIZZAZIONE E SEQUESTRO A SEGUITO DI ESPOSIZIONE CRONICA A OPIACEI:** Come noto i fenomeni di tolleranza correlati agli oppiacei si dividono in:

- TOLLERANZA ACUTA, che si sviluppa molto rapidamente e risulta probabilmente dipendente dalla fosforilazione dei recettori da parte della PKC o protein chinasi C.
- TOLLERANZA CRONICA, che si sviluppa secondo meccanismi non ancora del tutto chiari ma dipendenti probabilmente da due meccanismi:
  - AUMENTO DELLA PRODUZIONE ENDOGENA DI ADENIL CICLASI e quindi di cAMP, evento che riduce fortemente l'efficacia della attività dell'oppiaceo.
  - ALTERAZIONE DELLA COMPOSIZIONE SUPERFICIALE DEI RECETTORI LEGATA A MECCANISMI DI INTERNALIZZAZIONE DEGLI STESSI.

I meccanismi di internalizzazione rappresentano probabilmente un punto molto importante nel meccanismo di desensibilizzazione della attività recettoriale anche se non sono ancora del tutto chiari i meccanismi di ricircolo e inattivazione che si vengono in questo contesto a creare: sembra che diversi ligandi siano in grado di attivare non solo differenti reazioni cellulari, ma anche diverse vie di internalizzazione e ricircolo del recettore.

## 23.2 EFFETTO DEGLI OPIACEI UTILIZZATI IN AMBITO CLINICO:

In linea generale gli effetti clinici dei diversi agonisti utilizzati in clinica sono variabili a seconda del grado di interazione con i diversi recettori precedentemente descritti:

- INTERAZIONE CON RECETTORI  $\mu$  induce:
  - Analgesia.
  - Alterazioni dell'umore.
  - Piacere.
  - Alterazioni delle funzioni cardiovascolare, gastrointestinale, respiratoria e neuroendocrina.
- INTERAZIONE CON RECETTORI  $\delta$  induce analgesia sicuramente nell'animale, probabilmente anche nell'uomo.
- INTERAZIONE CON RECETTORI  $\kappa$  produce:
  - Analgesia soprattutto mediata a livello spinale.
  - Alterazioni dell'umore, in particolare disforia.
  - Azioni antagoniste rispetto a quelle svolte dal recettore  $\mu$ .

### 23.2.1 ANALGESIA:

L'analgisia indotta dagli oppiacei, principale motivo del loro utilizzo, è una analgesia particolare che si caratterizza per:

- Assenza di perdita di coscienza.
- Riduzione della percezione non solo del dolore ma anche del malessere psicologico esso correlato, tanto che il paziente può essere in alcuni casi euforico. In alcuni casi il dolore viene percepito ma risulta meno intenso o meno disconfortevole.
- Assenti interazioni significative con vie neuronali del moto e della parola.

L'effetto sul dolore indotto da questi farmaci varia molto a seconda della causa del dolore stesso:

- DOLORE NOCICETTIVO, generalmente ben responsivo, si divide nettamente in:
  - COMPONENTE SENSITIVA effettivamente ridotta in modo importante da questi farmaci.
  - COMPONENTE PSICOLOGICA effettivamente modificata da questo tipo di farmaci: sperimentalmente si registra una profonda riduzione degli aspetti psicologici tipicamente correlati al dolore come paura, l'ansia e il panico.
- DOLORE NEUROPATICO, meno responsivo, richiede dosi maggiormente elevate.

#### 23.2.1.1 MECCANISMI DI INDUZIONE DELLA ANALGESIA:

L'effetto degli oppiacei nel controllo del dolore si gioca su due versanti:

- INIBIZIONE DELLE VIE ASCENDENTI DEL DOLORE dove la maggior parte dei recettori di tipo  $\mu$  si colloca A LIVELLO PRESINAPTICO NELLA PARTE TERMINALE DEL PRIMO NEURONE AFFERENTE della via nocicettiva, nel corso dorsale trovano inoltre, distribuiti in diverse sedi, recettori di tipo  $\delta$  e  $\kappa$ .
- ATTIVAZIONE DI VIE DISCENDENTI DI CONTROLLO DEL DOLORE dove possiamo registrare:
  - A livello del tronco encefalico si registra la presenza di una serie di recettori:
    - $\mu$  a livello soprattutto della PAG o sostanza periacquoduttale grigia.
    - $\delta$  a livello di:
      - ▷ PAG.
      - ▷ Formazione reticolare pontina.
      - ▷ Nucleo reticolare gigantocellulare.
    - $\kappa$  a livello di:
      - ▷ PAG.
      - ▷ Formazione reticolare pontina.
      - ▷ Nucleo del rafe magno.
  - A livello del talamo dove troviamo recettori di tipo  $\mu$  e di tipo  $\kappa$ .
  - A livello del prosencefalo basale.

La distribuzione dei recettori descritti in precedenza non è affatto casuale, soprattutto per quanto riguarda la stretta relazione tra recettori di tipo  $\mu$  e di tipo  $\kappa$  a livello del grigio periacquoduttale e di alcune regioni ancora più rostrali come il talamo, suggerisce come QUESTI DUE SVOLGANO UN RUOLO DI CONTROLLO RECIPROCO dimostrato dal fatto che:

- Spesso in vitro si registra una attività antagonistica tra i due recettori nella attivazione di vie intracellulari.
- Gli effetti di agonisti specifici sull'organismo umano sono molto diversi:
  - Agonisti per il recettore  $\mu$  sono SEMPRE ANALGESICI.
  - Agonisti per il recettore  $\kappa$  possono essere in alcuni casi ANALGESICI e in altri NO.

