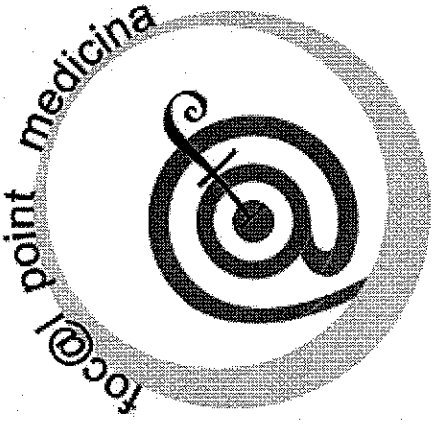
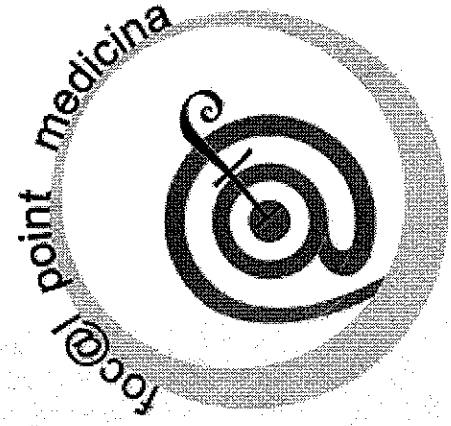


Corso di FARMACOLOGIA (Odontoiatria)



10,50 p.f

Castellano Angela

CORSO DI FARMACOLOGIA

Prof.ssa Del Carmine

Lezione I

(05 Novembre 2001)

Le branche della farmacologia sono divise in varie discipline che consentono lo studio dei farmaci in una parte biologica e in una parte non biologica. Avremo:

- FARMACOGNOSIA: Studia l'origine, la natura chimica, la provenienza oppure quella che è la composizione, il mantenimento della molecola. Per esempio ci sono molti farmaci di origine naturale che hanno avuto in passato un impiego empirico basato solo sugli effetti e che oggi sono stati studiati dalla farmacologia moderna (es. digitale).
- FARMACOCINETICA: Studia che cosa avviene quando il farmaco entra nell'organismo, cioè il cammino che fa! Se noi abbiamo bisogno che il farmaco agisca nell'organismo è necessario che questo penetri; quindi c'è un assorbimento. Vedremo come questo farmaco viene assorbito e scopriremo perché ci sono farmaci che possono essere somministrati per os e invece altri farmaci che non possono essere somministrati per os perché non verrebbero assorbiti. Le caratteristiche farmacocinetiche vengono valutate negli studi di preclinica cioè come il farmaco viene metabolizzato, come e quando entra in circolo, come agisce nell'organismo, quali sono i distretti che raggiunge e poi come viene ad essere eliminato. E' importante che il farmaco venga eliminato perché essendo una sostanza che determina un'azione farmacologica e quindi una "modificazione" delle funzioni organiche a noi non occorre che agisca all'infinito; ci servono delle modificazioni temporanee.
  Dopo la fase preclinica (nell'animale) si passa alla fase clinica (nell'uomo) per verificare se quello che abbiamo dimostrato nell'animale è valido anche nell'uomo. Insieme a quello che è poi il meccanismo d'azione, gli effetti collaterali, ecc., possiamo passare all'immissione sul mercato. Tenete presente che gli anni di studio che servono perché un farmaco possa essere pronto per il suo utilizzo sull'uomo è di 5-10 anni. Quando poi si mettono i farmaci in commercio si possono verificare effetti avversi anche perché si ha un numero di pazienti maggiore che è sottoposto a terapia e affinché questi si manifestino occorrono grandi numeri!
- FARMACODINAMICA: Studia l'azione farmacologica. Cioè si scende a livello cellulare e molecolare e si vede dove e come va ad agire. Molti agiscono su dei recettori specifici attivandoli con una serie di trasformazioni biochimiche. Lo studio del meccanismo d'azione è molto importante anche per spiegare che spesso gli effetti avversi sono conseguenza proprio del meccanismo d'azione. Esempio: l'Aspirina® è un farmaco conosciuto come analgesico, antipiretico, ecc., e tutti sanno anche che con l'assunzione di Aspirina® si può andare incontro a gastrite. Il meccanismo d'azione dell'Aspirina® è quello di andare ad inibire le ciclossigenasi che è l'enzima preposto alla sintesi delle prostaglandine le quali hanno un ruolo fondamentale nei processi infiammatori. Dunque l'Aspirina® inibisce le prostaglandine! Tra i vari ruoli svolti dalle prostaglandine (vedi infiammazione) ce ne sono alcuni che si esplicano a livello gastrico; controllano la pompa idrogenionica e la secrezione gastrica. Quando noi andiamo ad inibire la sintesi delle prostaglandine ecco che l'effetto avverso, insito nel meccanismo d'azione, è quello di ridurre il ruolo positivo delle stesse. L' effetto collaterale è insito nel meccanismo d'azione. E' un effetto esclusivamente locale perché l'Aspirina® viene assorbita a livello della mucosa gastrica, si usano però delle sostanze aggiuntive che riducono in parte la gastro-lesività come ad esempio i tamponi (Aspirina® tamponata) oppure l'Aspirina® in compresse che non si sciogliе nello stomaco ma nel duodeno, ecc. L' Aspirina® è stata scoperta da un chimico della Bayer® (la quale ha conservato il brevetto) ed è un farmaco che ha ormai 100 anni; è stata scoperta in una pianta e si era visto che possedeva effetto anti-infiammatorio, quindi è stata isolata la

molecola. Ma ci sono altri farmaci molto antichi come ad esempio l'Efedrina, anche questa proveniente da una pianta (parliamo di un migliaio di anni fa!) e la Digitale. Quest'ultima è un farmaco di vecchia data descritto da un medico inglese (1700) e di provenienza vegetale. Veniva assunta dai pz cardiopatici che avevano degli edemi localizzati e si riteneva che avesse un effetto diuretico perché si riduceva l'edema. Poi, andando a studiare il meccanismo d'azione di questo farmaco, si è visto che aveva azione diretta sul cuore (inotropa positiva, cioè ↑ la frequenza cardiaca, quindi l'effetto diuretico era secondario ad una migliore azione del cuore là dove esisteva una insufficienza cardiaca congestizia).

COMUNICAZIONE DI SERVIZIO: A QUESTO PUNTO LA PROFESSORESSA PARLA DELLA DIGOSSINA, MA È UMANAMENTE IMPOSSIBILE CAPIRE COSA STIA DICENDO. LO STESSO DICASI PER I NOMI DELLE PIANTE DA CUI SONO ESTRATTE L' ASPIRINA®, LA DIGITALE E L'EFEDRINA.

- FARMACOTERAPIA: Studia qual' è l'utilità terapeutica perché una volta che si è visto qual' è l'effetto farmacologico bisogna vedere se questo effetto biologico (o più effetti biologici) possono essere utilizzati in terapia.
- TOSSICOLOGIA: Va a studiare l'eventuale dannosità dei farmaci che riguarda non solo quelli che possono essere gli effetti di tossicità. Quando questi effetti tossici superano quello che è l'effetto principale benefico non sono più farmaci. E' chiaro che ogni farmaco ha i suoi effetti benefici e i suoi effetti di rischio. Come facciamo a stabilire se un farmaco è buono o non è buono? Lo stabiliamo se gli effetti benefici superano quelli tossici, ovvero valutiamo il rapporto rischio/beneficio. Ad esempio negli anti-tumorali l'effetto principale si esplica sulle cellule in attiva proliferazione ovvero le cellule tumorali, però non ci sono solo loro quindi abbiamo effetti avversi a carico di cellule che invece sono sane. Purtroppo oggi non riusciamo ancora ad andare a colpire solo la cellula tumorale senza danneggiare le altre cellule, sicuramente si cerca di andare ad inibire la moltiplicazione della cellula tumorale però sappiamo tutti che la chemioterapia anti-neoplastica ha dei gravissimi effetti collaterali proprio perché non è perfettamente selettiva. La tossicologia comprende anche la scienza che studia i veleni, sostante ovviamente tossiche che possono determinare la morte dell'uomo anche a bassissime concentrazioni.

Viene definito farmaco quella sostanza che provoca delle modificazioni di condizioni fisiologiche o patologiche che si sono instaurate nell'organismo e che deve essere di beneficio. Questa è la definizione secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Farmaco (OMS):
"Si intende qualsiasi sostanza o prodotto usato o che si intende usare per modificare o esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve".

Poi, secondo l'Unione Europea (CEE) e secondo la nostra Farmacopea ufficiale, viene definito farmaco quella sostanza che una volta ingerita dà luogo a proprietà curative oppure di profilassi per prevenire eventuali patologie che si possono instaurare oppure anche a scopo diagnostico (esempio i mezzi di contrasto).
Un'altra cosa da definire è il termine droga. In senso ampio si intende per droga uno stupefacente, dal punto di vista farmacologico invece la droga è una sostanza grezza (sptt quando parliamo di farmaci che hanno una provenienza naturale) che è quell'estratto di una pianta oppure è di provenienza animale (es. ormoni). E' una sostanza grezza perché oltre a contenere il vero e proprio farmaco, cioè il principio attivo, contiene anche altre sostanze che possono essere inerti però ci sono. Mentre si riserva il termine farmaco al principio attivo, cioè a quella sostanza chimica che è pura, cioè una singola molecola, che ha le proprietà farmacologiche.

Droga (o sostanza grezza):
Prodotto naturale; vegetale, animale o minerale, che ha proprietà terapeutiche, o nota [illegible] e quale, o una parte o derivato di esso(detto principio attivo della droga).

Classificazione dei farmaci in base alla loro modalità d'azione:

- *Etiologici o causali*
- *Patogenetici*
- *Sintomatici*
- *Palliativi*
- *A titolo preventivo*
- *Sostitutivi*

Questa è una classificazione a grandi linee perché poi il farmaco può essere compreso in più di una di queste categorie. I farmaci eziologici sono quelli che vanno a colpire la causa della malattia (es: antibiotico; farmaco che va ad uccidere i batteri. Un altro esempio è quello dei farmaci antivirali). I farmaci patogenetici sono quelli che vanno ad impedire la progressione della malattia (es: gli anti-infiammatori; sono farmaci che vanno ad inibire la manifestazione dell'infiammazione e non la causa che l'ha determinata. Anche gli anti-neoplastici possiamo considerarli come farmaci patogenetici perché cercano di impedire la duplicazione della cellula tumorale ma non vanno a colpire la causa). I farmaci sintomatici sono tantissimi! Sono farmaci che cercano di curare il sintomo della malattia come gli analgesici (possiamo mettere questo tipo di farmaco anche tra i palliativi poiché dà sollievo), gli anti-ipertensivi che curano il sintomo e non la causa. I farmaci preventivi sono i vaccini e tutti quei farmaci che cercano di prevenire le varie forme di malattie. I farmaci sostitutivi sono tutti quelli che servono a colmare una carenza. Prima di tutto pensiamo alle vitamine; però possiamo considerare anche le carenze ormonali (insulina). In realtà il discorso vale anche per le carenze ormonali che si manifestano in particolari periodi della vita , ad esempio durante la gravidanza (progesterone) o post-menopausa.

Dobbiamo poi considerare quali sono le condizioni per cui un farmaco da medicamento si trasforma in una sostanza con effetto tossico per l'organismo (cmq che da effetti non desiderati). Una parte di queste condizioni è relativa al farmaco ed in particolare alla dose; ciò vuol dire che ogni farmaco viene valutato in base alla via di somministrazione, alle sue caratteristiche, ecc. e con tutti questi parametri vengono stabilite le dosi entro cui bisogna stare perché si svolga l'effetto terapeutico. Quindi soprattutto è importante non andare né al di sotto e né al di sopra di questa che viene chiamata finestra terapeutica. In genere nel determinare il dosaggio opportuno ci si riferisce ad un uomo adulto (30 anni) sano di 70Kg. Poi possiamo avere problemi nei due estremi della vita: l'età pediatrica e l'età geriatrica per le quali abbiamo dei farmaci e dei dosaggi specifici! Nei bambini ad esempio la posologia è in genere riferita per chilo di peso. Sono dunque condizioni legate all'organismo! Nell'età geriatrica ci possono essere problemi anche quando tutto è nella norma perché noi sappiamo che certi processi sono rallentati (sptt reni e fegato che lavorano ad un ritmo inferiore rispetto a quello normale e possiamo avere problemi di accumulo). Comunque, anche riferendosi ad un uomo adulto di 70Kg, bisogna sempre considerare che non ci siano patologie concomitanti come ad esempio una insufficienza renale che creerebbe problemi nell'eliminazione del farmaco. Quindi la posologia va personalizzata per il paziente. E poi abbiamo il discorso dell'interazione dei farmaci. In genere queste interazioni vengono segnalate. Parleremo in seguito di questo argomento.

Condizioni particolari che possono trasformare un farmaco da medicamento a veleno:

Relative a
- *Farmaco (dose)*
- *Organismo (suo precedente stato funzionale)*
- *Interazione con altri farmaci*

Farmaco:
Riservato alle sostanze chimiche pure o relativamente pure dotate di proprietà farmacologiche.

Breve digressione sulle droghe sintetiche in risposta ad una domanda che non ho capito!

ORIGINE DEI MEDICAMENTI

- *NATURALE*
- *ARTIFICIALE (Sintetica)*
- *SEMIARTIFICIALE (Semisintetica)*
- *BIOTECNOLOGICA*

Molti farmaci hanno una provenienza naturale e sono arrivati fino a noi tramandati di generazione in generazione. Per esempio alcune ricette sono state trovate nei papiri Egizi ed hanno un riscontro di validità. Altro esempio è l' Oppio i cui estratti (Morfina) venivano utilizzati come antidiarroici. La belladonna, da cui viene l'atropina che è un antimuscarinico, viene usata come antispastico, come midriasico, ecc. e poi ancora la digitale, l'efedrina, ecc.
L' origine artificiale è ovviamente quella di sintesi e la semiartificiale è quella naturale su cui si sono fatte delle modificazioni chimiche sul principio attivo per migliorarne le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Un esempio sono le penicilline semisintetiche: La penicillina è un prodotto naturale che è stato scoperto da Fleming il quale lo ha isolato dal penicillum (anni '20). La scoprì casualmente, lasciando una coltura batterica all'aria, probabilmente per un week-end! Al suo rientro vide che sulla piastra di Petri erano presenti degli aloni di non crescita batterica e che questi aloni si trovavano intorno a dei miceti (penicillum). Ciò gli fece supporre che tali miceti fossero in grado di produrre una sostanza capace di inibire la crescita batterica. Questa penicillina di origine naturale (penicillina G) è stata modificata in modo da ottenere tutta una serie di prodotti farmacologici con diverse caratteristiche per migliorarne le proprietà farmacologiche.
Poi abbiamo la biotecnologia che con la tecnica del DNA ricombinante permette di sintetizzare dei farmaci importantissimi come ad esempio l'insulina. Inserendo DNA ricombinante nell'Escherichia coli otterremo la formazione di proinsulina (precursore dell'insulina). In questo modo l'E.coli funziona da macchinario per la produzione dell'ormone.

ORIGINE NATURALE

- *VEGETALE: Oppio, Belladonna, Efedrina, Digitale. Se grezzi → droga, se purificati → farmaco.*
- *ANIMALE: Insulina del pancreas, penicillina dal Penicillum, sieri, vaccini, alcuni ormoni.*
- *MINERALE: Bicarbonato di sodio, solfato di magnesio.*

Poi possiamo trovare anche termini come alcaloidi dell'oppio oppure glicosidi cardioattivi della digitale. Sono termini che vengono utilizzati dal punto di vista chimico, cioè gli alcaloidi sono prodotti di natura basica che contenendo l'azoto possono dare questa natura… ***fine lato A della cassetta!***

Si definisce medicamento o medicina quella dose di farmaco che dà giovamento diretto o indiretto all'uomo, agli animali o alle piante quando sono ammalati.

Per giovamento diretto e indiretto si intende fare una distinzione tra i farmaci che vanno ad agire direttamente sull'organismo e quelli (ad es gli antibiotici) che sono graditi dall'organismo perché lo sono meno dai i batteri!

Per tossico o veleno ci si riferisce a quelle dosi di farmaco che provocano un danno...

Quindi quello che in genere viene definito veleno è rappresentato da quelle sostanze (cianuro, stricnina, ecc) che sono letali anche a dose bassissima.

FARMACOCINETICA

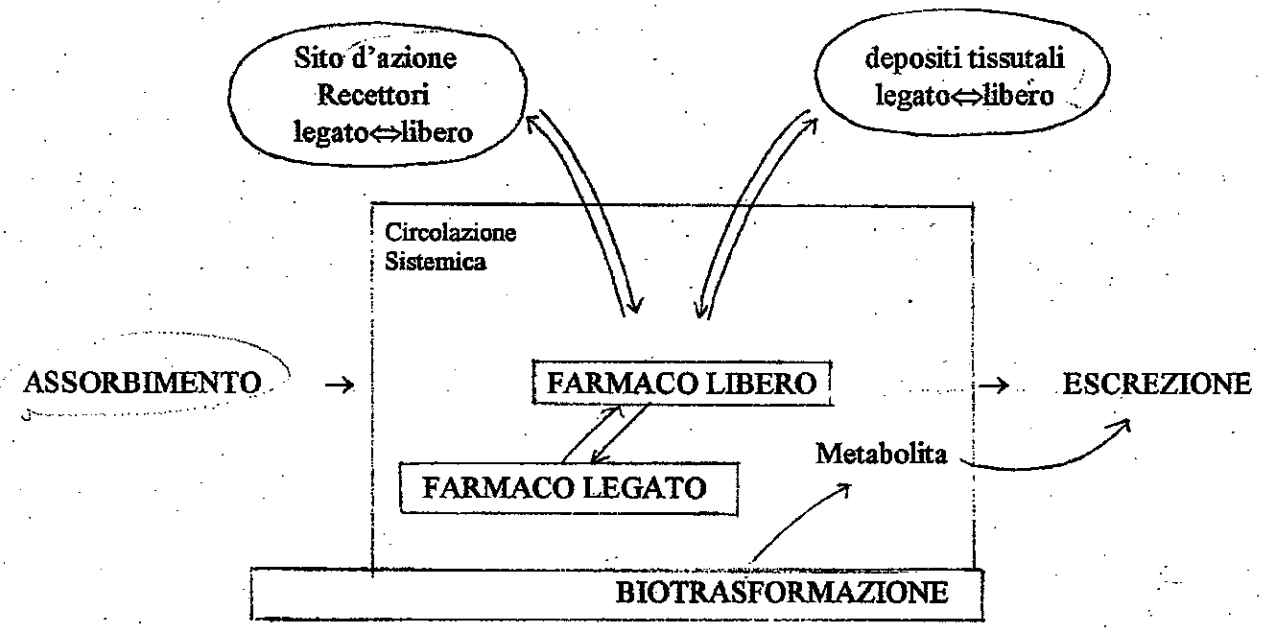
Abbiamo detto che si interessa del cammino che fa il farmaco all'interno del nostro organismo. Il farmaco dall'ambiente esterno penetra nel nostro organismo attraverso un processo detto ASSORBIMENTO. L'assorbimento si rende necessario ogni volta che abbiamo bisogno che un farmaco agisca in maniera sistemica, se invece dobbiamo avere un'azione esclusivamente locale (es: pomata) non è richiesto e quindi approntеremo il farmaco in modo che sia poco assorbibile ma che svolga comunque la sua azione. L'assorbimento può avvenire attraverso varie vie (mucosa gastrointestinale, cute, ecc.) e una volta assorbito il farmaco arriva nel torrente circolatorio dove si va a distribuire in certi tessuti dove c'è una maggiore affinità chimica oppure dove può facilmente essere depositato (ad es un farmaco liposolubile si andrà ad accumulare là dove c'è molto grasso) e poi tornerà in circolo fino a quando non sarà eliminato. Gli organi dove avviene la trasformazione chimica del farmaco sono rappresentati principalmente dal fegato ma possiamo averla ad esempio anche nei villi intestinali. Come avviene questa trasformazione? Si formano quelli che vengono chiamati metaboliti che o perdono quella che era l'attività farmacologica del farmaco che è stato introdotto oppure la mantengono. In quest'ultimo caso avremo un prolungamento dell'azione. Oppure si possono formare metaboliti che hanno un'attività differente da quella del farmaco progenitore. Se quest'attività ci è utile il farmaco viene tenuto in considerazione, altrimenti dovremo scartare quel farmaco.
Allora, il farmaco può: Esplicare la sua azione in un dato distretto, subire una modificazione chimica in un altro distretto; poi come farmaco o come metabolita può essere allontanato dall'organismo attraverso i vari organi (rene, bile, sudore, secrezioni gastriche, ecc.).

Avremo quindi assorbimento del farmaco che arriverà nel circolo generale dove verrà trasportato legandosi alle proteine plasmatiche in % differenti a seconda della natura del farmaco stesso. La proteina trasportatrice più importante è l'albumina. Però quando il farmaco è legato a queste proteine plasmatiche perde quelle che sono le sue caratteristiche farmacologiche; nello stesso tempo è anche un sistema di sicurezza perché il farmaco così legato è meno aggredibile da eventuali attacchi. Sappiamo infatti che abbiamo degli enzimi circolanti che potrebbero idrolizzare la molecola di farmaco. Il farmaco si trova in circolo in un equilibrio che dipenderà dalla sua natura chimica (equilibrio tra la forma legata alla proteina plasmatica e la forma libera). La forma libera è quella che consente di attraversare la membrana dei vasi e di passare nei tessuti. Chiaramente un farmaco molto liposolubile lo troveremo abbondantissimo nell'encefalo oppure nel tessuto adiposo (se ci arriva! Perché la circolazione nel tessuto adiposo è molto lenta. NB: così come arriva lentamente nel tessuto adiposo, altrettanto lentamente viene rimosso.)
La massa adiposa può costituire un vero e proprio serbatoio e rimettere in circolo il farmaco, ad esempio questo va tenuto presente con gli anestetici; basti pensare che il paziente dopo l'intervento

continua a dormire! Il farmaco può legarsi anche con le proteine tissutali oppure può legarsi con particolari siti bersaglio (recettori). Il legame è comunque un legame debole reversibile.
Incontreremo molte volte situazioni in cui due o più farmaci potranno interagire tra di loro: quello che si lega con maggiore affinità di legame sposta l'altro nelle forma libera (che poi è quella farmacologicamente attiva). Con questo sistema si può anche ottenere un indesiderato raddoppiamento della dose!

...MANCA PICCOLA PARTE DELLA LEZ. PERCHE' E' STATO DISATTIVATO IL REGISTRATORE (?!?) SABOTAGGIO(?!?)

...in soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi l'assunzione di aspirina o di sulfamidici può scatenare un'anemia emolitica.
Oppure l'apnea da succinilcolina: ci sono pazienti che hanno carenza dell'enzima colina-esterasi . La succinilcolina è un farmaco miorilassante (un curaro) e viene usato negli interventi chirurgici per rilassare la muscolatura respiratoria. Se il paziente ha la carenza della colina-esterasi rischia la paralisi dei muscoli respiratori. Bisognerà sostenerlo sempre con la respirazione artificiale.

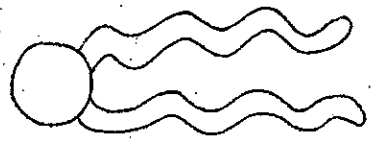


vene e venoso

Amaricci Micaela

Lezione II
(09 Novembre 2001)

La farmacocinetica è una branca della farmacologia che studia il movimento che un farmaco può fare nel nostro organismo. Ovviamente il farmaco per avere un effetto sistemico deve attraversare una serie di barriere. Queste barriere sono rappresentate da quello che può essere il primo passaggio, per esempio nell'assunzione del farmaco per via orale la prima barriera sarà quella dell'epitelio intestinale. Successivamente nel suo percorso arriverà nel sangue passando attraverso il fegato. Dal circolo sistemico si dovrà distribuire nei vari tessuti quindi dovrà attraversare l'endotelio dei vasi per raggiungere i tessuti. Poi, a seconda delle sue caratteristiche chimiche potrà penetrare o no nelle cellule e quindi nel tessuto interstiziale (cellule e liquido interstiziale). Quindi in tutti questi passaggi deve attraversare varie barriere. Le barriere sono costituite dalle membrane cellulari. Una cosa fondamentale da stabilire è che il farmaco difficilmente passa tra una cellula e l'altra ma il suo passaggio avviene sempre attraverso la membrana cellulare. Come è fatta una membrana cellulare? E' costituita da un doppio strato fosfolipidico in cui si trovano immerse le proteine che possono essere di vario genere cioè possono svolgere varie funzioni. Lo strato fosfolipidico costituisce una barriera naturale per tutti quei componenti chimici che sono di natura idrofila.



Sappiamo che la membrana cellulare è costituita da questo doppio strato dove la testa del fosfolipide è la porzione idrofila mentre la porzione idrofoba si trova in mezzo. Qualsiasi tipo di sostanza chimica, esogena o endogena (quindi parliamo anche di farmaci), deve attraversare questo doppio strato e per attraversarlo deve essere liposolubile. Questo è un punto certo perché se la sostanza non è liposolubile dovrà attraversare la membrana con altri meccanismi. Tutti i meccanismi di passaggio attraverso le membrane sono validi per tutto il percorso del farmaco, quindi sia nella fase iniziale di assorbimento sia nella fase terminale di eliminazione . L'ultima fase è appunto quella dell'allontanamento, quella cioè in cui il farmaco può essere eliminato da quello che è l'organo principale: il rene. Questa eliminazione avviene con le stesse leggi di passaggio attraverso le membrane e, sempre rispettando le stesse leggi, avverrà pure l'eventuale riassorbimento. Faremo ora le nostre considerazioni: Per assorbimento di un farmaco si intende quel complesso di fenomeni per cui un farmaco dall'esterno del nostro organismo penetra nel sangue direttamente o attraverso la linfa per raggiungere attraverso il circolo sistemico i vari tessuti attraverso rami intercellulari , interstiziali fino ad arrivare a livello cellulare o rimanendo all'esterno della cellula stessa o penetrando all'interno. Vedremo come ognuno avrà il proprio meccanismo! I meccanismi possiamo raggrupparli in MECCANISMI DI PASSAGGIO; o di trasporto del farmaco attraverso le membrane cellulari. Ricordiamoci sempre che il farmaco (sostanza esogena) in tutte le sue fasi all'interno dell'organismo (trasporto, metabolismo, eliminazione...) utilizza i meccanismi che sono propri dell'organismo stesso e che sono indispensabili per le varie sostanze endogene sia per il loro trasporto (ormoni), sia per il metabolismo (alimenti) che per l'eliminazione (prodotti del catabolismo). Quindi non c'è niente che si crea per il farmaco. Il farmaco sfrutta quelli che sono i meccanismi dell'organismo. Quindi vedremo che un farmaco può attraversare le varie barriere per diffusione acquosa o lipidica oppure mediante meccanismi di trasporto attraverso proteine trasportatrici cioè dei carrier (diffusione facilitata e trasporto attivo) ed infine possiamo avere dei meccanismi di pinocitosi cioè una endocitosi mediata dai recettori.

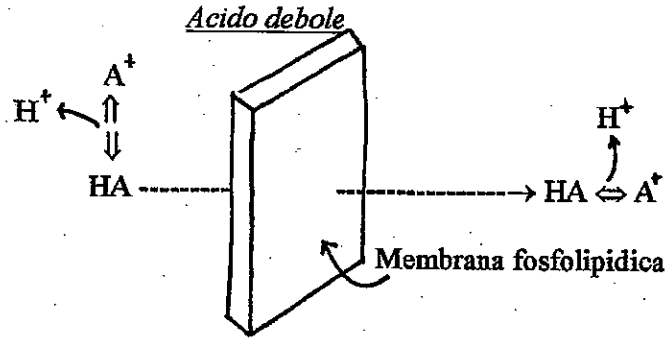
MECCANISMI DI PASSAGGIO

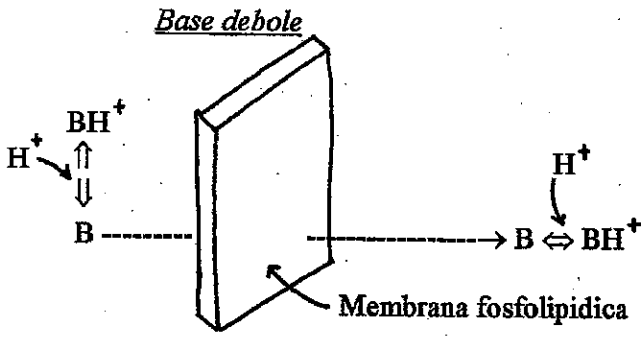
1. *DIFFUSIONE ACQUOSA*
2. *TRASPORTO PASSIVO O DIFFUSIONE LIPIDICA*
3. *DIFFUSIONE FACILITATA*
4. *TRASPORTO ATTIVO*
5. *PINOCITOSI (Endocitosi mediata da recettori)*

Vediamo ora separatamente:
Dove si può verificare diffusione acquosa? Sulla membrana cellulare dove si possono trovare dei canali idrofili di varie dimensioni. Generalmente sono dei pori acquosi che hanno un diametro molto piccolo (siamo sull'ordine degli Å). Negli endoteli queste porine hanno un diametro di 40Å. Ovviamente queste porine possono essere attraversate solo da sostanze di natura idrofila e che hanno un volume molecolare che sia al di sotto dei 40Å. A livello dei globuli rossi possiamo trovare porine con un diametro molto inferiore per cui possono essere attraversate solo da sostanze con dimensioni inferiori ai 4Å. Quindi ci troviamo a livelli di molecole molto piccole (H_2O, ALCOL, UREA) e dimensioni molecolari non superiori a 100-200 …
Infine la membrana a livello dei glomeruli è una membrana che ha una dimensione delle maglie molto più ampia ma comunque mai al di sopra di quelle che sono le divisioni molecolari ad esempio delle proteine plasmatiche cioè dell'albumina che è di circa 60 chilodalton. Abbiamo diverse possibilità di passaggio attraverso questi pori idrofili che possono essere più o meno ampi a seconda del distretto in cui ci troviamo. Comunque questo canale idrofilo può essere attraversato solo da molecole che hanno un volume molecolare che è al di sotto del diametro del poro stesso. Questo è un esempio di diffusione acquosa quindi vale il discorso per quelle molecole che dal punto di vista chimico sono idrofile e quindi hanno gruppi ionici tali per cui possiedono scarsissima liposolubilità. L' alcol etilico è facilmente assorbibile perché ha una dimensione molecolare talmente piccola che può essere assorbito ad esempio anche a livello delle mucose con questo meccanismo di trasporto. Quindi è abbastanza immediato nel suo effetto perché è abbastanza immediato il suo passaggio.
Tra i vari meccanismi, quello della diffusione lipidica è il più frequente per quanto riguarda i farmaci. E' soprattutto per quei composti che sono di natura lipidica (ovvero liposolubili) ma soprattutto perché molti di quei farmaci che noi utilizziamo sono degli elettroliti deboli. Elettroliti deboli? Cosa significa? Significa che questi farmaci solubilizzando in H_2O possono, a seconda del pH dell'ambiente e del loro pKa, trovarsi più o meno dissociati. Cioè, gli elettroliti deboli sono quelle sostanze, acidi o basi, che posti in una soluzione acquosa dissociano. La dissociazione di queste sostanze dipende dal pH dell'ambiente e dal loro pKa. Cosa significa pKa? Indica il grado di dissociazione; quindi rappresenta il valore di pH in cui la sostanza si trova dissociata per il 50%. Il 50% delle molecole presenti nell'H_2O a quel pH si troverà nella forma ionizzata e il 50% no. Questo grado di dissociazione che dipende dalla natura chimica del composto e dal pH dell'ambiente fa si che un composto acido o una base debole si possa trovare nella forma più o meno dissociata. Meno è ionizzato e più sarà possibile il suo passaggio attraverso la membrana cellulare perché sarà la forma…
… e mentre invece la forma che è ionizzata non sarà in grado di attraversare la membrana . Esempio: quando un acido debole si trova nella forma protonata non è ionizzato e quindi è in grado di attraversare la membrana cellulare. Invece la base debole quando è nella forma protonata è dissociata cioè presenta gruppi ionici per cui non è in grado di attraversare la membrana cellulare. Questa regola vale in quanto segue quella che è l' equazione di Henderson-Hesselbach:

$$\log \frac{\text{farmaco protonato}}{\text{farmaco non protonato}} = pKa - pH$$

Cioè il rapporto tra farmaco ionizzato e farmaco non ionizzato è indipendente(?!) da tutta l'equazione dove c'è scritto che il log del rapporto tra la forma protonata e quella non protonata è uguale al pKa meno il pH. Questa è una equazione valida per gli elettroliti deboli (acidi e basi deboli) per cui noi possiamo avere il diverso grado di liposolubilità in base al pKa dell'acido e al pH dell'ambiente. Tutto ciò è importante perché abbiamo molti farmaci che sono liposolubili e questo ci serve per capire come questi farmaci, per esempio già nel primo stadio, possono essere assorbiti e a quale livello avviene l'assorbimento quando vengono assunti per os, e come possiamo modificare eventualmente l'assorbimento o il livello di assorbimento proprio in base alle caratteristiche chimiche del farmaco.





Il passaggio attraverso la membrana cellulare è anche dipendente dal gradiente di pH in quella membrana. Questo pH fa si che sia facilitato il passaggio e l'allontanamento. Quanto più si trova dall'altra parte un pH che favorisce la sua dissociazione tanto più viene ad essere allontanato e quindi a non rientrare. La velocità di trasporto sarà maggiore all'inizio, cioè quando il farmaco arriva. Ad esempio, a livello dello stomaco un farmaco acido si troverà quasi tutto non dissociato, quindi il numero delle molecole sarà elevato e sarà favorita la …

… mano a mano che passa la velocità rallenta perché siamo sotto questo gradiente di pH.

…ad esempio: il pKa di un farmaco è 6,5 e allora se vediamo che il pH è minore, quale forma predominerà? Predominano le forme che sono protonate , quindi l'acido per la base. Invece l'acido non ionizzato è la base fusa. Viceversa quando il pH è maggiore del pKa predominano le forme deprotonate, cioè l'acido è deionizzato e la base no. Quindi a seconda poi di dove sarà questo pKa nella scala avremo diverse % di forma protonata e forma non protonata.

Facciamo un esempio pratico: Un acido ed una base dove l'acido è l'Aspirina® e la base è la Codeina (che è un oppioide)

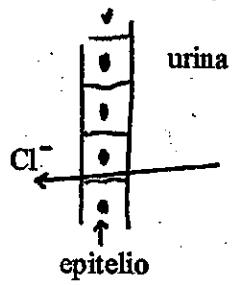
A+B → AB pKa =

STOMACO pH = 1,4		PLASMA pH = 7,4
Aspirina®	$A^- \rightleftarrows HA$	$HA \rightleftarrows A^-$
pKa 3,4	0,01 1,0	1,0 10.000
Farmaco totale	1,01	10.001
		$\frac{\text{plasma}}{\text{succo gastrico}} = \frac{10^4}{1}$
Codeina	$BH^+ \leftrightarrows B$	$B \leftrightarrows BH^+$
pKa 7,9	$3{,}16\times10^6$ 1,0	1,0 1,16
Farmaco totale	$3{,}16\times10^6$	4,16
		$\frac{\text{plasma}}{\text{succo gastrico}} = \frac{1}{10^6}$

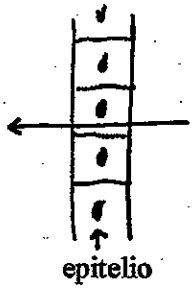
L' Aspirina® (acido acetil salicilico) ha un pKa di 3,4 per cui vediamo che quando arriva nello stomaco, se assunto per via orale, si troverà nelle condizioni in cui dissocia più difficilmente. Lo stomaco in genere ha un pH di 1 o 2 (dipende se siamo a stomaco pieno o a stomaco vuoto). Ovviamente nello stomaco pieno il pH è più alto, ma comunque è sempre un pH acido. Consideriamo il pH di uno stomaco vuoto che è di 1,4. Il pKa dell'Aspirina® è 3,4 per cui noi troveremo che il rapporto tra il farmaco dissociato e quello non dissociato è dominato da quello non dissociato, infatti ci sono solo 0,01 molecole di farmaco dissociato. Quindi è favorita la forma protonata cioè non dissociata che è in grado di attraversare le membrane cellulare. Quindi attraversa la membrana della mucosa gastrica e arriva nel sangue. Nel sangue il pH è di 7,4. Il gradiente di pH (da 1,4 a 7,4) favorirà il trasporto attraverso la membrana cellulare. Con un pH di 7,4 quale è quello del sangue, l'Aspirina® dissocia e dissocia anche molto velocemente tanto è vero che per ogni molecola nella forma protonata troveremo 10.000 molecole nella forma non protonata (ionizzata). Quindi il rapporto tra plasma e succo gastrico è di 10 /1 : quindi per ogni molecola nella forma protonata cioè quella non dissociata che mi consente il trasporto e il passaggio attraverso la membrana fosfolipidica ne troveremo 10.000 ionizzate che se ne vanno perché idrosolubili. Si avrà un andamento inverso per una base come la Codeina. Cioè quando la Codeina arriva nello stomaco non viene assorbita (comunque la quantità assorbita è trascurabile). L'andamento è invertito, cioè dal sangue allo stomaco e questo è importante anche dal punto di vista medico legale perché quando si ritrova Codeina o un altro oppioide o qualsiasi altro farmaco basico nel succo gastrico vuol dire che ci è rimasto intrappolato e che è stato sicuramente assunto per altre vie diverse dalla os. Magari è un indice di un'assunzione impropria e di abuso! Questi sono fattori che condizionano l'attraversamento; in questo caso la Codeina sarà stata assunta come la maggior parte delle morfine o morfine-simili non per via orale perché hanno una bassa solubilità. Se le ritroviamo nel succo gastrico o in altre secrezioni del nostro organismo che sono di natura acida vuol dire che sono intrappolati. Quanto rimane la Codeina nel succo gastrico? Il tempo dello svuotamento gastrico, poi

va ai livelli inferiori del tratto digerente e quando il pH tenderà verso l'alcalino allora la Codeina potrà essere riassorbita e quindi ritornare in circolo. Questo è un esempio per far vedere qual'è l'andamento di un acido o di una base ad esempio a livello gastrico dove il gradiente di pH favorisce l'eliminazione o l'attraversamento in un senso o nell'altro della membrana cellulare. Quando noi ci troviamo ad assumere l'Aspirina® sappiamo che questa viene ad essere soprattutto... (mette il lucido!)... Dovrebbe far vedere il pH a livello gastrointestinale, per cui con l'aumento del pH favoriamo l'assorbimento del farmaco di natura basica e viceversa quelli di natura acida no. Quindi l'Aspirina® viene ad essere assorbita principalmente a livelli gastrico mentre un farmaco di natura basica viene ad essere assorbito nel duodeno. Poi, per ovviare all'effetto collaterale di gastrolesività dell'Aspirina® legato al contatto con la mucosa e la sottomucosa , troviamo preparazioni farmaceutiche particolari: Aspirina® tamponata oppure Aspirina® effervescente che si solubilizza prima dell'assunzione. Perché? Perché questa forma liquida solubilizzata del farmaco favorirà un più veloce assorbimento, mentre invece la forma solida (compressa) si deve sciogliere e già il tempo di scioglimento a livello gastrico fa si che questa rimanga per più tempo a contatto con la mucosa. Queste possono essere delle strategie, però ricordatevi che l'azione di gastrolesività è legata all'effetto farmacologico e cioè all'inibizione delle sintesi delle prostaglandine. Per ovviare si possono usare forme farmacologiche (compresse, capsule,...) che non si sciolgono nello stomaco ma nel duodeno.

Questo discorso che abbiamo fatto per l'assorbimento di acidi e basi deboli vale anche nella fase di eliminazione del farmaco e riprenderemo questo discorso quando faremo le vie di eliminazione a livello renale (tubulo renale). Inoltre si può avere riassorbimento del farmaco che dipenderà sempre dalla natura chimica del farmaco e dal pH dell'ambiente.



Alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di Na)



Acidificazione delle urine (cloruro di ammonio)

Nella formazione delle urine abbiamo che nelle cellule del tubulo si può avere la presenza di composti. Qui abbiamo alcuni esempi: uno è un acido salicilico e l'altro è un'anfetamina che è una base. Due esempi in cui si vede che l'attraversamento dell'epitelio tubulare può avvenire a seconda del pH dell'urina. Nei due casi vediamo che nell'urina alcalina quello che è il composto di natura acida (come il salicilato) si trova nella forma dissociata. Quindi ha gruppi ionici tali che non ostacolano il suo riassorbimento. Viceversa l'anfetamina in ambiente alcalino si trova sempre nella forma non dissociata quindi questa molecola si troverà nella forma più idrosolubile e quindi è favorito il riassorbimento. Questo ci serve per capire che anche se un farmaco è stato eliminato attraverso la filtrazione glomerulare poi può rientrare in circolo mediante questo meccanismo di riassorbimento con diffusione passiva e diffusione lipidica. Inoltre, nei problemi di tossicità per esempio nei casi di sovraddosaggio possiamo intervenire per favorire l'eliminazione del farmaco in eccesso o con l'alcalinizzazione o con l'acidificazione del rene. Si può alcalinizzare le urine per esempio con il bicarbonato di sodio o acidificarle con il cloruro d'ammonio. Queste sono strategie di pronto soccorso in caso di intossicazione.

Altri sistemi sono: Proteine trasportatrici che si occupano del trasporto di sostanze endogene. E poi:

DIFFUSIONE FACILITATA:
Avviene mediato da carrier e secondo gradiente di concentrazione

- *Colina nelle terminazioni nervose colinergiche*
- *Aminoacidi a livello della barriera ematoencefalica*

TRASPORTO ATTIVO:
Avviene mediato da carrier contro gradiente di concentrazione

- *Ioni H^+ nel succo gastrico e nelle urine*
- *Riassorbimento di glucosio e aa dalle urine nel sangue*
- *Pompa Na^+ K^+*
- *Secrezione a livello del tubulo contorto prossimale*
  Per gli anioni (acidi endogeni) acido urico
  Per i cationi (basi organiche) tiamina

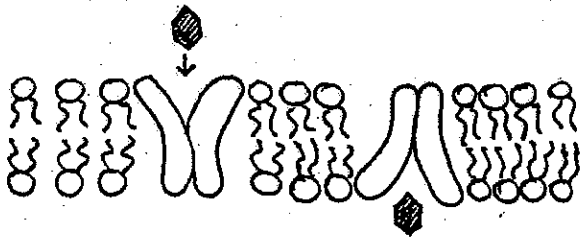
La diffusione facilitata avviene attraverso queste proteine trasportatrici (carrier) che trasportano, a seconda dell' affinità di legame con la sostanza endogena o con il farmaco, dall'esterno all'interno della cellula attraverso la membrana cellulare secondo però un gradiente di concentrazione. Questo trasporto quindi non richiede un dispendio di energia perché avviene secondo gradiente di concentrazione. Esempio: La colina si trova nelle terminazioni nervose colinergiche ed è il precursore dell'acetilcolina la quale è il mediatore chimico che viene liberato nella terminazione colinergica. Oppure a livello della barriera ematoencefalica abbiamo il passaggio degli aminoacidi attraverso dei carrier. Oppure ioni Ca^{++} a livello intestinale, glucosio nei globuli rossi. Quindi meccanismi di trasporto attraverso la membrana cellulare mediati da carrier.
La stessa cosa può avvenire contro gradiente di concentrazione e con dispendio di energia; in questo caso parliamo di trasporto attivo. Il farmaco sfrutta sempre quelli che sono i carrier per le sostanze endogene e potremo avere per esempio ioni idrogeno nel succo gastrico e nelle urine; captazione di iodio nelle cellule tiroidee. A livello del tubulo contorto prossimale abbiamo questi trasportatori che sono uno per gli acidi organici e l'altro per le basi. Per quanto riguarda gli anioni, soprattutto l'acido urico, abbiamo un trasportatore che si trova a questo livello e guarda caso viene sfruttato da alcuni farmaci come tali o come metaboliti e qui mettiamo in evidenza la penicillina oppure i composti metabolici coniugati come i glucurono coniugati ... cioè vedremo, quando studieremo la biotrasformazione, che questi farmaci possono subire la coniugazione con sostanze endogene e questo consente la loro eliminazione perché diventano... (fine cassetta).

Un ultimo meccanismo è quello riguardante i farmaci che hanno dimensioni molecolari abbastanza elevate cioè per quelli che sono soprattutto di natura proteica cioè polipeptidi che hanno pesi molecolari molto elevati. Il meccanismo non rientra in nessuno di quelli che abbiamo considerato, ma avviene mediante un'invaginazione della membrana e il trasporto all'interno, cioè quella che viene chiamata pinocitosi (endocitosi di molecole più grasse)

PINOCITOSI: Farmaci di peso molecolare maggiore di 1000 in genere polipeptidi.

Questi sono due "disegnini" che fanno vedere le proteine trasportatrici . L'affinità di legame del composto verso la proteina ovviamente ne consentirà il trasporto e quindi devono avere una certa affinità di legame. Ovviamente non saranno legami molto specifici per la maggior parte delle sostanze ma ovviamente ce ne saranno per gli aminoacidi come i sistemi di lattazione, di neurotrasportatori a livello delle terminazioni nervose e così noi potremo avere farmaci che possono interferire in questi sistemi di terminazione e il farmaco potrà legarsi da un lato alla colina trasportatrice (una specie di porta girevole che ingloba, lega a se il farmaco, ruota e lo rilascia

all'interno della cellula). E' rappresentata come un canale ma non è un canale perché attraverso canali ionici passano solo ioni, quindi Na, K, Ca, sostanze molto piccole. Invece qui parliamo di



Disegnini (!!!)

proteine dalle grandi dimensioni e quindi queste si legano alle proteine e poi vengono liberate all'interno.

Un altro tipo è quello dell'insulina che ha un proprio recettore sulla membrana cellulare. Questi recettori si trovano in una specie di invaginazione e poi vengono internalizzati e portati all'interno della cellula. E' ovvio che non possiamo assumere un farmaco di natura proteica per os perché gli enzimi idrolitici lo solubilizzerebbero e quindi non arriverebbe niente! Dobbiamo assumerli per via parenterale. Anche quando assumiamo l'insulina questa viaggia come nel sistema endocrino con i meccanismi che le consentono di attraversare le membrane cellulari. Gli ormoni steroidei sono liposolubili; questi attraversano le membrane cellulari tanto è vero che il loro recettore è un recettore citoplasmatico, cioè sta all'interno della cellula e non sulla membrana. Altre condizioni in cui possiamo avere difficoltà di passaggio le troviamo a livello cerebrale; qui abbiamo la barriera ematoencefalica alla quale arrivano le sostanze attraverso la circolazione cerebrale. Queste sostanze possono avere difficoltà nell'attraversarla e ciò è dovuto sia al fatto che l'endotelio ha delle giunzioni molto serrate sia alla presenza degli astrociti che si trovano sulla membrana e che costituiscono un'ulteriore barriera. Questo in realtà è un sistema di difesa perché il cervello non è appetibile per le sostanze esogene. Qui saranno assorbiti farmaci molto idrosolubili o farmaci che possono attraversare l'endotelio solo grazie ai carrier e quindi avremo una selettività di passaggio. Per cui ci possiamo trovare in situazioni particolari come, ad esempio, il dover curare un'infezione a livello cerebrale con un antibiotico che è indicato per quel tipo di germe ma che non riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica per cui è inutile. Altro esempio può essere quello del morbo di Parkinson, malattia degenerativa della via dopaminergica in cui si ha un deficit di produzione e di liberazione della dopamina (neurotrasmettitore). In questo caso si ricorre alla terapia sostitutiva cioè alla somministrazione di dopamina. Però la dopamina non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e quindi quello che si somministra in realtà è un precursore (l' L- DOPA).

Ovviamente l'attraversamento di tutte le barriere condizionerà l'attività del farmaco. Possiamo avere che alcuni farmaci si legano di più in alcuni distretti, oppure che si accumulano e per cui possono creare problemi di tossicità oppure problemi successivi al loro utilizzo. Se prendiamo gli anestetici generali (farmaci molto liposolubili) tendono ad accumularsi nei tessuti adiposi da dove poi vengono rimossi e rimessi in circolo e possono creare problemi successivi all'intervento operatorio come il prolungamento dell'effetto anestetico o analgesico. Oppure possiamo avere farmaci che tendono a depositarsi in alcune strutture; è il caso delle Tetracicline che precipitano nel tessuto osseo in modo permanente. Questo antibiotico è chelante del calcio e di altri ioni equivalenti per cui tende ad accumularsi in vari distretti. Per esempio, alcuni sali di ortofosfati che sono difficilmente scindibili li troveremo nel tessuto osseo oppure depositati nello smalto dei denti con macchie gialle o giallo brune permanenti.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI:

VIA ORALE	*(Via gastrointestinale, via rettale, via sublinguale)*
VIA INALATORIA	*(Mucosa bronchiale)*
VIA PARENTERALE	*(Via artificiale, indica tutto quello che è al di fuori della via enterica e nell'uso comune comprende la via endovenosa, la via intramuscolare, via endoarteriosa)*
VIA TOPICA	*(Via cutanea) Pomate, unguenti, ecc.*

Abbiamo visto i meccanismi di passaggio di farmaci attraverso le barriere che può incontrare lungo il suo percorso, sono meccanismi comuni a tutti i vari passaggi. Quando il farmaco è penetrato nel nostro organismo può andare a distribuirsi nei vari distretti sempre secondo il grado di passaggio attraverso le varie membrane cellulari e comunque abbiamo la possibilità di scegliere la via di somministrazione in base alle caratteristiche cliniche del farmaco. Quindi sceglieremo la via più idonea per ragioni di opportunità! Le vie naturali sono quelle più accettate dal paziente e cioè la via orale (e tutta quella gastrointestinale) e la via delle mucose accessibili. Altre vie invece sono meno accettate dal paziente però, data la natura chimica del farmaco dobbiamo utilizzarle per forza! Oppure possiamo manipolare il farmaco approntando delle forme farmaceutiche. La scelta sarà condizionata da vari fattori; ad esempio dipenderà dall'esigenza di avere o meno un effetto immediato. L'effetto sarà lo stesso ma mi interessa sapere se serve un effetto tardivo o immediato.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI:

VIE DI ASSORBIMENTO: Per far passare il farmaco nel circolo ematico, in modo che esso possa svolgere azione generale, una volta compiutosi l'assorbimento interno.

SUPERFICI DI APPLICAZIONE: Effetto locale (pomata)

SEDI DI SOMMINISTRAZIONE: Sono sia le superfici di applicazione che le vie di assorbimento.

Vie di assorbimento: sono quelle sfruttate per attuare l'assorbimento esterno, cioè l'assorbimento dall'ambiente esterno al nostro sangue. Questo per far passare il farmaco nel circolo ematico in modo che esso possa svolgere un'azione generale una volta compiutosi l'assorbimento interno (dal sangue ai tessuti). Le superfici di applicazione sono quelle su cui il farmaco viene apposto affinché esplichi un'azione locale o regionale senza bisogno che esso subisca un assorbimento esterno; quindi una superficie di applicazione è soprattutto quella su cui noi applichiamo il farmaco per avere un effetto locale (pomata sulla cute). E' chiaro che quando una superficie mostra dei segni di discontinuità, una lacerazione, un piccolo taglio, l'assorbimento sarà facilitato e avremo un effetto sistemico; dipenderà dalla dose di farmaco così come se desideriamo avere effetti esclusivamente locali dobbiamo mettere il farmaco in modo che sia ostacolato il suo assorbimento o diciamo impedito e che agisca solo localmente; ad esempio i colliri che sono fatti in maniera da avere in una soluzione acquosa un farmaco molto concentrato che dà una iperosmolarità al collirio stesso. Significa che il farmaco è talmente concentrato che bastano pochissime gocce (1-2) per svolgere l'azione, ma nello stesso tempo essendo la soluzione molto concentrata ed essendo il volume acquoso molto piccolo ha difficoltà ad essere assorbito e a penetrare all'interno. Per questo si dice che non bisogna mai eccedere alla dose di collirio indicata perché si avrebbe un effetto non più solo ad azione locale.

Lezione III C.A.
(12 Novembre 2001)

Fattori che condizionano il funzionamento di una medesima sede ora come superficie di applicazione, ora come via di assorbimento:

Relativi a { *Farmaco*; *Preparazione farmaceutica*; *Sede di somministrazione*

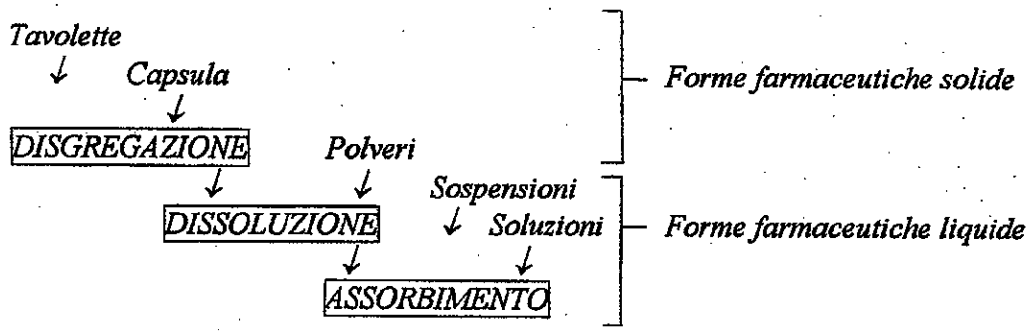
Ora vedremo come una determinata sede può funzionare solo come superficie d'applicazione (ovverosia solo con azione topica, locale) oppure quando può funzionare come vera e propria via di assorbimento che attraversando le membrane cellulari riesce ad entrare nel circolo sistemico. I vari meccanismi grazie ai quali i farmaci attraversano le membrane cellulari valgono per tutto il percorso di questi entro l'organismo. La prima tappa è sicuramente la fase di assorbimento. Quando invece non ci occorre che il farmaco sia assorbito lo approntereremo in modo che agisca localmente e che sia assorbito il meno possibile. Per esempio: abbiamo visto che il meccanismo di passaggio attraverso le membrane più frequente è quello di diffusione passiva attraverso i lipidi (diffusione lipidica). Quando ci troviamo di fronte ad un farmaco che ha dei gruppi polari, quindi è più idrofilo, non potrà avvenire la diffusione lipidica. Se noi vogliamo che il nostro farmaco agisca solo localmente, cioè solo là dove lo abbiamo posizionato, dobbiamo fare in modo che non sia liposolubile. A tale scopo possiamo: a) modificare la molecola farmaco in modo che questa abbia dei gruppi polari che non le consentono di essere assorbita, b) possiamo inserire il farmaco in un veicolo che non gli consenta l'assorbimento (preparazione farmaceutica) c) e la sede di somministrazione. La mucosa e la cute sono superfici che hanno un certo grado di assorbimento (anche se minore per quanto riguarda la cute perché abbiamo uno strato corneo esterno). L'assorbimento a livello cutaneo viene favorito anche dallo sfregamento, che riscaldando la parte, aumenta la vascolarizzazione locale oppure dalla presenza di soluzioni di continuo. Quindi una superficie può funzionare come superficie di applicazione o come via di assorbimento in base alle sue caratteristiche, a quelle del farmaco e a quelle della preparazione farmaceutica.

Variabili che influenzano la velocità di assorbimento dei farmaci

- *Variabili dipendenti dal farmaco o dalla preparazione farmaceutica*
  - *Coefficiente di ripartizione*
  - *Dissoluzione*
- *Variabile dipendente dalla superficie assorbente*
  - *Estensione*
  - *Permeabilità*
  - *Vascolarizzazione*

Quali sono le variabili per cui si avrà un passaggio più o meno veloce attraverso le barriere cellulari e attraverso le quali possiamo in qualche modo condizionare questo passaggio?!
Coefficiente di ripartizione. E' come dire che un farmaco è più o meno solubile! Il coefficiente di ripartizione olio – acqua dice che *"quanto più un farmaco è liposolubile (olio) tanto più facilmente attraverserà la membrana cellulare; tanto più è idrosolubile (acqua) tanto più difficilmente sarà assorbito."* Poi abbiamo visto altri meccanismi; se il farmaco ha dimensioni molecolari molto piccole ed è idrofilo può attraversare le porine (canali idrofili), ad esempio l'alcool che se noi lo teniamo per un certo periodo di tempo in bocca avremo che la mucosa buccale, proprio attraverso le porine, è in grado di assorbire questa molecola. Poi ci sono altri meccanismi. Per molecole che

hanno un certo volume o che sono idrofile esistono dei trasportatori (carrier), per le molecole di grossissime dimensioni (>1000 di peso molecolare) invece abbiamo la pinocitosi.
Il grado di dissoluzione. Se metto il farmaco già disciolto in una soluzione acquosa salterò quella che è la tappa di disintegrazione della forma solida e quindi la velocità di assorbimento sarà maggiore. Se invece dobbiamo aspettare che la compressa si disciolga allora diminuirà la velocità di assorbimento. Per esempio un consiglio che si da sempre quando si prende un farmaco che è sotto forma solida (compressa, capsula, ecc.) è quello di bere sempre un bel bicchiere d'acqua. L'assorbimento avviene quando il farmaco è una molecola singola e non quando è circondata dagli eccipienti che vengono messi per dargli una certa consistenza.



Le variabili che dipendono dalla superficie di assorbimento sono rappresentate ad esempio dall'estensione di questa. Tanto maggiore è la dimensione della superficie di assorbimento tanto maggiore risulterà la probabilità che il farmaco venga assorbito. Ad esempio i villi intestinali proprio perché aumentano di gran lunga la superficie sono la sede di maggior assorbimento dei farmaci (assunti per os). Il farmaco assunto a stomaco vuoto ha una maggior probabilità di venire a contatto con la superficie di assorbimento (assorbe di più e più velocemente). Se il farmaco viene assunto a stomaco pieno diminuisce la probabilità che questo venga a contatto con la mucosa. A questo punto dovreste domandarmi... "Ma perché per alcuni farmaci c'è l'indicazione di assumerli a stomaco pieno?!" Per quelli che sono irritanti per la mucosa gastrica si cerca di evitare il contatto con essa e magari si manipola il preparato farmaceutico in modo che l'assorbimento avvenga più avanti (duodeno). Invece per la maggior parte degli antibiotici l'indicazione è di assumerli lontano dai pasti (a stomaco vuoto) proprio perché ci occorre un massimo di assorbimento del farmaco perché quel dosaggio è concepito per controllare una certa carica batterica quindi deve arrivare ad una certa concentrazione.
La permeabilità. Tanto più la superficie è permeabile tanto più facile e veloce sarà l'assorbimento. Per esempio la mucosa alveolare ha uno spessore talmente ridotto che è più facile che il farmaco venga assorbito mentre la cute che è molto più spessa e che ha uno strato corneo è meno permeabile. Così come più riccamente vascolarizzata è l'area tanto più velocemente verrà assorbito il farmaco. Per esempio la somministrazione sublinguale ha una velocità di assorbimento superiore alle altre aree.

Se usiamo una forma farmaceutica solida dovrà andare incontro, prima di essere assorbita, a disgregazione (solido→polvere) e a dissoluzione (polvere→liquido). La forma farmaceutica liquida viene invece ad essere assorbita prima perché salta questi step. La forma liquida può essere sotto forma di sospensione, se non è miscibile con l'acqua, oppure di soluzione.

Vie di somministrazione dei farmaci

1. *Via gastrointestinale*
   - *Bocca*
   - *Esofago*
   - *Stomaco*
   - *Intestino*
   - *Retto*
2. *Via respiratoria*
3. *Via cutanea*
4. *Via delle mucose accessibili*
5. *Via parenterale*
   - *Sottocutanea o ipodermica*
   - *Intramuscolare*
   - *Endovenosa*
   - *Endoarteriosa*

-1-

Bocca

- *Passaggio dei farmaci*
- *Superficie di applicazione – azione locale (spennellature, toccature, colluttori, ecc.)*
- *Via di assorbimento, azione generale : via sublinguale o perilinguale (trinitrina, ormoni, ecc) rapida azione evitando il circolo epatico.*

Esofago

Stomaco

- *Via di assorbimento:sostanze liposolubili, acidi deboli o a basso peso molecolare.*
- *Superficie di applicazione o azione locale.*

Intestino

- *TENUE: massimo potere assorbente (villi riccamente vascolarizzati) sostanze liposolubili e basi deboli.*
- *CRASSO: quasi esclusivamente acqua.*
- *Le sostanze assorbite passano attraverso il filtro epatico.*

Retto

- *Elevato potere assorbente, sostanze liposolubili.*
- *Per applicazioni topiche e come via di assorbimento.*
- *I farmaci assorbiti per tale via in parte arrivano al fegato:*
  * *Parte assorbita dal plesso emorroidale superiore→ mesenterica inferiore→ vena porta.*
  * *Parte assorbita dal plesso emorroidale inferiore e medio→ vena iliaca→ vena cava inferiore.*

-2-

A livello degli alveoli:

- *Intenso e rapido assorbimento per ampia superficie assorbente (100 mq nell'adulto), ricca vascolarizzazione (circolano 170cc/sec di sangue nell'adulto), sottigliezza delle lamine alveolari.*
- *Vie di eliminazione per farmaci gassosi (ossigeno e anestetici) o di liquidi volatili (etere, cloroformio) o di liquidi resi volatili (aerosolizzatori).*

A livello dei grossi e medi bronchi:

- *azione locale mediante nebulizzazione.*
- *Attenzione! Le dimensioni delle gocce condizionano l'azione:*
  - *naso – faringe 3 - 5μ*
  - *trachea, bronchi, bronchioli 1 - 5μ*
  - *alveoli <1μ*

-3-

La cute con il suo strato esterno ricco di lipidi, costituisce una barriera di difesa. Per tali ragioni i farmaci vengono difficilmente assorbiti quando applicati sulla pelle integra ed espletano prevalentemente azione locale.

- *Assorbimento di farmaci altamente liposolubili o posti in veicolo oleoso.*
- *Cerotti transdermici.*

Le vie di somministrazione dei farmaci sono: la via gastrointestinale con le sue varie tappe, la via respiratoria, la via cutanea, la via delle mucose accessibili. Poi abbiamo le vie cosiddette artificiali in cui con un artificio possiamo introdurre il farmaco nell'organismo (vie parenterali). Alcune vie, come la endoarteriosa e la endomidollare, sono molto particolari e si ricorre ad esse quando tutte le altre vie sono impraticabili o per eseguire indagini particolari. La via gastrointestinale, ovvero la via orale, è quella su cui ci soffermeremo di più anche perché la mucosa orale può partecipare in diversi modi; può funzionare sia come superficie di applicazione, sia come via di assorbimento. La mucosa orale è un'ottima via di assorbimento perché è riccamente vascolarizzata e perché è sufficientemente ampia. Ovviamente è una via di passaggio: assumiamo il farmaco, lo ingoiamo! E' ovvio che la presenza di una lesione, il tempo di permanenza sulla superficie, ecc sono tutte condizioni che possono favorire l'assorbimento locale. Questo si comprende ancora meglio se pensiamo a cosa succede quando lasciamo il farmaco in bocca per un tempo prolungato (basta poco: 1 minuto). Si ottiene un effetto quasi immediato infatti alcuni farmaci che si usano quando è in pericolo la vita del paziente (es: trinitrina) vengono assunti per via sublinguale. Sciogliendo la pastiglia di trinitrina sulla mucosa sublinguale senza deglutire, il farmaco entra immediatamente nel circolo sistemico. Si ha l'effetto nel giro di 3 –5 minuti. Questo sistema è sfruttato perché il farmaco trinitrina, come gli altri nitrati organici, è un farmaco che se assunto per via orale ha una bassa disponibilità, cioè viene idrolizzata a livello epatico e perde la sua efficacia. In questo modo arriverebbe nel circolo sistemico una concentrazione insufficiente di farmaco. Per i farmaci in cui avviene una trasformazione biochimica a livello epatico si parla del cosiddetto effetto di primo passaggio: indipendentemente dalla via d'assunzione i farmaci vengono convogliati attraverso la vena porta al fegato ove subiscono, già al primo passaggio, una metabolizzazione. Per cui i nitrati organici possono essere assunti solo attraverso la via sublinguale o per via parenterale. La via sublinguale dipende dalla capacità del paziente di trattenere il farmaco in bocca ed aspettare qualche minuto in modo che sia assorbito. Per quanto riguarda le altre vie di somministrazione abbiamo l'esofago, che è solo una via di passaggio, e lo stomaco. Quest'ultimo può essere una superficie d'applicazione per quei farmaci che hanno un'azione locale ad esempio gli antiacidi (idrossido di Al, idrossido di Mg, Malox®, ecc.). Questi farmaci sono scarsamente assorbiti e agiscono

localmente. Anche i disinfettanti intestinali, usati per preparare il paziente all' intervento chirurgico, hanno un'azione esclusivamente locale. Oppure, quando si ha un'infezione intestinale, si somministrano antibiotici che non sono assorbiti e che quindi non hanno azione sistemica. Invece, per quanto riguarda l'assorbimento, lo stomaco rappresenta una superficie molto ampia (anche se non quanto quella intestinale), soprattutto quando non c'è il cibo, per il passaggio di farmaci liposolubili. Ma questo vale anche per gli acidi deboli che ad un pH come quello gastrico si trovano soprattutto nella forma non dissociata (esempio: Aspirina®). Oppure farmaci che sono a basso peso molecolare come l'alcol. Ecco perché quando si assume alcol a stomaco vuoto possono verificarsi fenomeni di ebbrezza anche con piccole dosi! Se lo assumiamo con il cibo l'effetto viene ridotto perché diminuisce la percentuale di alcol che viene a contatto con la mucosa gastrica. Anche le soluzioni idroalcoliche vengono assorbite più facilmente.
Nell'intestino il pH sale. A questo livello quindi verrà favorito come sempre il passaggio di tutte le sostanze liposolubili e in particolare delle sostanze alcaline che a pH basico si troveranno nella forma non dissociata. Altre considerazioni da fare sulla mucosa intestinale : è riccamente vascolarizzata e in più sono presenti i villi; possiamo dire di trovarci al livello in cui si ha il massimo dell'assorbimento! Qui vengono assorbiti anche tutti i farmaci sfuggiti all'assorbimento gastrico! A livello dell'intestino crasso non si ha alcun assorbimento, quasi esclusivamente acqua. NB: non dimentichiamo mai che tutto quello che è stato assorbito a livello gastrico ed enterico deve poi passare dal fegato considerato filtro di controllo per eventuali azioni detossificanti. Ultima via di somministrazione è quella rettale che viene utilizzata soprattutto quando le altre non sono disponibili o quando il paziente non è collaborante (bambini). Anche qui le sostanze devono essere liposolubili ed anche in questo caso la mucosa può funzionare come superficie d'applicazione o come via d'assorbimento. Per l'impiego di questa via di somministrazione bisogna tenere sempre in considerazione che il grado di biodisponibilità del farmaco è meno prevedibile. Infatti parte del farmaco, se viene assorbita dal plesso emorroidale superiore, arriva al fegato. La quota di farmaco assorbita dal plesso emorroidale inferiore e medio va direttamente in circolo. Quindi non sapendo esattamente quale sarà la biodisponibilità del farmaco bisognerà stare molto attenti al dosaggio. Ma questo, anche se in misura minore, vale per tutte le vie di somministrazione che fin qui abbiamo considerato. L'unico momento in cui possiamo essere sicuri della quantità di farmaco immesso in circolo è quando lo somministriamo per via endovenosa perché lo mettiamo direttamente in circolo. La via gastroenterica è una delle vie più imprevedibili (stomaco vuoto/pieno, condizioni della mucosa, ecc.). Sicuramente con la via rettale si ha una biodisponibilità maggiore e un tempo di latenza minore perché comunque con il plesso emorroidale medio e inferiore arriviamo direttamente in circolo saltando la tappa epatica. Tempo di latenza: tempo che intercorre dal momento in cui abbiamo somministrato il farmaco al momento in cui vediamo l'effetto. Ci sono alcuni farmaci che non vengono assorbiti a livello rettale perché sono degradati dagli enzimi presenti a questo livello. Ad esempio la penicillina in supposte ha fallito, perché c'erano delle penicillinasi che la distruggevano. Stiamo parlando della penicillina naturale (penicillina G) che ha una bassa biodisponibilità se assunta per via orale e che ancora oggi viene assunta solo per via parenterale. Ci sono delle limitazioni: non si somministrano supposte quando c'è diarrea o quando il paziente ha i plessi emorroidali infiammati.
Ci sono farmaci che non possono essere assunti per via orale perché altrimenti verrebbero degradati. E' il caso di tutti i farmaci di natura proteica (esempio: Insulina) che verrebbero degradati dagli enzimi proteolitici. Oppure ci sono farmaci che vengono degradati dal pH acido dello stomaco. Insomma ci sono varie ragioni per cui certi farmaci non possono essere assunti per via orale.

La via respiratoria è una via in cui i farmaci devono essere gassosi o gassificabili. Se sono dei liquidi devono essere portati allo stato di goccioline così piccole da poter arrivare a livello delle vie respiratorie superiori o inferiori a seconda della misura del volume della gocciolina. Sicuramente arriveranno a livello alveolare i farmaci che sono di natura gassosa. La superficie alveolare ha un elevatissimo potere assorbente sia per l'estensione della superficie (100mq), sia per la ricchissima

vascolarizzazione (170cc/sec) sia per la sottigliezza della lamina alveolare. Visto tutto ciò possiamo dire che equivale a fare un'endovenosa! Basta pensare agli anestetici gassosi che hanno un tempo di induzione dell'anestesia pari a quello dell'anestetico somministrato per via endovenosa. Quindi è una via d'elezione per i farmaci di natura gassosa (esempio: ossigenoterapia). Oppure per quei farmaci che non sono gassosi ma che sono volatili (etere, cloroformio) e che un tempo venivano impiegati come anestetici ma che oggi sono stati sostituiti perché hanno effetti collaterali! Infine abbiamo il caso dei farmaci liquidi che possono essere resi volatili con appositi apparecchi. Ne esistono di due tipi: le nebbie (con i nebulizzatori) e gli aerosol (con gli aerosolizzatori). Ricordiamo bene le dimensioni del volume della gocciolina! Gli aerosol sono quelle goccioline che hanno un diametro inferiore al micron e che gli consente di arrivare agli alveoli. Solo con l'aerosol possiamo far arrivare il farmaco agli alveoli e quindi avere un effetto sistemico. Quando invece non vogliamo questo… *(fine cassetta)*
… 5 – 6 micron in modo che si fermino ai medi e grossi bronchi, anche ai bronchioli, ma non agli alveoli! In questo caso (nebbie) il farmaco svolge solo azione locale e le usiamo quando il problema è a livello bronchiale. Anche per questi farmaci l'assorbimento è condizionato dalla liposolubilità.

Ritorniamo un attimo indietro per vedere come tutto quello che viene assorbito a livello dello stomaco o dell'intestino o dal plesso emorroidale superiore arriva al fegato. Ma a livello intestinale possiamo avere un assorbimento anche attraverso i canali linfatici che poi convogliano al sangue. Invece quello che viene assorbito ai livelli inferiori può andare direttamente in vena cava. Anche a livello della bocca possiamo avere che il sangue refluo va direttamente nella vena cava. Quindi si salta il filtro epatico.
Alcune volte i farmaci che vengono assorbiti a livello dello stomaco o del duodeno, arrivano al fegato e possono essere eliminati attraverso la bile e ritornare nell'intestino e quindi essere riassorbiti. Si crea quello che viene chiamato circolo entero–epatico. In questo modo il farmaco permane per un tempo maggiore nell'organismo. Un esempio pratico è rappresentato dalle tetracicline che vengono eliminate per via biliare; ciò comporta che il continuo ritornare a livello intestinale aumenta quello che è l'effetto che si può verificare sulla flora intestinale.

La cute è sempre stata considerata come superficie di scarso assorbimento e quindi come semplice superficie di applicazione (azione locale); però in effetti un assorbimento percutaneo c'è! Oggi abbiamo una preparazione farmaceutica (cerotto transdermico) che permette un assorbimento lento ma continuo. Questi cerotti contengono una specie di serbatoio all'interno del quale c'è il farmaco in un mezzo molto liposolubile. C'è poi una membrana che ne consente il rilascio quando è a contatto con il calore della pelle. Sono utili per terapie prolungate (ad esempio le terapie ormonali) ma anche per i nitrati organici (per prevenire eventuali angine). La cute ha dunque una buona capacità assorbente ovviamente per tutti quei farmaci che sono molto liposolubili. Ma si possono avere anche intossicazioni per via cutanea; ci sono state parecchie persone esposte agli insetticidi organo-fosforici (contadini a dorso nudo con maggiore superficie esposta) che sono andate incontro ad intossicazioni molto gravi, anche mortali. Questi insetticidi sono usati per le piante e agiscono sul sistema colinergico; sono derivati organici del fosforo.

Lezione IV C.A.
(16 Novembre 2001)

Vie artificiali

- *Vantaggi*
  - *Superamento della barriera cutanea e mucosa*
  - *Assorbimento più rapido – azione più rapida*
  - *Vie di elezione per farmaci che sono:*
    - *irritanti mucosa gastrointestinale*
    - *inattivati dal pH gastrico o dagli enzimi digestivi*
    - *inattivati dal fegato al loro primo passaggio*
  - *Casi di emergenza*
  - *Condizioni fisiche o psichiche del paziente tali da non consentire la via orale*
- *Svantaggi*
  - *difficoltà di autosomministrazione*
  - *asepsi del farmaco e degli strumenti*
  - *possibilità di entrare in un vaso o di ledere un nervo*
  - *può essere dolorosa*
  - *più costosa*
  - *↑rischio effetti tossici*

...oppure farmaci che vengono inattivati al loro primo passaggio nel fegato; questo è quello che si chiama effetto di primo passaggio o first passage effect. A questo proposito abbiamo fatto l'esempio dei nitrati organici che sono antianginosi e che devono essere usati nelle emergenze per via sublinguale perché la via orale è soggetta all'effetto di primo passaggio. Infine si ricorre alle vie artificiali quando il paziente non consente la somministrazione orale come spesso accade nei bambini che non possono o non vogliono collaborare e quindi non deglutiscono il farmaco. Questi sono i vantaggi ma ovviamente le vie artificiali hanno anche una serie di svantaggi che sono ad esempio una minore disponibilità del paziente ad autosomministrarsi il farmaco per via parenterale; richiedono sempre l'aiuto di qualcuno, si pensi alla via intramuscolare che è la più frequente. Poi l'asepsi del farmaco e degli strumenti perché ovviamente è richiesta la massima sterilità. La possibilità di entrare in un vaso o di ledere un nervo (è ovvio), la possibilità che la somministrazione sia dolorosa. Quest'ultimo punto varia in funzione della via di somministrazione considerata (intramuscolare, sottocutanea, endovenosa...). Ovviamente aumentano i costi della somministrazione perché al preparato farmaceutico dobbiamo aggiungere gli strumenti che ci consentono di introdurlo nell'organismo. Infine la possibilità che aumentino gli effetti tossici. A questo punto bisogna prestare particolare attenzione perché quello che noi introduciamo si trova immediatamente in circolo e non possiamo più tornare indietro se per esempio abbiamo commesso un errore di valutazione per quanto riguarda la dose! Invece se l'errore lo commettiamo con delle compresse possiamo intervenire ad esempio stimolando il vomito. Adesso vediamo quali sono queste vie facendo soprattutto delle considerazioni a riguardo.