Ad essere fondamentale in ogni caso nella azione di questi principi attivi è LA INTERAZIONE A LIVELLO DEL TRONCO DELL'ENCEFALO dove agiscono numerosissimi meccanismi di filtro tra il midollo spinale e i sistemi più rostrali, corteccia e talamo.

Il ruolo del recettore N/OFG non è ancora del tutto chiaro nel contesto del controllo del dolore.

### 23.2.2 ALTERAZIONI DELL'UMORE E INDUZIONE DI PIACERE:

Nonostante non vi sia ancora una chiarezza assoluta sui meccanismi che inducono le sensazioni di piacere correlate alla somministrazione di oppiacei esogeni e alla attivazione di oppiacei endogeni, è noto e risaputo il coinvolgimento di VIE DOPAMINERGICHE SOPRATTUTTO CORRELATE ALLA ATTIVITÀ DEL NUCLEO ACCUMBENS, mentre si ipotizza un ruolo anche correlato al metabolismo della noradrenalina in particolare in associazione al locus ceruleus.

- A LIVELLO DEL NUCLEO ACCUMBENS troviamo tutti e tre i recettori per gli oppiacei,  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , questi, analogamente a quanto detto per gli effetti correlati alla funzione di controllo del dolore, svolgono funzioni differenti:
  - I recettori  $\mu$  e  $\delta$  sono euforizzanti e inducono piacere.
  - Il recettore  $\kappa$  può indurre fenomeni disforici molto importanti.
- A LIVELLO DEL LOCUS CERULEUS potrebbero originare alcuni effetti correlati alla riduzione del panico e della paura tipicamente associati alla percezione del dolore.

### 23.2.3 ALTRI EFFETTI CORRELATI AL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:

Oltre agli effetti analgesici e sull'umore, si registrano sicuramente:

- RIDUZIONE DELLA MOTILITÀ E RIGIDITÀ MUSCOLARE, tanto grave da arrivare all'arresto respiratorio.
- ALTERAZIONE DEL SET POINT IPOTALAMICO che risulta inizialmente ridotto ma che in caso di uso cronico può arrivare ad alzarsi.
- EFFETTI NEUROENDOCRINI IMPORTANTI quali:
  - Riduzione dei livelli di GnRH e CRH, con conseguenti effetti sul sistema delle gonadotropine e sul sistema corticosteroidico.
  - Incremento dei livelli di prolattina a causa di interazioni con il sistema dopaminergico.
  - In alcuni casi incremento dei livelli di ormone della crescita.

### 23.2.4 EFFETTI SU ALTRI ORGANI E SISTEMI:

Gli oppiacei presentano numerosi effetti su tutto l'organismo, effetti che in alcuni casi, come avviene nel caso del tratto gastroenterico, sono utilizzati clinicamente, mentre in altri rappresentano semplicemente un effetto collaterale.

- MIOSI, tipico segno correlato soprattutto all'azione dei recettori  $\mu$  e  $\kappa$ : si tratta di un evento patognomico soprattutto nelle prime fasi della assunzione acuta di oppiacei, in caso di riduzione dei volumi respiratori e di asfissia si sviluppa una midriasi simpatico-dipendente.
- CONVULSIONI, che si registrano:
  - Probabilmente a causa della riduzione dei livelli di attività GABAergica in alcune regioni del sistema nervoso centrale, soprattutto a livello dell'ippocampo.
  - Soprattutto in relazione alla attività di recettori di tipo  $\delta$ .

Raramente gli analgesici utilizzati, essendo agonisti per il recettore  $\mu$  prevalentemente, producono questo tipo di effetto, ma quando questo si verifica, soprattutto nei bambini, può essere di gestione molto difficile.

- RESPIRAZIONE, che risulta colpita dagli oppiacei in due modi:
  - A causa della riduzione della sensibilità alla anidride carbonica rispetto ai centri respiratori.
  - A causa di una riduzione diretta del ritmo del respiro indotta dall'oppiaceo stesso che agisce sul centro respiratorio direttamente.

Dosi terapeutiche di morfina sono in grado di deprimere tutte le attività respiratorie: ritmo, volume minuto e volume corrente; è possibile che si producano dei pattern respiratori irregolari e la morte per arresto respiratorio è sicuramente molto comune tra chi abusa di eroina.

- TOSSE, inibita per un effetto diretto sul centro midollare della tosse.
- NAUSEA E VOMITO, indotti anche in questo caso da una azione diretta sul centro del vomito nell'area postrema. La nausea e il vomito sono relativamente frequenti:
  - La nausea si registra nel 40% dei pazienti.
  - Il vomito si registra nel 15% dei pazienti.

La presenza di una componente vestibolare in questo processo è avvalorata dal fatto che l'incidenza di questi effetti aumenta molto in posizione ortostatica. Il trattamento viene generalmente impostato con un antagonista del recettore serotoninergico di tipo 3.