Vie parenterali (artificiali)

- *Via sottocutanea*
- *Via intramuscolare*
- *Via endovenosa (l'iniezione endovenosa va eseguita lentamente 3cc/min, 10cc/3min)*
- *Via endoarteriosa*
- *Via intracardiaca*
- *Via endomidollare ossea*
- *Via intratecale*

La *via sottocutanea* è una via di assorbimento ma può essere anche sfruttata per un'azione locale (superficie di applicazione) basti pensare all'anestesia locale. Per avere un'azione locale che duri per un certo periodo di tempo bisogna che il farmaco resti in sede e questo può avvenire per l'attività farmacologica del farmaco stesso che si mantiene integro oppure si può associare all'anestetico un vasocostrittore (adrenalina) che determinando vasocostrizione locale permette al farmaco di permanere più a lungo nella sede di applicazione. Queste strategie fanno in modo che l'assorbimento avvenga più lentamente. Come preparazioni farmaceutiche dobbiamo dire che possiamo introdurre soluzioni che sono di vario tipo (soluzioni acquose, oleose, sospensioni…); questo per ottenere, a seconda delle esigenze, un assorbimento più o meno rapido. Quello che è certo è che dobbiamo evitare delle preparazioni farmaceutiche che siano irritanti perché possono essere dolorose in quanto il sottocutaneo è ricco di terminazioni nervose e quindi è una zona ad alta sensibilità, maggiore anche dell'intramuscolare. Poi, a seconda del veicolo, potremmo avere velocità di assorbimento (e quindi un effetto) più o meno rapido. Esistono infatti dei preparati detti *Retard* che sono inseriti in veicoli oleosi o in sospensioni in modo che il farmaco venga rilasciato lentamente ad esempio la penicillina naturale (penicillina G) che ha un'emivita molto breve dai 30 ai 60 min e che può essere somministrata solo per via parenterale; una volta erano richieste come minimo 5 iniezioni giornaliere di Penicillina G per una corretta terapia che non era molto accettata dal paziente. Allora si è iniziato a mettere il farmaco in un veicolo oleoso che ne consentiva un rilascio più lento. Un altro importante esempio è quello delle insuline retard che permettono di diminuire il numero di somministrazioni giornaliere mantenendo un livello di ormone circolante ottimale perché viene rilasciato gradualmente. Ci sono anche altri modi per la somministrazione sottocutanea che consistono nell'inserire nel sottocute delle strutture solide (compresse) che rilasciano lentamente e costantemente il principio attivo in esse contenuto. Vengono impiegate per le terapie lunghe, soprattutto per le terapie sostitutive (es: ormonali). Quando la preparazione sottocutanea si è esaurita viene sostituita (ogni mese, ogni tre mesi…). Poi si possono fare delle fleboclisi, ma in questo caso il volume da introdurre è minore rispetto a quello introdotto con le flebo per via endovenosa. E' un'applicazione tipica dell'età neonatale.

Via intramuscolare

- *Azione più immediata per maggiore vascolarizzazione*
- *Possono essere iniettati farmaci irritanti, soluzioni acquose, oleose o sospensioni o altri veicoli, che condizionano il tempo di assorbimento*
- *La velocità di assorbimento è funzione della velocità di flusso sanguigno nel sito d'iniezione.*

La *via intramuscolare* ha un'azione più immediata perché c'è un assorbimento più veloce in quanto c'è una maggiore vascolarizzazione. Possiamo introdurre il farmaco anche se è irritante e i tipi di preparazione sono gli stessi che abbiamo considerato per la via sottocutanea. Inoltre la velocità di assorbimento è in funzione della velocità di flusso sanguigno.

Via endovenosa

- *Azione sistemica immediata*
- *Esatta concentrazione ematica del farmaco*
- *Possono essere iniettati farmaci o soluzioni irritanti, in soluzioni acquose isotoniche, isoioniche e isoviscose con il sangue*
- *L'iniezione endovenosa va eseguita lentamente (3cc/min, 10cc/3min)*
- *Fleboclisi: introduzione di notevoli quantità di soluzioni, fisiologiche semplici o medicate, per mantenere costante l'emoconcentrazione del farmaco per il tempo desiderato*

La *via endovenosa* è quella che abbiamo chiamato via di non ritorno! Qui possiamo sapere con precisione qual'è la dose introdotta proprio perché viene immessa direttamente in circolo. Possiamo anche introdurre farmaci irritanti perché l'endotelio dei vasi è abbastanza resistente a questo tipo farmaco e poi anche perché c'è l'azione del flusso sanguigno che diluisce subito il farmaco stesso. L'unica cosa è che non possiamo usare un veicolo che sia diverso dal sangue per cui dovranno essere soluzioni acquose (e non oleose) isotoniche, isoioniche e isoviscose con il sangue. Un altro accorgimento è quello che l'infusione endovenosa deve essere eseguita lentamente; questo però non è vero per alcuni farmaci per i quali invece è indicata un'infusione veloce. Ciò si fa per quei farmaci che si legano con elevata affinità alle proteine plasmatiche e quindi con un'infusione lenta si troverebbero tutte legate (praticamente il 100%). Invece iniettandole velocemente mantengono una buona quota libera (non legata alle proteine plasmatiche). Le flebo consentono di mantenere sotto terapia il paziente in maniera costante, si pensi alla terapia anestetica, antibiotica, ecc. Si avrà un'infusione lenta e continua con il paziente costantemente sotto l'azione del farmaco.

Altre vie possibili ma che sono comunque meno frequenti e che vengono impiegate per strategie terapeutiche particolari sono:

Via endoarteriosa

- *Usata di rado*
- *Per particolari esami diagnostici*
- *Chemioterapia antiblastica regionale*

Via intracardiaca

- *Si usa per agire localmente sul cuore in caso di paralisi cardiaca (adrenalina)*

Via endomidollare ossea

- *Nel midollo osseo dello sterno, cresta iliaca, femore, tibia*
- *Usata raramente quando la via endovenosa è impossibile*

Via intratecale

- *La barriera ematoencefalica ed ematoliquorale spesso impediscono o rallentano l'entrata dei farmaci nel SNC*
- *Per effetti locali e rapidi sulle meningi o sull'asse cerebrospinale si possono iniettare farmaci nello spazio subaracnoideo (meningite tubercolare)*

La *via endoarteriosa* è usata soprattutto a scopo diagnostico per l'introduzione di mezzi di contrasto. Possiamo anche effettuare una chemioterapia antiblastica regionale cioè possiamo perfondere l'organo interessato dal tumore attraverso le arterie tributarie in modo che il farmaco agisca solo localmente. Questo consente di evitare gli effetti sistemici legati all'uso di chemioterapici.

La *via endocardiaca* è impiegata per agire direttamente sul cuore. O direttamente nella cavità cardiaca o sul muscolo cardiaco.

La *via endomidollare ossea* si può fare nel midollo osseo dello sterno, della cresta iliaca e delle ossa lunghe e può essere utilizzata quando le altre vie non sono praticabili. E' una via veloce quanto

quella endovenosa e si usa ad esempio negli ustionati dove la via endovenosa è molto difficile da praticare.

Per quanto riguarda la *via intratecale* bisogna ricordare alcuni concetti importantissimi di anatomia! Sappiamo che abbiamo una barriera ematoencefalica e che quindi i vasi che irrorano l'encefalo (il SNC) sono costituiti in maniera tale per impedire che sostanze (anche endogene) possano raggiungere il cervello. E' un sistema di difesa. Quindi i farmaci avranno una certa difficoltà ad attraversare tale barriera. Quando abbiamo ad esempio un'infezione meningea dobbiamo poter effettuare una terapia locale e lo possiamo fare iniettando il farmaco nello spazio subaracnoideo che ci permette di intervenire localmente. Alcuni antibiotici possono attraversare la barriera ematoencefalica (la penicillina riesce a passare in caso di infiammazione perché in questa circostanza le maglie sono più larghe!).

Per quanto riguarda la biodisponibilità dobbiamo considerare che è estremamente variabile perché, per quanto possiamo sapere qual'è la quota di farmaco, ci sono moltissime variabili che bisogna considerare. Le variabili sono ad esempio legate al soggetto, cioè alle sue caratteristiche oppure all'associazione con determinati alimenti. Ci sono alcuni divieti categorici: Per esempio non si assumono tetracicline con derivati del latte o con antiacidi perché non vengono assorbite. Questo perché le tetracicline si comportano come agenti chelanti. Chelano gli ioni mono e bivalenti. Ciò significa che la Tetraciclina, chelando il calcio contenuto nel latte e nei suoi derivati, diventa una molecola troppo grande per poter attraversare le membrane e quindi non viene assorbita. NB: Gli antiacidi solitamente sono a base di idrossido di alluminio e magnesio!
Quindi la biodisponibilità di un farmaco assunto per via orale è quasi un punto interrogativo!

Siamo arrivati al punto in cui il farmaco è stato assorbito ed è arrivato nel circolo sistemico. Adesso il farmaco dovrà distribuirsi. Come si distribuisce?

Distribuzione dei farmaci

Complesso farmaco – proteico
Il legame segue la legge di azione di massa

FARMACO+PROTEINA ⇔ COMPLESSO FARMACO-PROTEINA

La percentuale di farmaco che si lega dipende:

1. *Dalla concentrazione del farmaco nel plasma*
2. *Dal suo grado di affinità verso i siti di legame*
3. *Dal numero di siti di legame disponibili*

Nel plasma si stabilisce un equilibrio tra il farmaco legato e il farmaco libero.

FARMACO LEGATO ⇔ FARMACO LIBERO
98% *2%*
↵ ↓
MEMBRANA CELLULARE

1. *I legami dei farmaci con le proteine plasmatiche sono generalmente reversibili e non molto selettivi*
2. *I farmaci con caratteristiche chimiche-fisiche simili competono tra loro e con le sostanze endogene per questi siti di legame.*

In prevalenza:

ALBUMINA ⇔ farmaci acidi (Aspirina®, Warfarin)

α1-GLICOPROTEINA ACIDA ⇔ farmaci basici (Propanololo, Diazepam)

Altre globuline e lipoproteine: transcortina specifica per corticosteroidi.

Potremmo immaginare il nostro organismo come un unico compartimento e quindi immaginare che il farmaco si distribuisca uniformemente cosa che nella realtà non è. Comunque la prima sede dove arriva è il sangue. Nel sangue può essere trasportato in vario modo. In rapporto alla natura chimica del farmaco stesso possiamo avere che questo si trovi nel plasma libero oppure legato a varie strutture principalmente alle proteine plasmatiche. Possiamo immaginare queste proteine plasmatiche come un trenino su cui sale il farmaco e ogni vagone è rappresentato dai residui aminoacidici che costituiscono le proteine stesse. Dunque il farmaco si lega con i residui aminoacidici delle proteine plasmatiche e il legame dipenderà dalla natura chimica del farmaco stesso. Questo tipo di legame è sicuramente debole (reversibile) ed è importante che sia facilmente scindibile perché dovrà separarsi dalla proteina per poter attraversare le membrane ed espletare la sua azione. Ogni farmaco avrà una caratteristica percentuale di legame: secondo la legge di azione di massa il farmaco si lega alla proteina plasmatica formando un complesso farmaco-proteina ed è una reazione che va nei due sensi (reversibile), quindi si stabilisce un equilibrio tra farmaco libero e farmaco legato. Quindi possiamo avere farmaci che si legano solo per il 20% alle proteine e il restante 80% è libero, oppure legati per il 98% alle proteine plasmatiche e per il restante 2% liberi. Per esempio quando quel 2% di farmaco libero entra nei tessuti, si staccherà un altro 2% dalla quota di farmaco legato alle proteine plasmatiche per mantenere l'equilibrio. Ovviamente questo è quello che accade in linea teorica perché il circolo sanguigno raggiunge contemporaneamente tutti i distretti corporei quindi troveremo il farmaco a livello dei tessuti bersaglio, a livello cardiaco dove per esempio può creare effetti avversi, a livello renale dove viene eliminato, ecc. Comunque il farmaco mantiene questo rapporto d'equilibrio con le proteine e questo sarà diverso a seconda che si tratti di un farmaco di natura acida o di natura basica. I farmaci di natura basica si legano alle glicoproteine acide, mentre i farmaci di natura acida si legheranno principalmente all'albumina. Poi abbiamo alcuni legami peculiari di certe sostanze tipo la transcortina che lega i corticosteroidi. E' ovvio che la percentuale di farmaco che si lega dipende anche dalla sua stessa concentrazione nel plasma, infatti pur essendo dei legami abbastanza specifici, c'è da tenere conto che molti siti di legame sono comuni anche ad altre sostanze per cui si può avere già a questo livello una interazione tra farmaci o tra il farmaco assunto e sostanze endogene. Facciamo un esempio: due farmaci che vengono assunti quasi contemporaneamente e che hanno la stessa affinità di legame vanno a competere per lo stesso sito di legame; questa competizione fa in modo che il farmaco che ha affinità maggiore e/o è presente in concentrazione maggiore sarà quello che si legherà di più e l'altro verrà ad essere spiazzato. Quando si assumono più farmaci contemporaneamente ci sono delle controindicazioni nell'associazione di questi e in modo particolare quando ci troviamo in presenza di un farmaco che si lega fortemente (es: 98%). In questo caso la percentuale di farmaco libero ed utile per l'effetto sarà del 2%, ma se contemporaneamente viene somministrato un altro farmaco che magari ha una maggiore affinità e una maggiore concentrazione questo 2% non sarà più tale ma diventerà ad esempio 4%. Potremmo avere un potenziamento dell'effetto che potrebbe risultare nocivo. Le interazioni tra farmaci avvengono a diversi livelli; uno è questo, poi possiamo averle a livello del metabolismo (ad esempio farmaci che vengono metabolizzati dallo stesso sistema enzimatico)o a livello del rene (farmaci eliminati con lo stesso sistema). Quest'ultimo tipo di interazione può essere anche una strategia terapeutica; per esempio: la penicillina G (emivita breve) viene ad essere eliminata per un 10% attraverso la filtrazione glomerulare e per il restante 90% per secrezione tubulare. Quest'ultimo tipo di eliminazione sfrutta un carrier che trasporta le sostanze endogene (acido urico,ecc.) dal sangue al tubulo renale. Siccome questo sistema di trasporto può portare un tot alla volta si è pensato di associare alla penicillina un'altra sostanza che viene ad essere eliminata dallo stesso trasportatore. Questa sostanza che si chiama probenicild viene

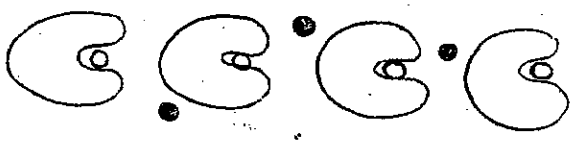
ad essere eliminata ritardando l'eliminazione della penicillina (c'è competizione; il probenicild ha affinità maggiore ed è presente con un numero di molecole maggiore rispetto alla penicillina).
...fine della cassetta...

...è derivata diversamente. Hanno uno spettro d'azione molto simile; una è molto resistente all'ambiente acido (penicillina V), l'altra ha meno biodisponibilità se assunta per via orale (penicillina G) {... risposta alla domanda: che differenza c'è tra penicillina V e penicillina G}. Le figurine fanno vedere una specie di pacman che dovrebbe rappresentare la proteina plasmatica e il farmaco che invece è rappresentato dalla pallina nera o bianca.

Farmaci di classe I:
la dose è più bassa dei siti di legame disponibili

Farmaci di classe II:
la dose è più alta dei siti di legame disponibili

Somministrazione di farmaci di classe I e II



Nella prima classe la dose è più bassa dei siti di legame e quindi tutte le molecole di farmaco si legano; è rappresentato dall'albumina, quindi la concentrazione di albumina supera quella del farmaco. Nella seconda classe invece la dose è più elevata rispetto alla disponibilità dei siti di legame e quindi alcune molecole rimangono libere. Un'ulteriore problematica può essere correlata a patologie del paziente in cui si ha un'alterazione delle proteine plasmatiche e anche questo potrebbe concorrere ad alterare la cinetica del farmaco. La terza figura mostra la somministrazione di farmaci di classe I e II, dove anche per affinità di legame... (non si capisce!)
Questo diagramma (mostra un tracciato elettroforetico delle proteine plasmatiche) fa vedere quali sono i farmaci che si legano maggiormente alle proteine plasmatiche e a quali di esse in modo particolare. Ad esempio si vede che l'albumina lega barbiturici, salicilati, penicilline, epinefrina, cloramfenicolo, tetracicline, ecc. Viceversa sulle α1-globuline trovate gli steroidi in particolare la transcortina.
La ripartizione dei vari farmaci nel nostro organismo può dipendere dalla natura del farmaco, quindi da quelle che sono le caratteristiche chimiche o chimico - fisiche del farmaco stesso, oppure da fattori biologici che possono dipendere ad esempio dalla circolazione; una sede riccamente vascolarizzata sarà raggiunta per prima dal farmaco, mentre là dove la circolazione è più lenta il farmaco arriverà più lentamente e magari tenderà ad accumularsi. Non è detto però che se si accumula non agisce! Prendiamo l'esempio di un farmaco anestetico: gli anestetici gassosi sono molto liposolubili e quindi tendono a passare le varie barriere molto velocemente. Arrivano velocemente nel circolo sanguigno e prima di tutto raggiungono quei distretti che sono riccamente vascolarizzati (cervello, cuore) ma è anche vero che viene rimosso molto velocemente, infatti la sedazione con gas anestetico richiede una somministrazione continua per tutta la durata dell'intervento. Dopo aver raggiunto questi organi arriverà anche ai tessuti periferici tra cui il tessuto adiposo (tardi, ma ci arriva). A livello del tessuto adiposo si avrà che, poiché l'anestetico è molto liposolubile, gli adipociti tenderanno a trattenere il farmaco. La circolazione è lenta e il farmaco tenderà a depositarsi. L'anestetico verrà lentamente rimesso in circolo e potrà prolungare l'effetto. Per mantenere costante il grado di anestesia bisognerà fare in modo che il farmaco sia presente in quantità costante (pressione parziale perché stiamo parlando di un gas) in tutti i distretti fino a quando ritornerà, con il sangue venoso, all'alveolo polmonare.

Ripartizione dei farmaci nell'organismo

Dipende da:

a) Fattori chimici (Hg e CO, recettori e trasmettitori, digitale e miocardio)
b) Fattori chimico – fisici (Cloroformio e lipidi)
c) Fattori biologici (relativi alla circolazione, alla via d'introduzione, di escrezione)

Organotropismo

E' il fenomeno di accumulo elettivo di un farmaco in un organo. Farmaci neurotropi, dermotropi, cardiotropi, ecc. Si ricorda che quando si dice tropismo di un farmaco verso un organo si intende che esso si fissa prevalentemente ma non esclusivamente su un organo.

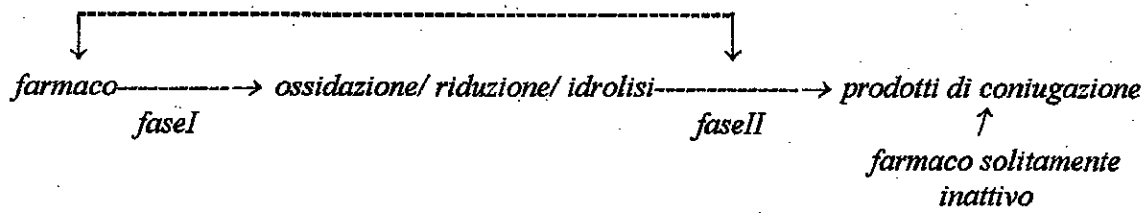
Parassitropismo

Si intende il fenomeno di accumulo elettivo di un farmaco su un determinato parassita.

Poi abbiamo da considerare i fattori chimici. Alcune sostanze avranno una elettività di sede in rapporto alle loro stesse caratteristiche; per esempio per un neurotrasmettitore il sito bersaglio sarà lo specifico recettore. Altri esempi: emoglobina e ossido di carbonio, digitale e miocardio. Prendiamo ancora in considerazioni gli anestetici gassosi come il cloroformio, l'etere o anche quelli più moderni come il protossido d'azoto; hanno tutti una caratteristica comune e cioè quella di essere molto liposolubili. Questi restano imprigionati nelle membrane plasmatiche e il meccanismo d'azione più accreditato è quello che queste molecole di anestetico determinino un'alterazione della membrana e delle strutture in essa contenute (canali ionici, ecc.) determinando un blocco della conduzione nervosa. Allora si può parlare di organotropismo quando il farmaco si accumula ed agisce in un determinato distretto. NB: tropismo indica che non solo si accumula ma anche che agisce in quel dato distretto! Qui ritorna l'esempio dell'anestetico locale che ha un organotropismo per il sistema nervoso dove tende ad accumularsi e ad agire, mentre nel tessuto adiposo tende solo ad accumularsi per un discorso di tipo chimico (perché è liposolubile) ma non ad agire! Per quanto riguarda il parassitotropismo lo ritroviamo negli antibiotici, antivirali, antimicotici, ecc; ovvero in tutti quei farmaci in cui è richiesto un tropismo verso un determinato parassita ma non verso la cellula che lo ospita, quindi non c'è organotropismo.

Lezione V A.M.
(26 Novembre 2001)

Metabolismo dei farmaci:
Questa fase è molto importante per stabilire quali sono le caratteristiche di un nuovo farmaco, infatti bisogna scoprire che tipo di metabolismo esso subisce. Si tratta di trasformazioni chimiche che possono avvenire spontaneamente oppure possono essere catalizzate da vari sistemi enzimatici. Sicuramente ogni farmaco utilizzerà quei sistemi che sono già predisposti nel nostro organismo per metabolizzare le varie sostanze endogene o esogene. Abbiamo visto che un farmaco per poter essere assorbito deve avere come caratteristica principale quella di essere liposolubile perché la maggior parte dei farmaci con questa caratteristica riescono facilmente ad attraversare la membrana cellulare. Poi, in casi particolari in cui il farmaco è di dimensioni maggiori oppure perché è molto idrosolubile, sfrutterà altri meccanismi tra cui il trasporto attivo. Comunque una caratteristica essenziale per l'assorbimento di un farmaco resta sempre la sua liposolubilità. Successivamente, una volta assorbito e quindi entrato nell'organismo, può subire delle trasformazioni chimiche le quali porteranno il farmaco a diventare più idrosolubile. In questo modo il farmaco riuscirà a viaggiare meglio con il sangue quindi ad essere trasportato, sia come farmaco stesso che come metabolita e poi ad essere eliminato. Quali sono queste reazioni chimiche? Possiamo raggrupparle in due tipi:
- La *prima* consiste nella distruzione della molecola originaria con frammentazione di essa.
- La *seconda* è una reazione di coniugazione con un substrato endogeno.
Parliamo di reazioni da fase I e reazioni di fase II.
La fase I è quella su cui ci soffermeremo di più. Sono reazioni di ossidazione, idrolisi, alchilazione, ecc. Nella fase II invece avremo che quello che si è formato subirà un processo di coniugazione con sostanze endogene che renderanno il farmaco o metabolita più idrosolubile e quindi ne faciliteranno l'eliminazione. Dove avvengono queste reazioni? Le reazioni possono avvenire in qualunque distretto e anche durante la fase dell'assorbimento. Ad esempio se assumiamo un farmaco per via orale possiamo trovare dei sistemi enzimatici anche a livello della mucosa intestinale in grado di catalizzare una eventuale idrolisi del farmaco stesso. Tutto sta a vedere se ciò che deriva dalla reazione mantiene intatte le sue proprietà farmacologiche. Quindi abbiamo detto che il metabolita che si forma mantiene intatta la stessa attività farmacologica del farmaco che abbiamo introdotto oppure può avere un'attività diversa. In quest'ultimo caso ci occorre vedere se l'attività farmacologica è ancora utile all'organismo e se quindi è terapeutica oppure se si manifestano degli effetti avversi per la formazione di metaboliti tossici. In quest'ultimo caso parliamo di tossicità e ricordiamo che ogni farmaco ha una caratteristica fondamentale e difficilmente possiamo trovare il farmaco ideale che ha solo l'effetto fondamentale e che sia privo di effetti collaterali. Per cui ogni farmaco viene poi ad essere valutato per quello che è il rapporto tra il suo beneficio e il suo utilizzo.



Allora metaboliti attivi oppure metaboliti inattivi che hanno perso lo spettro farmacologico; oppure abbiamo un ultimo caso in cui il farmaco che noi introduciamo di per se non ha attività farmacologica ma il prodotto trasformato dalla trasformazione chimica è il metabolita che può avere attività farmacologica. In questo caso si parla di pro-farmaco. Il pro-farmaco è quello che noi introduciamo mentre il metabolita che si forma è il farmaco. Dove avvengono? Principalmente nel fegato mediante tutte le reazioni che sono catalizzate dai sistemi enzimatici.

Biotrasformazione dei farmaci

- *Possono avvenire attraverso reazioni chimiche spontanee , la maggior parte della metabolizzazione è catalizzata da specifici enzimi.*
- *A livello subcellulare questi enzimi possono essere localizzati nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), mitocondri, citoplasma, lisosomi, membrana plasmatica e nucleare.*
- *La maggior parte dei sistemi enzimatici si trova localizzata nella frazione microsomiale epatica , in quantità più modeste nel rene , polmone, epitelio intestinale.*

Effetto di primo passaggio:

In genere sono delle reazioni catalizzate a livello enzimatico. Alcune possono avvenire spontaneamente e in genere questi sistemi enzimatici si trovano soprattutto a livello microsomiale che è quella frazione che si trova localizzata nel reticolo endoplasmatico liscio oppure nei mitocondri, nei lisosomi, nella membrana o nel citoplasma. Il sistema enzimatico è principalmente il sistema microsomiale epatico e poi ci sono altri sistemi enzimatici in altri organi che si trovano nel rene, nel polmone e a livello dell'epitelio intestinale. Tutti i farmaci che assumiamo per via orale hanno una bassa biodisponibilità perché passano tutti attraverso il fegato. Si potrà verificare che tali farmaci subiscano una trasformazione chimica già al loro primo passaggio nel fegato. I farmaci assunti per via gastrointestinale vengono convogliati nel fegato attraverso la vena porta. Se la trasformazione chimica è molto estesa la biotrasformazione sarà tale che arriverà poco farmaco in circolo. Quindi, se è il farmaco come tale a svolgere l'attività farmacologica, vuol dire che non lo possiamo somministrare per via orale. Questo è il caso della nitroglicerina che subisce l'effetto di primo passaggio se assunta per os e allora bisognerà sfruttare altre vie come la via sublinguale. L'effetto di primo passaggio non è legato solamente al fegato ma può esserci anche una estesa metabolizzazione già nelle fasi di assorbimento, per esempio ad opera di enzimi che trasformano il farmaco già a livello dell'epitelio intestinale; oppure, anche se è arrivato nel sangue, può subire delle idrolisi ad esempio ad opera di esterasi se il farmaco ha un legame estere. Venendo a qualcosa che ci è più familiare possiamo considerare che tra gli anestetici locali abbiamo due classi dal punto di vista clinico: quelli detti esteri che hanno legame estereo e gli ammidici che hanno legame ammidico. Quelli che hanno il legame estere (ad esempio la Procaina) vengono metabolizzati dalle esterasi tissutali; quindi già nelle sede di introduzione del farmaco anestetico, poco dopo, possiamo vedere che l'effetto scompare, parliamo di emivita piuttosto breve rispetto agli altri anestetci locali perché la procaina viene metabolizzata dalle esterasi che sono degli enzimi presenti a livello tissutale; così come ce l'abbiamo a livello….. (batterie scariche) ……

……..nel camminare nel nostro organismo a vari livelli. Già nella fase di assorbimento a livello dell'epitelio intestinale, se il farmaco è stato assunto per via orale, può subire una trasformazione chimica; quindi ci sono sistemi enzimatici anche a livello dell'epitelio intestinale. Oppure, nella frazione liquida del sangue, possiamo trovare degli enzimi che possono metabolizzare il farmaco catalizzando la reazione chimica. Questo farmaco ha come prerogativa la caratteristica di essere liposolubile per essere assorbito poi nelle trasformazioni chimiche che subisce successivamente che lo fanno diventare idrosolubile. Ciò significa che il composto idrosolubile che si forma viaggia più velocemente nella frazione liquida del sangue. Questa è quella che poi, arrivata per esempio a livello dei reni, può essere filtrata a livello del glomerulo e quindi subisce questo processo di… acquosa ed essere così eliminato; possiamo ritrovare il farmaco o il metabolita nel tubulo renale e quindi nelle urine in formazione e poi vedremo che succederà. Comunque la tendenza del farmaco è quella di diventare idrosolubile attraverso queste reazioni chimiche.

Fase I: Il farmaco in un metabolita più polare per ossidazione, riduzione o idrolisi. Il metabolita che si forma può essere : inattivo o meno attivo. Quando il metabolita è il farmaco attivo, il composto progenitore è detto profarmaco.
Fase II: Dette anche reazioni di coniugazione o sintetiche, implicano coniugazione con substrato endogeno come glucuronato, solfato, acetato o aminoacido, da parte del farmaco o del suo metabolita.

Il metabolismo di fase I seguito da fase II è molto attivo nel fegato.

Esempio di farmaco che subisce una reazione di fase II prima di quella di fase I. Questo composto è un farmaco che si chiama Isoniazide ed è un farmaco utilizzato nelle terapia della tubercolosi. Tale farmaco ha varie caratteristiche; può formare dei composti che sono epatotossici ma la cosa particolare è che prima subisce una reazione di coniugazione ed esattamente si tratta di una reazione di acetilazione, quindi lega a se un acetile derivato dall'Acetil-CoA e poi subisce un processo di idrolisi. Quindi questo è uno di quei casi che si riporta di solito come esempio perché avviene prima una reazione di fase II e poi quella di fase I, prima l'acetilazione e poi l'idrolisi del composto. In genere l'andamento prevede prima la fase di riduzione della molecola originaria mediante idrolisi, ossidazione, ecc e poi la coniugazione. In questo caso avviene il contrario! (Lucido che non è possibile copiare ma si ritrova sul Goodman). Esempi di reazioni chimiche che possono avvenire nei vari sistemi enzimatici a cominciare dalle ossidazioni; sono reazioni mediate dal sistema microsomiale della famiglia dei citocromi. Ci sono vari tipi di ossidazione; qui si vede la parte di molecola dove avviene la reazione chimica e sulla colonna di destra invece quale è il farmaco che può subire questo tipo di ossidazione.
(vedi il seguente schema sul Goodman)

Fase I di reazione		
Nome del farmaco	*Cambiamenti di struttira*	*Substrati dei farmaci*

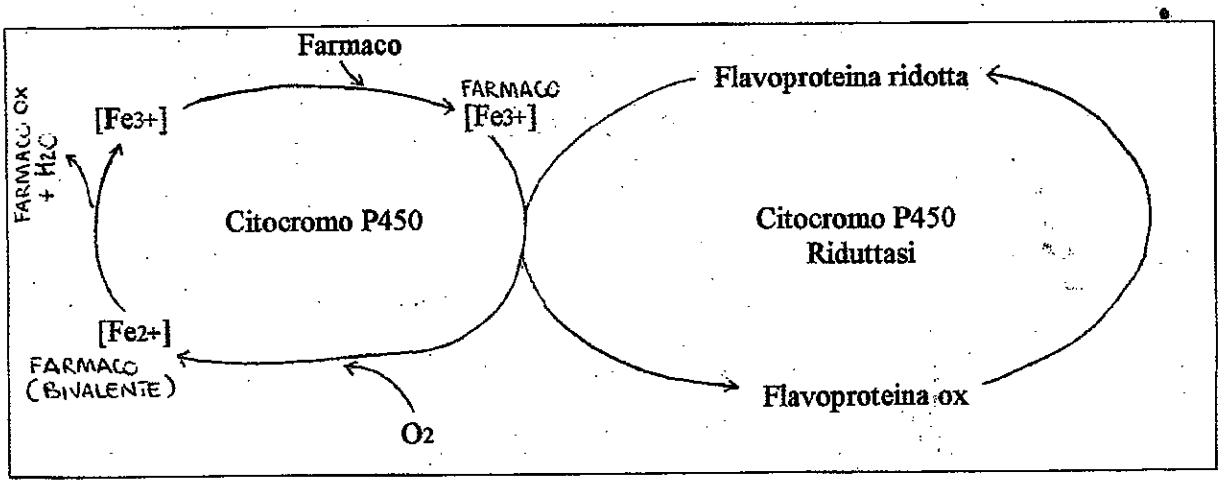
Nella prima ossidazione possiamo trovare il Fenobarbital oppure un'anfetamina o un estrogeno. Ci sono quindi vari tipi di farmaci che possono subire lo stesso tipo di reazione. Sono reazioni di fase I. alcune sono mediate da sistemi enzimatici che sono queste mono-ossigenasi microsomiali quindi sistemi del citocromo P-450 che poi in realtà è una famiglia, infatti ne sono stati individuati 12 subtipi di citocromo P-450 ognuno dei quali ha delle caratteristiche peculiari per cui catalizza un certo tipo di reazione chimica per quel tipo di substrato. Pertanto avremo anche un differente tipo di metabolizzazione per i diversi farmaci anche se la reazione è sempre un'ossidazione. Reazioni quindi di idrolisi aromatica o di idrolisi alifatica. Per cui su una catena laterale possiamo avere un processo di idrolisi oppure solo di alchilazione oppure quelle che sono le ossidazioni delle ammine prime, seconde e terze. Deaminazione e desulfurazione sono casi di ossidazione mediati da citocromi. Poi abbiamo qualche reazione indipendente dal citocromo P-450 e quindi abbiamo altri tipi di sistemi enzimatici che vengono citati, come la flavinmonossigenasi e via di seguito. Basta guardare la panoramica per vedere che ogni farmaco ha delle proprie caratteristiche per quanto riguarda il tipo di biotrasformazione. Quelle di coniugazione (fase II) sono invece, principalmente rappresentate dalla glucurunazione. Questa diventerà più familiare perché la ritroveremo molto spesso in quanto molti tipi di farmaci utilizzano questo sistema di sintesi che è l'acido glucuronico che è mediato da questo UDP acido glucuronico e da questa transferasi che si trova sempre a livello microsomiale e il tipo di substrati (fenoli, alcoli, acidi carbossilici, oppiacei, ecc.) subiscono la glucurunazione. Impareremo bene quando studieremo alcuni tipi di antibiotici che subiscono come processo metabolico quello della glucurunazione (ad esempio il cloramfenicolo). Ovviamente noi ci

riferiamo al soggetto adulto ma ci sono casi in cui si possono avere problemi legati ad esempio all'impossibilità di metabolizzare, come accade nei neonati nei primi 40gg dove i sistemi sono ancora immaturi. Quindi alcuni farmaci non possono essere dati ai neonati perché questi non riescono a metabolizzarli e si possono avere problemi di accumulo. Per cui ci riferiamo sempre ad un soggetto adulto in cui tutto è funzionante. Poi acetilazione mediata dall'acetilCo-A e isoniazide che è quella che subisce prima l'acetilazione e poi l'idrolisi (come visto prima). Poi possiamo avere sintesi di substrati come aminoacidi quali la glicina oppure solfati.

Biotrasformazione dei farmaci

- *Sistema citocromo P450 monossigenasi*
- *Super famiglia di enzimi che catalizza reazioni di ossidazione e riduzione*
- *Sono emoproteine localizzate nel doppio strato fosfolipidico del reticolo endoplasmatico liscio, associate ad una flavoproteina: NADPH - citocromoP450 reduttasi, nel rapporto 10 a 1 (CYT P450: flavoproteina reduttasi)*

Vediamo le reazioni del sistema microsomiale epatico di questa famiglia di citocromi P450 e come sono queste reazioni di ossidazione. Come abbiamo detto sono una famiglia di enzimi che si trovano localizzati nel reticolo endoplasmatico liscio in particolar modo del fegato e sono delle emoproteine. Come emoproteine contengono un gruppo eme che nella forma citocromo P450 ossidata presenta ferro trivalente e quindi ferrico. Nella forma ridotta si avrà ferro bivalente e cioè ferroso. Queste emoproteine sono associate ad un altro sistema enzimatico che è l'³H-citocromoP450 reduttasi che è una flavoproteina reduttasi la quale attraverso il pH fornisce gli elettroni al complesso P450 farmaco e adesso vedremo come avviene il circolo delle reazioni. Quindi avremo che le due proteine sono associate per lavorare nel rapporto di 10 a 1. Quindi 10 molecole di citocromo P450 per una della flavoproteina reduttasi che vi ho detto è una NADPH. Il meccanismo della reazione chimica per cui un farmaco si ossida è abbastanza semplice "dopo aver fatto la biochimica!" Questa reazione mette in evidenza che questa famiglia di citocromi P450 acquista notevole importanza, anche perché poi vedremo che ci sono delle problematiche legate al polimorfismo genetico; vale a dire che, poiché non siamo tutti uguali, si avranno differenti comportamenti nella metabolizzazione dei farmaci rispetto a quello che è il comportamento standard dovuti all'esistenza di differenti tipi di citocromi. Queste differenze si trovano sia tra varie etnie sia tra singoli individui . Poi in genere potremmo avere differenti capacità metaboliche ampliando il discorso a seconda delle caratteristiche di presenza o meno di ipofunzionalità o minor capacità di sintesi dovuta a deficit di sistemi enzimatici su base genetica.
Come avviene questa reazione chimica? (vedi Goodman)



Fine lato cassetta!