- EFFETTI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE in particolare ricordiamo che a dosi terapeutiche gli oppiacei generalmente non provocano grosse modificazioni della attività cardiovascolare, tuttavia in caso di passaggio da clino ad ortostatismo, sono possibili fenomeni di ipotensione. La maggior parte degli effetti correlati al sistema cardiovascolare per questi farmaci DIPENDE DALLA AZIONE ANTAGONISTA RISPETTO AL SISTEMA ISTAMINERGICO. Complessivamente gli effetti ottenuti sono:
  - Riduzione del lavoro cardiaco e delle pressioni presistolica e telesistolica.
  - Decremento di inotropismo, cronotropismo e del precarico.
  - Vasodilatazione periferica.
- EFFETTI SUL TRATTO GASTROENTERICO:
  - SULLO STOMACO si registrano:
    - Riduzione della secrezione acida legata all'effetto netto di attivazione del recettore  $\mu$  soprattutto che, seppur da un lato incrementa la secrezione delle cellule parietali, dall'altro riduce la secrezione di acetilcolina vagale e aumenta la secrezione di somatostatina a livello pancreatico.
    - Aumento del tempo di svuotamento.
  - SULL'INTESTINO TENUE dove risultano:
    - Diminuite le varie secrezioni, sia biliare che intestinale che pancreatico.
    - Rallentata la digestione a causa della alterazione della attività contrattile del tenue che risulta presente, ma non efficace: si sviluppano delle contrazioni maggiormente scoordinate.
  - SULL'INTESTINO CRASSO si registrano:
    - riduzione netta della motilità fino all'arresto.
    - Aumento del tono fino allo spasmo.
    - Aumenta il tono dello sfintere anale.
    - Risulta ridotto il riflesso di rilassamento in risposta alla distensione del colon.
  - TRATTO BILIARE:
    - Aumenta il tono dello sfintere di Oddi.
    - Aumenta la pressione, anche di 15 volte, dell'albero biliare.
  - ALTRI TIPI DI MUSCOLO LISCIO:
    - Aumenta la contrazione ureterale.
    - Aumenta il tono del muscolo sfintere vescicale.
    - Aumenta il volume della vescica.

Nonostante la tolleranza a questo tipo di effetti sia abbastanza rapida, possono essere necessarie cateterizzazioni.

  - UTERO dove la morfina tende a ripristinare il tono, la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni.
  - CUTE dove si possono registrare:
    - Flush.
    - Gonfiore.
    - Prurito.

- Orticaria, soprattutto nella sede di inoculo.
- SISTEMA IMMUNITARIO sul quale gli oppiacei giocano un ruolo molto complesso mediato da meccanismi prevalentemente centrali: l'effetto complessivo sembra essere di tipo IMMUNOSOPPRESSIVO, aspetto che può rendere problematico l'uso di questi farmaci per esempio in pazienti neoplastici.

## 23.3 MORFINA E SIMILI

Attualmente sono disponibili molti tipi di agonisti per il recettore  $\mu$  degli oppioidi, ma permane la morfina come gold-standard in confronto al quale vanno provati i vari farmaci.

E' assolutamente essenziale ricordare che persone diverse possono reagire in modo notevolmente diverso allo stesso farmaco e pertanto alcuni pazienti necessitano di agonisti oppioidi alternativi a quelli somministrati in prima battuta.

### 23.3.1 STRUTTURA

La struttura della morfina è costituita da un nucleo fenantrenico nel quale è inserito un anello isochinolonico, agli atomi C3 e C6 della molecola sono legati gruppi OH mentre all'atomo di azoto che costituisce C17 è legato un gruppo metile.

Molti derivati di semisintesi condividono questa struttura di base con dei cambiamenti relativamente semplici, alcuni di questi sono derivati della Tebaina anzichè della morfina.

- MORFINA: È l'alcaloide più abbondante contenuto nell'oppio, di cui può costituire anche il 26% in peso (della linfa essiccata) in alcune specie. Suoi derivati di semisintesi sono:
  - *Diacetilmorfina* (eroina): è ricavata dall'acetilazione in posizione 3 e 6 della morfina.
  - *Apomorfina*: è un potente agonista dopaminergico e emetico.
  - *Idromorfone, oxymorphone, idrocodone, ossicodone*
- TEBAINA: Ha entrambi gli idrossili della morfina metilati e la presenza di due doppi legami, queste differenze determinano la sua scarsa azione analgesica. Sono suoi derivati:
  - *Oxicodone*
  - *Naloxone*: è stato il primo antagonista oppioide puro. Interagisce con i recettori alfa, delta e mu.
  - *Etorfina*: ha un attività analgesica pari a 1000 volte quella della morfina.

Vi sono inoltre dei composti di sintesi quali *morphinans*, *benzomorfina*, *metadone*, *fenilpiperidina* e *propionalide*, che presentano attività simile dal punto di vista clinico. Tali composti sebbene abbiano una rappresentazione bidimensionale molto differente, presentano una forma tridimensionale molto simile.

### 23.3.2 FARMACOCINETICA

#### 23.3.2.1 ASSORBIMENTO

- *Gastrointestinale*: Avviene rapidamente.
- *Mucosa rettale*: Alcuni preparati morfina e idromorfina possono essere dati anche come supposte.
- *Assorbimento buccale o tramite mucosa nasale*: I liposolubili sono disponibili in queste formulazioni
- *Transdermica*: I più liposolubili.
- *Iniezioni sottocutanee o intramuscolari*: Assorbimento rapido

- *Intratecale o epidurale*: I più idrofili determinano effetti più diffusi e duraturi con un rischio importante di depressione respiratoria anche ritardata. I più lipofili invece generano breve, localizzata e segmentale analgesia.

I preparati somministrati per via orale vanno incontro a un metabolismo di primo passaggio importante (75% per la morfina).

L'azione farmacologica è estremamente rapida nella formulazione endovenosa e ovviamente i farmaci più liposolubili sono più veloci.

### 23.3.2.2 DISTRIBUZIONE

Circa un terzo della morfina viaggia nel sangue legata a proteine.

### 23.3.2.3 METABOLIZZAZIONE

La maggior via di smaltimento è la glucuronazione, che determina la formazione di morfina-6-glucoronide e morfina-3-glucoronide, tali metaboliti permangono attivi, tanto che in corso di terapia cronica sono molto maggiori gli effetti della morfina-6-glucoronide che quelli della morfina circolante. L'altro metabolita morfina-3-glucoronide è invece un agonista parziale, pertanto determina un'antagonizzazione dell'effetto analgesico della morfina.

L'escrezione avviene a livello renale, pertanto come la funzionalità epatica è determinante per l'emivita della morfina così la funzionalità renale lo è per l'emivita della morfina-6-glucoronide. Una piccola quota viene escreta invariata mentre una piccola quantità diviene oggetto di circolazione enteroepatica.