Questa è l'emoproteina che porta il ferro in forma trivalente quando questo citocromo P430 si trova ovviamente nella forma ossidata e poi diventerà ferroso quando si troverà nella forma ridotta. Chi fornisce questi elettroni? Li fornisce la reduttasi; questa flavoproteina che è accoppiata è NADPH dipendente, perché appunto è l'NADP che le fornisce l'elettrone. Il farmaco si lega a questo citocromo P450 formando il complesso farmaco-citocromoP450 e questo è ancora un complesso ossidato (ferro ferrico). La flavoproteina prende un elettrone dal sistema NADPH e lo fornisce al complesso farmaco-citocromoP450 che si riduce. Successivamente un secondo elettrone e ossigeno molecolare proveniente dall'ambiente viene fornito sempre dalla flavoproteina e avremo che questo complesso verrà ad essere ridotto diventando ferro ferroso bivalente. Poi una molecola di ossigeno con l'idrogeno va a formare l'acqua e un'altra molecola di ossigeno va ad ossidare il farmaco. Quindi il farmaco ne esce fuori ossidato e il citocromo P450 ritorna al suo stato iniziale con il ferro ferrico, cioè forma ossidata. Il ciclo del citocromo fa si che il farmaco si distacca nella forma ossidata e si libera. I problemi che possono emergere sono legati a fattori che possono modificare la biotrasformazione.

Fattori che modificano la biotrasformazione

- *Fattori genetici: Polimorfismo genetico*
  Deficit della sintesi dell'enzima
- *Fattori ambientali: Induttori enzimatici*
  Inibitori enzimatici

Interazioni tra farmaci

- *Induttori enzimatici: Aumento sintesi del CYT P450-AUTOINDUTTORI: fenobarbital e congeneri, carbamazepina, idrocarburi aromatici policiclici.*
- *Inibitori enzimatici:*
  - *CIMETIDINA e KETOCOMAZOTO: Legame stabile con ferro del gruppo eme del CYT P450 con inibizione del metabolismo per altri farmaci.*
  - *MACROIDI: Alcuni metaboliti si legano stabilmente all'eme.*
  - *INATTIVATORI SUICIDI DEI CYT P450 con distruzione dell'eme: Selobarbital, steroidi sintetici.*

Fattori genetici= Cioè legati al singolo individuo o ad una determinata caratteristica di una popolazione.

Quindi questo polimorfismo fa si che non tutti ci comportiamo nello stesso modo! Oppure può esserci proprio deficit di un sistema enzimatico come del citocromo P450 oppure anche di altri sistemi. Uno molto noto è il deficit della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi che porta ad avere anemia emolitica (favismo). E' quella carenza enzimatica su base genetica che porta all'emolisi delle emazie con conseguente anemia. Sostanze come quelle presenti nelle fave o anche alcuni farmaci possono scatenare una crisi emolitica. Queste sostanze determinano ossidazioni a vari livelli, soprattutto a livello dei globuli rossi. Se manca la glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, che funziona da sistema tampone operando una riduzione di tutto ciò che si è ossidato, il rischio è che si abbia rottura dei globuli rossi con emolisi. Bisognerà far attenzione perché i farmaci che possono scatenare una crisi emolitica in questi soggetti sono numerosissimi (esempio: Aspirina®, sulfamidici, ecc.). Per cui il paziente che sa di essere affetto da tale deficit enzimatico dovrà essere informato dell'impossibilità di assumere determinati farmaci. Ci sono invece casi in cui si può avere un polimorfismo genetico come per esempio nel caso dell'isoniazide. Questo è un farmaco usato in combinazione con altri farmaci nella terapia della tubercolosi. L'isoniazide subisce una coniugazione e viene acetilata ad opera dell'acetilCoA. Però questo sistema enzimatico in realtà non

funziona con la stessa velocità in tutti gli individui! Alcuni vengono classificati come acetilatori lenti e altri come acetilatori veloci. Questo sta a significare che colui che è acetilatore veloce metabolizzerà più velocemente il farmaco e allora bisognerà tenere in considerazione che se vogliamo un intervallo interdose (cioè mantenere una certa copertura) dovremo magari ridurre l'intervallo interdose per quel dosaggio. Per un acetilatore lento si avrà il problema contrario! Se non consideriamo che acetila più lentamente tenderà ad accumulare. Quindi ci sono dei gruppi etnici che si possono classificare come acetilatori veloci ed altri come acetilatori lenti. Acetilatori lenti sono in genere le popolazioni nord europee (anche noi!). Acetilatori veloci sono gli asiatici (giapponesi). Quindi c'è una diversa caratteristica genetica. Possono esserci anche problematiche legate a farmaci che metabolizzano con lo stesso sistema enzimatico e quindi si avrà la prevalenza del farmaco che ha maggiore affinità con quel sistema enzimatico lasciando l'altro impossibilitato ad essere trasformato chimicamente. Quindi il farmaco che avrà minore affinità con il sistema tenderà ad accumularsi. Oltre a questo possiamo avere farmaci che sono autoinduttori cioè che vanno a stimolare la sintesi dell'enzima con cui poi verranno metabolizzati. Si parla quindi di induttori enzimatici. Alcuni induttori sono l'isoniazide, l'acetone, l'alcol (assunzione cronica).

Polimorfismo genetico associato al metabolismo ossidativo

MUTAZIONE, GENE, CYT 1D6: metabolizzatori lenti 5-10% popolazione bianca
1% popolazione asiatica
Debrisoquina Idrolasi deficit

MUTAZIONE GENE CYP 2cis: metabolizzatori lenti 3-10% popolazione bianca
20% popolazione asiatica
deficit meferitoina idromilasi

Così come esistono inibitori enzimatici, cioè alcuni farmaci che vanno ad inibire la sintesi perché si legano fortemente a quel sistema enzimatico per cui l'enzima non è più disponibile per un certo periodo di tempo. Mentre gli induttori vanno a stimolare la sintesi, quindi ad aumentare la quantità dell'enzima; vanno ad agire su quella che è l'espressione genica della proteina. Prendiamo come esempio di questi autoinduttori (vedere schema sul Goodmann) il fenobarbital che è un barbiturico ma che viene usato soprattutto nel malato epilettico. Per cui si tratta di una terapia che dura molto a lungo e i pazienti trattati con questi farmaci mostrano un'accelerazione del metabolismo del F. stesso già dopo pochi giorni. Bisognerà pertanto considerare che metabolizzano più velocemente il fenobarbital e dunque sarà necessario aumentare la dose. In realtà non sono solo autoinduttori perché usufruiranno di tale effetto anche tutti i farmaci e le sostanze endogene che si servono di quello stesso sistema enzimatico (citocromo P450). Ora faremo vedere una tabella su cui sono riportati i vari subtipi di questi citocromi P450 e vedremo che per ogni subfamiglia ci saranno molti farmaci che vanno ad interagire con lo stesso citocromo. Anche la carbamazepina, un altro anticonvulsivante molto utilizzato in pazienti con epilessia, è un farmaco induttore. Farmaci inibitori enzimatici sono ad esempio la cimitidina che è un farmaco antiulcera antiH2, così chiamato perché agisce sul recettore dell'istamina.; agisce inibendo il recettore dell'istamina di tipo 2 che si trova a livello gastrico. Un altro è il chitoconazolo che forma un legame stabile con il ferro del gruppo eme del citocromo P450. Poi ancora i Macrolidi che sono una classe di antibiotici di cui quello più familiare è l'eritromicina; è un farmaco molto utilizzato perché ha uno spettro d'azione sovrapponibile a quello delle penicilline. Gli inattivatori suicidi dei citocromi P450, ad esempio il secobarbital (barbiturico), possono essere così chiamati perché sono loro il substrato che fa si che il citocromo venga ad essere distrutto perché si legano all'eme. Quando ci sono farmaci che vanno ad inattivare un sistema enzimatico questo rimane bloccato e quindi sarà bloccata anche la funzione di quella cellula per tutto il tempo che quel sistema è così. Se ciò avviene in maniera irreversibile allora avremo che quella funzione sarà irreversibilmente compromessa; se però la cellula interessata

è nucleata sarà in grado di risintetizzare quell'enzima (proteina). Viceversa quando la cellula è priva di nucleo avremo che quella funzione rimarrà permanentemente compromessa e dovremo aspettare che la cellula venga rimpiazzata da una nuova. Per imprimervi meglio questo concetto andiamo sul pratico: L'Aspirina® ha anche l'effetto di essere un antiaggregante piastrinico. Sapete che viene utilizzato nella profilassi del reinfarto, cioè viene assunta dal paziente a rischio di infarto per fluidificare il sangue. Già a basse dosi l'Aspirina® va ad inibire le ciclossigenasi che sono quei sistemi enzimatici preposti alla sintesi delle prostaglandine e trombossano che hanno il compito di favorire quei fattori che sono preposti all'aggregazione piastrinica. L'inibizione della ciclossigenasi è irreversibile perché l'Aspirina® è acido acetil salicilico che va ad acetilare, quindi lega un gruppo acetile a questo enzima con un legame forte (covalente) e l'enzima non funziona più. Quindi la ciclossigenasi piastrinica è inibita in modo irreversibile, ma per quanto tempo? Per tutta la vita della piastrina. E perché? Perché la piastrina è una cellula anucleata. Lo stesso discorso non lo possiamo fare con gli altri FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei); cioè questo discorso non è valido con tutti i farmaci aspirino-simili perché in questi il legame con la ciclossigenasi è un legame reversibile. Chi è sotto terapia con Aspirina® deve sapere che è soggetto ad un aumento del tempo di sanguinamento e se si sospende la terapia con Aspirina® bisognerà aspettare 7-8gg per avere nuove piastrine e quindi tornare ad un tempo di sanguinamento che sia nella norma. L'attivazione enzimatica invece consiste nell'induzione da parte del farmaco della sintesi e quindi agisce su quelli che sono i sistemi che stanno tra la proteina che si è formata ed una serie di messaggeri che si trovano all'interno della cellula e che vanno a dire al DNA di formare nuovo RNA messaggero e quindi nuova proteina. Si tratta di una vera e propria stimolazione della sintesi della proteina! (vedi schema sul Goodman sulle subfamiglie dei citocromi P450). Le subfamiglie dei citocromi P450 sono: 1A2; 2C9; 2C19; 2E1; 3A4. Allora vediamo dove troviamo gli induttori.
Nel caso dei barbiturici, dei glucocorticoidi, di alcuni antibiotici della famiglia dei macrolidi, ecc, troveremo questi induttori sulla subfamiglia di citocromi che si chiama 3A4. Notate come molti farmaci vengono metabolizzati a livello della stessa subfamiglia di citocromi.
Fine cassetta...
...L'etanolo da alcuni è descritto come inibitore dei citocromi e come induttore da altri. Quindi, probabilmente, dove qui troviamo che l'etanolo è metabolizzato principalmente da questo citocromo 2E1 avremo che per alcuni provocherà induzione per cui più uno beve e più facilmente riesce a sopportare l'alcol perché è in grado di metabolizzarlo più velocemente. Per quanto riguarda il 2E1 tra i suoi induttori troviamo l'alcol, l'isoniazide e l'acetone.

Un altro elenco di polimorfismi genetici:

DISORDINI FARMACOGENETICI

ES: APNEA DA SUCCINILCOLINA (rilascianti muscolari)
ES: ACETIL-CO-A→simile lupus (toraladina, procainamide)

Possono portare a patologie di vario grado a seconda del tipo di polimorfismo che abbiamo e cioè di deficit o di minore produzione di un enzima. Si parla quindi di disordini farmacogenetici cioè, in seguito ad una determinata terapia, possiamo andare incontro a manifestazioni patologiche di vario tipo, generalmente quelle che si chiamano reazioni idiosincrasiche cioè delle reazioni su base genetica che sono non prevedibili ma che comunque un medico attento può cercare di prevenire! La reazione idiosincrasica non deve essere confusa con una reazione allergica; quest'ultima è una manifestazione dovuta al fatto che il farmaco si comporta da antigene e il nostro sistema immunitario ha sviluppato anticorpi contro quel determinato farmaco. Quindi c'è stata una prima fase di sensibilizzazione in cui non abbiamo avuto nessuna manifestazione di intolleranza; successivamente, alla seconda somministrazione dello stesso farmaco, si avrà reazione di ipersensibilità (solo se è trascorso un numero di giorni sufficiente alla formazione di un idoneo

titolo anticorpale). Invece, la reazione idiosincrasica, può manifestarsi già alla prima somministrazione ad esempio perché il paziente non ha il sistema enzimatico che metabolizza quel farmaco. Un esempio di questo può essere dato dall'apnea da succinilcolina: la succinilcolina appartiene alla classe dei curari e dal punto di vista chimico è un'acetilcolina modificata e viene metabolizzata da pseudocolinesterasi. I curari vengono normalmente impiegati in corso di interventi operatori quindi associati agli anestetici perché permettono il rilasciamento della muscolatura scheletrica. Però somministrando i curai, si ha anche il rilasciamento della muscolatura diaframmatica e dei muscoli intercostali. Quindi sarà richiesta un'assistenza respiratoria. La succinilcolina però ha normalmente un'emivita molto breve perché viene metabolizzata molto velocemente, per cui terminata la somministrazione del curaro il paziente riprende a respirare autonomamente. Ma se il paziente non ha l'enzima o ne ha troppo poco continua a rimanere rilassato e non si avrà la contrazione spontanea del diaframma. Si parla di apnea da succinilcolina. E' questo il motivo per cui nella fase preoperatoria bisogna fare il test per misurare la quantità di queste pseudocolinesterasi, il cosiddetto test della dibucaina(?) che sarebbe la sostanza utilizzata per misurare la quantità di colinesterasi presenti. Sempre per motivi di polimorfismo possiamo avere, per quanto riguarda l'acetil-Co-A una induzione da farmaci di una sindrome che è simile al lupus.

Lezione VI A.M.
(30 Novembre 2001)

Vie di eliminazione dei farmaci

- *Via renale*
- *Via gastrointestinale*
- *Via polmonare*
- *Via cutanea*
- *Via lacrimale e congiuntivale*
- *Via mammaria*
- *Via placentare*

Qui elencate vedete le vie di eliminazione dei farmaci dove la via renale è quella principale. La maggior parte dei farmaci viene eliminata a livello renale e gastrointestinale. Ci sono farmaci che prediligono una via di eliminazione piuttosto che un'altra, ad esempio i metaboliti coniugati con l'acido glucuronico tendono ad essere eliminati per via biliare. Quindi adesso vedremo come vanno a ripartirsi, a seconda della via, i vari farmaci integri o prodotti del metabolismo. Allora: principale via di eliminazione è quella renale a cui segue quella gastrointestinale. Poi ci sarebbe la via polmonare che però è usata solo da determinate sostanze, chiaramente quelle che sono gassose; quindi anestetici gassosi che vengono eliminati principalmente a livello degli alveoli polmonari. Segue la via cutanea che in genere ha una funzione vicariante rispetto alle altre vie quando queste sono in qualche maniera compromesse. Alcuni farmaci possono avere un'eliminazione lacrimale, altri possono essere eliminati per via ghiandolare. La via mammaria e la via placentare sono considerate come parti dell'organismo , in questo caso della madre, in cui possono essere convogliate varie sostanze tra cui alcuni farmaci. Bisogna tenere presente che tutti i farmaci che circolano nel sangue materno arrivano poi a circolare nel sangue del feto. Quindi tutti i farmaci come tutte le sostanze circolanti nel sangue materno possono andare in quello fetale e magari accumularsi. Per cui una regola generale è che nella donna in gravidanza la terapia farmacologica deve avvenire sotto stretto controllo medico e deve essere limitata ai casi di effettiva necessità. Quando una madre, durante la gravidanza, abusa di sostanze farmacologicamente attive come ad esempio la morfina il neonato nascerà con una dipendenza verso questa sostanza. Anche la nicotina contenuta nelle sigarette può arrivare al feto da una madre fumatrice. Possiamo considerare anche la via mammaria una via di eliminazione perché durante la fase di allattamento molte sostanze tendono a passare nel latte ricco di grassi e quindi possono depositarsi; l'altro discorso è il pH del latte che è tendenzialmente acido per cui si avranno dei farmaci che potrebbero rimanere intrappolati perché, trovandosi nel pH acido del latte, tenderebbero a dissociare e quindi a rimanere. Sicuramente della via renale e di quella gastrointestinale ne riparleremo in seguito. E' possibile ritrovare nelle feci un farmaco modificato che tendenzialmente dovrebbe essere quella quota di farmaco che non è stato assorbito se assunto per os. Poi possiamo trovare anche quella parte di farmaco intatto o come metabolita che viene ad essere eliminato lungo il percorso gastrointestinale, quindi secreto nei vari tratti (per esempio anche a livello orale nella saliva); intanto c'è una cosa importante da dire: tutto quello che viene ad essere eliminato come secreto, come farmaco o come metabolita nel lume del tratto gastrointestinale viene ad essere poi riassorbito. Quindi essendo riassorbito nel tratto gastroenterico si viene a creare un circolo perché il farmaco ritornerà al fegato e successivamente potrà rientrare nel circolo sistemico. Ciò comporta un prolungamento dell'effetto e del tempo di vita del farmaco.

VIA GASTROINTESTINALE

Con le feci vengono eliminati:

- *Aliquote di farmaci non assorbiti*
- *Farmaci o metaboliti escreti lungo il tratto digerente (nella saliva si può avere una concentrazione del farmaco simile a quella plasmatica, del succo gastrico, enterica, pancreatica e biliare) BILE: antibiotici (tetracicline, streptomicina...provocano un ↑ della produzione di bile. Il rabarbaro ed altre erbe provocano lo svuotamento della vescichetta biliare)*
- *Anioni organici (glucuronoidi) e cationi organici vengono secreti nella bile attraverso carriers*
- *Interazioni tra farmaci. Glucuronati possono subire idrolisi nell'intestino ed essere riassorbiti*
- *Circolo entero-epatico*

Anche i derivati glucuronici che vengono ad essere eliminati attraverso la via biliare entrano nel lume enterico e qui possono subire un'idrolisi e quindi ritornare al farmaco originario o ad un metabolita con ancora un'attività farmacologica e rientrare in circolo, quindi si allunga il tempo di sopravvivenza del farmaco nell'organismo. La via biliare è un'alternativa alla via renale e noi abbiamo molti antibiotici che vengono ad essere eliminati attraverso la via renale tra cui le tetracicline. Queste sfruttano dei meccanismi di trasporto attivo che sono dei carriers per acidi organici. Per cui queste molecole, se hanno una struttura chimica somigliante a quella degli acidi organici, vengono ad essere eliminati. C'è da tenere presente (e questa è una regola valida in generale) che nel momento dell'eliminazione il farmaco tenderà anche ad accumularsi e potrà svolgere comunque un effetto terapeutico anche durante la fase di eliminazione. In alcuni casi si va a sfruttare questa situazione per ottenere un effetto terapeutico proprio nella sede di eliminazione. Un esempio banale: infezione alle vie biliari o a livello delle vie renali; sceglieremo l'antibiotico che verrà eliminato attraverso queste vie. Abbiamo una classe di antibiotici che prevalentemente vengono eliminati per via renale e quindi ricorreremo a questi per un'infezione delle vie renali. Oppure, attraverso le ghiandole della mucosa bronchiale, avremo l'eliminazione di alcuni composti assunti per via orale (ad esempio gli sciroppi per la tosse). Quindi, la fase di eliminazione, non è poi così innocua soprattutto se consideriamo che abbiamo visto solo il lato terapeutico e dobbiamo ancora vedere la tossicità. Quando studieremo gli antibiotici vedremo che c'è una classe chiamata Aminoglicosidi (Bentamicina, ecc...) che sono efficaci nelle infezioni delle vie polmonari ma che hanno un effetto tossico a livello renale. Sono dunque sostanze nefrotossiche perché colpiscono l'epitelio.... e possono comportare danni a questo livello.
Anioni organici come glucuronati o cationi organici che vengono secreti nella bile attraverso dei carriers per gli acidi organici o basi organiche. A questo livello possiamo avere anche delle interazioni tra vari farmaci se per esempio vengono ad essere eliminati attraverso questo sistema. Stiamo parlando del trasporto attivo, quindi di secrezione attraverso dei trasportatori (dei carriers); se abbiamo dei farmaci che seguono la stessa via si potrà avere una competizione tra questi due e quindi quello che si lega maggiormente potrà essere eliminato con maggior facilità.

VIA POLMONARE

Attraverso gli alveoli polmonari: sostanze gassose, anestetici gassosi attraverso la mucosa bronchiale (ghiandole mucipare): espettorati e balsamici.

La via polmonare è una via soprattutto sfruttata per quanto riguarda l'eliminazione a livello alveolare di tutti quei farmaci che sono gassosi come gli anestetici gassosi (cloroformio, etere). Invece, attraverso i bronchi, la mucosa bronchiale e soprattutto le ghiandole annesse e le ghiandole mucipare vengono ad essere eliminati altri farmaci che possono essere espettoranti. Per esempio se assumiamo uno sciroppo per la tosse, dopo un po' di tempo, anche 30', cominciamo a sentire che il

nostro alito ha lo stesso odore dello sciroppo. Ciò avviene perché lo stiamo eliminando, però appunto non avviene a livello alveolare.

VIA CUTANEA

Azione vicariante. Eliminazione attraverso sudore, sebo e cute direttamente di sostanze gassose e non.

La via cutanea può essere una via di eliminazione o attraverso la cute stessa o attraverso le ghiandole annesse (anche qui di sostanze che possono essere di natura gassosa). In genere, però, ha un'azione vicariante, cioè quando le altre vie sono insufficienti può entrare in gioco questa perché, comunque sia, tutte le nostre ghiandole esocrine possono essere ugualmente raggiunte dal circolo sistemico e quindi anche dai farmaci i quali possono essere liberati a questo livello. Anche gli annessi cutanei possono essere raggiunti da varie sostanze, anche da alcuni veleni. Per esempio nei capelli si può trovare l'arsenico in seguito ad una intossicazione cronica; non acuta perché in questo caso il paziente va incontro a morte prima ancora che la sostanza possa raggiungere un tessuto così periferico.

VIA RENALE

Andiamo a vedere la via renale che è la via principale di eliminazione dove il nefrone, che è l'unità funzionale, è il tramite principale per il nostro organismo dove, attraverso il glomerulo, il farmaco viene a rientrare nel sangue e poi successivamente nei tratti del tubulo renale si può avere un processo di riassorbimento; a livello del tubulo renale possiamo avere i sistemi di trasporto e di secrezione di sostanze come i prodotti del nostro catabolismo che possono essere sfruttati anche per l'eliminazione dei farmaci. Una cosa che voglio ricordarvi è che esiste un rapporto:
Quant' è l'acqua totale nel nostro organismo?

Adulto di 70 Kg

H_2O totale del nostro oraganismo⇒ 42 litri

- *Volume intracellulare⇒ 28 litri*
- *Volume extracellulare⇒ 14 litri*
  - *volume interstiziale: 10 litri*
  - *volume plasmatico: 4 litri*

In genere rappresenta il 70% della massa corporea quindi, riferendosi ad un soggetto di 70 Kg, avremo 42 litri di acqua dove il volume intracellulare e quello extracellulare risulta così distribuito: 28 litri e 14 litri di cui l'interstiziale è 10 litri e il volume plasmatico è 4 litri. Perché diciamo questo? Perché ci serve per vedere quale è la capacità di filtrazione glomerulare della frazione liquida del sangue. Quindi in quanto tempo filtriamo tutto ciò che è circolante.

Velocità di filtrazione glomerulare: 125 ml/min
Volume liquido extracellulare: 12,5 litri

Quindi tutto il volume del liquido extracellulare viene filtrato in 100min. Durante questo tempo si formeranno circa 100 ml di urina. Normalmente i tubuli riassorbono più del 99% del filtrato glomerulare.

LA FILTRAZIONE: E' un processo fisico, in cui l'energia idrostatica è fornita dal cuore per il trasporto di acqua e di sostanze idrosolubili fino a dimensioni di piccole proteine attraverso la membrana permeabile.

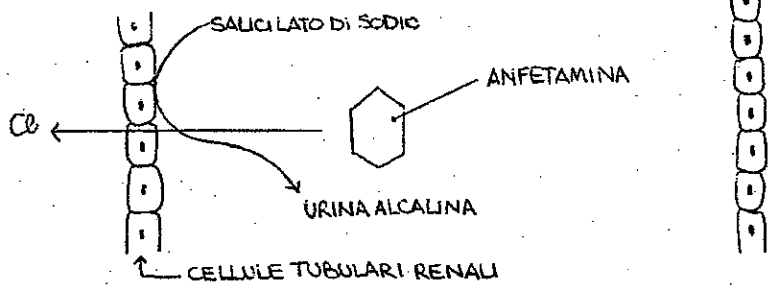
IL RIASSORBIMENTO TUBULARE: E' un indice realizzato mediante il trasporto attivo di elettroliti e di altri soluti dall'urina tubulare alle cellule tubulari. Questo processo richiede energia che proviene dall'attività metabolica delle cellule.

La velocità di filtrazione glomerulare è di 125 ml/min (adulto di 70 Kg). Il volume di liquido extracellulare è 12,5 litri. Quindi il volume del nostro liquido extracellulare viene filtrato in 100min però in questi minuti si formano 100 ml di urina e quindi questo sta a significare che quello che viene ad essere filtrato a livello dei glomeruli viene poi ad essere riassorbito quasi totalmente (99%). L'albumina plasmatica non deve passare perché ha dimensioni maggiori. Se passa vuol dire che abbiamo dei problemi. A livello delle urine che si stanno formando nel tubulo renale abbiamo dei processi di riassorbimento selettivo. Acqua ed elettroliti vari possono essere riassorbiti con processi che richiedono energia; questi processi fanno in modo che poi si abbia un volume di urina pari a 100 ml in 100 minuti (siamo nella norma). E' ovvio che se beviamo di più avremo delle urine più diluite (viceversa se beviamo di meno). In tutto ciò possiamo avere i nostri farmaci che possono essere eliminati attraverso due processi.

ESCREZIONE PER VIA RENALE

I farmaci come tali, i loro metaboliti o i processi di coniugazione vengono escreti con le urine secondo tali processi:

1. *ULTRAFILTRAZIONE GLOMERULARE: A causa della natura semipermeabile della membrana glomerulare e della pressione sanguigna presente, si determina la filtrazione della frazione idrica.*



2. *RIASSORBIMENTO DELL'ULTRAFILTRATO A LIVELLO DEL TUBULO RENALE MEDIANTE DIFFUSIONE PASSIVA: Minore o maggiore riassorbimento dell'ultrafiltrato attraverso le cellule del tubulo renale e ritorno al plasma in rapporto alla loro concentrazione.*
   - *più le sostanze ultrafiltrate sono liposolubili più vengono riassorbite.*
   - *più le sostanze ultrafiltrate sono idrosolubili più non vengono riassorbite e quindi eliminate con le urine.*

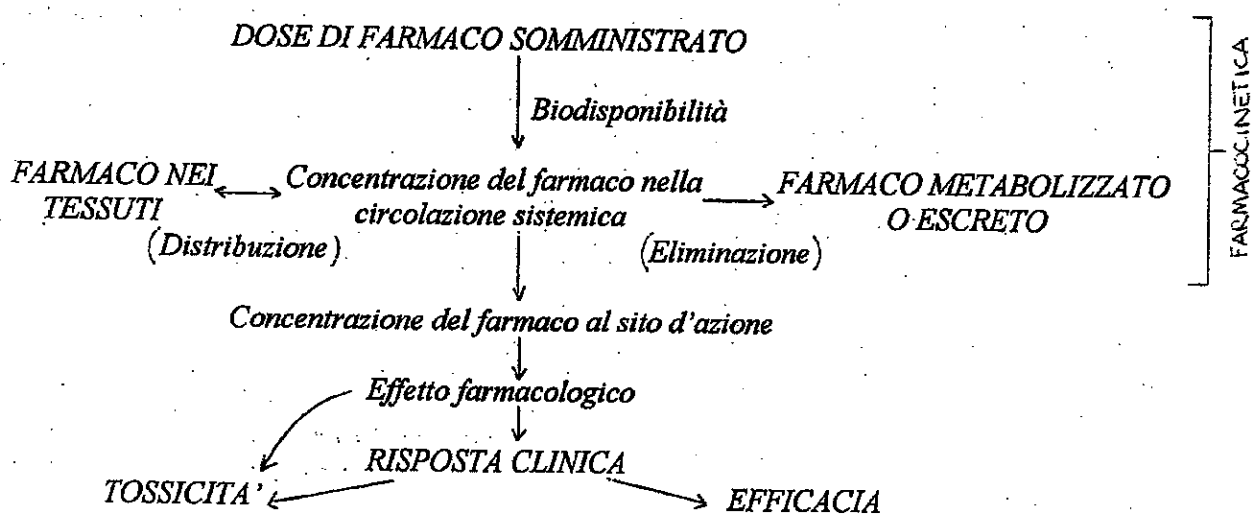
Allora vediamo che nell'ultrafiltrato troviamo farmaci o metaboliti che sono sostanze idrosolubili. Così come a livello cellulare abbiamo un riassorbimento di acqua o di vari elettroliti possiamo avere un riassorbimento di farmaci o metaboliti che però in questo caso vengono riassorbiti con un processo passivo, quindi di diffusione lipidica a seconda che il composto sia più o meno liposolubile. Quindi più le sostanze sono liposolubili più vengono ad essere riassorbite, più invece sono idrosolubili e più tendono ad essere eliminate. A questo punto vi ripropongo questa figura che abbiamo già visto quando parlavamo dei meccanismi di passaggio; cioè siamo a livello tubulare e vedete che nelle urine in formazione noi possiamo avere varie fasi . Un farmaco può essere più o meno liposolubile in rapporto al pKa del farmaco e al pH dell'ambiente. Nei due casi abbiamo: nel caso di sinistra un'urina alcalina, nell'altro un'urina acida per cui il composto che non si trova in forma dissociata tenderà ad essere riassorbito; mentre il composto che ha gruppi polari, quindi è

dissociato, tenderà ad essere eliminato. Quindi con il discorso che abbiamo fatto, ci rendiamo conto che è possibile intervenire anche a questo livello ad esempio se vogliamo favorire l'eliminaione di un farmaco o di un composto tossico, alcalinizzando o acidificando. Quindi quello che viene ad essere ultrafiltrato può subire un riassorbimento a livello tubulare ma, a differenza degli elettroliti degli altri composti endogeni, in questo caso il processo (per quanto riguarda la maggior parte dei farmaci) è un processo passivo (di diffusione). L'altro meccanismo è proprio un processo attivo. Un processo di secrezione che viene ad essere sfruttato da quei composti che possono essere di natura acida, di natura basica o che hanno caratteristiche chimiche tali da poter avere un'attività di legame con quei trasportatori che abbiamo detto essere presenti a questo livello (trasportatori per acidi e basi organiche endogene). Un esempio di trasportatore per gli acidi organici è rappresentato dal trasportatore per l'eliminazione dell'acido urico; questo stesso sistema di trasporto viene ad essere utilizzato dalla penicillina oppure dai derivati glucuronici, cioè dai glucuronati. Penicillina che viene ad essere eliminata per via renale con un meccanismo che è per il 10% di filtrazione e per il restante 90% di trasporto attivo. Quindi la maggior parte della penicillina viene ad essere eliminata mediante il trasporto attivo (cioè di secrezione a livello tubulare).

3. *SECREZIONE PER TRASPORTO ATTIVO: A livello del tubulo contorto prossimale. Alcuni farmaci vengono eliminati a questo livello sfruttando speciali vettori o carriers qui presenti per la secrezione di sostanze endogene.*

CARRIER PER ACIDI ORGANICI (AC. URICO): Penicillina, glucurunoidi.
CARRIER PER BASI ORGANICHE (COLINA, ISTAMINA): Tetraetilammonio

Siccome la penicillina ha un'emivita molto breve, dai 30ai 60 minuti, una delle strategie per poter allungare l'emivita delle penicilline è stata quella di addizionare al preparato farmaceutico un composto che va ad utilizzare lo stesso sistema di eliminazione cioè il carrier per gli acidi organici. Questo composto si chiama Probenecid e viene addizionato alla penicillina; questo preparato fa si che si prolunghi il tempo di permanenza della penicillina stessa nell'organismo.
I parametri della farmacocinetica vengono sempre definiti quando si prepara e si studia un nuovo farmaco quindi dopo aver visto quali sono i risultati di farmacocinetica su animali da esperimento che abbiano una condizione fisiologica simile a quella umana. Questi parametri vengono poi ad essere riferiti nell'uomo (uomo sano) e servono poi a definire la.... cioè i parametri servono a stabilire qual' è il percorso, come il farmaco si muove nel nostro organismo quando viene ad essere introdotto e tutto ciò serve poi a stabilire quale sarà la posologia e il dosaggio in modo che rimanga una finestra terapeutica. Allora vediamo questo schema:



Quello che abbiamo visto fino ad ora è la farmacocinetica. Andremo a vedere pure la farmacodinamica che invece studia il meccanismo d'azione dei farmaci e quindi quello che è il target per quel farmaco e con quale meccanismo questo determina una variazione. Grazie alla sperimentazione possiamo mettere in evidenza il meccanismo molecolare e definirlo. Nella parte della farmacocinetica abbiamo visto il farmaco nei tessuti di conduzione, cioè come il farmaco viene ad essere distribuito dal momento in cui è stato somministrato al momento in cui raggiunge una certa concentrazione (parliamo di farmaco intatto) nel circolo sistemico indipendentemente dalla via di somministrazione. Poi abbiamo il momento dell'eliminazione inteso sia come processo di metabolizzazione che come processo di allontanamento dall'organismo. Distribuzione, biodisponibilità ed eliminazione sono 3 condizioni per cui siamo in grado di definire, in base alla dose somministrata, quanto farmaco arriva realmente al circolo sistemico. Misuriamo la concentrazione a livello plasmatico perché è un distretto facilmente accessibile, mentre non possiamo misurare la quantità di farmaco che arriva al cervello, ai polmoni, al cuore, ecc. In realtà esiste una correlazione tra la concentrazione plasmatica del farmaco e l'effetto che andiamo a registrare. Quindi la concentrazione del farmaco è correlata con la risposta. Quello che abbiamo visto in questo schema, cioè i rapporti tra assorbimento, distribuzione e secrezione, ci serve per poter correlare qual' è la risposta farmacologica che otteniamo con una data concentrazione di farmaco in un sito accessibile. Per avere un buon effetto terapeutico che cosa occorre: dobbiamo mantenere l'organismo del nostro paziente sotto una certa dose di farmaco in modo da non avere sbalzi. Per esempio pensiamo ad una infezione batterica che cureremo con dei farmaci antibiotici; non possiamo permetterci di assumere il farmaco una volta al giorno quando questo non ha un'emivita molto lunga (es: penicillina), quindi dopo che il farmaco ha raggiunto il batterio ed ha esercitato la sua azione battericida o batteriostatica viene ad essere eliminato lasciando l'organismo scoperto. In questo modo l'agente infettante avrà la possibilità di moltiplicarsi e riattivarsi in tutto il suo effetto. Ovviamente l'obbiettivo sarà quello di mantenere costantemente il microrganismo sotto l'azione del farmaco antibiotico. Tutto questo lo possiamo fare solo se conosciamo i parametri di cui vi ho parlato. Per cui dobbiamo mantenere ad un livello pressoché costante la concentrazione del farmaco nel nostro organismo, cioè ottenere quello che si chiama *stato stazionario*. Poiché il distretto di riferimento è il sangue, dobbiamo cercare di mantenere costante l'emoconcentrazione del farmaco a livelli stazionari (costanti). Questo livello pressoché costante è facilmente immaginabile quando parliamo di una somministrazione continua come avviene con la flebo con la quale introduciamo ad una certa velocità per unità di tempo il nostro farmaco che ha una concentrazione costante e quindi lo mettiamo nella fiala e lo immettiamo costantemente in endovena e questo raggiungerà una certa concentrazione che sarà costante. Viceversa quando la somministrazione è intermittente dobbiamo cercare di ridurre al minimo queste oscillazioni di concentrazione; dobbiamo cercare quindi di definire tutti i vari parametri in modo che ci serva per definire la posologia, dose ed intervallo di tempo di somministrazione. Allora, questi parametri di farmacocinetica sono rappresentati prima di tutto dalla clearance.

RAPPORTI TRA ASSORBIMENTO, DISTRIBUZIONE ED ESCREZIONE

Relazione tra la risposta farmacologica o tossica di un farmaco e la concentrazione dello stesso in un sito facilmente accessibile dell'organismo (ad es. nel sangue). Nell'ipotesi che la biodisponibilità sia completa lo stato stazionario di un farmaco si avrà:

$$\text{Velocità di somministrazione} = CL \times Css$$

CL: Clearance
Css: Concentrazione del farmaco allo stato stazionario.

PARAMETRI DI FARMACOCINETICA

CLEARANCE: una misura della capacità dell'organismo di eliminare il farmaco

VOLUME DI DISTRIBUZIONE: una misura dello spazio apparente nell'organismo disponibile per contenere il farmaco.

VELOCITA' DI DISPONIBILITA'

VELOCITA' DI DISTRIBUZIONE

La clearance ci serve per determinare in quanto tempo il farmaco viene ad essere eliminato; quella che è la capacità di eliminazione del farmaco da parte dell'organismo la dobbiamo verificare. Il volume di distribuzione è in realtà un volume apparente perché ci serve soprattutto per stabilire come il farmaco si distribuisce oppure rimane nel circolo sistemico. Quindi è una misura dello spazio apparente nell'organismo disponibile per contenere il farmaco. Biodisponibilità indica la concentrazione di farmaco intatto che raggiunge il circolo sistemico dopo che è stato... Possiamo poi andare a misurare la velocità con cui il farmaco viene ad essere assorbito e raggiunge il circolo sistemico. Questi parametri quindi vengono considerati e calcolati per determinare la posologia, però poi il discorso è anche soggettivo! Possiamo mantenere una concentrazione più o meno costante del farmaco nel sangue anche a quelle concentrazioni che sono inefficaci oppure tossiche; cioè un livello di stato stazionario si può riferire a qualsiasi dose o concentrazione da quella inefficace fino anche a quella tossica. Però quello che ci serve è mantenere costante la concentrazione del farmaco che è terapeutica. Prima di proseguire occorre mettere in evidenza la cinetica, ovvero le reazioni chimiche dell'assorbimento e dell'eliminazione. Si possono avere dei processi che avvengono a velocità diverse; questa differenza è condizionata dal processo che in genere può essere mediato da un sistema enzimatico, da un sistema di trasporto con carriers, ecc. Per cui sono processi condizionati dal substrato su cui vanno ad agire.