L'emivita della morfina negli adulti è di 2 ore, quella del suo metabolita è leggermente maggiore. Nei tessuti dopo 24h la concentrazione di morfina è molto bassa.

### 23.3.3 EFFETTI AVVERSI

Questi farmaci condividono sostanzialmente gli stessi effetti avversi:

- Depressione respiratoria
- Aumento della pressione intracranica
- Nausea
- Vomito
- Vertigini
- Annebbiamento
- Disforia
- Prurito
- Costipazione
- Aumento della pressione nel tratto biliare
- Ritenzione urinaria
- Ipotensione
- Delirio (raro).
- Talvolta la sensibilità al dolore dopo la sospensione del trattamento è aumentata.
- Broncocostrizione e vasodilatazione: la morfina è istamino-liberatrice. Raramente sono segnalate reazioni allergiche quali orticaria e altre manifestazioni cutanee, mentre manifestazioni anafilattiche sono rare e solo per uso endovenoso.

### 23.3.4 TOSSICITÀ ACUTA DA OPIOIDI

Cause:

- Sovradosaggio clinico
- Overdose di un tossicodipendente
- Tentativi di suicidio
- Tossicità ritardata a seguito di iniezioni su pelle morta o in paziente ipoteso.

Essendo presente una grande variabilità individuale non si può stabilire la dose tossica o letale per un essere umano. In non-tolleranti la dose di morfina da non superare è di 30mg endovena o 120mg per via orale.

I sintomi sono:

- Stupore
- Coma
- Frequenza respiratoria ridotta
- Edema polmonare non cardiogeno
- Pressione sanguigna cala progressivamente con il calo della ventilazione fino allo shock.
- Le pupille sono a cappocchia di spillo e simmetriche, fino al sopraggiungere dell'ipossia severa che può dilatarle
- Oligo-anuria
- Pelle sudata fredda
- Calo della temperatura corporea.
- Flaccidità muscolare (convulsioni nei bambini): la lingua ricade all'indietro.

La morte avviene per insufficienza respiratoria.

Il trattamento avviene essenzialmente su base clinica, poiché i risultati dell'esame urine risultano tardivi per influenzare il trattamento.

- Innanzitutto si garantisce la pervietà delle vie aeree e si controlla la ventilazione.
- La somministrazione di naloxone ha degli effetti rapidissimi sulla depressione respiratoria ma il suo uso è limitato dalla necessità evitare la conseguente crisi di astinenza. Pertanto si preferisce diluirlo e infonderlo lentamente, tale metodica risulta efficace nel mantenere il paziente in equilibrio tra la crisi d'astinenza e l'overdose. Il naloxone avendo una durata d'azione inferiore alla maggior parte degli oppioidi può determinare un miglioramento transitorio fino al momento in cui l'oppioide è ancora attivo e il naloxone no, in questi casi si può effettuare un infusione continua di naloxone.
- Il paziente può andare incontro a fenomeni di rebound che causano aritmie cardiache e edemi polmonari (trattati con respirazione a pressione positiva).

### 23.3.5 VARIABILITÀ INDIVIDUALE

Vi è una spiccata variabilità tra paziente e paziente nel tipo e intensità degli effetti. Tale variabilità è dettata da molteplici fattori tra cui ricordiamo:

- INTEGRITÀ DELLA BBB (immatura nel neonato),
- ETÀ: Determina un aumento della durata dell'analgesia,
- INSUFFICIENZA EPATICA: riduce il metabolismo degli oppioidi (aumenta dunque sia l'emivita che la biodisponibilità orale),
- IPOTENSIONE: la morfina e altri  $\mu$  agonisti può essere pericolosa poichè esacerba il quadro,
- INSUFFICIENZA RENALE: riduce l'eliminazione di morfina-6-glucoronide aumentando la durata degli effetti di questo metabolite attivo, inoltre determina fenomeni di accumulo anche per la codeina,
- PATOLOGIE RESPIRATORIE: Si deve fare molta attenzione nell'uso di oppioidi poichè vengono meno alcuni meccanismi di compensazione respiratoria. In caso di cor pulmonale possono risultare fatali dosi normalmente terapeutiche,
- PRESSIONE INTRACRANICA ELEVATA O LESIONI CRANICHE: determinando un aumento di pressione

intracranica possono risultare fatali,

- ASMA: per le sue proprietà istaminoliberatrici la morfina può determinare un attacco in soggetti asmatici pertanto è controindicato il suo uso in tali pazienti.

### 23.3.6 INTERAZIONI

- Le fenotiazidi, i MAOI e gli antidepressivi triciclici determinano un aumento dell'effetto depressivo degli oppioidi.
- Alcune fenotiazidi, alcuni antidepressivi e alcuni antistaminici aumentano anche l'effetto analgesico.
- Piccole dosi di anfetamine aumentano l'effetto euforizzante e analgesico.

## 23.4 FARMACI

### 23.4.1 CODEINA

La codeina (usata come depressivo respiratorio e analgesico) viene somministrata per via orale e assorbita molto rapidamente. Subisce un metabolismo di primo passaggio che riduce la sua biodisponibilità al 60% (tale effetto è minore per i suoi analoghi ossicodone e metadone). Piccole quantità vengono trasformate in morfina è questo che determina l'effetto analgesico. L'azione antitussigena è dettata da recettori specifici per la codeina. La metabolizzazione avviene ad opera del citocromo CYP2D6 i cui polimorfismi determinano una maggior o minor efficacia del farmaco o la mancata trasformazione in morfina con conseguentemente l'assenza di analgesia. I suoi metaboliti sono inattivi e vengono escreti con le urine. L'emivita plasmatica è di 2-4h.

### 23.4.2 TRAMADOL

Il tramadol è un analogo sintetico della codeina con una lieve affinità per i recettori  $\mu$ . Agisce anche come inibitore dell'uptake di noradrenalina e serotonina (non usare in associazione a MAOI) determinando così un effetto analgesico equivalente alla morfina per dolori modesti.

Somministrazione orale (in miscele racemiche il + blocca serotonina, il - la noradrenalina). La sua biodisponibilità è del 68%, il metabolismo è epatico e da luogo ad un metabolita ben più affine per i recettori  $\mu$ . L'escrezione è renale. L'emivita è di 6 ore per tramadol, mentre è di 7.5 ore per il suo metabolita. L'effetto analgesico è sovrapponibile all'emivita.

Effetti avversi sono:

- Depressione respiratoria più raramente che in altri oppioidi
- Nausea
- Vomito
- Xerostomia
- Sedazione
- Cefalea
- Convulsioni
- Vertigini
- Costipazione

Produce dipendenza psicologica.

### 23.4.3 EROINA

La diacetilmorfina viene rapidamente idrolizzata a 6-monoacetilmorfina che viene idrolizzata a morfina. L'eroina e la 6-monoacetilmorfina sono più idrosolubili della morfina, passano dunque meglio la

BEE e pertanto determinano maggiori effetti centrali a parità di effetti periferici. Viene escretata invariata nelle urine in misura maggiore della morfina.

#### 23.4.4 LEVORPHANOL

Ha un azione analgesica relativa ma agisce anche a livello inibitorio sui recettori NMDA. Ha effetti molto simili alla morfina ma determina minor nausea e vomito. Ha un emivita di 12-16h perchè metabolizzato più lentamente.

#### 23.4.5 MEPERIDINA O PETIDINA

Ha un affinità prevalente per il recettore  $\mu$  e ha effetti sul SNC e sul sistema gastroenterico. Va usata solo per brevi periodi minori di 48h. L'effetto analgesico si ha dopo 15 minuti dalla somministrazione orale, ha un picco alle 2 ore calando poi lentamente, se somministrata intramuscolo ha picco intorno ad un ora dopo. La petidina ha un terzo dell'effetto analgesico della morfina se somministrata oralmente. L'andamento dell'attività deprimente il respiro è simile.

Può causare eccitazione SNC, tremori, fascicolazioni e tutti gli effetti della morfina anche se pazienti con effetti avversi con una possono non presentare effetti negativi con l'altra. Determina istaminoliberazione. Presenta minor effetto sulla muscolatura liscia rispetto alla morfina, pertanto determina minor costipazione, minor ritenzione urinaria e minori effetti uterini.

L'assorbimento intramuscolo è parzialmente imprevedibile. La biodisponibilità è del 50% e la metabolizzazione avviene per idrolisi a acido petidinico che è poi coniugato a livello epatico. Ha un emivita di 3h.

Viene usata per la terapia del dolore ma non come antitussigeno o antidiarroico, viene usato per la somministrazione di IL2, trastuzumab e alemtuzumab.

Presenta interazioni con MAOI e SSRI determinando la sindrome serotoninergica. Passa la barriera placentare e determina problematiche respiratorie al neonato.

Cogeneri:

- *Meperidina*: Viene usata per l'effetto costipativo, a basse dosi è quasi priva di effetti centrali mentre a dosi più alte determina gli stessi effetti di qualsiasi oppioide.
- *Loperamide* (Imodium): È un derivato della piperidina. Agendo sui recettori  $\mu$  ha effetto sulla muscolatura liscia intestinale determinando un rallentamento del flusso e una riduzione delle secrezioni. Può determinare l'insorgenza di crampi. Viene assorbita scarsamente a livello gastrointestinale e viene espulso dalla P-glicoproteina fuori dalla BBB. Ha un emivita di 7 ore ed essendo scarsamente solubile in acqua non si presta ad essere iniettata.

#### 23.4.6 FENTANYL-SULFENTANYL-REMIFENTANYL-ALFENTANYL

Oppioidi di sintesi agonisti dei recettori  $\mu$ . Hanno azione molto rapida (5 minuti) essendo molto più lipofilo della morfina. Tale caratteristica causa anche i fenomeni di redistribuzione dal SNC al grasso e vengono per questo molto apprezzati a livello anestesilogico. L'effetto analgesico è simile a quello della morfina solo che sono 100-1000 volte più potenti. La loro somministrazione avviene per via endovenosa solitamente o intratecale o epidurale. Determina l'insorgenza di rigidità muscolare oltre agli effetti avversi comuni agli altri oppioidi, tali effetti possono insorgere tardivamente a causa della circolazione enteroepatica. Ha effetti minimi sulla pressione intracranica. Non è un istaminoliberatore. Viene usato in forma ipodermica a rilascio graduale nella terapia del dolore cronico. I tempi di recupero dipendono da quanto è durata l'infusione e dalla dose (dovuto a redistribuzione).

Il remifentanyl è molto simile al fentanyl ma è ancora più veloce 1 minuto, viene metabolizzato dalle esterasi del plasma, ha un emivita di 8-20 minuti e un recupero che indipendentemente dalla durata dell'infusione avviene in 3 o 5 minuti. viene usato per interventi rapidi e dolorosi. Nella fase di

recupero postoperatorio si deve però associare un oppioide a lunga durata. Viene somministrato per infusione endovenosa.

### 23.4.7 METADONE

Il metadone è un agonista del recettore  $\mu$  a lunga durata d'azione, sebbene abbia caratteristiche chimiche completamente differenti rispetto alla morfina. Presenta per via orale un'attività analgesica, la soppressione per lungo periodo dei sintomi della sindrome da astinenza. Determina sedazione marcata, depressione respiratoria, miosi anche 24h dopo una singola dose. Per il resto gli effetti terapeutici e indesiderati sono sovrapponibili a quelli della morfina.