CINETICA DI ORDINE ZERO

Definisce i processi che avvengono ad una velocità costante per unità di tempo.(esempio: infusione intravenosa continua di un farmaco che entra nel sangue in quantità costante per unità di tempo 10mg/min)

CINETICA DEL PRIMO ORDINE

Definisce i processi che avvengono ad una velocità frazionale costante per unità di tempo (esempio: 5%min)

METABOLISMO DELL'ALCOOL ETILICO

Viene metabolizzato seguendo una cinetica di ordine zero, ad una velocità costante di

≅ 8gr/h = 10ml/h

Si ha modica ebbrezza con una concentrazione plasmatica di

1 mg/ml

42gr di etanolo / 42litri di acqua corporea

42gr di etanolo = 56ml di etanolo assoluto

Per cui 120ml di alcoli forti (al 40-50%) vengono metabolizzati in 4-5 ore.

ALCOLDEIDROGENASI CATALIZZA LA REAZIONE:

$CH_3CH_2OH + NAD^+ \Leftrightarrow CH_3CHO + NADH + H^+$

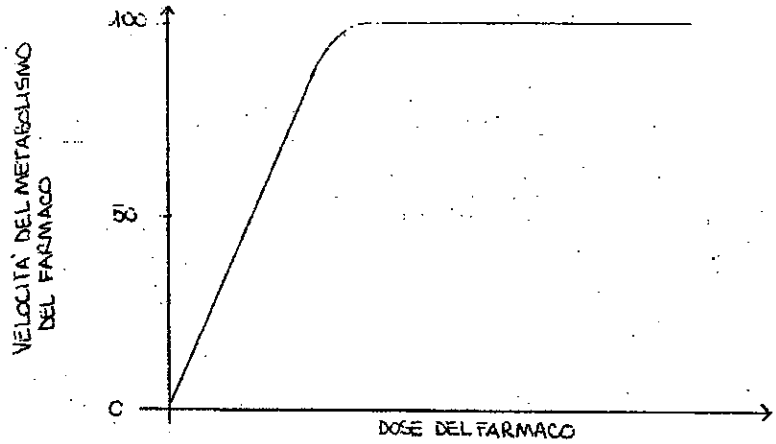
Etanolo *acetaldeide*

Sistema microsomiale ossidato (indotto dopo assunzione cronica)

Quando parliamo di cinetica di ordine zero, parliamo di quel processo che avviene ad una velocità costante per unità di tempo.... Esempio: una iniezione intramuscolare di un farmaco infuso in modo da stabilire una quantità per l'unità di tempo è un processo che avviene secondo una cinetica di ordine zero, cioè la velocità è una velocità costante. Viceversa parliamo di finestra di primo ordine quando indichiamo quel processo che avviene con una velocità frazionale costante per unità di tempo. Esempio: 5% , 10%; questo che significa? Sono due processi completamente differenti se li applichiamo per esempio alla fase di metabolizzazione di un farmaco catalizzata da un sistema enzimatico. Sappiamo che gli enzimi sono delle proteine e ne avremo tanti sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo. Se il farmaco si viene a trovare ad una concentrazione inferiore rispetto alla quantità di enzima presente, ciò vorrà dire che sarà necessaria quella che viene chiamata cinetica di primo ordine, cioè viene metabolizzata una % costante. Se invece raggiunge o supera la quantità di enzima presente avremo che l'enzima lavorerà ad una velocità costante oltre la quale non potrà andare, questo perché tante sono le molecole di enzima tante sono quelle del farmaco; a questo punto diventa una cinetica di ordine zero. Per cui nella fase di metabolizzazione possiamo avere una cinetica di ordine zero o di primo ordine a seconda della concentrazione di farmaco che va ad interagire con... (il substrato?). Esempio: Nel sistema di trasporto attivo abbiamo una proteina che funziona come una porta girevole. Attraverso questa porta girevole possono passare 4 persone al minuto (e qui le 4 persone sono le 4 molecole del farmaco). Se sono da 1 a 4, passeranno con una cinetica di primo ordine; se invece sono più di 4 allora la velocità diventerà costante. Assorbimento, eliminazione e metabolizzazione sono tutti processi in cui si ha un differente andamento della cinetica a seconda della quantità di farmaco. Se consideriamo l'alcol etilico vedremo che viene ad essere metabolizzato anche a bassi dosaggi... *(cambio cassetta!)*

...perché viene metabolizzato con una cinetica di ordine zero e qui sono riportati i parametri (vedi pag. 42). L'alcol etilico viene metabolizzato secondo una velocità costante che è di circa 8gr di alcool per ora. Questi 8gr di alcol corrispondono a 10ml. La caratteristica generale è che si ha stato di ebbrezza con una concentrazione plasmatica di alcol di 1ml. Quanto è il nostro volume di alcol corporeo? Totale 42 litri di acqua, quindi 42gr di etanolo in 42 litri di acqua corporea mi dicono che possiamo avere una concentrazione di 1gr.... , qui ci troviamo agli alcoli puri. Quando invece si tratta di alcol forti al 40-50% come ad esempio la grappa allora bastano 120ml di questi alcolici; questi vengono metabolizzati in 4-5 giorni (?!). Allora quanti sono 120ml? Un bicchiere! La reazione che vedete è quella dell'alcoldeidrogenasi che catalizza la reazione dell'alcol. L'alcol viene ad essere assorbito velocemente perché è una molecola molto piccola e l'assorbimento è ancora più veloce se siamo a stomaco vuoto perché la probabilità di incontrare la mucosa è maggiore. Consideriamo che possiamo avere una induzione del sistema soprattutto nella persona che fa uso cronico di alcol e che, essendo abituato a berlo, lo sopporta di più. L'acetaldeide poi diventa acqua ed anidride carbonica. L'alcol essendo un liquido volatile viene eliminato anche attraverso l'aria espirata. Questo è il principio su cui si basa il test del palloncino usato per coloro che guidano in stato di ebbrezza. Quando troviamo alcol nell'aria espirata vuol dire che è stato assunto da poco o che comunque è stato assunto in notevoli quantità. Con 56ml di etanolo assunto andiamo a saturare il sistema. Quando si beve, c'è sempre prima una fase disinibitoria seguita da una fase di sedazione in cui il soggetto tende ad addormentarsi!

La cinetica: questo fa vedere, in rapporto alla dose di farmaco, la velocità di metabolizzazione.



Nella prima fase, a basse dosi, il metabolismo del farmaco è di I ordine e quindi procede in maniera lineare cioè proporzionale alla dose. Ad un certo punto, quando si è saturato il sistema, la velocità sarà costante. Tutto quello di cui abbiamo parlato (cinetica di ordine zero e di I ordine) lo possiamo ora vedere: nella prima fase dove abbiamo a basse dosi il tratto lineare si parla di cinetica di I ordine.
Nei due grafici abbiamo la % del farmaco che viene ad essere assorbito nel tempo.

Grafico lineare

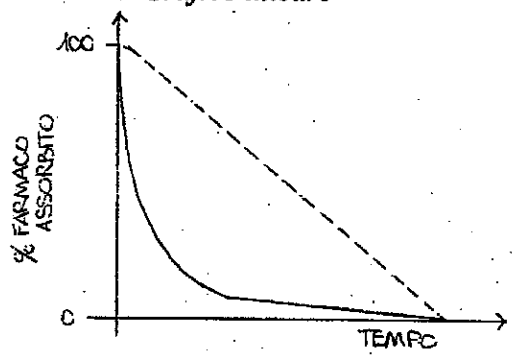
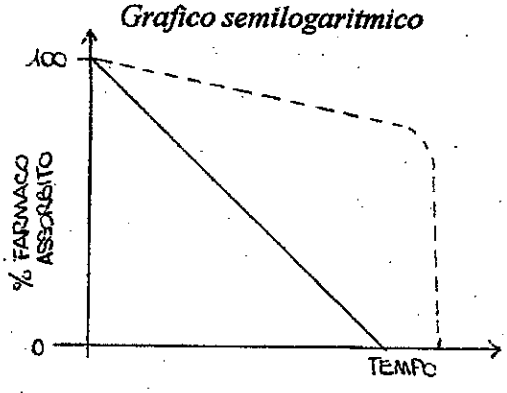


Grafico semilogaritmico



Linea continua: cinetica di I ordine
Linea tratteggiata: cinetica di ordine zero

Nel grafico lineare, partendo dal punto di massimo assorbimento (che è 100), avremo che viene assorbito completamente. Se segue una cinetica di primo ordine avrà un andamento curvilineo (esponenziale). La cinetica di ordine zero è quella rappresentata dalla linea tratteggiata che cade costante. Questo ci serve nel discorso dell'Aspirina®: a basse dosi segue una cinetica lineare di primo ordine, ad alte dosi diventa una cinetica di ordine zero; cambia considerevolmente l'emivita di questo farmaco.

Lezione VII C.A.
(03 Dicembre 2001)

Per ogni farmaco devono essere individuati una serie di parametri in modo da poter definire qual' è la posologia (ovvero la dose) da somministrare e l' intervallo interdose, ovviamente in rapporto alla via di somministrazione. Tutto questo per ottimizzare l'effetto terapeutico di un farmaco, cioè facendo in modo che ci si trovi entro una finestra terapeutica (range terapeutico) che sia superiore alla dose inefficace ed inferiore alla dose tossica. Fare questo, non è sempre così facile e può diventare un problema per quei farmaci detti a basso indice terapeutico, cioè quei farmaci in cui il passaggio dalla dose terapeutica alla dose tossica è molto breve. Tra i vari parametri da considerare prima di tutto bisogna stabilire quale è la velocità di eliminazione di un farmaco, che equivale a dire clearance renale. Si valuta la clearance renale di quelle sostanze (creatinina ed urea) che dopo essere state eliminate non vengono riassorbite; questa clearance viene ad essere definita dal rapporto tra la velocità di eliminazione su quella che è la concentrazione del farmaco nel plasma.

CLEARANCE

I principi di clearance dei farmaci sono simili ai concetti di clerance della fisiologia renale, in cui la clearance della creatinina o dell'urea è definita come la velocità di eliminazione del composto nell'urina relativo alla sua concentrazione nel plasma.

$$Cl = U \times V/P$$

Cl = Volume di plasma chiarificato per minuto
U = Concentrazione del composto nell'urina
V = Volume di urine prodotte per minuto
P = Concentrazione plasmatica

PER I FARMACI:
La clearance di un farmaco è la velocità di eliminazione attraverso tutte le vie, normalizzata alla sua concentrazione in un dato liquido biologico.

Cl = velocità di eliminazione/C

L'eliminazione di un farmaco dall'organismo può coinvolgere processi che avvengono nel rene, polmone, fegato, ed altri organi.

Cl renale = Velocità di eliminazione renale/Cp
Cl epatica = Velocità di eliminazione epatica/Cp
Cl di altri organi = Velocità di eliminazione altri organi/Cp

Cl renale + Cl epatica + Cl altri organi = Cl sistemica

I due principali siti di eliminazione sono rene e fegato.

Quindi U x V non è altro che la concentrazione del composto per il volume di urine prodotto nell'unità di tempo sulla concentrazione del farmaco nel distretto accessibile (plasma). Questa clearance dei farmaci ci serve per poter definire il grado di depurazione che il nostro organismo ha nei confronti del farmaco in questione e in quanto tempo l'organismo riesce a depurarsi del farmaco. Il distretto di riferimento è quello sanguigno e possiamo andare a valutarlo o nei singoli organi oppure in tutto l'organismo; quindi possiamo dire che l'eliminazione di un farmaco

dall'organismo può essere considerata rispetto ai singoli distretti (clearance renale, clearance epatica, ecc.) oppure a livello sistemico. In quest'ultimo caso si dovranno sommare le diverse clearance. Dato che non possiamo permetterci di fare la somma delle clearance dei singoli organi possiamo andare a misurare la clearance sistemica considerando come parametro di riferimento la scomparsa del farmaco dal sangue. Si va a misurare la concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo dal momento zero (momento in cui il farmaco è stato introdotto) al momento in cui il farmaco scompare. La clearance sistemica sarà uguale al rapporto tra la dose somministrata e l'area totale della superficie situata sotto a questa curva che è l'indice di emoconcentrazione nel tempo del farmaco (vedi grafico sul Goodman!). Tutta quest'area, che si calcola con sistemi di integrale, è la cosiddetta area AUC (area sotto la curva) che dà una misurazione della scomparsa del farmaco dal nostro organismo. Questa clearance sistemica si misura quando il farmaco ha raggiunto lo stato stazionario che è l'indice che ci dice quando il farmaco ha raggiunto l'equilibrio tra quello che entra e quello che esce, quindi l'equilibrio tra la velocità di somministrazione e la velocità di eliminazione. Css è la concentrazione del farmaco allo stato stazionario che è sempre riferita al sangue come sito di riferimento. Quindi quando il farmaco ha raggiunto questo equilibrio andiamo a fare questa valutazione. Ma ritorniamo alla nostra clearance! Se la vogliamo valutare riferita ad un singolo organo e vogliamo valutare la velocità di eliminazione in base anche alla velocità del flusso sanguigno (velocità del flusso sanguigno in entrata rispetto alla velocità del flusso sanguigno in uscita) vedremo che la velocità di eliminazione dipenderà dalla concentrazione di farmaco in entrata per il flusso sanguigno meno quello che esce (sempre in rapporto al flusso sanguigno).

CLEARANCE RIFERITA AD UN SINGOLO ORGANO

La velocità di eliminazione di un farmaco da parte di un singolo organo può essere definita in base al flusso di sangue che entra e che esce dall'organo e alla concentrazione del farmaco nel sangue.

$$V \text{ di eliminazione} = Q \times Ci - Q \times Co$$

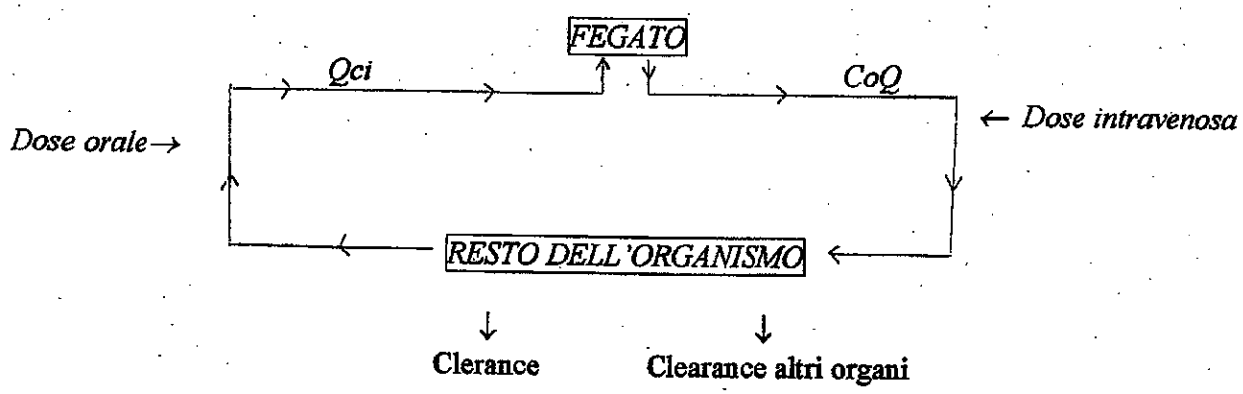
FLUSSO SANGUIGNO — CONC. IN ENTRATA — CONC. IN USCITA

Dove $Q \times Ci$ = velocità di entrata
$Q \times Co$ = velocità d'uscita

$$Ci \text{ organo} = (Q \times Ci - Q \times Co)/Ci = Q \times [(Ci - Co)/Ci]$$

Dove $(Ci - Co)/Ci = E$ (Rapporto di estrazione per il farmaco)

$$Cl \text{ organo} = Q \times E$$



Cioè vedete: Q rappresenta il flusso sanguigno, Ci e Co sono le concentrazioni del farmaco in entrata e in uscita; la clearance di organo sarà data da Q x Ci – Q x Co/Ci. Questo ci dà un indice della capacità estrattiva dell'organo, cioè non è altro che il prodotto del flusso sanguigno per E che sarebbe il prodotto di estrazione del farmaco. Q x E è la clearance di un organo che mi da un indice della capacità che possiede quell'organo di trattenere o trasformare un farmaco. Il fegato ha una capacità di trasformare i farmaci ottenendo dei metaboliti diversi o che comunque conservano la stessa attività farmacologica del farmaco che è entrato nell'organismo. Il fegato è importante perché ci condiziona quella che è la disponibilità del farmaco in circolo e questo diventa particolarmente importante quando il farmaco lo introduciamo per via orale. Quindi immaginiamo di assumere il farmaco per os il quale arriverà in una certa concentrazione al fegato. Se invece il farmaco lo introduciamo direttamente per via endovenosa salterà le tappe e verrà distribuito direttamente a tutti gli organi tra cui anche il fegato. Quindi la clearance d'organo riferita al fegato, soprattutto per i farmaci assunti per via orale, ci da quella che è la capacità estrattiva del fegato. Vedremo che in alcuni casi la via orale deve essere scartata perché il fegato estrae il farmaco in maniera massiva tale che in circolo non ne arriva una quantità sufficiente.

I farmaci fortemente estratti da fegato (es: lidocaina, morfina, propanololo...) sono limitati nella loro velocità di eliminazione, non da processi intraepatici, ma dalla velocità alla quale possono essere trasportati ai siti epatici di eliminazione.

Per un farmaco che sia completamente assorbito nel tratto gastrointestinale e che raggiunga intatto il fegato, la biodisponibilità (F) è diminuita dall'estensione dell'estrazione epatica.

$$F = 1-E$$

Alcuni esempi di farmaci fortemente estratti dal fegato sono alcuni antiaritmici oppure la morfina come analgesico oppioide. Gli analgesici oppioidi hanno delle limitazioni nella somministrazione per via orale perché vengono fortemente estratti dal fegato (quello che si chiama effetto di primo passaggio). β-bloccanti, anti-ipertensivi, antidepressivi, antiaritmici, ecc; sono tutti esempi di farmaci che non possono essere assunti per via orale o comunque, nel caso in cui fossero somministrati per os, andrebbe considerato il potere estrattivo da parte del fegato. Cioè, là dove esiste un sistema enzimatico che può andare incontro a saturazione e con cui il farmaco va ad interagire, dobbiamo considerare attentamente la situazione. In realtà non sono solo i processi intraepatici (quindi sistemi enzimatici) ad essere chiamati in causa, ma anche la velocità con cui i farmaci sono trasportati al fegato. Per cui anche il flusso sanguigno è un fattore importante per quanto riguarda la capacità estrattiva. Quindi dopo aver definito questa capacità estrattiva, la clearance d'organo e la clearance sistemica possiamo ora definire quella che è la biodisponibilità. La biodisponibilità ci dice qual'è la quantità intatta di farmaco che arriva nel circolo sistemico qualsiasi sia la via di somministrazione. La biodisponibilità sistemica, chiamata F, è in rapporto anche alla capacità estrattiva del singolo organo prima che arrivi in circolo; è 1 (cioè l'unità, il massimo, il 100%) meno E dove E rappresenta la capacità di estrazione dell'organo.

BIODISPONIBILITA'

Si definisce biodisponibilità la frazione di farmaco intatto che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione per qualunque via.

Nel caso di somministrazione endovenosa : $F = 1$
Nel caso di somministrazione per via orale: $F \leq 1$

Ovviamente F sarà uguale ad 1 quando introduciamo il farmaco per via endovenosa perché è completamente disponibile; per quanto riguarda le altre vie di somministrazione potrà essere o inferiore o uguale ad 1.

CLEARANCE

Per cinetica di primo ordine (eliminazione non soggetta a saturazione) $Cl = \frac{V}{Cp}$

Cl = Velocità di eliminazione/Cp

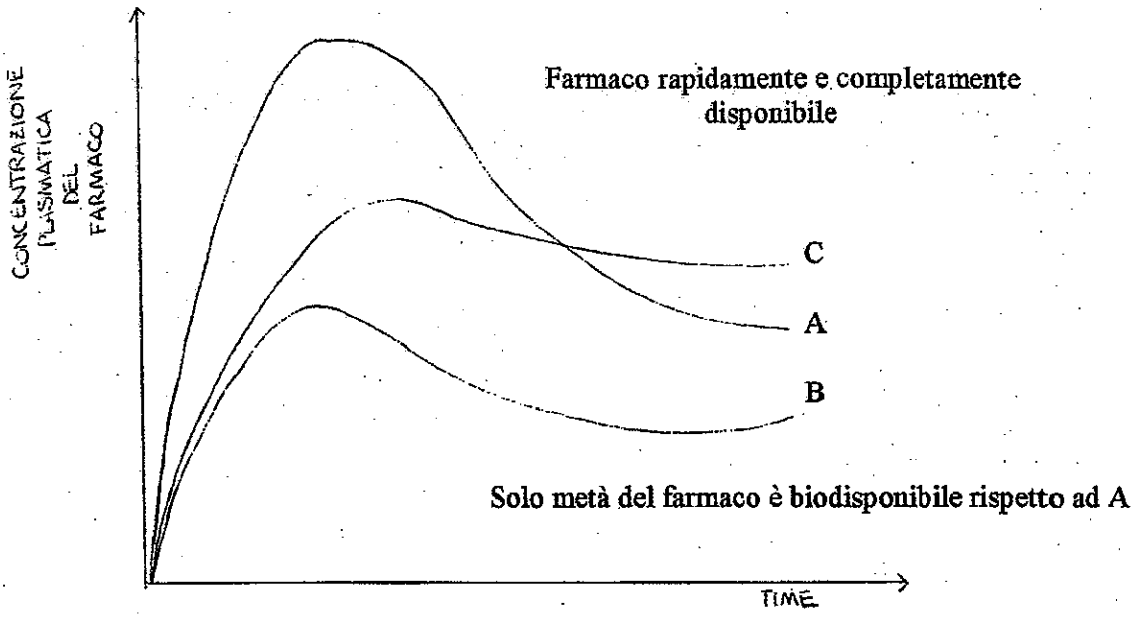
Per cinetica di ordine zero (eliminazione saturabile o dose-dipendente) $Cl = \frac{Vm}{(Km + Cp)}$

Cl plasmatica = Vm/(Km + Cp)
totale

Vm = Vmax di eliminazione (unità di massa / unità di tempo)
Km = Concentrazione plasmatica che si ha a metà della Vm (unità di massa / unità di volume)

(In analogia con l'equazione di Michaelis-Menten)

La scorsa volta abbiamo parlato di cinetica di ordine zero e di cinetica di primo ordine, cioè quelle cinetiche che si possono avere nella fase di assorbimento, di metabolizzazione o di eliminazione e che possono essere più o meno saturabili. Più esattamente avevamo visto che quando la quantità di farmaco supera il sistema in questione (che è soggetto a saturazione) si avrà una cinetica di ordine zero ovvero andrà a velocità costante perché il sistema è stato saturato. Se invece la quantità di farmaco è inferiore allora avremo una cinetica di primo ordine cioè a velocità frazionale costante. Per il sistema che non è soggetto a saturazione la clearance sarà uguale al rapporto tra velocità di eliminazione su la concentrazione che il farmaco ha in un dato distretto (il plasma). Quando invece il sistema è saturabile e quindi usiamo una quantità di farmaco che è superiore alla quantità del sistema vedremo che questo, in analogia all'equazione di Michaelis-Menten, dipenderà dalla velocità massima di eliminazione per la Km che è la concentrazione plasmatica che si ha a metà della velocità massima. Quindi questa clearance plasmatica sarà dipendente dalla velocità di eliminazione e dalla sua Km. Però noi ci riferiremo generalmente ai casi semplici per cui andremo a considerare farmaci con una cinetica di primo ordine e comunque va detto che la maggior parte dei farmaci vengono somministrati a dosaggi tali che le concentrazioni siano inferiori ai vari sistemi e quindi sarà assai difficile andare incontro alla saturazione tranne in particolari casi per esempio nel caso dell'Aspirina®: superato un certo dosaggio, che è quello terapeutico per avere azione anti-infiammatoria, avremo la saturazione del sistema e quindi si andrà a cinetica zero; l'emivita si prolungherà di molto e dalle 3 ore medie si arriverà anche alle 13-15 ore. Ma ci sono altri farmaci che hanno una cinetica di ordine zero anche a dosi terapeutiche. Nel caso in cui il fegato estrae moltissimo si può adottare una strategia: sappiamo che all'inizio della terapia diamo una certa quantità di farmaco ma di questo ne arriverà in circolo molto poco e quindi si avrà una bassa biodisponibilità. Però poi si possono eseguire più somministrazioni ravvicinate nel tempo in modo che il sistema vada incontro a saturazione. Una volta saturato il sistema si avrà che quello che eccede necessariamente andrà in circolo per cui si avrà un aumento della biodisponibilità.



Il termine biodisponibilità può anche indicare la velocità con cui una dose somministrata raggiunge il circolo generale.
MEL = Concentrazione minima efficace

Parliamo ora delle curve di scomparsa della concentrazione plasmatica di un farmaco. Qui ci sono tre tipi di curve. Abbiamo precedentemente dato la definizione di biodisponibilità come la quantità di farmaco che raggiunge il circolo sistemico, però questa può essere espressa anche come velocità con cui il farmaco intatto raggiunge il circolo generale. Ora vedete le tre curve A,B e C che sono esempi di tre andamenti differenti del farmaco nel raggiungere una certa concentrazione nel circolo sistemico in tre condizioni differenti. La curva più in alto (A) è quella in cui il farmaco è completamente e rapidamente disponibile cioè raggiunge in un certo tempo (abbastanza breve) il massimo di concentrazione e poi si andrà a distribuire. La curva più bassa (B) dice che rispetto ad A solo la metà del farmaco è biodisponibile, però vedete che raggiunge il picco massimo nello stesso tempo e quindi ha una velocità di biodisponibilità uguale ad A ma una quantità di biodisponibilità dimezzata. Il terzo caso (C) dice che è completamente disponibile ma ad una velocità inferiore a quella di A (in questo caso la metà). Questo si può applicare a qualsiasi tipo di discorso: lo stesso farmaco somministrato attraverso tre diverse vie oppure tre farmaci somministrati attraverso la stessa via ma che hanno un comportamento differente.

VOLUME DI DISTRIBUZIONE (Vd)

Mette in relazione la quantità di farmaco presente nell'organismo con la concentrazione dello stesso (C) nel sangue o nel plasma.

Vd = quantità di farmaco nell'organismo/C

Ricordiamo che per un maschio di 70 Kg:
Vplasma = 3 litri
Vsangue = 5,5 litri
Vacqua corporea tot.≅ 42 litri

Esempio: Somministrazione 500μg di digossina ad un uomo di 70 Kg
Concentrazione plasmatica = 0,78 mg/ml = 0,78 μg/l

Vd = 500 μg / 0,78 μg = 641 litri

Che è ≅ 12 volte il volume totale di acqua corporea.

Vd non rappresenta un volume reale.

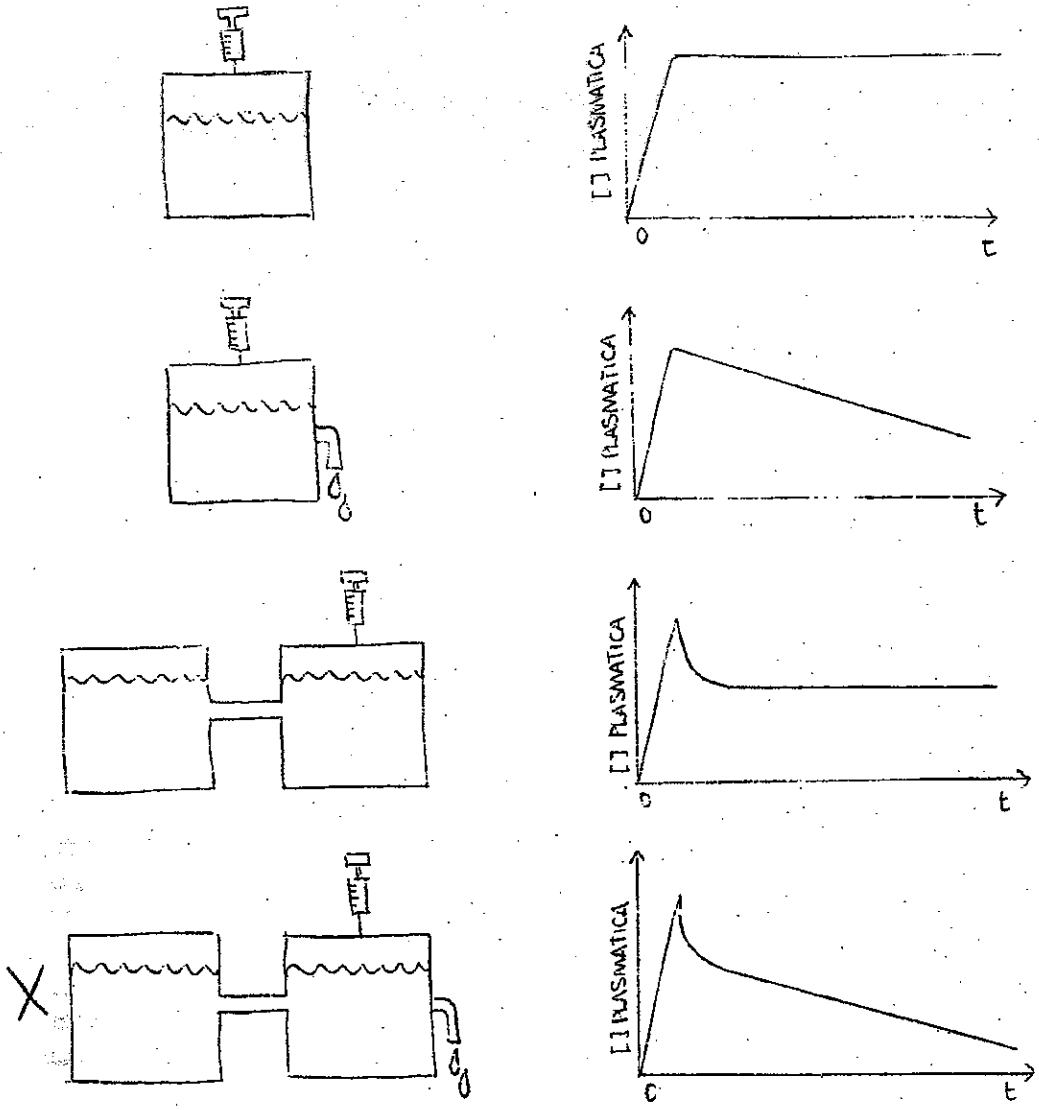
Fattori che influiscono su Vd:

- *pKa del farmaco*
- *Grado di legame con le proteine plasmatiche*
- *Coefficiente di ripartizione olio/acqua*
- *Gradi di legame con le proteine tissutali, ecc.*
- *Età*
- *Sesso*
- *Stato di malattia*
- *Composizione corporea*

Vd mette in relazione la quantità di farmaco presente nel nostro organismo con la concentrazione che questo farmaco ha in un dato distretto (noi ovviamente scegliamo sempre quello accessibile che può essere il sangue o una parte di esso). Quindi Vd è uguale alla quantità di farmaco nell'organismo fratto la concentrazione del farmaco stesso nel plasma. Si tratta di un indice apparente che ci serve per avere informazioni su come il farmaco va a distribuirsi. I volumi dell'acqua corporea sono riportati nel lucido e vediamo che c'è anche un esempio: somministriamo la digossina (principio attivo della digitale) ad un uomo di 70Kg con una dose di 500µg; andiamo a misurare la concentrazione plasmatica di questa digossina che è 0,78µg/l e vediamo che il volume di distribuzione che è dato dal rapporto tra la dose somministrata e quello che si ritrova nel sangue sarà di 641 litri. Eh! Ma noi non ce li abbiamo 641litri! Questi rappresentano il volume teorico entro cui dovrebbe trovarsi il nostro farmaco uniformemente distribuito. Questo volume teorico ci può dare molte informazioni per esempio, in questo caso, mi dice che il farmaco è distribuito in modo abbastanza uniforme ma è scarsamente presente nel plasma. Se per esempio trovo che il volume di distribuzione di un farmaco è di 5 litri ciò significherà che il farmaco sarà tutto legato alle proteine plasmatiche cioè non si andrà a distribuire. Se invece arriva ad un valore molto ampio vorrà dire che nel sangue ne troverò molto poco. I fattori che possono andare ad influenzare questo volume di distribuzione sono vari e vanno dal grado di legame con le proteine plasmatiche, al pKa del farmaco in rapporto al pH dell'ambiente, al grado di liposolubilità, al grado di ripartizione olio/acqua. Quest'ultimo per esempio mi può dire se il farmaco, che magari è scarsamente presente nel sangue, lo posso trovare distribuito nel tessuto adiposo. Sono tutti indici della capacità del farmaco di distribuirsi più o meno nei vari distretti. Ovviamente ci saranno dei fattori che dipenderanno dalle caratteristiche dell'individuo come l'età, il sesso, la patologia (esempio le malattie in cui si ha una differente quantità di proteine plasmatiche), la massa corporea (in un soggetto obeso avremo che i farmaci liposolubili si andranno a depositare nella massa adiposa).

VOLUME DI DISTRIBUZIONE Vd

Il Vd non rappresenta un volume reale ma deve essere considerato come misura del pool di liquidi biologici necessari per contenere il farmaco, se esso si distribuisce egualmente in tutti i distretti dell'organismo.



Possiamo considerare il nostro organismo come un unico compartimento? Oppure siamo costituiti da più compartimenti? Immaginiamo il nostro organismo come se fosse un contenitore all'interno del quale si trova il nostro sangue. Un sistema chiuso ed un sistema aperto. Un sistema ad un unico compartimento ed un sistema a due compartimenti comunicanti. Nei grafici accanto alle figure vedete la quantità di farmaco nel sangue in rapporto al tempo. Nel primo caso (sistema chiuso) vediamo che il farmaco che introduciamo nel momento zero si mantiene ad una quantità costante nel tempo perché non abbiamo perdite. Nel secondo caso il sistema è dotato di un rubinetto che se è aperto determinerà delle perdite; per cui si avrà che, dopo aver introdotto il farmaco per endovena, la concentrazione plasmatica del farmaco raggiungerà il massimo ma poi, piano piano, inizierà a diminuire (una caduta più o meno lineare). Nel terzo caso il sistema è costituito da due vasi comunicanti senza rubinetto; introducendo il nostro farmaco nel primo bicchiere avremo che inizialmente la concentrazione plasmatica del farmaco raggiungerà il massimo. Successivamente si avrà una piccola diminuzione perché il farmaco si andrà a distribuire anche nel secondo vaso; una volta raggiunto l'equilibrio tra i due sistemi la concentrazione rimarrà costante nel tempo. Nel quarto caso si apre il rubinetto e si ripresenta l' iniziale diminuzione della concentrazione dovuta alla distribuzione nel secondo vaso ma, a differenza del caso precedente, la concentrazione continuerà a diminuire. Quest'ultima è la cosa che con maggior probabilità avviene nel nostro organismo. Possiamo immaginare il primo vaso come il nostro letto vasale e il secondo vaso come il distretto extravasale (tutto quello che può essere il resto: tessuti, organi, ecc). La prima parte del grafico è quindi la fase di distribuzione mentre la seconda, dopo aver aperto il rubinetto, è la fase di

eliminazione. Questo ci interessa per quando dobbiamo andare a calcolare l'emivita di un farmaco nel nostro organismo... (fine lato cassetta!)

...cioè in quanto tempo la concentrazione del farmaco si dimezza. Così, alla successiva somministrazione, saprò quanto farmaco somministrato precedentemente è rimasto e potrò mantenermi entro la finestra terapeutica. L'emivita ($T_{1/2}$) indica il tempo necessario per avere un dimezzamento della concentrazione plasmatica del farmaco. E' corretto misurare la $T_{1/2}$ quando siamo nella fase di eliminazione del farmaco.

EMIVITA O TEMPO DI DIMEZZAMENTO ($T_{1/2}$)

E' un'espressione di correlazione tra Vd e Cl. Esprime l'intervallo di tempo necessario perché la concentrazione plasmatica o la quantità di farmaco presente nell'organismo si riduca del 50% ad equilibrio di distribuzione raggiunto.

$$T_{1/2} = 0{,}693\ Vd/Cl$$

Tale parametro fornisce informazioni sul tempo di permanenza del farmaco nell'organismo e permette di calcolare l'intervallo di dosaggio più opportuno.

Quindi l'emivita mette in correlazione il volume di distribuzione con la clearance. Come si capisce dalla definizione, bisognerà calcolare l'emivita non nella fase di distribuzione ma solo quando è stato raggiunto l'equilibrio ed ha inizio la fase di eliminazione. L'emivita è uguale a 0,693 (è una costante e non è altro che il logaritmo naturale di 2) per il rapporto Vd/Cl. Ci saranno farmaci che avranno un'emivita molto breve (esempio penicillina) e farmaci che invece avranno un'emivita molto lunga (anche una settimana!); ovviamente questi ultimi non potranno essere trattati come la penicillina altrimenti si andrebbe incontro a fenomeni di tossicità terribili.