Viene assorbito a partire da 10 minuti dall'assunzione e raggiunge il picco di concentrazione in 4 ore. Il 90% viaggia legato alle proteine plasmatiche e si lega anche a livello tissutale determinando importanti fenomeni di accumulo. Ha effetto analgesico in circa 30-60 minuti dalla somministrazione orale, che ha efficacia pari al 50% di quella intramuscolo. La metabolizzazione avviene a livello epatico e prevede un ampio rimaneggiamento della molecola, ha un'emivita di 15-40h. L'escrezione è urinaria e biliare. Viaggia nel sangue per il 90% legato a proteine.

Può determinare un aumento di linfociti, globuline, albumina e prolattina. Induce tolleranza che si evolve più lentamente che quella alla morfina (la tolleranza alla costipazione è più lenta). Determina l'insorgenza di euforia in tempistiche molto simili a quelle della morfina e pertanto ha un potenziale d'abuso pari.

L'utilizzo principale del metadone idrocloride è il trattamento del dolore cronico e dei dipendenti da eroina.

### 23.4.8 PROPOXIFENE

Il propoxifene è un analogo strutturale del metadone. Il solo isomero D è attivo come analgesico, mentre l'isomero L è antitussigeno. Agisce legando i recettori  $\mu$  e determinando effetti simili alla morfina dal punto di vista analgesico, mentre gli altri effetti sono più simili alla codeina. Presenta azione sinergica con l'aspirina.

Dopo l'assunzione orale raggiunge il picco di concentrazione intorno all'ora. La clearance è molto variabile tra i soggetti pertanto l'emivita varia da 6 a 12 ore.

Può causare:

- Depressione respiratoria
- Depressione del SNC
- Convulsioni, specialmente se assunto in associazione a sedativi ipnotici.
- Allucinazioni, confusione, cardiotossicità e edema polmonare sono più rari.

La tolleranza alla morfina indotta dal propoxifene è limitata dalla comparsa più precoce di effetti collaterali.

Viene usato per il dolore moderato, spesso in associazione all'aspirina che spesso sortirebbe lo stesso effetto da sola.

## 23.5 AGONISTI PARZIALI

Sono un insieme di farmaci caratterizzati da un'affinità di legame con il recettore  $\mu$  degli oppioidi (in alcuni casi anche con altri) ma che non ne determinano un'attivazione (antagonisti) o determinano un effetto generato dall'attivazione minore di quello che avrebbe il legame con il trasmettitore fisiologico.

Vi sono varie famiglie:

- PENTAZOCINA: Sviluppato come farmaco che avesse funzione antidolorifica e che non causasse dipendenza psicologica. Ha un'azione come agonista parziale sui recettori  $\mu$  e una maggior

azione agonistica sui recettori  $\kappa$ . Ha effetti simili alla morfina ma l'effetto analgesico viene estrinsecato dall'azione sul recettore  $\kappa$  per gli oppioidi. Ad alte dosi determina ipertensione e tachicardia. Viene somministrata per via orale come pentazocina idroclorata in associazione a naloxone idroclorato per renderne inefficace l'uso endovena a scopi ricreativi. Ha un'emivita di 3h.

- NALBIFINA: Strutturalmente simile al naloxone e costituisce un agonista parziale con effetti simili a quelli delle pentazocine, ma ha un'azione antagonista sul recettore  $\mu$  maggiore. Ha effetti analgesici, depressivi il centro respiratorio, pari alla morfina in somministrazioni intramuscolo per dosi basse, per dosi alte non presenta incrementi dell'attività deprimente il respiro. Non ha effetti cardiocircolatori o sulla pressione polmonare. Determina sedazione, annebbiamento, cefalea a basse dosi, mentre ad alte dosi causa disforia, distorsione dell'immagine corporea. Biodisponibilità 20% emivita 2h.
- BUTORPANOLO: Simile alle pentazocine come azione farmacologica, ha un effetto analgesico e viene usato per via parenterale in sede postoperatoria o comunque per il dolore acuto (cefalea resistente). Determina un aumento della pressione polmonare e del carico cardiaco. Determina sonnolenza, debolezza, sudorazione e nausea. Ha emivita di 3h.
- BUPRENORFINA: Derivato semisintetico della tebaina altamente lipofilo. Viene usata come analgesico o come droga di mantenimento in tossicodipendenti. Ha effetti analgesici 25 volte più potenti della morfina e presenta un'azione più duratura e presenta effetti avversi dall'insorgenza più lenta rispetto alla morfina. La buprenorfina è un agonista parziale del recettore  $\mu$  degli oppioidi, pertanto può causare sintomi da astinenza se somministrata a pazienti in trattamento con agonisti puri, può essere usata anche al posto del naloxone per l'overdose, senza correre il rischio di una sindrome da astinenza incontrollata. La depressione respiratoria determinata dalla buprenorfina può essere solo prevenuta e non trattata dal naloxone poiché la buprenorfina instaura un legame con il recettore più debole della morfina. Altri effetti collaterali sono
  - Coinvolgimento cardiovascolare
  - Sedazione
  - Nausea
  - Vomito
  - Vertigini
  - Sudorazione
  - Cefalea.

Viene somministrata come la morfina ma anche per via sublinguale. Viene metabolizzata da CYP3A4 ed ha un'emivita di 3h. Presenta una sindrome da astinenza simile alla morfina, anche se più lieve.

## 23.6 ANTAGONISTI OPIOIDI

Gli antagonisti oppioidi sono delle sostanze che presentano affinità per uno o più recettori degli oppioidi senza determinarne alcuna attivazione, pertanto non hanno praticamente effetto sulle persone che non stanno facendo uso di oppioidi e che non stiano secernendo oppioidi endogeni copiosamente.

Determinano solo

- Leggera sonnolenza
- Aumento della pressione venosa
- calo della memoria

Se somministrati a alte dosi, inoltre pare rendano inefficace l'azione di placebo e agopuntura.

La somministrazione di antagonisti oppioidi determina:

- Maggior sopravvivenza ai traumi

- Alterazione della secrezione ormonale ipofisaria, determinando un aumento del gonadotropin-releasing hormone, del CRH, LH, FSH e ACTH
- Aumento dei livelli di cortisolo e catecolamine.
- Utilizzo delle riserve energetiche
- Influenza sull'appetito, con conseguente calo di peso in esperimenti sull'obesità da stress.

Spesso gli antagonisti sono molto simili strutturalmente a un agonista. Alcuni sono antagonisti competitivi per un recettore e agonisti per un altro.

Gli antagonisti oppioidi possono prevenire o invertire la depressione respiratoria da oppioidi, la sedazione, e ristabiliscono la pressione sanguigna. Vengono quindi usati nel trattamento della tossicità da oppioidi, nella diagnosi di dipendenza da oppioidi e nel trattamento del loro consumo compulsivo.

### 23.6.1 NALOXONE

Il naloxone cura gli effetti disforici e psicotomimetici della pentazocina.

Il suo utilizzo è tipicamente associato a fenomeni di overshoot perchè il suo effetto è più breve di quello degli oppioidi che antagonizza. In pazienti in corso di overdose il naloxone agisce molto rapidamente ripristinando la respirazione ma può (se in dose eccessiva relativamente alle peculiarità del paziente) determinare una sindrome d'astinenza con i conseguenti effetti cardiovascolari. Può essere usato anche nei neonati per la medesima azione.

In pazienti con dipendenza da oppioidi morfino-simili la somministrazione di una dose di naloxone determina l'insorgenza subitanea di una sindrome d'astinenza che varia a seconda dell'entità della dipendenza e della quantità di naloxone. Dosi importanti di naloxone determinano sindromi d'astinenza anche per dipendenze da pentazocina, butorpanolo o nalbuphine.

Il naloxone non induce dipendenza fisica, ma determina un aumento dei recettori oppioidi e quindi un aumento dell'effetto qualora si somministrasse una dose di agonista oppioide dopo un trattamento prolungato con naloxone. Il naloxone viene somministrato per via parenterale perchè anche se verrebbe assimilato rapidamente dal sistema gastroenterico andrebbe incontro ad un metabolismo (glucuronazione) di primo passaggio quasi totale. Ha un'emivita di 1 ora.

### 23.6.2 NALTREXONE

Ha una durata d'azione di circa 24h e mantiene la sua efficacia anche in formulazione orale, è inoltre molto più potente del naloxone. Viene metabolizzato a 6-naltrexone (metabolita attivo) a livello epatico. La FDA lo ha approvato per la terapia dell'alcolismo.

## 23.7 AGENTI ANTITUSSIGENI AD AZIONE CENTRALE

La tosse è un meccanismo per far uscire materiale estraneo ed eccessive secrezioni. È importante e quindi non deve essere soppresso indiscriminatamente. In alcuni casi la tosse non ha nessuna funzione e disturba il paziente. La tosse cronica contribuisce all'affaticamento, soprattutto in pazienti anziani.

Il riflesso della tosse è complesso e coinvolge:

- Sistema nervoso centrale
- Sistema nervoso periferico
- Muscolatura liscia.

L'irritazione dei bronchi porta a broncocostrizione che attiva i recettori della tosse localizzati a livello tracheobronchiali. Stimolano le fibre che tramite il nervo vago raggiungono le componenti centrali.

Ci sono molti farmaci che riducono la tosse agendo su questo meccanismo. La tosse, per esempio può essere un sintomo di asma e quindi l'utilizzo di broncodilatatori può ridurla. Non agiscono a livello centrale.

Ci sono alcuni farmaci che riducono la tosse agendo a livello centrale con un meccanismo non ancora chiaro, tra cui gli oppioidi (codeina e idrocodone) e alcuni peptidi non-oppioidi. L'effetto si ha spesso con dosi minori di quelle necessarie per l'analgesia. Per esempio, bastano 10-20mg di codeina per generare un effetto antitussigeno.

### 23.7.1 DEXTROMETORFANO

Si tratta del D-isomero analogo dell'analogo della codeina, il metorfano. A contrario dell'isomero L non ha effetti analgesici o altri effetti additivi. Agisce solamente centralmente aumentando la soglia per lo stimolo della tosse. L'effetto persiste per 5-6 ore. La sua tossicità è bassa, anche se a dosi molto elevate può causare depressione del SNC.

Nonostante il fatto che il destrometorfano antagonizza i recettori NMDA, i suoi siti di legame non sono limitati ai siti di distribuzione dei recettori NMDA. Il meccanismo con il quale svolge il suo effetto antitussigeno non è chiaro.

*Carbetapentano* e *caramifene* sono antitussigeni che si legano negli stessi siti di legame del destrometorfano, ma *codeina*, *levopropoxifene* e altri antitussigeni oppioidi no.

Il dosaggio medio di destrometorfano è di 10-30mg 3-6 volte al giorno.

### 23.7.2 ALTRI FARMACI

#### FOLCODINA

Usato in molti stati, ma non negli USA. Struttura simile agli oppioidi, ma azione diversa. Antitussigeno efficace come la codeina, ma con emivita maggiore e quindi può essere somministrato meno frequentemente.

#### BENZONATATO

Poliglicole a lunga catena chimicamente correlato alla procaina e agisce con effetto antitussigeno a livello polmonare e anche a livello centrale.