STATO STAZIONARIO O STEDY STATE

Lo stato stazionario di concentrazione del farmaco nell'organismo viene raggiunto quando la velocità di eliminazione del farmaco uguaglia quella di somministrazione dello stesso.

$$\textit{Velocità (o ritmo) di dosaggio} = Cl \times Css$$

Dove (Css) = concentrazione del farmaco allo stato stazionario

Se il farmaco viene somministrato a velocità costante e biodisponibilità completa (F=1)(infusione endovenosa completa):

$$Css = \textit{velocità di somministrazione}/Cl$$

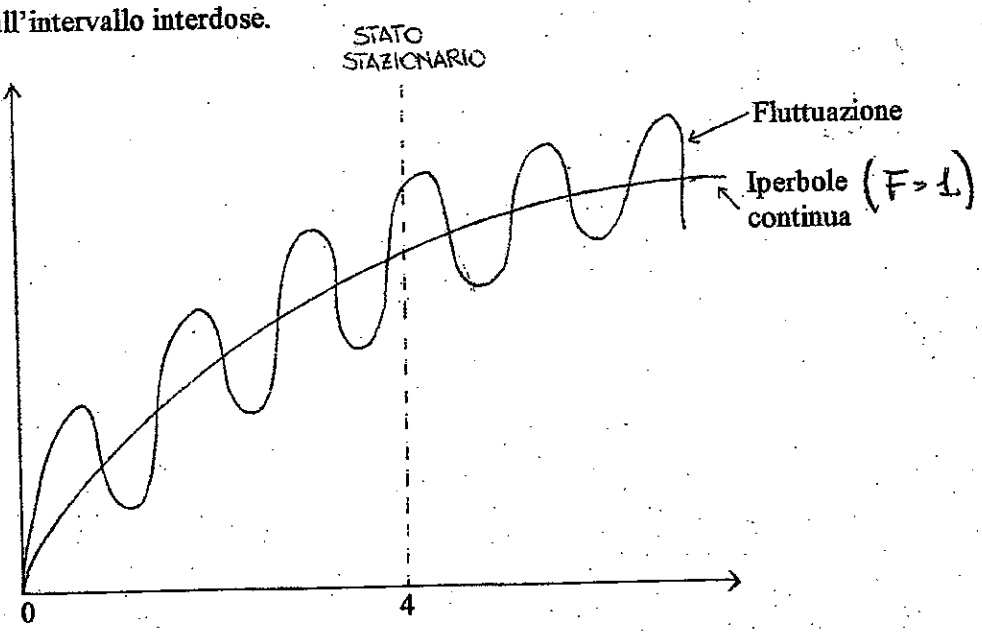
In caso di somministrazione intermittente:

$$Css = F \times dose/Cl \times T$$

Dove F = biodisponibilità
T = intervallo interdose

Possiamo definire lo stato stazionario come il momento in cui la concentrazione del farmaco ha raggiunto un valore costante nel tempo. Ciò significa che la velocità in entrata e quella in uscita

sono uguali. Sarà uguale alla clearance per la concentrazione allo stato stazionario. Se il farmaco viene somministrato a velocità costante e a biodisponibilità completa (come si ha con una infusione endovenosa completa) vedremo che dopo un po' di tempo le due velocità, in entrata e in uscita, si eguaglieranno. Se invece la somministrazione è intermittente allora dipenderà anche dalla biodisponibilità e dall'intervallo interdose.



Nel diagramma è rappresentata la concentrazione del farmaco in un dato distretto (ad esempio quello plasmatico) rispetto al tempo. Abbiamo una iperbole che rappresenta l'andamento di una infusione continua cioè dal momento zero inizia l'infusione di una flebo di farmaco fino al momento in cui l'emoconcentrazione rimane costante. Arriveremo dunque ad un punto in cui la velocità d'entrata del farmaco eguaglierà quella d'uscita. Si arriva al plateau cioè allo stato stazionario. L'altra curva, con picchi massimi e minimi, rappresenta un'infusione intermittente. Un andamento del genere necessita di fissare dei parametri: abbiamo un andamento secondo una cinetica di I ordine ed introduciamo il farmaco con un intervallo interdose che è pari all'emivita del farmaco stesso. Cosa accade? Che ad ogni nuova somministrazione la nuova dose si sommerà con metà dose rimasta dalla precedente somministrazione quindi aumenterà il picco e tenderà via via ad aumentare. Quando si raggiunge lo stato stazionario con una somministrazione intermittente? Quando la velocità di somministrazione è uguale alla velocità di eliminazione. Questo plateau si raggiunge dopo 4 o 5 emivite del farmaco. E allora come ci si comporta con i farmaci che hanno un'emivita molto lunga? Esempio: ci sono due farmaci che appartengono alla classe della digitale. Sono derivati dalla pianta della digitale ed hanno proprietà cardioattive (inotrope positive) e sono usate nelle insufficienze cardiache congestizie. Sono i due principi attivi della digitale, la digossina e la digitossina, che sono farmaci con indice terapeutico molto basso per cui passare dalla dose terapeutica alla dose tossica è molto facile; inoltre hanno un'emivita molto lunga (la digossina ha $T_{1/2}$ di circa 40 ore e la digitossina di 7 giorni). Per la digossina dobbiamo aspettare circa 1 settimana per arrivare allo stato stazionario; per la digitossina è ancora peggio perché bisognerà attendere 4 settimane. Dobbiamo quindi ricorrere ad un'altra strategia cioè a quella che si chiama dose d'attacco o dose d'urto.

Dose di mantenimento

Velocità di somministrazione = Cl x Css

Velocità di somministrazione = Cl/F x C bersaglio

Dose d'urto (d'attacco o di carico)

Dose d'urto = quantità nell'organismo allo stato stazionario = Css x Vd

E' una dose o una serie di dosi che possono essere somministrate all'inizio della terapia necessaria per raggiungere la concentrazione efficace nel sito bersaglio nel più breve tempo possibile.

Esempio: digossina ($T_{1/2} \cong 40h$)
Dose digitalizzante = 0,5 – 0,7 mg ogni 8ore x 3 dosi
Dose di mantenimento = 0,125 – 0,5 mg/pro die

Esempio: Lidocaina ($T_{1/2} \cong 1h$)
Css dopo circa 4 – 5 ore
Emergenza (unità coronarica): Aritmie conseguenti ad infarto del miocardio
Dose d'urto: 0,7 – 1,4 mg/Kg endovena da ripetere dopo 5 minuti se necessario.
In 1h non si deve superare il dosaggio di 200 – 300mg

La dose d'urto va calcolata considerando lo stato stazionario che vogliamo raggiungere, cioè qual è la concentrazione plasmatica allo stato stazionario che mi da l'effetto terapeutico considerando il volume di distribuzione del farmaco. Dobbiamo calcolare Css x Vd (dose d'urto). Una volta raggiunto lo stato stazionario possiamo abbassare la dose e portarci a quella che si chiama dose di mantenimento cioè quella ordinaria che ci permette di mantenere costante la concentrazione allo stato stazionario e che possiamo raggiungere dopo 4 o 5 emivite di dosaggio del farmaco. Per la dose di mantenimento si avrà che la concentrazione allo stato stazionario sarà dipendente dalla biodisponibilità del farmaco e dalla concentrazione che dobbiamo avere nel tessuto bersaglio allo stato stazionario. Quando invece ci occorre la dose d'urto dobbiamo considerare gli altri parametri, cioè qual'è la dose che ci permette di raggiungere in breve tempo la concentrazione allo stato stazionario. Nel caso della digitale la dose d'urto si chiama dose digitalizzante.

Potete vedere alla fine del Goodman un'appendice sui parametri di farmacocinetica. Per ogni farmaco ci sono questi parametri:

1. biodisponibilità orale
2. % di eliminazione urinaria
3. % di legame con le proteine plasmatiche
4. clearance
5. volume di distribuzione
6. emivita
7. emoconcentrazioni effettive
8. dosi tossiche

Una volta considerati tutti questi parametri possiamo stare tranquilli? No! Perché dobbiamo considerare anche il paziente, soprattutto quando si tratta di farmaci con un indice terapeutico molto basso. In questi casi bisognerà fare un monitoraggio del farmaco; questo si fa per tutti quei farmaci che hanno una certa tossicità come ad esempio la digitale, il fenobarbital, alcuni antibiotici, gli antidepressivi, ecc. Bisogna dunque personalizzare la terapia. Si inizia la terapia in modo da raggiungere lo stato stazionario secondo gli schemi che valgono per quel farmaco. Fatto questo dobbiamo andare a misurare qual' è il livello di concentrazione ematica in quel paziente e lo facciamo prima della somministrazione successiva. In questo modo sappiamo qual' è la concentrazione ematica, sappiamo quanto farmaco somministriamo e possiamo calcolare se siamo nel range terapeutico. Come si misura l'indice terapeutico? Teoricamente è dato dal rapporto tra la dose letale 50 sulla dose efficace 50 (DL50/DE50). Poi in realtà si fa misurando il rapporto tra la dose tossica al 50% e la dose efficace al 50%. Avere un indice terapeutico basso significa che sarà sufficiente ad esempio raddoppiare la dose per avere effetti tossici. Per i farmaci con indice terapeutico alto invece bisognerà aumentare la dose di 10 – 20 volte per ottenere gli effetti tossici.

Lezione VIII C.A.
(10 Dicembre 2001)

FARMACODINAMICA

Con lo sviluppo della biologia molecolare si è riusciti a capire molte cose sul meccanismo d'azione dei farmaci. Per esempio, per quanto riguarda la digitale, un tempo si credeva che avesse azione diuretica e poi si è scoperto che ha azione inotropa positiva. Dobbiamo vedere quale è il meccanismo con cui funziona un farmaco.

MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI

L'attività farmacologica è sempre riconducibile ad una delle seguenti possibilità:

1. *Che il farmaco agisca variando lo stato chimico o fisico della materia vivente.* → ANTACIDI
2. *Che il farmaco agisca per interazione o legame con molecole della materia vivente: i recettori.*

Uno dei possibili meccanismi d'azione è dato dalla presenza del farmaco in un dato distretto nel quale determina delle variazioni chimiche o fisiche. Oppure il farmaco può agire direttamente, interagendo o legandosi, con la materia vivente; più esattamente con i recettori. Questa è una prima importante distinzione fra meccanismi d'azione dei farmaci.

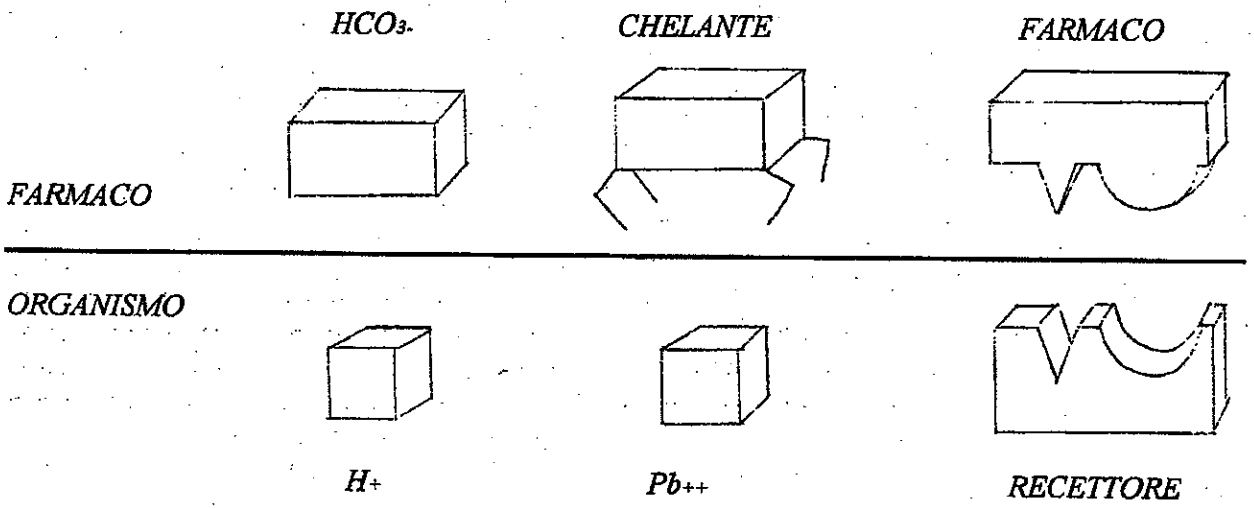
MECCANISMO D'AZIONE A LIVELLO MOLECOLARE

1 • *AZIONE FARMACOLOGICA NON MEDIATA DA RECETTORI:*
E' determinata da farmaci che inducono con la loro presenza modificazioni chimiche o fisico-chimiche.
CHELANTI: EDTA(Pb^{2+}), penicillamina(Cu^{2+})
ALCALINIZZANTI: Locali→ Bicarbonato di Ca^{2+}, idrossido di Al^{3+}, Mg^{2+}
Sistemici→ Bicarbonato di Na^{+}, lattato di Na^{+}
ACIDIFICANTI URINARI: Cloruro di ammonio
DIURETICI OSMOTICI
ANALOGHI STRUTTURALI DI COSTITUENTI BIOLOGICI: Analoghi delle pirimidine e purine che possono venire incorporati negli acidi nucleici, in modo da alterare la loro formazione (meccanismo di incorporazione contraffatta)(chemioterapia antineoplastica ed antivirale)

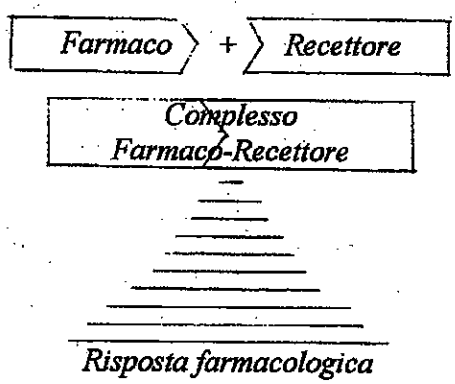
2 • *AZIONE FARMACOLOGICA MEDIATA DA RECETTORI:*
1. *I farmaci interagiscono con i recettori dei mediatori chimici endogeni:*
stimolandoli: agonisti
inibendoli: antagonisti
2. *I farmaci interagiscono con i processi di sintesi, liberazione, immagazzinamento, degradazione dei mediatori chimici endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, autacoidi).*

Esempi di farmaci che agiscono modificando lo stato chimico-fisico di un dato distretto sono rappresentati dagli antiacidi; si tratta di sostanze alcalinizzanti che vanno a neutralizzare l'acido cloridrico prodotto dallo stomaco. Questi farmaci sono il bicarbonato di sodio oppure gli idrossidi di alluminio e magnesio (Malox®) che agiscono andando a neutralizzare l'ambiente e formando dei sali. Lo stesso discorso lo si può fare anche per farmaci che agiscono per via sistemica e che servono per correggere situazioni di acidosi; ovviamente si tratterà di sostanze alcaline. I chelanti sono invece quei farmaci che chelano, cioè legano a se ioni e servono proprio a rimuovere gli ioni dall'ambiente. Ad esempio nel caso di una intossicazione da piombo può essere utile prendere un

chelante che lega il piombo. Un altro esempio di farmaci che agiscono modificando lo stato chimico-fisico è rappresentato dai diuretici osmotici, per esempio il mannitolo. Il mannitolo viene ad essere eliminato attraverso la filtrazione glomerulare e non viene poi riassorbito a livello tubulare. Nella fase di eliminazione il mannitolo porta con se pure l'acqua e quindi aumenta la diuresi con un meccanismo osmotico. Gli antimetaboliti sono delle sostanze che riproducono fedelmente prodotti endogeni. Le pirimidine e le purine esogene, se introdotte nell'organismo, vanno a sostituirsi alle pirimidine e purine endogene dando degli acidi nucleici aberranti. Questo è il meccanismo d'azione della maggior parte dei chemioterapici antitumorali. Anche alcuni antibiotici funzionano in questo modo. Tutti questi sono esempi di meccanismi d'azione non mediati da recettori, tutto il resto (più del 50% dei farmaci) invece funziona per interazione del farmaco con recettori. Vedremo cosa si intende per recettore perché sono compresi anche gli enzimi, i carriers, i canali ionici, ecc. Sono farmaci che vanno ad interagire con i recettori delle sostanze endogene. Se mimano la struttura della sostanza endogena e quindi vanno a sostituirsi ad essa saranno detti agonisti e andranno a stimolare il recettore, viceversa quelli che inibiranno il recettore saranno detti antagonisti. Questo tipo di farmaco ha diverse applicazioni perché può agire a più livelli come ad esempio interferire con la sintesi di un ormone, oppure di un neurotrasmettitore, ecc. Per riassumere questo discorso vi mostro questa figura che fa vedere i vari sistemi:



Vedete che abbiamo il bicarbonato che va ad agire con gli ioni idrogeno e un chelante del piombo; sono entrambi meccanismi d'azione non mediati da recettore mentre quello che è mediato da recettore si comporta come la solita chiave nella serratura. Quindi il farmaco funziona con un meccanismo di elevata selettività e specificità verso quelle strutture della materia vivente che sono i recettori. I farmaci che non agiscono in modo selettivo possono dare seri effetti collaterali i quali, talvolta, possono addirittura superare quello che è l'effetto benefico. Ecco un'altra figura che credo non abbia bisogno di spiegazioni:



Mostra semplicemente che dall'interazione tra farmaco e recettore origina il complesso farmaco-recettore che darà origine ad una risposta farmacologica.

RECETTORE O SOSTANZA RECETTIVA

Componente dell'organismo con cui interagisce un ormone, un neurotrasmettitore o un farmaco dando inizio alla catena di eventi biochimici che portano agli effetti farmacologoci osservati.

RECETTORI PER I FARMACI

- *Recettori fisiologici (neurotrasmettitori, ormoni, autacoidi)*
- *Enzimi (diidrofolato reduttasi, acetilcolinaesterasi,...)*
- *Proteine di trasporto (Na+, K+, ATPasi)*
- *Proteine strutturali (tubulina)*

I recettori determinano in gran parte le relazioni quantitative tra dose e concentrazione del farmaco ed effetti farmacologici. I recettori sono responsabili della selettività dell'azione farmacologica. I recettori mediano le relazioni degli antagonisti farmacologici.

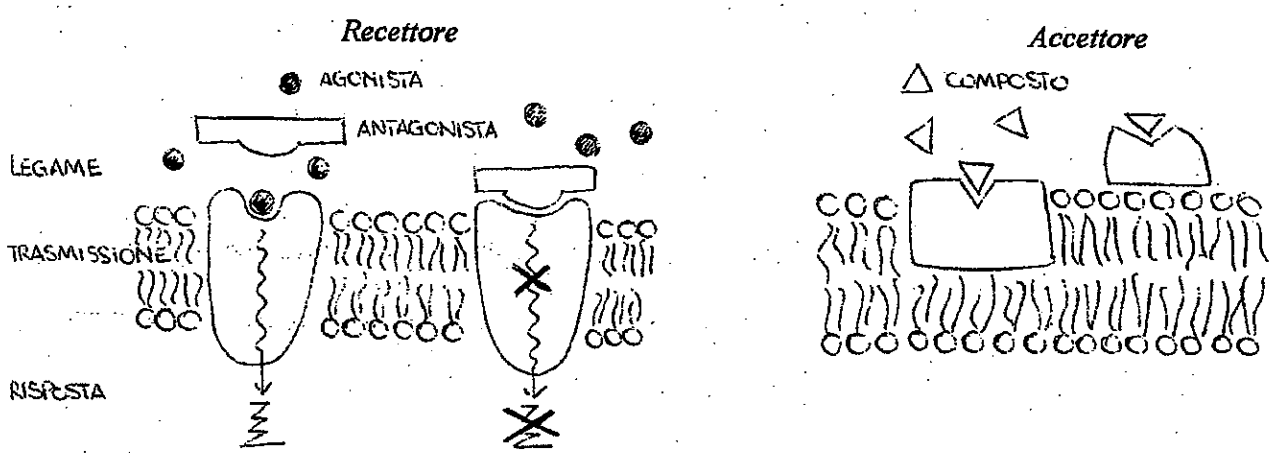
Oltre ai recettori propriamente detti che sono poi delle proteine, il termine di sostanze recettive si può allargare anche ad altre sostanze quali gli enzimi, le proteine di trasporto e le proteine strutturali. Possono essere ad esempio gli enzimi implicati nella moltiplicazione batterica .... *Qualcuno ha interrotto la lezione!!!*
... questo è il meccanismo con cui agisce la digitale. La digitale, oltre ad essere un diuretico, va ad agire specificamente con la pompa sodio-potassio che si trova a livello delle cellule miocardiche. Oppure i farmaci possono interagire con proteine strutturali. Per cui possiamo dire che i recettori sono responsabili della selettività dell'azione farmacologica perché ogni farmaco riconosce il proprio bersaglio e inoltre i recettori fanno in modo che l'azione mediata attraverso di essi sia non solo controllata dal punto di vista qualitativo, ma anche dal punto di vista quantitativo. Ci sarà quindi una relazione diretta tra la quantità di farmaco che arriva ad un determinato tessuto e il numero di recettori presenti. Quando avremo occupato tutti i recettori presenti con quel farmaco non potremmo avere più un ulteriore aumento della risposta, cioè ci sarà una saturazione. Ciò significa che ci sarà un limite oltre il quale non si verificherà un aumento della risposta aumentando la dose di farmaco somministrato.

RECETTORI-STRUTTURA

Macromolecole proteiche: lipoproteine o glicoproteine
Peso molecolare = 100-300 Kda
Localizzazione: membrana cellulare (neurotrasmettitori, ormoni peptidici) citoplasma e nucleo (ormoni steroidei, tiroidei)

Cosa sono questi recettori? Sono prevalentemente delle proteine di membrana che possono trovarsi a livello citoplasmatico, ma anche a livello della membrana nucleare. In genere sono delle lipoproteine o glicoproteine così da poter galleggiare nel mare di fosfolipidi che è la membrana. L'esempio classico è rappresentato dalle sostanze di natura proteica che hanno i loro recettori localizzati sulla membrana plasmatica. Infatti queste sostanze, avendo dei gruppi polari, non possono attraversare la membrana cellulare. Invece gli ormoni steroidei, che sono sostanze molto liposolubili, possono attraversare la barriera fosfolipidica e infatti i loro recettori sono localizzati all'interno della cellula. I recettori sono dunque delle macromolecole che quando si vanno a legare con sostanze che chiamiamo ligandi subiscono una modificazione della loro struttura la quale darà

luogo al passaggio dell'informazione dall'esterno all'interno della cellula. Per cui il recettore ha la funzione di mediatore del segnale. Se noi diamo un ligando che stimola il recettore allora stiamo somministrando un agonista, se invece diamo una sostanza che ha ugualmente affinità per il recettore ma che va ad occupare il sito recettoriale impedendo il legame dell'agonista endogeno allora stiamo somministrando un antagonista. Molti farmaci si comportano da antagonisti, per esempio i β-bloccanti, i calcio-antagonisti, ecc. L'agonista si comporta promuovendo una serie di reazioni chimiche conseguenti all'attivazione del recettore e quindi determina una risposta. L'antagonista invece impedisce all'agonista di andare ad interagire. Con il termine di accettore dobbiamo invece intendere quelle proteine che possono legarsi a sostanze esogene senza però dare luogo ad una risposta. Un esempio di accettore è rappresentato dalle proteine plasmatiche, come l'albumina, che si limitano a trasportare le sostanze.



AGONISTI:
Sono così definiti i ligandi che inducono un cambiamento conformazionale nel recettore risultando in cambiamenti funzionali nel sistema di trasduzione del segnale.
ANTAGONISTI:
Sono così definiti i ligandi che si legano senza indurre un cambiamento funzionale nel sistema di trasduzione del segnale, ma prevengono l'accesso di un agonista al sito di binding recettoriale.

Qui c'è riassunto quello che abbiamo detto:

LIGANDO:
Composti chimici in grado di riconoscere un sito specifico su una macromolecola presente in una struttura biologica e di legarsi ad essa.
Endogeno: neurotrasmettitore, ormone
Esogeno: farmaco
RECETTORE:
Elementi cellulari specializzati di natura proteica con i quali il ligando interagisce e che danno luogo ad una risposta fisiologica.
1. *Riconoscono il ligando con elevata sensibilità e specificità chimica*
2. *Producono una risposta biologica*

ACCETTORI:
Macromolecole di natura proteica con i quali un ligando interagisce con elevata specificità e sensibilità senza originare una risposta biologica.

Ultima cosa da stabilire è di che tipo è il legame che si stabilisce tra ligando e recettore. C'è bisogno di un legame labile, reversibile, facilmente scindibile come possono essere i legami di tipo

elettrostatico. Però possono anche esistere i legami forti (covalenti) e in alcuni casi sono anche richiesti, ad esempio per mantenere la funzione variata per un tempo maggiore.

TIPI DI LEGAME TRA LIGANDO E RECETTORE

1.LEGAME ELETTROSTATICO: ione-ione
ione-dipolo
dipolo-dipolo

2. LEGAME COVALENTE: idrogeno
dipolo indotto

Nei farmaci che hanno un legame forte con il recettore si avrà che la funzione resterà bloccata per un certo periodo di tempo affinché si formino nuovi recettori. Occorre quindi aspettare che si formino nuovi recettori perché quelli esistenti sono perennemente bloccati dal farmaco. Come possiamo classificare i recettori?

CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI

1.RECETTORI DI MEMBRANA: IONOTROPI (formano canali ionici)
METABOLOTROPI (usano enzimi che generano secondi messaggeri)
A FUNZIONE MISTA (usano secondi messaggeri per attivare i canali ionici)

2.RECETTORI INTRACELLULARI: Controllano l'espressione genica

Distinguiamo i recettori in: recettori di membrana e recettori intracellulari. Tra i recettori di membrana troviamo quelli che sono ionotropi, cioè che formano dei canali ionici. I recettori metabotropi invece sono i cosiddetti recettori accoppiati a proteine G. Sempre tra i recettori di membrana ci sono anche quelli a funzione mista la cui attivazione determina l'innesco di reazioni ad attività enzimatica (come avviene per i recettori metabotropi) che a loro volta andranno ad attivare un canale ionico. I recettori intracellulari sono invece quelli che controllano l'espressione genica cioè il ligando va a legarsi alla proteina recettoriale citoplasmatica la quale, una volta attivata, andrà sul DNA a dare il via alla sintesi di una nuova proteina. Vedremo che anche la scala delle risposte è differente tra i vari tipi recettoriali; per esempio con i canali ionici la risposta è velocissima. Se invece la risposta è mediata dal sistema enzimatico i tempi si allungheranno perché bisognerà aspettare l'attivazione del sistema enzimatico, ecc. Per non parlare dei recettori intracellulari in cui si avrà come risposta la produzione di una nuova proteina che richiederà un certo tempo, parliamo anche di ore. Se per esempio prendiamo farmaci di tipo steroideo (cortisone) e li vogliamo usare nelle emergenze (shock anafilattico) bisognerà considerare il tempo di latenza. Ma non possiamo permetterci di aspettare la risposta che si manifesterà nell'arco di qualche giorno. Tutto questo lo rivedremo poi nella parte speciale!

RECETTORI STRUTTURALMENTE IDENTIFICATI CON CANALI IONICI

STRUTTURA; due subtipi conosciuti:

1. *Costituito da 4-5 subunità che attraversano la membrana (GABA A-R, glicina-R, glutammato-R)*
2. *Costituito da multiple subunità ciascuna contenente 6 domini che attraversano la membrana (canali per il Na, Ca, K)*

Inizialmente i recettori sono stati classificati in relazione ai farmaci; prendiamo per esempio l'acetilcolina mediatore chimico del sistema colinergico: l'acetilcolina, ha almeno due tipi di

recettori che sono detti nicotinico e muscarinico. Sono stati chiamati in questo modo perché venivano attivati rispettivamente dalla nicotina e dalla muscarina. In realtà poi si è scoperto che questi recettori hanno anche diverse localizzazioni. Il recettore nicotinico lo troviamo nella branca neuromuscolare, a livello dei gangli, del SNC. Il recettore di tipo muscarinico lo troviamo invece a livello della muscolatura liscia, nell'intestino, a livello cardiaco, ecc. Ma anche la struttura è differente perché il recettore nicotinico forma un canale ionico, mentre il recettore muscarinico è un recettore accoppiato alle proteine (in realtà esistono più subtipi di recettore muscarinico). Nel primo caso avremo una risposta più rapida e nel secondo più lenta.

CANALI LIGANDO-DIPENDENTI
(CANALI IONICI INTRINSECI AI RECETTORI)

Recettore nicotinico (Na^+/K^+)
Recettore GABA A (Cl^-)
Recettore glicinergico (Cl^-)
Recettore NMDA (Ca^{2+} e Na^+)
Recettore 5-HT3 (Na^+/K^+)

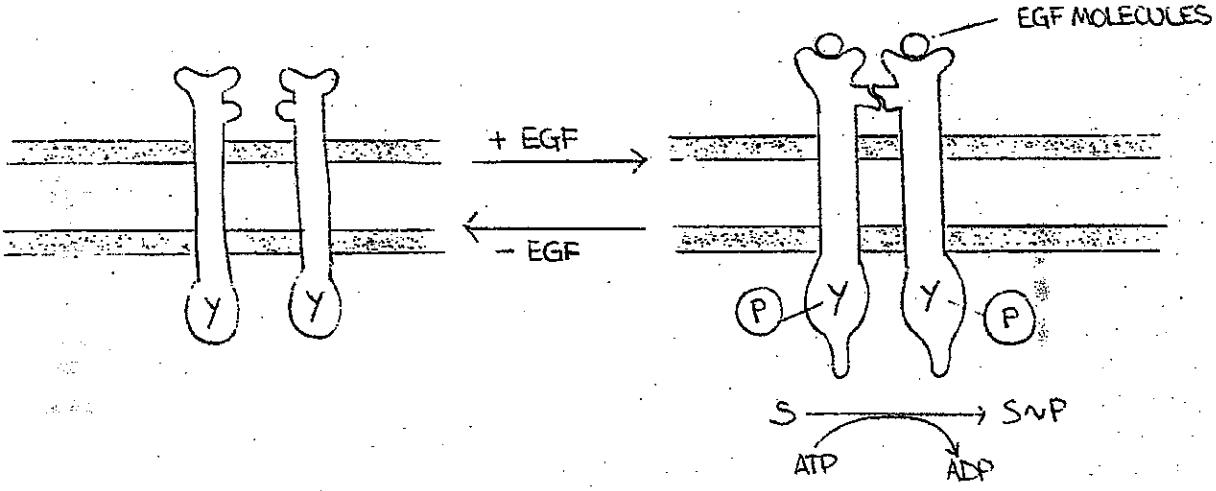
Dei recettori ionotropici uno l'abbiamo già nominato ed è il recettore nicotinico cioè il recettore dell'acetilcolina che media la trasmissione del segnale dalle fibre colinergiche alle fibre del sistema simpatico e parasimpatico. Il recettore del GABA A: Il GABA è un aminoacido di tipo inibitorio (le fibre gabaergiche sono infatti di tipo inibitorio) e questo recettore è importante perché va ad interagire con alcuni farmaci che sono molto importanti. Poi abbiamo i recettori della glicina o il recettore del glutammato. Il recettore della serotonina (5-HT3); questi sono tutti recettori ionotropici ma poi ci ritorneremo. Dei recettori per la serotonina ne esistono più tipi ma il 5-HT3 è l'unico recettore ionotropo, gli altri sono metabotropici. I vari tipi di recettori fisiologici hanno un'origine ancestrale comune per cui hanno una struttura simile; sono formati da varie subunità ognuna delle quali è l'espressione di un gene. Per esempio il recettore dell'acetilcolina è formato da 5 subunità, chiamate con le lettere dell'alfabeto greco α_1, α_2 β, γ, δ, che formano un canale ionico. Quando due molecole di acetilcolina si vanno a legare a questo recettore ne determinano un cambiamento di struttura per cui il canale si apre (depolarizzazione). Però la cellula deve attivarsi e disattivarsi perché una funzione non può rimanere variata a lungo per cui i canali si aprono e si chiudono continuamente. Il recettore ionotropico del GABA (GABA A) invece è attivato da un neurotrasmettitore inibitorio (il Cl) che quindi determina una iperpolarizzazione. Il GABA ha un proprio sito di legame situato sulla subunità β, però altre subunità (per esempio l'α) rappresentano il sito di legame per importanti farmaci che agiscono né mimando, né antagonizzando l'azione del GABA, ma modulandola. Questi farmaci sono le benzodiazepine cioè farmaci sedativi che modulano l'azione del GABA potenziando l'azione gabaergica (modulatori allosterici). Però, sempre compreso nella categoria delle benzodiazepine, troviamo un altro farmaco (flumazepil ?) che si comporta da antagonista del diazepam (valium®) e che è utile nei casi di eccessivo dosaggio e serve per annullare l'effetto della benzodiazepina quando questa è in eccesso. Esistono anche dei modulatori allosterici negativi che non hanno applicazioni terapeutiche. Vediamo meglio: abbiamo detto che la benzodiazepina è un sedativo, ansiolitico, anticonvulsivante, ecc. Queste sostanze invece, dette bicuculline, sono proconvulsivanti, cioè se somministrate nell'animale provocano convulsioni quindi hanno un effetto opposto a quello delle benzodiazepine. Fanno in modo che il cloro invece di entrare esca per cui agiscono in maniera opposta e li ho nominati perché servono per farci capire come funziona il sistema ma ovviamente non hanno alcuna applicazione in terapia.
I recettori metabotropi o metabolotropi una volta attivati danno luogo all'attivazione di un sistema enzimatico a loro accoppiato che dà poi la formazione di un secondo messaggero. Il più famoso è quello dell'attivazione dell'adenilatociclasi con formazione di c-AMP con attivazione di una proteinkinasi. Sono recettori metabotropi anche quei recettori con attività tirosin-kinasica intrinseca;

diciamo che sono recettori un pochino più primordiali. Hanno l'attività kinasica (attività fosforilante) intrinseca nel recettore.

RECETTORI METABOTROPI

1. *Recettore con attività tirosina-kinasi intrinseca*
2. *Recettori accoppiati a proteine G, che controllano la formazione di un secondo messaggero intracellulare (c-AMP, ioni Ca^{2+}, fosfoinositidi)*

Il lato extracellulare è quello che deve accogliere il ligando che comporta un cambiamento della conformazione. Sul lato citoplasmatico si trova l'attività kinasica che darà la trasmissione del segnale. Anche i recettori dei fattori di crescita sono così rappresentati, cioè sono strutture proteiche che sembrano dei bastoncelli che attraversano il doppio strato fosfolipidico. Normalmente sono dei monomeri ma diventano dei dimeri quando vengono attivati. Quando sono attivati questi recettori danno luogo alla trasformazione di varie altre sostanze dal lato citoplasmatico. Lo stesso vale anche per i recettori delle citochine.



Lezione IX A.M.
(14 Dicembre 2001)

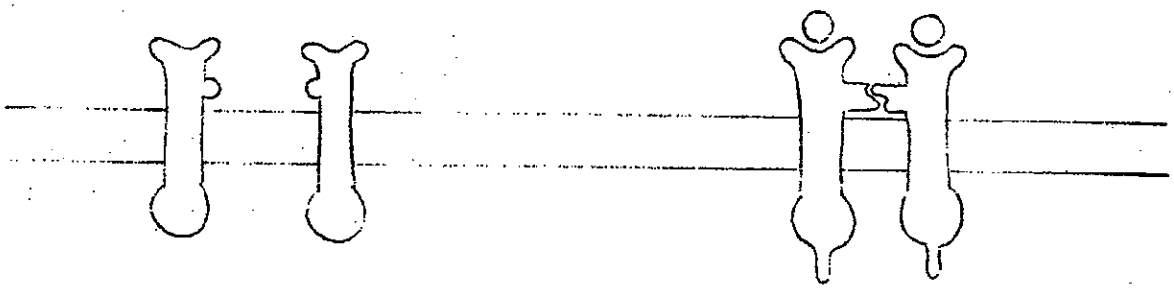
Adesso vediamo esempi di recettori metabotropi.