## 23.8 USO ANALGESICO DEGLI ANALGESICI OPIOIDI

Esistono delle linee guida per il corretto trattamento del dolore. Si riferiscono al trattamento del dolore acuto in pazienti che non fanno uso di oppioidi. Per coloro che hanno dolori cronici o per coloro già in trattamento con oppioidi, si devono eseguire delle modifiche. L'aggiustamento della dose è molto importante, poichè la somministrazione di 10mg di morfina da sollievo al dolore solo in 2 pazienti su 3.

Di solito vengono sempre somministrati in associazione con un altro agente analgesico, come un FANS. In questo modo c'è un effetto additivo e la dose di morfina può essere minore. L'effetto additivo dei FANS è dovuto all'aumento della conversione di acido arachidonico nei prodotti della lipossigenasi che facilitano l'effetto sui canali del K<sup>+</sup> degli oppioidi.

Se il dolore è medio-forte si possono sostituire gli analgesici più blandi con quelli più potenti. In più possono essere somministrati con infusione continua 24h/24h nella terapia del dolore severo cronico.

La scelta dell'analgesico dipende da:

- Potenza
- Farmacocinetica

- Via di somministrazione
- Durata d'azione

### Caratteristiche di somministrazione di alcuni analgesici

La morfina è disponibile per la somministrazione orale con preparazioni standard o a rilascio controllato. Nella somministrazione orale è da 2 a 6 volte meno potente rispetto alla somministrazione parenterale, a causa dell'effetto di primo passaggio. Si usano circa 30mg per via orale e 10mg per via parenterale.

La codeina è usata largamente per la sua elevata potenza con la somministrazione orale e parenterale. Si usano circa 60mg.

Anche l'oxicodone è molto potente sia per via orale che parenterale ed è quindi molto utilizzato, soprattutto con formulazioni in associazione con FANS. A causa del forte abuso di questa sostanza la sua vendita è fortemente controllata.

L'eroina (diacetilmorfina) non è disponibile negli USA come farmaco analgesico. Nella via intramuscolare è circa 2 volte più potente della morfina.

### Vie alternative di somministrazione

Oltre alle somministrazioni classiche orali e parenterali ci sono altri metodi usati per aumentare l'efficacia riducendo al minimo gli effetti indesiderati:

- **PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA (PCA):** Con questa modalità il paziente ha un certo controllo del dosaggio grazie ad una pompa ad infusione. Si evitano in questo modo ritardi e permette un controllo più flessibile delle dosi, che vengono quindi adattate alla risposta del paziente all'analgesico. Dà inoltre al paziente un senso di controllo maggiore del dolore. Con oppioidi a breve durata d'azione, gravi tossicità sono rare.
- **INFUSIONE INTRASPINALE:** La somministrazione nello spazio epidurale o intratecale permette un accesso diretto alle corna dorsali del midollo che trasmettono il dolore. Si possono utilizzare quindi dosaggi nettamente minori e gli effetti indesiderati sono diminuiti. Ci sono comunque effetti avversi dose-dipendenti, come:
  - Prurito
  - Nausea
  - Vomito
  - Depressione respiratoria
  - Ritenzione urinaria.

L'uso di oppioidi idrofili permette una maggiore distribuzione sovraspinale del composto con effetto diretto sui siti sovraspinali. Si ha quindi depressione respiratoria ritardata circa 24 ore dopo la somministrazione del bolo. Con l'uso di farmaci più lipofili, la depressione respiratoria ritardata è ridotta, ma non annullata.

Si possono utilizzare in associazione con anestetici locali, permettendo una diminuzione del dosaggio di entrambi

- **ANALGESIA PERIFERICA:** L'applicazione locale in siti di infiammazione riduce il dolore agendo sui recettori oppioidi presenti nei recettori periferici. Permette l'utilizzo di dosaggi inferiori.
- **SOMMINISTRAZIONE RETTALE:** Per pazienti che non riescono a deglutire o comunque non riescono ad effettuare la somministrazione orale e necessita di somministrazioni meno invasive di quella parenterale.
- **INALAZIONE:** Possono essere somministrati tramite un nebulizzatore.
- **SOMMINISTRAZIONE ORALE TRANSMUCOSA:** Possono essere assorbiti tramite la mucosa orale più rapidamente che attraverso la mucosa dello stomaco. La biodisponibilità è buona perchè non c'è effetto al primo passaggio. Gli oppioidi lipofili sono più facilmente assorbiti tramite questa via

rispetto a quelli idrofili, come la morfina. Questa tecnica, una volta molto utilizzata, ultimamente è stata in parte abbandonata per gli effetti avversi:

- Depressione respiratoria
  - Sedazione
  - Nausea
  - Vomito
  - Prurito.
- **TRANSDERMICA:** Cerotti per l'assorbimento di Fentanyl transdermico vengono utilizzati per il dolore da cancro perchè si hanno livelli terapeutici per molto tempo.
  - **IONTOFORESI:** Trasporto di ioni solubili attraverso la cute utilizzando una corrente elettrica. questa tecnica è stata utilizzata per la morfina. In laboratorio si è creato fentanyl modificato per la somministrazione in questa via. Potrebbe essere un'ottima via per il controllo del dolore postoperatorio perchè l'effetto finisce dopo 1 ora.

### **23.9 USI NON ANALGESICI DEGLI OPIOIDI**

- **DISPNEA:** Si può usare per alleviare la dispnea nell'insufficienza ventricolare sinistra acuta ed edema polmonare. Il meccanismo non è chiaro, probabilmente agisce sull'alterazione della reazione del paziente al respiro difficoltoso. Probabilmente incide anche la diminuzione delle resistenze periferiche e l'aumento della capacitanza venosa.
- **ANESTESIA SPECIALE:** Alte dosi di morfina possono essere utilizzate per l'anestesia in alcuni interventi chirurgici