RECETTORI METABOTROPI

1. *Recettori con attività tirosin-kinasi intrinseca*
2. *Recettori accoppiati a proteine G, che controllano la formazione di un secondo messaggero intracellulare (c-AMP, ioni Ca++, fosfoinositidi)*

Sono recettori che mediano la trasduzione del segnale dall'esterno all'interno della cellula con la formazione del secondo messaggero; il primo messaggero è inteso come il ligando che legandosi al recettore lo attiva. Ovviamente questo ligando che attiva il recettore è un agonista cioè un endogeno, un ormone, un neurotrasmettitore, oppure un esogeno (ad esempio il farmaco) che si comporta da agonista perché mima l'azione dell'endogeno. Il recettore, una volta attivato, ha come trasduttore del segnale e come effettore di questa trasduzione un sistema enzimatico (per questo sono chiamati metabotropi, cioè perché hanno enzimi come mediatori-effettori). I sistemi si possono suddividere in due classi: una dove l'attività enzimatica è intrinseca nella costituzione del recettore e l'altra in cui il sistema effettore (l'enzima) si trova nella cellula o anche nella membrana cellulare però non è strettamente correlato con il recettore se non mediante un sistema che trasduce il segnale. Adesso vedremo cosa si intende. Viene chiamato proteina G perché lega a se il GTP quando è attivato e vedremo che è un sistema più complesso e che ha subito maggiormente una evoluzione. E' un sistema in cui l'interruttore della trasmissione del segnale è rappresentato dalla proteina G. Prima di tutto vediamo i recettori che hanno attività intrinseca tirosino-chinasica:

RECETTORI CON ATTIVITA' TIROSINA-KINASI INTRINSECA



Monomeri *Dimeri*

STRUTTURA:

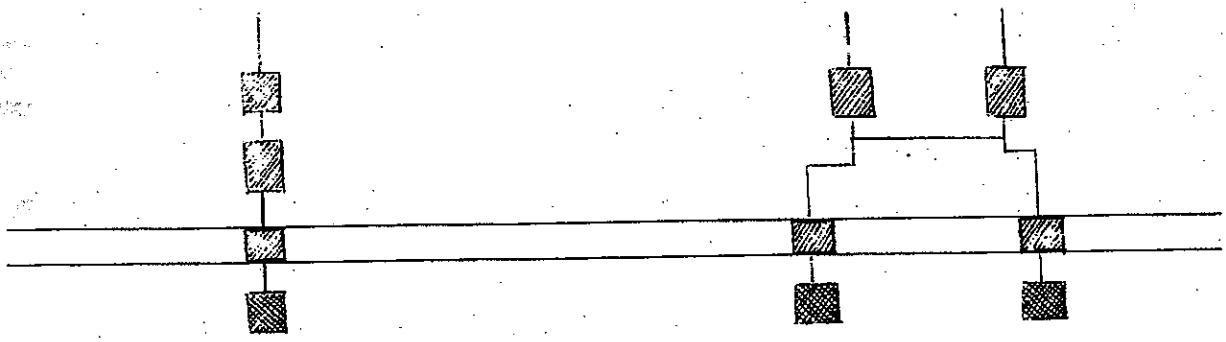
- *Recettori di membrana con attività effettoriale intrinseca alla sua struttura*
- *I siti di legame per il ligando sono localizzati nel dominio extracellulare amminico*
- *Una singola regione transmembrana*
- *Un dominio tirosino-kinasico intracellulare*

Praticamente, l'attività enzimatica è insita all'interno, nel lato citoplasmatico, del recettore. Immaginate i recettori come delle proteine che sono abbastanza semplici nella loro costituzione; è una proteina che attraversa la membrana cellulare e nel versante extracellulare presenta il sito di legame per il ligando, mentre sul lato intracellulare (quindi citoplasmatico) contiene l'attività enzimatica. Quindi è lo stesso recettore. Questi recettori possono essere dei monomeri o dei dimeri ma perché avvenga l'attivazione, anche quando sono dei monomeri, hanno bisogno che due molecole dell'agonista si leghino; a questo punto i due monomeri si fonderanno costituendo un

dimero e l'attività enzimatica sarà espressa da ognuno dei due monomeri nel lato citoplasmatico. Sono delle strutture abbastanza semplici e probabilmente sono anche quelle più ancestrali che poi hanno subito delle evoluzioni e sono divenute più complesse. Si tratta soprattutto di recettori per i fattori di crescita, quindi di alcuni ormoni e in particolare dell'insulina. Quindi il recettore dell'insulina viene ad essere classificato in questo gruppo (recettore matabolotropico con attività tirosino-chinasica), recettore di membrana con attività effettoriale, cioè l'effettore è il trasduttore del segnale che poi dà origine alla formazione di un secondo messaggero all'interno della cellula. I siti di legame del ligando sono localizzati nel dominio extracellulare amminico mentre il dominio tirosin-kinasico è intracellulare. Dunque i recettori dell'insulina e dei fattori di crescita IGF sono dimeri caratterizzati da due subunità. Vedremo che il recettore dell'insulina è già un po' più avanzato nella scala evolutiva e quindi più complesso perché formato da un dimero che ha una maggiore specificità e complessità nella sua struttura: costituito da due subunità extracellulari chiamate alfa legate da ponti disolfuro a due subunità beta che sono invece localizzate a livello intracellulare. Sicuramente, durante l'evoluzione, abbiamo avuto una singola famiglia di recettori che si è divisa a seconda della specificità con cui doveva andare ad agire. Dai recettori che rappresentano un canale ionico a quelli che invece sono accoppiati alle proteine G c'è tutta una scala evolutiva che ha messo in evidenza varie tappe...

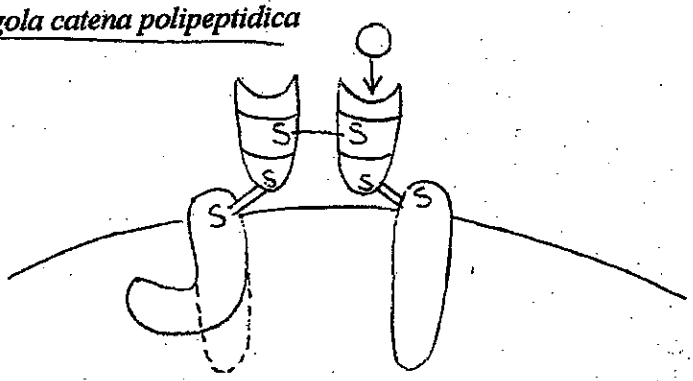
FAMIGLIA DEI RECETTORI

SUBCLASS I *SUBCLASS II*



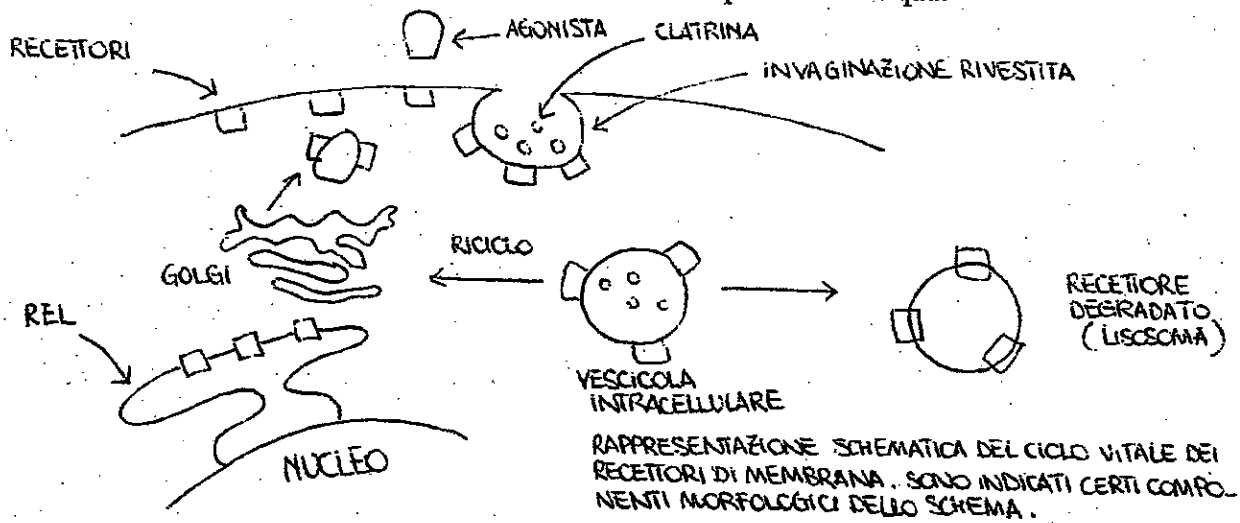
La subclasse I è quella rappresentata da una singola catena polipeptidica in cui sono presenti addensamenti di cisteina e il lato extracellulare porta il sito di legame per l'agonista. La classe II è già un dimero ed è rappresentativo per il recettore dell'insulina dove due subunità alfa sono legate con due subunità beta da ponti disolfuro.

I SUBCLASSE
Caratteristiche: singola catena polipeptidica



Questo rappresenta una molecola di insulina, anche se in realtà le molecole che vanno ad attivare il recettore sono due; si legano alle due subunità alfa extracellulari le quali presentano una tasca che

cambia conformazione in modo tale che la subunità beta del versante citoplasmatico venga messa in evidenza. Meglio: in seguito all'attivazione si avrà un cambiamento conformazionale della subunità beta citoplasmatica tale da poter mettere in evidenza i residui aminoacidici che consentono la consolidazione di un substrato, che viene ad essere poi attivato/disattivato, il quale darà luogo a tutta una serie di reazioni biochimiche. Sempre parlando dell'insulina vediamo quelli che possono essere i meccanismi che seguono all'attivazione. E' sempre lo stesso recettore; le due molecole di insulina si possono andare a legare nella tasca recettoriale del lato extracellulare attivando il lato citoplasmatico. Si avrà la fosforilazione di vari substrati che daranno luogo a diversi tipi di risposta, per esempio la generazione di un mediatore che andrà ad attivare o ad inibire un enzima. O vari altri substrati che sono sempre delle proteine che vengono fosforilate e vanno per esempio a favorire la traslocazione del glucosio con il suo trasportatore e quindi internalizzazione del glucosio (=risposta che segue all'attivazione del recettore). Rappresentazione del ciclo dei recettori; in questo caso possiamo sempre riferirlo all'insulina. In realtà i recettori li troviamo addensati in determinate aree della membrana plasmatica e sono soggetti ad un turnover. Quando vengono attivati, danno il via ad una qualche funzione cellulare, ma la cellula è dotata di meccanismi di autocontrollo per cui dopo un po' disattiverà il recettore. Come avviene? Può avvenire con l'internalizzazione del recettore stesso; il recettore è un sistema che attiva una cascata di reazioni a cui lui stesso mette poi fine. Come? Può interrompere la cascata internalizzandosi come potete vedere qua:



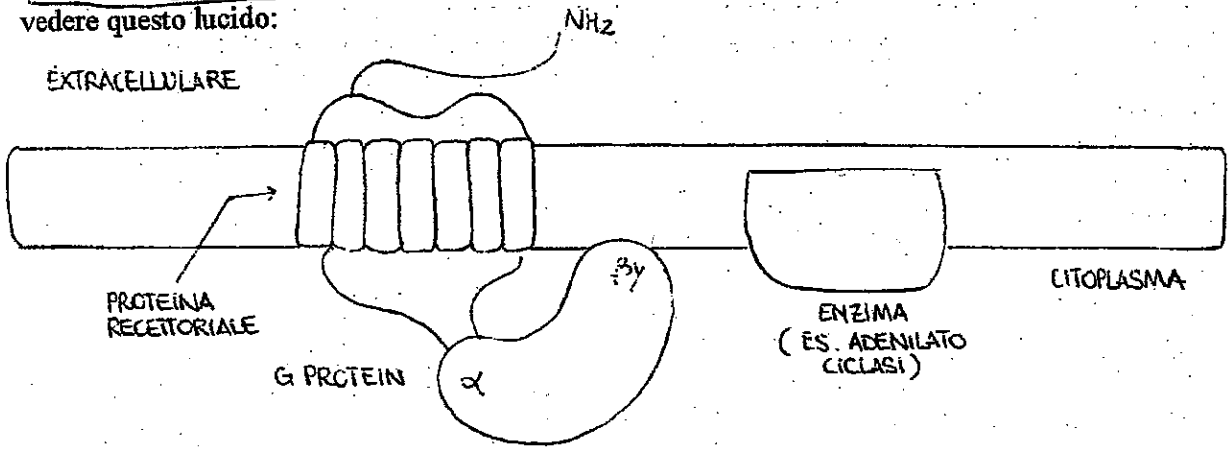
RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL CICLO VITALE DEI RECETTORI DI MEMBRANA. SONO INDICATI CERTI COMPONENTI MORFOLOGICI DELLO SCHEMA.

Questi recettori sono attivati dall'agonista; la membrana cellulare può subire un' invaginazione per cui i recettori entrando nella cellula non sono più disponibili per un'ulteriore attivazione. Successivamente possono essere riciclati e ritornare sulla membrana oppure essere digeriti da un sistema lisosomiale e a quel punto quello che si va ad attivare è una nuova espressione genica, cioè la sintesi di nuovi recettori che poi ritornano sulla membrana. Questo è un sistema molto importante perché, come vedremo successivamente, in seguito ad una brusca sospensione di terapia si possono avere fenomeni di cosiddetto feedback di rimbalzo. Oppure il problema della tolleranza che si stabilisce per alcuni tipi di farmaci nel corso di terapie di lunga durata; sono farmaci che hanno un effetto mediato da recettori e se la cellula è continuamente esposta all'azione di quel farmaco si avrà una minore disponibilità di recettori liberi. Ciò accade perché anche le cellule, come i recettori, hanno un loro turnover e prima o poi moriranno; a questo punto bisognerà riattivare un altro recettore, o far tornare il recettore di prima o sintetizzarne uno nuovo. Questo è il problema che si viene a creare quando, in corso di terapia, osserviamo che dopo qualche giorno l'effetto non è più lo stesso e siamo costretti ad aumentare la dose. E' quanto accade con gli oppioidi (analgesici) usati a scopo farmacologico, così come nel caso di abuso. Si è portati ad aumentare sempre la dose per avere sempre la stessa risposta perché il recettore, avendo un proprio turnover, ridurrà la disponibilità recettoriale. Questo discorso vale per tutti i sistemi compresi i sistemi enzimatici.

RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G CHE CONTROLLANO LA FORMAZIONE DI UN SECONDO MESSAGGERO INTRACELLULARE (cAMP, ioni Ca++)

Recettori per le amine biologiche
Recettori per gli eicosanoidi
Recettori per molti degli ormoni peptidici

I recettori accoppiati alle proteine G rappresentano il sistema più complesso dove la formazione del secondo messaggero è controllata dall'attivazione del sistema enzimatico. Però qui abbiamo che il sistema è regolato da tre proteine: recettore, trasduttore ed effettore. Per rendere l'idea possiamo vedere questo lucido:



Vedete che il recettore è costituito da sette cilindretti che rappresentano la proteina come una fettuccia che passando attraverso la membrana cellulare, per avere una certa struttura e rigidità, si avvolge ad alfa elica; quindi, nello spazio, potete immaginarla come un cilindro che arriva nel lato citoplasmatico e formando delle anse ritorna nel citoplasma per sette volte. Quindi sono sette domini. In altre parole la proteina recettoriale si avvolge su se stessa per sette volte e va a costituire il recettore; ovviamente sul lato extracellulare ci saranno i siti di legame che sono rappresentati dai vari residui aminoacidici di questa proteina, siti di legame per il ligando endogeno agonista. Quando il recettore è attivato dal ligando agonista cambierà la sua conformazione e andrà a legarsi a questa proteina rappresentata da tre eterotrimeri, cioè da tre subunità α, β, e γ, che è la cosiddetta proteina G. Questa proteina G si attiverà a sua volta. In realtà vedremo che si stacca la subunità alfa dalla beta e dalla gamma; la subunità alfa migrerà ed andrà ad attivare un' altra proteina che non è altro che l'enzima. Qui è rappresentato dall'adenilato ciclasi, ma gli enzimi possono essere vari e, a seconda dell'enzima che viene attivato o inattivato potremo avere la formazione del secondo messaggero. Il secondo messaggero dell'adenilato ciclasi è l'AMP ciclico, il quale va ad attivare una protein-chinasi che in questo caso si chiama protein-chinasi A, perché c-AMP dipendente, e che va a fosforilare le varie proteine.

PROTEINE G: Sono proteine localizzate nella faccia intracellulare della membrana plasmatica che legano GTP quando il recettore viene attivato dall'antagonista.

Complesso agonista-recettore ⇒ proteinaG ⇒ effettore

STRUTTURA

RECETTORI:

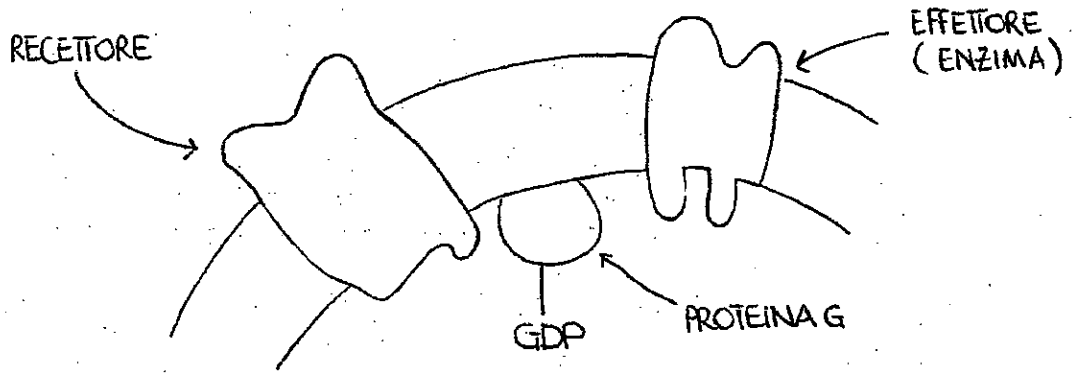
- *Molecole idrofobe che si estendono attraverso la membrana plasmatica in 7 segmenti ad alfa-elica*
- *Interagiscono con le proteine G nella faccia citoplasmatica*

- *Il sito di legame dell'ormone consiste in una tasca formata nel fascio delle eliche che si estendono nella membrana*
- *60-80 Kda*

PROTEINE G:

- *Molecole eterotrimeriche ($\alpha\beta\gamma$)*
- *Presentano domini altamente omologhi per il legame al guanilnucleotide*
- *Si pensa che abbiano distinti domini per l'interazione con i recettori e gli effettori.*

Questi recettori sono per le ammine biogene e in questo senso intendiamo le catecolamine, quindi sono i neurotrasmettitori sia a livello del SNC che del SNP; per cui abbiamo la dopamina, la noradrenalina, l'adrenalina o la serotonina, quindi ci sono vari tipi e subtipi di recettori per le ammine biogene che sono di questo tipo, cioè accoppiate a proteine G. Recettori per gli ecosanoidi: prostaglandine, istamina. Per molti ormoni peptidici e per gli ormoni tiroidei abbiamo recettori di questo tipo. Ricordiamoci sempre che possiamo incontrare per lo stesso mediatore chimico due differenti recettori, uno accoppiato alle proteine G e un altro recettore di tipo ionotropico. L'esempio classico è quello dell'acetilcolina che ha il recettore di tipo muscarinico che è un recettore accoppiato alle proteine G, mentre il recettore di tipo nicotinico è un recettore ionotropico, cioè che forma un canale ionico. Sono dunque recettori diversi, con diversa localizzazione, che hanno lo stesso mediatore chimico endogeno. Inoltre hanno una diversa farmacologia, nel senso che sono diversi i farmaci che li vanno ad attivare. Il recettore nicotinico lo si trova a livello della placca neuromuscolare, il recettore muscarinico si trova a vari livelli nel nostro sistema periferico (per esempio si trova nel nostro sistema muscolare liscio, nel miocardio, a livello dei bronchi). In genere tutte le terminazioni del parasimpatico nella post-sinapsi presentano questi recettori di tipo muscarinico e ne sono stati identificati e clonati 5 subtipi M1, M2, M3, M4, M5 che sono tutti recettori metabotropi accoppiati alle proteine G. Invece il recettore nicotinico si trova a livello della placca neuromuscolare e a livello gangliare nella post-sinapsi del sistema autonomo. Entrambi li possiamo trovare nel SNC (cioè nell'encefalo, nelle varie vie colinergiche). Però l'acetilcolina è il mediatore chimico endogeno naturale che va ad attivare sia un tipo di recettore che l'altro. Queste proteine G sono delle molecole identificate e classificate e ve ne sono di vari tipi, alcune sono stimolatorie di un sistema enzimatico altre sono invece di tipo inibitorio. Poi ci sono differenze a seconda del tipo di effettore, quindi avremo una classificazione anche tra queste proteine G a seconda di quale effettore, quindi quale enzima, essi vanno ad attivare. Questo disegnino vi farà vedere come sono disposti nello spazio:



Questo è un recettore che ha una tasca nel lato extracellulare formata da sette domini dove sul lato extracellulare va a cadere l'agonista e quindi questo provocherà un cambiamento nella conformazione per cui poi i siti citoplasmatici di questo stesso recettore, cambiando la loro conformazione, saranno messi in evidenza in modo che la proteina G possa andare a legarsi. Il

recettore, la proteina G, l'effettore cioè l'enzima sono tutti e tre localizzati sulla membrana cellulare....

....il recettore viene attivato, il trasduttore (che è la proteina G) che nella forma inattiva lega il GDP quando viene attivato si lega al recettore; quindi abbiamo: ligando → agonista→ recettore → proteina G. La proteina G scambia il GDP con il GTP; la subunità funzionale è l'alfa che si stacca dalle altre due e va ad attivare l'effettore. La proteina G, una volta che si è attivata, poi si disattiva quasi immediatamente perché deve spegnere questo segnale. Come fa? Ha un enzima che è intrinseco nella sua costituzione che è la GTPasi che idrolizza il GTP in GDP. E' tutto regolato: trasduzione del segnale! Però poi tutto deve tornare nella condizione iniziale. E' un meccanismo di difesa perché nulla deve essere attivato perennemente. Quali sono questi effettori che poi danno luogo alla formazione del secondo messaggero? AGONISTA → RECETTORE → TRASDUTTORE che sono le proteine G e le vedete scritte qui:

AGONISTA→RECETTORE→TRASDUTTORE→EFFETTORE→SECONDO MESSAGGERO

PROTEINE G	*ENZIMA*	*2° MESSAGGERO*
Gs	*adenilato ciclasi*	*+ cAMP*
Gi	*adenilato ciclasi*	*– cAMP*
Gτ	*guanilato ciclasi*	*cGMP*
Gy	*fosfolipasi C*	*fosfoinositidi*
Go	*gate del Ca_{2+}*	*Ca_{2+}*

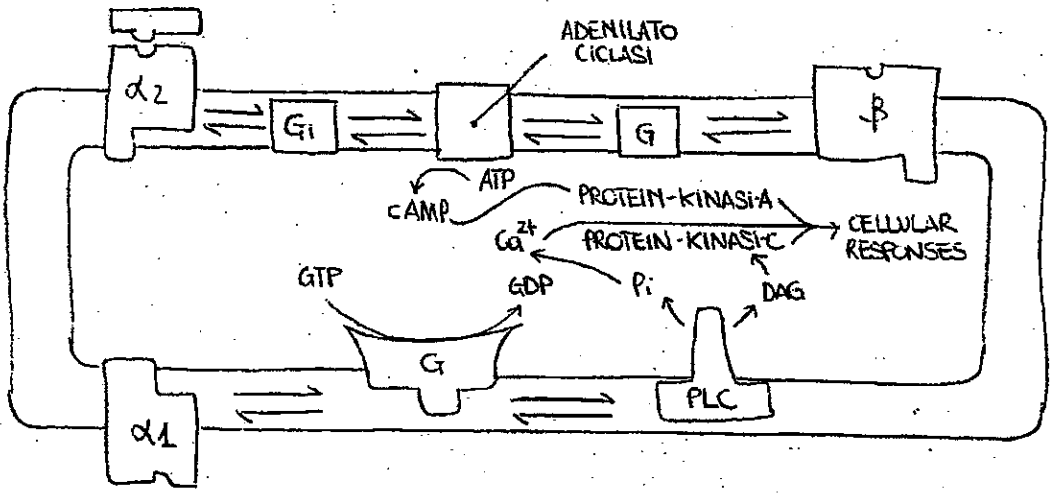
Gs, Gi, Gτ, Gy e Go sono alcuni esempi. Quelli che più facilmente possiamo incontrare sono quelli che mediano l'attivazione o l'inattivazione dell'adenilato ciclasi e quindi incontreremo degli esempi con i recettori adrenergici, recettori che cioè sono a livello del simpatico e che avranno una loro importanza per certi farmaci che poi vedremo. Vedremo che il simpatico va ad innervare i vari sistemi, soprattutto legato al cardiovascolare e avremo farmaci che a seconda della attivazione o inattivazione dei recettori alfa o beta interesseranno sistemi legati proprio a questa attivazione/inattivazione dell'adenilato ciclasi. Poi ci spiegheremo anche perché l'adrenalina è un vasocostrittore e nello stesso tempo è anche un broncodilatatore; va ad agire in due cellule eccitabili, in una stimolando la contrazione della cellula e nell'altra vasodilatando. Dobbiamo chiederci perché! Ma lo faremo più in là!

ENDOGENI	*SECONDI MESSAGGERI*
Acetil colina	*AMP ciclico*
...	...

(vedi sul Goodman)

Qui sulla sinistra sono rappresentati vari endogeni quindi mediatori chimici, per esempio l'ormone adrenocorticotropo o l'acetilcolina, catecolamine e via di seguito dove vedete che abbiamo dei secondi messaggeri diversi a seconda dell'endogeno; i secondi messaggeri saranno cAMP, fosfatidilinositolo, ecc. Poi vediamo altri tipi di recettore distinti per i vari tipi di proteina G. Gs oppure Gi, Go, ecc, dove vedete che il beta adrenergico ha una G stimolatoria quindi attivazione dell'adenilato ciclasi e formazione del cAMP oppure l'α_2 adrenergico che ha invece una G inibitoria e si ha un'inibizione dell'adenilato ciclasi, inibizione della sintesi dell'AMP ciclico mentre invece apre i canali del potassio a livello cardiaco, quindi diminuzione della frequenza cardiaca. Possiamo dire che il simpatico determina attivazione dell'attività cardiaca, aumento della contrattilità cardiaca, aumento della conduzione atrio-ventricolare, aumento della velocità. Se andiamo ad utilizzare un farmaco che è α_2 adrenergico possiamo avere delle risposte che possono

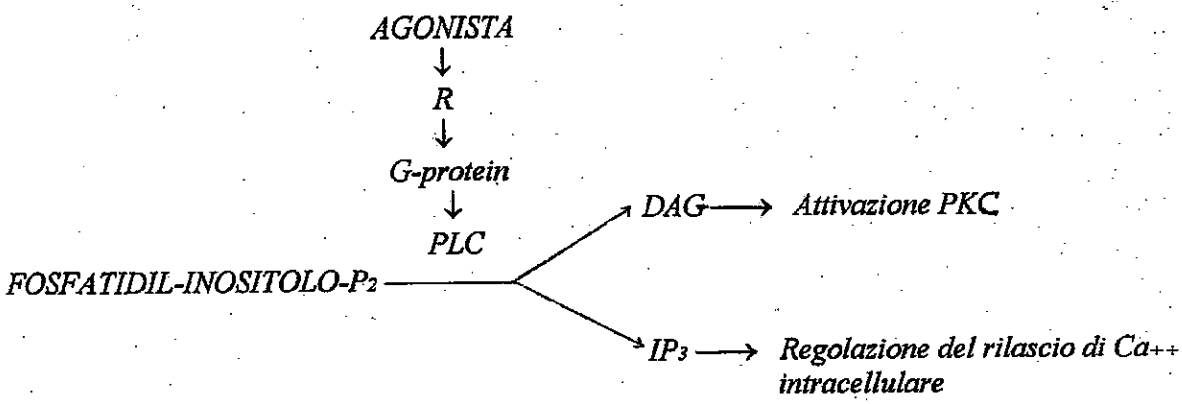
essere opposte a quello che ci aspettiamo, ma perché? Perché va ad attivare un recettore α_2 che è sempre adrenergico; è sempre l'adrenalina il mediatore chimico endogeno e magari lo attiviamo dandolo per farmaco e possiamo avere una risposta inaspettata. Qui abbiamo il sistema adrenergico con la rappresentazione di 3 subtipi di recettori adrenergici (β, α_1, α_2). I recettori adrenergici, quelli che ritroviamo nel simpatico, sono distinti in alfa e beta, tutti accoppiati a proteine G. Poi vedremo che uno è stimolatorio e l'altro è inibitorio. Allora i recettori di ripo beta sono tutti Gs stimolatori, quindi vanno ad attivare l'adenilato ciclasi, cAMP, sintesi della protein-chinasi-A la quale poi darà luogo al tipo di risposta che può essere la contrazione del muscolo, la liberazione del calcio intracellulare, ecc. I recettori alfa sono distinti in alfa 1 e alfa 2.



Dove alfa 2 ha come trasduttore una proteina G di tipo inibitorio che va invece ad inibire la formazione del cAMP; anche qua potete immaginare una competizione tra alfa1 e alfa2, l'uno nello stimolare l'adenilatociclasi e l'altro nell'inibirla. Terzo caso: il recettore alfa di tipo 1 va a stimolare attraverso una proteina G stimolatoria che potete chiamare in vario modo; invece di stimolare e attivare l'enzima adenilatociclasi attiva un altro tipo di enzima che è la fosfolipasi C che è quella fosfolipasi che va a liberare e idrolizzare i fosfoinositoli di membrana che possono dare luogo a dei prodotti che sono l'inositoltrifosfato e il diacilglicerolo i quali con meccanismi cooperativi vanno a liberare il calcio intracellulare e anche questo può provocare la contrazione per esempio di una cellula muscolare.

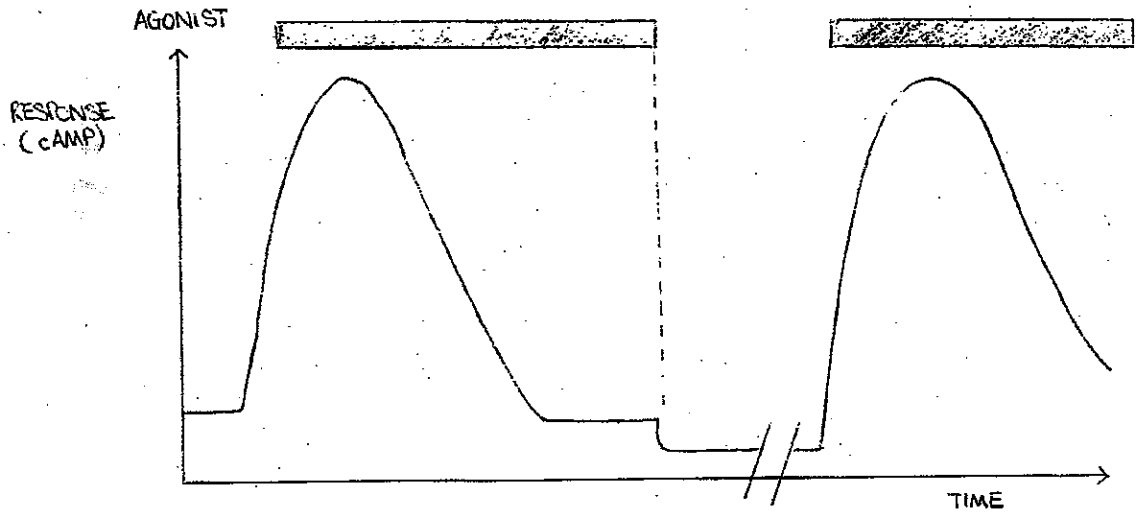
Lezione X A.C.
(17 Dicembre 2001)

(Non so per quale "strano fenomeno" ma manca la registrazione della prima parte di lezione! Comunque riporto di seguito, senza commento, i lucidi mostrati dalla professoressa):



REGOLAZIONE DEI RECETTORI

- *Downregulation o desensibilizzazione*
- *Upregulation o ipersensibilità*



(A questo punto inizia la registrazione!)

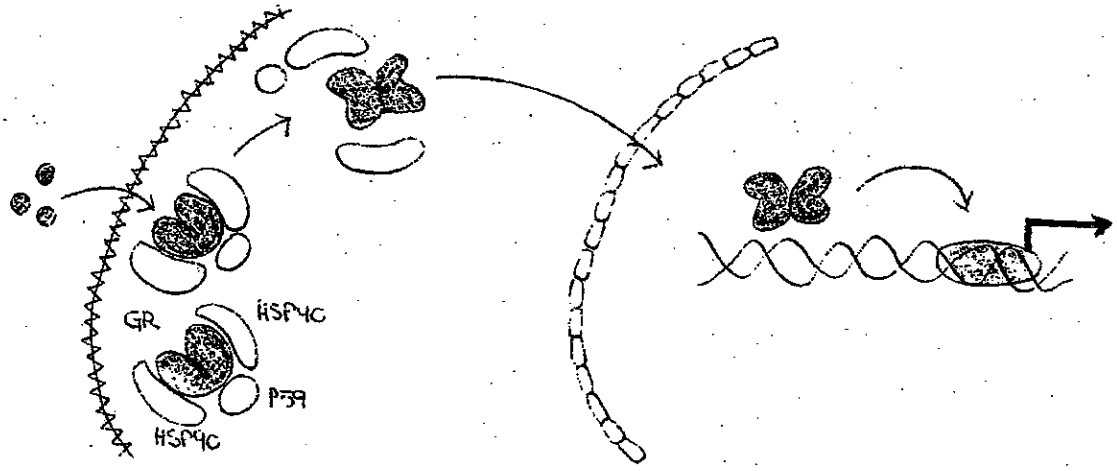
RECETTORI INTRACELLULARI CHE CONTROLLANO L'ESPRESSIONE GENICA

Recettori per corticosteroidi
Recettori per mineralcorticoidi
Recettori steroidi sessuali
Recettori per l'ormone tiroideo
Recettori per la vitamina D

I recettori intracellulari sono controllori dell'espressione genica; possiamo ritrovarli nel citoplasma o sulla membrana nucleare e sono tipicamente i recettori per gli ormoni steroidei, tiroidei, ecc.

Recettori citoplasmatici (esempio: glucocorticoidi)
Recettori nucleari (esempio: estrogeni ed ormoni tiroidei)

Questo è un esempio del funzionamento dei recettori citoplasmatici, in particolare dei glucocorticoidi. Nel disegno (che qui non è riportato!) sono rappresentate le due membrane (citoplasmatica e nucleare) e nel citoplasma troviamo i recettori. Il ligando rappresentato è uno steroide che può attraversare la membrana. Il recettore citoplasmatico, quando non è legato allo steroide, ha una conformazione tale che la parte funzionale risulta coperta da proteine che inibiscono l'esposizione dei domini che sono interessati all'interazione con il DNA. Il legame steroide-recettore attiva il recettore e ciò avviene in un sito diverso da quello di legame per il DNA. In questo modo viene scoperta la parte funzionale del recettore che potrà andare a regolare l'espressione genica. Il meccanismo anti-infiammatorio dei glucocorticoidi risiede nella loro capacità di andare ad inibire la liberazione di acido arachidonico (l'acido arachidonico è il precursore delle prostaglandine e dei leucotrieni). A differenza dell'Aspirina®, che funziona andando ad inibire esclusivamente la ciclossigenasi, questi corticosteroidi vanno ad inibire la fosfolipasi A2 che è l'enzima preposto alla liberazione di acido arachidonico. Funzionano perché danno origine ad una proteina inibitoria detta fosfolipasi A2. Vediamo un altro esempio:



I pallini che vedete fuori dalla cellula sono nuclei steroidei. La parte nera del recettore è la parte funzionale; le proteine allungate che la ricoprono sono dette HSP90 che vuol dire proteine che si disintegrano con alto shock termico. Quando arriva lo steroide si scindono le proteine lasciando libera la parte attiva che è costituita da un dimero il quale va nel nucleo (sul DNA) e con la parte attiva, diversa da quella che ha legato lo steroide, promuove la sintesi della proteina. Nel caso degli ormoni tiroidei abbiamo vari sistemi: un recettore di membrana, un recettore a livello mitocondriale e un recettore a livello citoplasmatico. A questo punto vorrei inserire nel discorso un altro gruppo di proteine funzionali importanti, su cui possiamo andare ad agire con i farmaci, che sono i canali ionici. Si tratta dei canali del sodio, del potassio e del calcio che sono veri e propri canali perché sono voltaggio dipendenti; quindi non parliamo più di recettori ionotropi.

CANALI VOLTAGGIO-DIPENDENTI

Canali del Na^+
Canali del Ca^{2+}
Canali del K^+

PROPRIETA' GENERALI DEI CANALI IONICI

1. *Conduttanza (g)*
2. *Selettività ionica*
3. *Conformazione strutturale dei canali*
4. *Meccanismo di controllo dell'apertura dei canali:*

   a. *Canali ligando-dipendenti* → CANALI IONOTROPI (vedi pumca)
   b. *Canali voltaggio-dipendenti*

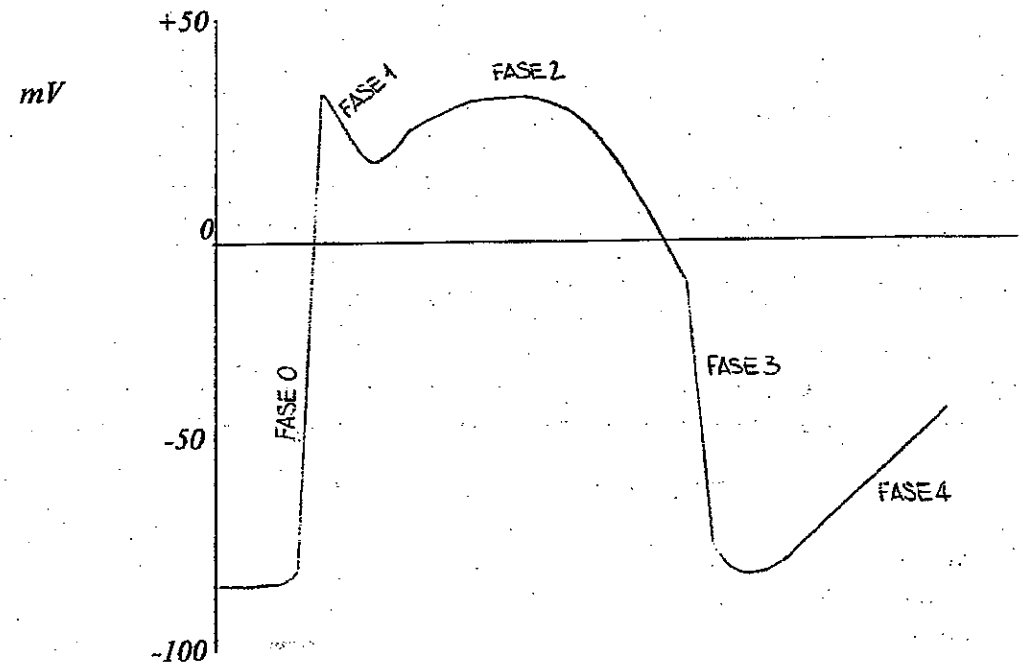
Conduttanza = Siemens S

dove S = 1/ Resistenza = 1/ ohms

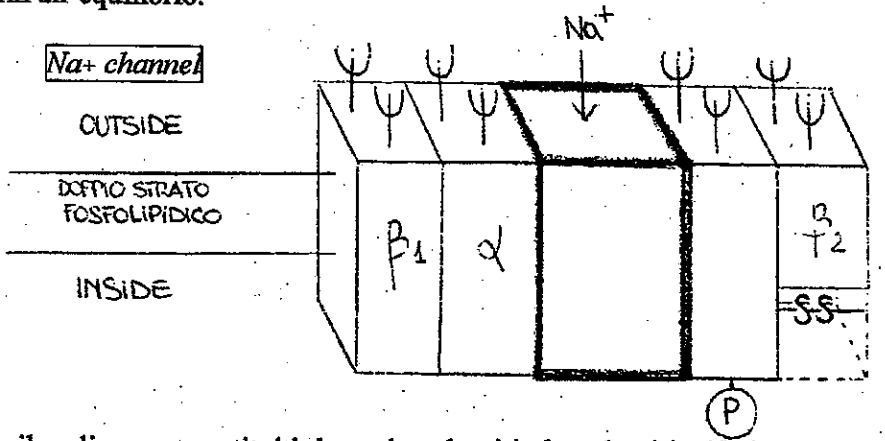
Hanno delle proprietà caratteristiche, prima di tutto la conduttanza, che esprime in un certo senso la grandezza del poro. Selettività ionica, perché ad esempio un canale del sodio non può far passare il potassio. Poi hanno delle caratteristiche generali che consistono nell'avere una struttura simile e questo ci fa subito pensare ad un progenitore ancestrale comune; poi si sono specializzati. Adesso stiamo parlando dei canali voltaggio-dipendenti (cioè quelli attivati dalle variazioni del potenziale), mentre dei canali ligando-dipendenti abbiamo già parlato (recettori ionotropi).

FASI CHE CARATTERIZZANO LE VARIAZIONI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE

Fase0: Rapido aumento della permeabilità del sodio
Fase1: Rapida ripolarizzazione per transitoria apertura dei canali per il potassio (fascio di His-Purkingie)
Fase2: Aumento permeabilità del calcio
Fase3: Aumento permeabilità del potassio
Fase4: Ritorno all'equilibrio ionico iniziale



Queste sono le variazioni ioniche che intervengono durante il potenziale d'azione. Nella fase di riposo della membrana plasmatica il potenziale d'azione è intorno a – 90mV e quando si avvicina ad un potenziale di –70, -60mV si può avere un'apertura dei canali per il sodio (che sono "veloci") fino al raggiungimento dell'equilibrio per il sodio che è intorno ai 30 mV. A questo punto si avrà l'apertura dei canali per il calcio. Da un punto di vista elettrofisiologico, lungo il fascio di His, si nota quella che nel diagramma è indicata come fase1; è una fase di ripolarizzazione molto breve con l'apertura dei canali per il potassio. Però si descrive solo a livello del fascio di His e delle fibre del Purkingie. La fase2 rappresenta il momento in cui (a potenziale positivo) si aprono i canali per il calcio. I canali per il calcio sono lenti e quindi ciò sta a significare che per un certo periodo di tempo rimaniamo ad un potenziale positivo che poi man mano si abbassa fino a che parte la fase3 che è la fase di ripolarizzazione dove intervengono i canali per il potassio. Nella fase4 il sistema della cellula mette in moto vari trasportatori o pompe che fanno si che l'equilibrio ionico tra sodio e potassio torni all'equilibrio.



I canali per il sodio sono costituiti da varie subunità; la subunità alfa è quella funzionale entro la quale si trova il canale ionico vero e proprio. Le altre subunità, beta1 e beta2, sembra che facciano da supporto. Se togliamo la subunità alfa (che sembra una fettuccia) e la mettiamo su un piano vediamo che è costituita da 4 cilindretti. Su questi cilindretti sono presenti dei sensori di voltaggio che non sono altro che cariche ioniche più o meno equilibrate o neutralizzate da cariche ioniche vicine. Quando cambia il potenziale d'azione il cilindretto si svolge in modo che le cariche ioniche non sono più equilibrate e si aprono vari domini. I sensori di voltaggio sono dei residui aminoacidici polari che se non sono accoppiati a quelli negativi danno luogo a … aperura del canale. Quali farmaci possono andare ad interagire con i canali del sodio? Gli anestetici locali. Gli anestetici locali, a partire dalla procaina, hanno il loro sito di legame sui canali del sodio. In particolare il sito di legame si trova sul lato citoplasmatico. Possiamo vedere che in realtà alcune sostanze (tra cui molte tossine) possono andare ad agire bloccando i canali per il sodio. In genere quello che ne consegue è una paralisi.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ATTIVI SUI CANALI PER IL SODIO

CLASSE	*MACCANISMO D'AZIONE*	*FARMACI E TOSSINE*
I	*inibizione del trasporto di Na+*	*-anestetici locali* *-tetrodotossina* *-saxitossina …*
II	*attivazione persistente del canale del sodio. Depolarizzazione persistente*	*-veratridina* *-insetticidi piretroidi* *-aconitina …*
III	*inibiscono l'inattivazione del canale per il sodio.*	*-tossina di scorpioni e anemoni di mare*

➡ *Ne consegue paralisi rapida*
Saxitossina: prodotto da dinoflagellati di cui si nutrono i molluschi.

Possono essere di vario tipo e vedete che sono classificati a seconda del meccanismo d'azione in inibenti il trasporto del sodio o attivatori persistenti, oppure inibenti la fase di inattivazione; adesso sto andando molto veloce ma poi ci ritorneremo quando parleremo degli anestetici locali e vedremo che l'anestetico funziona quando il canale si trova o nella fase di attivazione (potenziale da 0 a +20) o nella fase di inattivazione, ma non quando si trova nella fase di riposo perché c'è un altro cancello che impedisce al canale di aprirsi. Oltre agli anestetici locali troviamo anche alcune tossine e insetticidi che agiscono sui canali del sodio. I canali del calcio sono, da un punto di vista strutturale, un po' più complessi anche perché sono più grandi ed hanno più subunità. I canali del calcio sono inoltre divisi in più sottotipi che tratteremo quando parleremo del cardiovascolare perché su questi canali vanno ad agire i calcio-antagonisti che sono appunto dei farmaci utilizzati come anti-aritmici, anti-anginosi e anti-ipertensivi. I calcio-antagonisti sono farmaci che vanno a bloccare i canali per il calcio, in particolare quelli chiamati …

Lezione XI A.M.
(07 gennaio 2002)

ANALISI DELL'INTERAZIONE LIGANDO – RECETTORE

Quello che rimane da fare è quantizzare l'interazione tra ligando e recettore, cioè tra farmaco e recettore. Abbiamo visto quanti tipi di recettore possiamo avere e come i farmaci possono interagire con le varie strutture della cellula. Ora vedremo in particolare, dato che molti farmaci agiscono proprio per interazione con i recettori. Fare un'analisi di questa interazione permette poi di andare ad individuare quali sono le caratteristiche dei vari ligandi come agonisti e antagonisti e tutte le varie scale di attività intrinseca che questa interazione può avere. Come vi ho detto, parlare di recettore o sostanza recettiva risale al 1800-1900 e già i primi ricercatori che si erano posti questa problematica si accorsero che vi era in molti casi una correlazione diretta tra il numero di recettori occupati dai ligandi e la risposta del soggetto.

MODELLI UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DEL LEGAME LIGANDO-RECETTORE

1. *Modelli basati sulla valutazione delle interazioni ligando – recettori – risposta biologica:*
   - *organi isolati*

2. *Modelli basati sulla valutazione dell'interazione molecolare Ligando – recettore:*
   - *binding*

3. *Modelli volti a valutare la distribuzione del recettore*
   - *binding*
   - *autoradiografia*
   - *(immunocitochimica)*

4. *Modelli volti a valutare la struttura del recettore*
   - *transfected cells*

5. *Modelli volti a valutare l'interazione tra recettore e sintesi di traduzione*
   - *valutazione dei secondi messaggeri*

I modelli sperimentali per valutare quale può essere il grado di legame ligando – recettore possono essere di vario tipo; ad esempio quelli in vivo dove vengono esaminate le risposte conseguenti all'utilizzo di farmaci che sono analoghi strutturali tra loro stessi e magari, con piccole modificazioni della molecola, possono portare a gradi di risposta differenti. Questa può essere quindi un'indagine in vivo dove la valutazione della risposta può essere effettuata ad esempio rispetto al dolore oppure si può valutare la risposta ad un'attività anti-ipertensiva di vari farmaci analoghi tra loro; oppure la risposta in base alla dose somministrata e al tipo di agente (farmaco) che viene ad essere considerato rispetto a quello che può essere il prototipo della classe. Quindi vedere quelli che danno lo stesso tipo di risposta, in che grado la danno, ecc. Poi andiamo su sistemi sperimentali che possono essere considerati in vitro o a livello cellulare. In vitro, per esempio, possiamo prendere un organo isolato e valutare qual'è il grado di risposta in base ad analoghi strutturali di vari agenti chimici; un cuore isolato, oppure l'attività di un muscolo somministrando composti analoghi che possono determinare contrazione muscolare. Poi possiamo passare a livello molecolare e in questo caso possiamo fare un'indagine per vedere quanto del mio agente chimico si

lega con il recettore che suppongo esser il..... e questo si chiama con il termine inglese di binding o legame. Ancora posiamo andare a vedere come si distribuiscono i recettori; magari possiamo andare a vedere che tipo di distribuzione ha il recettore individuato nei vari tessuti, qual'è la densità recettoriale, dove è presente e dove non è presente. Anche in varie aree dello stesso tessuto; se per esempio prendiamo un recettore presente nel SNC e vogliamo andare ad individuare in quale area del SNC è presente, possiamo fare un'autoradiografia oppure basta fare un binding e andare a vedere per esempio che è presente a livello corticale e non nel talamo, che è presente nell'ipotalamo, ecc. Oppure possiamo andare nel più piccolo, ovverosia quelle che vengono chiamate cellule transettali cioè espresse dal DNA che esprime un certo tipo di recettore; quindi è stato sequenziato il recettore, è stato isolato, si conosce la struttura aminoacidica e solo a questo punto si può stabilire qual'è il gene che lo esprime. Questo gene viene messo in una cellula che non esprime quel recettore e quindi quello che vedremo è il recettore espresso dal gene che abbiamo immesso in quella cellula. Si parla quindi di cellule transettali e possiamo a questo punto andare a stabilire tutte quelle caratteristiche funzionali, stabilire cioè come funziona un recettore e quali ligandi lega con maggiore o minore affinità. L'ultimo punto è quello per valutare l'interazione tra ligando e recettore e anche valutare i sistemi di trasduzione del segnale che abbiamo visto essere l'imput che arriva dall'esterno sulla membrana cellulare (quando il recettore è di membrana) a cui segue la trasmissione dell'impulso all'interno fino al secondo messaggero che può essere uno ione se è un canale ionico, oppure può essere la formazione di un composto seguente all'attivazione di un sistema enzimatico (l'AMPciclico); oppure la liberazione di fosfoinositolo, di calcio intracellulare, ecc. Sono tanti i secondi messaggeri che noi possiamo avere e che poi danno luogo alla risposta. Possiamo quindi andare a definire l'effetto o la risposta in base all'agente chimico che stiamo studiando sia in vivo (cioè nell'aniamale) che in vitro dove andiamo ad isolare particolari strutture e possiamo definire l'effetto specifico a livello della cellula.

TEORIA OCCUPAZIONALE (A.J.CLARK 1920)

Si assume che l'effetto è proporzionale alla frazione di recettori occupati dal farmaco e che l'effetto massimo risulta quando tutti i recettori sono occupati.

La prima teoria postulata verificava che vi era una relazione tra la dose di farmaco somministrato che andava ad interagire con particolari strutture della cellula definite sostanze recettive o recettori e la risposta che ne seguiva; era una correlazione diretta, ovvero in rapporto al numero di recettori che venivano occupati dal ligando somministrato all'animale oppure per l'organo isolato.... Immaginatevi un muscolo isolato immesso in una soluzione di.... vitale e poi stimolato a funzionare (se è un muscolo liscio) dall'acetilcolina che veniva iniettata in questo bagno fisiologico, mantenuto ad una temperatura di 37° e ossigenando il tessuto; si verificava l'attività contrattile dell'acetilcolina e di tutti i suoi analoghi, quindi si aveva una risposta: acetilcolina che si comporta da agonista e altri analoghi con diversa derivazione che hanno una risposta uguale, simile, diversa o non danno alcuna risposta. Questo è un modo per verificare se effettivamente l'interazione è un'interazione con strutture della cellula specifiche (quindi vi è una selettività, una specificità di legame e anche una proporzionalità con il numero di recettori occupati). L'effetto massimo si ha quando tutti i recettori sono stati occupati. Ciò significa che possiamo avere un effetto massimo: immaginatevi il massimo della contrazione di quel muscolo isolato quando tutti i recettori sono stati occupati; è inutile continuare ad aumentare la dose! Più di tanto non possiamo fare perché abbiamo saturato tutti i recettori. Questa diretta proporzionalità tra il numero di recettori occupati e l'effetto che si misura (cioè la risposta) è quella che si applicava un tempo, cioè si applicava la legge di azione di massa.

DALLA LEGGE DI AZIONE DI MASSA

$$L + R \underset{K1}{\overset{K2}{\rightleftharpoons}} LR \Rightarrow E$$

Dove

$$KD = \frac{K2}{K1} = \frac{[L]\cdot[R]}{[LR]}$$

KD = costante di dissociazione all'equilibrio
[L] = concentrazione del ligando libero
[R] = concentrazione dei recettori
[LR] = concentrazione del complesso recettore-ligando
E = effetto

$$E = \frac{Emax\cdot[L]}{KD + [L]}$$ *questa equazione descrive un'iperbole equilatera*

La stessa equazione si può anche scrivere:

$$[LR] = \frac{[R\tau]\cdot[L]}{KD + [L]}$$

Ovverosia:

$$B = \frac{Bmax\cdot[L]}{KD + [L]}$$

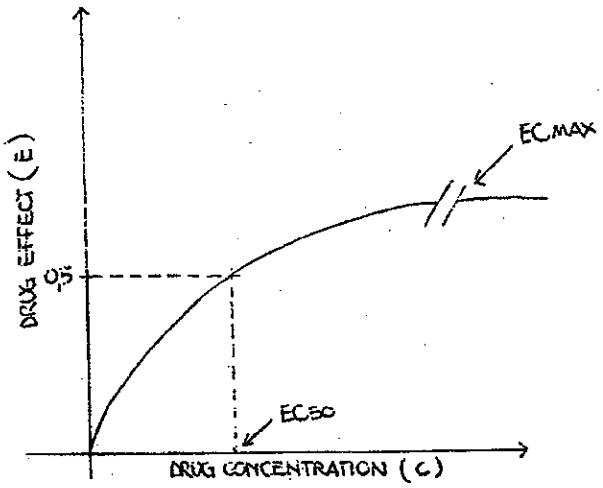
B = bound (complesso ligando-recettore)
Rτ = Bmax = n° di recettori totali

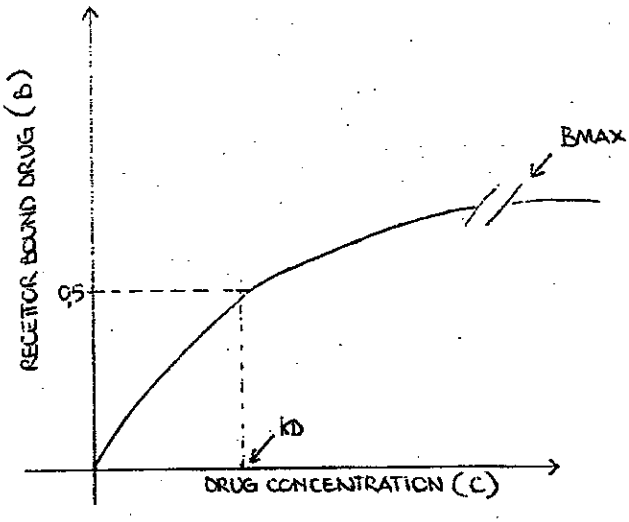
Dove si stabilisce un equilibrio tra quella che è la concentrazione del ligando e la concentrazione dei recettori presenti in quel dato tessuto (quindi la densità recettoriale) e il complesso ligando-recettore che si forma; per cui ognuno è legato ad un equilibrio quindi è una reazione che può andare in tutti e due i sensi e la costante di dissociazione all'equilibrio, la cosiddetta KD, esprime quello che è il rapporto tra la costante di associazione o di dissociazione in questa formazione del complesso ligando-recettore. L'effetto che abbiamo è proporzionale al numero di recettori occupati e si esprime con questa equazione che è data applicando la legge di azione di massa dove l'effetto è proporzionale al numero di recettori occupati quindi al complesso ligando – recettore; perciò questa è l'espressione del complesso ligando – recettore da cui l'effetto è uguale al rapporto tra l'effetto massimo per la concentrazione del ligando o farmaco che stiamo esaminando su la somma della costante di dissociazione più la concentrazione del ligando libero. La stessa equazione, dato che vi è la diretta proporzionalità dell'effetto in rapporto al numero dei complessi, quindi alla concentrazione del complesso ligando – recettore che si forma, sostituendo all'effetto il complesso ligando – recettore e all'effetto massimo il numero di recettori totali Rτ avremo anche una diretta corrispondenza tra quello che è l'effetto e quello che possiamo esprimere, qui chiamato come B cioè bound (= complesso ligando – recettore). Quindi possiamo fare 2 tipi di studi: la seconda equazione, che è analoga alla prima, è la stessa cosa secondo la teoria recettoriale di Clark che definisce questa diretta proporzionalità tra il numero di recettori occupati e l'effetto che misuriamo. Quindi il complesso ligando – recettore esprime quanto si è formato, qual' è il numero di recettori

legati e la Bmax esprime il numero dei recettori totali. Queste 2 equazioni (che poi sono la stessa cosa per la teoria di Clark) esprimono un'iperbole equilatera.

$$E = \frac{Emax \cdot [L]}{EC_{50} + [L]} = \frac{Emax \cdot C}{C + EC_{50}}$$

$$B = \frac{Bmax \cdot [L]}{Kb + [L]} = \frac{Bmax \cdot C}{C + KD}$$



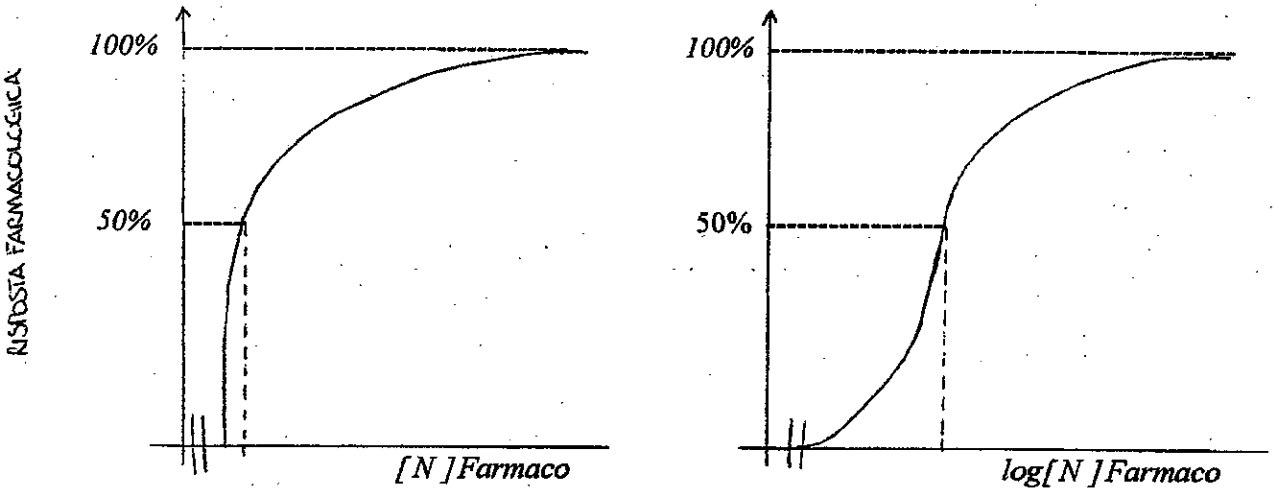


EC50 = Potenza del farmaco

KD = Costante di affinità

Dove in una si esprime l'effetto e nell'altra si esprime il binding cioè il legame e la formazione del complesso ligando – recettore e quindi dove la Bmax esprime il binding massimo cioè il massimo di legame che è dato dal numero totale dei recettori RT. Queste due equazioni abbiamo detto che esprimono la stessa iperbole equilatera sovrapponibile perché secondo la teoria di Clark possiamo avere una diretta corrispondenza tra il numero dei recettori occupati e l'effetto che otteniamo. Nella prima abbiamo l'effetto misurato in rapporto alla concentrazione (qui parla del farmaco, comunque del ligando) e nel secondo misuriamo la percentuale di legame (qui è espressa come unità) che dovremo esprimere anche come 100% oppure da 0 a 1, come volete, in rapporto all'aumentare della concentrazione del farmaco. Vedete che..... di un'iperbole equilatera dove arrivati ad un massimo (plateau) dove abbiamo saturato tutti i recettori abbiamo il massimo dell'effetto oltre il quale possiamo continuare ad aumentare la concentrazione del farmaco (la dose se parliamo in vivo) ma non otteniamo un effetto maggiore perché tutti i recettori sono stati occupati e più di tanto non possiamo avere. In questo momento possiamo introdurre due concetti. Abbiamo parlato di KD (costante di dissociazione); questa KD all'equilibrio è data dal rapporto di dissociazione all'equilibrio ed esprime l'affinità di legame, cioè questo dice che quanto più un ligando ha affinità di legame con il recettore tanto più legherà a se il recettore e quindi occorrerà una concentrazione molto più bassa rispetto a quello che lega di meno. Quindi se noi vediamo scritta questa KD non esprime altro che la concentrazione del ligando che va a legare il 50% dei recettori disponibili; va a satuare per il 50% i recettori disponibili. Graficamente, dopo aver stabilito questa iperbole, si azzera l'asintoto e si vede qual'è il 50% dell'effetto o del binding che mi da quella concentrazione. Questa è l'affinità di Clark che secondo la teoria di Clark esprime anche quello che è l'effetto al 50%. La stessa cosa se vado a misurare qual'è l'effetto e il rapporto all'aumentare della concentrazione del ligando, posso definire qual' è la concentrazione che mi da un effetto che è al 50% dell'effetto massimale, e questo si chiama EC_{50} che non è altro che la potenza del farmaco. In questo caso la potenza del farmaco corrisponde al suo grado di affinità; EC_{50} è uguale alla KD secondo la teoria..... Grafico in cui la correlazione, sia se la misuriamo come effetto sia se la misuriamo come

binding, invece di esprimerla in maniera lineare la esprimiamo come logaritmo della concentrazione del ligando o farmaco od ormone a seconda di quello che stiamo esaminando. Se mettiamo la stessa equazione su una scala semilogaritmica l'iperbole rettangolare diventa una sigmoide.



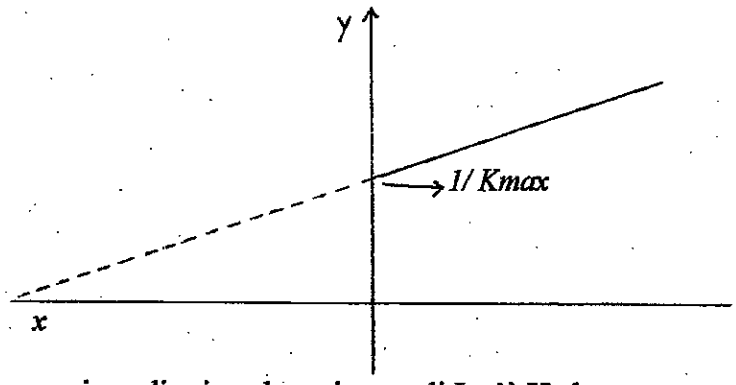
Questa trasformazione sigmoide ci può essere utile perché ci permette di vedere meglio o gli effetti o il binding in un tratto intermedio soprattutto dove, con la trasformazione semilogaritmica, si ha una linearizzazione che ci permette di valutare meglio anche piccole differenze di effetti al variare delle concentrazioni che magari su un'iperbole rettangolare non possiamo vedere bene. Tra le altre tante analisi, una che voglio far vedere è quella che viene utilizzata anche nella cinetica enzimatica e serve per poter meglio evidenziare i vari fenomeni e anche questa è una trasformazione dove l'iperbole viene trasformata in una linea. Questo si può fare matematicamente, se noi trasformiamo nel reciproco il reciproco dell'effetto, sul reciproco della concentrazione del ligando o ormone in questo caso l'H è il ligando o l'ormone. In questo caso misuriamo il reciproco dell'effetto.

TRASFORMAZIONE LINEARE SECONDO LINEWEAS – BURK

$$E = \frac{Emax \cdot [H]}{KD + [H]}$$

Si trasforma nel reciproco:

$$\frac{1}{E} = \frac{KD}{Emax\,[H]} + \frac{1}{Emax}.$$

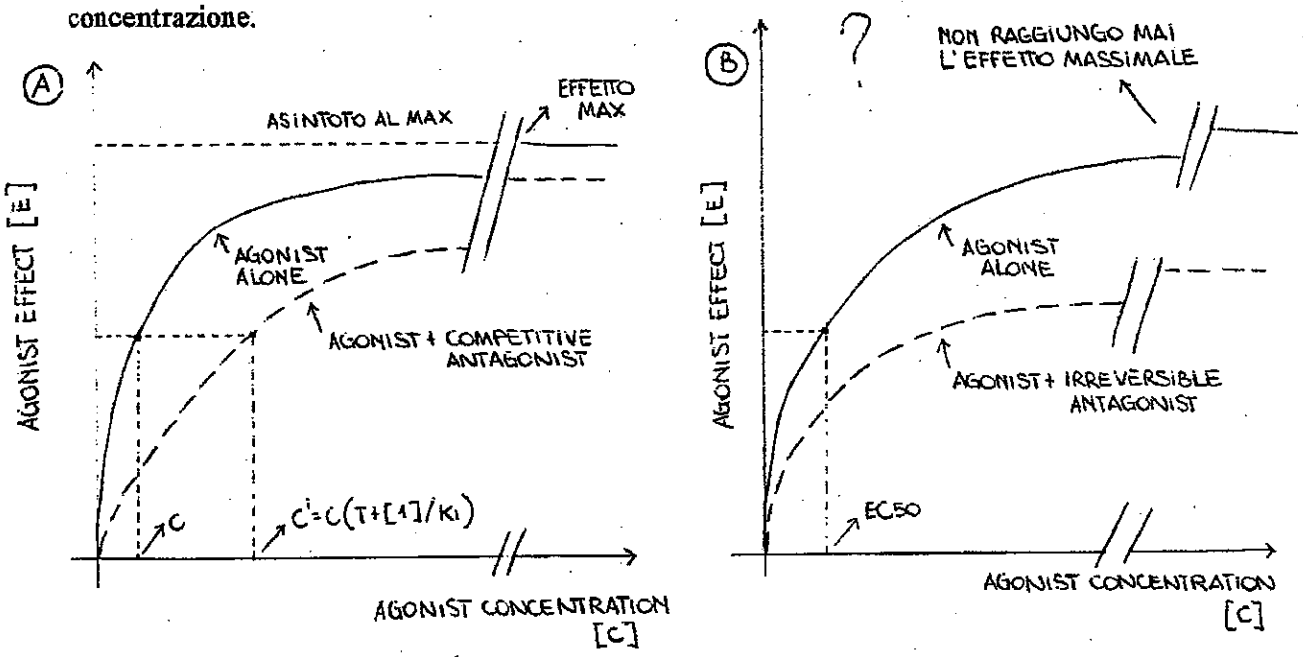


Qui vedete la stessa equazione di prima dove, invece di L c'è H che sta per ormone; il reciproco di questo mi da una retta che ha il punto d'incontro con l'asse delle y, quindi esprime il reciproco

dell'effetto massimo, mentre il punto d'incontro con l'asse della x è l'inverso della KD cioè della costante di dissociazione (negativo, perché va a cadere nella parte negativa del piano). Questa è una linearizzazione secondo Linewers – Burk. Adesso lasciamo tutto il discorso e andiamo a valutare il comportamento degli antagonisti.

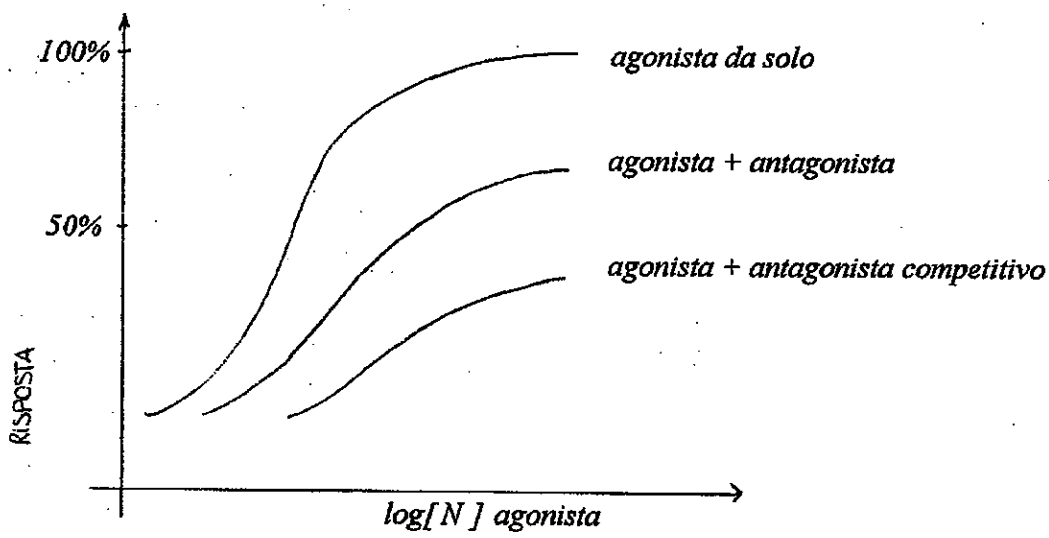
ANTAGONISTI RECETTORIALI
ANTAGONISTI COMPETITIVI
ANTAGONISTI NON COMPETITIVI

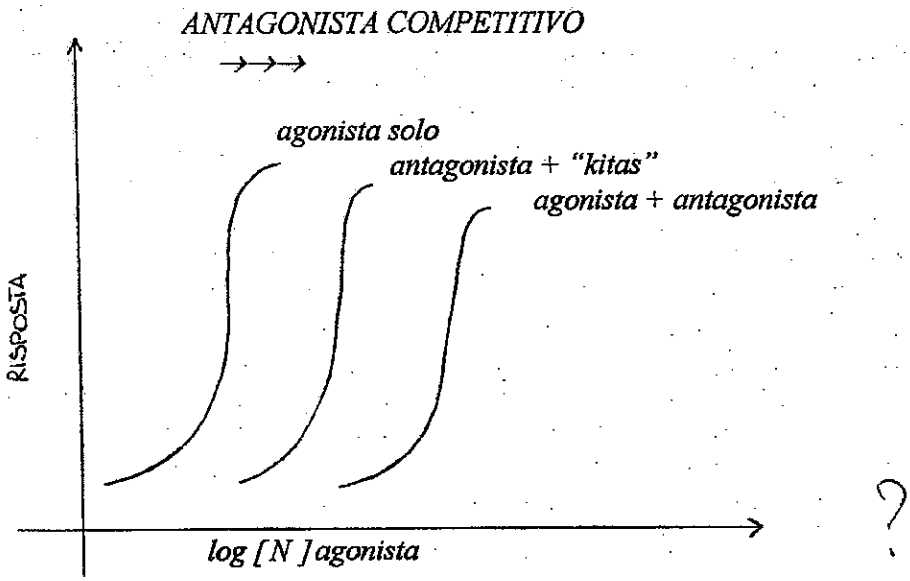
Molti farmaci sono agonisti recettoriali, competitivi o non competitivi, cioè vanno a reagire con lo stesso sito di legame dell'endogeno. Abbiamo dei recettori perché esistono dei composti (mediatori chimici) endogeni di varia natura che possono essere ad esempio dei neurotrasmettitori, ormoni o altre sostanze come piccole proteine che svolgono una loro azione perché devono trasmettere un segnale da una cellula ad un'altra (da una sede all'altra nel nostro caso). Si comportano tutti da agonisti, cioè il loro legame con il recettore fa si che il recettore stesso cambi la sua conformazione e provoca tutta una serie di reazioni biochimiche all'interno della cellula che danno luogo alla risposta. Abbiamo dei composti esogeni (che sono ovviamente i farmaci) che impieghiamo all'occorrenza e che vanno ad interagire con il recettore e che si possono legare con elevata affinità al recettore stesso ma non danno una risposta; impediscono all'endogeno di legarsi al recettore. Posso rimuovere l'agonista dal recettore ed avere una risposta? Magari ci mette un po' di più, cioè dovrò aumentare la dose di agonista per ottenere lo stesso grado di risposta in presenza di un antagonista. Oppure non riesco proprio a rimuovere questo antagonista dal recettore per cui non c'è niente da fare. Regola generale è che qualunque variazione di funzione sia determina da un farmaco nell'organismo deve essere temporanea, cioè reversibile perché poi devo ritornare allo stato d'origine (quello che c'era prima quando il farmaco non era presente). Però molte volte mi è utile bloccare una funzione per un certo periodo di tempo perché potrebbe essere importante per molte ragioni; in questo caso se l'antagonista si lega in modo irreversibile significa che l'azione permane per tutto il tempo di vita del recettore che come qualsiasi altra struttura ha una sua vita. Molti farmaci sono antagonisti (β-bloccanti, calcio-antagonisti) ma come si comportano? Sono competitivi o non competitivi, cioè l'effetto è reversibile o non è reversibile? Intanto andiamo a vedere come facciamo a valutare. Il nostro esame deve partire dall'iperbole rettangolare, quindi un'analisi lineare; in questo caso stiamo misurando l'effetto rispetto all'aumento della concentrazione.



?

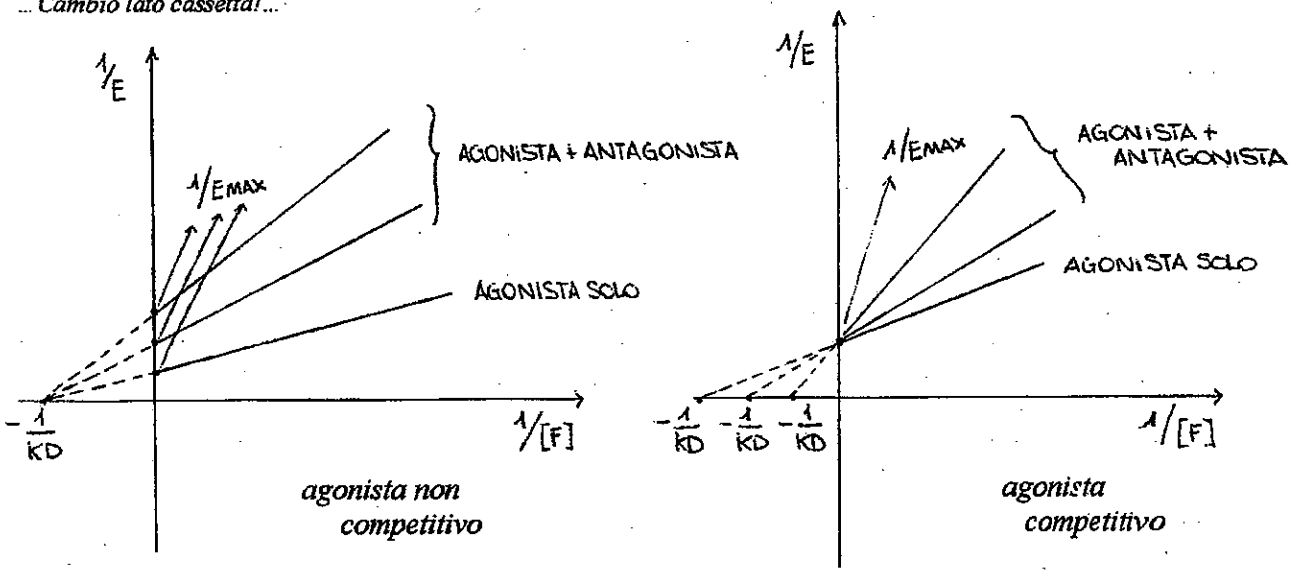
Ognuno di questi 2 diagrammi mette in evidenza l'effetto rispetto alla sua concentrazione, cioè all'aumentare della sua concentrazione aumenta l'effetto, fino ad arrivare ad un plateau. La linea continua rappresenta l'agonista da solo; sto misurando l'effetto dell'agonista all'aumentare della sua concentrazione. Poi ho altri composti che sono analoghi strutturali dell'agonista che sto esaminando i quali, da soli, non danno alcun effetto. Faccio i miei studi di legame (binding) e vedo che si legano anche con..... per cui lo vado a classificare come antagonista, cioè non promuove la risposta. Parliamo di antagonisti competitivi e non competitivi: in un caso la competizione è possibile ed è in rapporto alla concentrazione dell'agonista quindi l'antagonista competitivo è quello che compete con il recettore in rapporto al numero di moli presente a livello del recettore tra molecole di antagonista rispetto a quelle di agonista. Quando le molecole dell'agonista superano di qualche misura quelle dell'antagonista, quest'ultimo viene spiazzato. L'antagonista non competitivo forma un legame irreversibile, cioè è quello che si lega saldamente al recettore per cui anche se aumento la concentrazione dell'agonista questo non mi darà mai un effetto perché non ce la fa a spiazzare l'antagonista dal recettore. Quindi dipenderà dalla concentrazione dell'antagonista che ho messo e dal numero di recettori che ho occupato. Nelle due curve tratteggiate abbiamo un caso in cui è competitivo e nell'altro caso è un antagonista non competitivo. Sperimentalmente si fa così: metto una concentrazione fissa di antagonista che va a bloccare un certo numero di recettori; comincio a verificare l'effetto aumentando la concentrazione dell'agonista e vedrò che l'effetto avverrà con ritardo, cioè a concentrazioni più elevate. Alla fine riesco ad ottenere anche l'effetto massimale anche se con concentrazioni molto più alte di quelle utilizzate con l'agonista da solo perché sono riuscita a spiazzare l'antagonista dal recettore. Quindi ottengo comunque l'effetto massimo e quello che varierà sarà l'EC_{50} (se stiamo misurando l'effetto) oppure la KD (se stiamo misurando il binding). In questo caso l'agonista, in presenza di un antagonista competitivo, ha diminuito la sua potenza perché me ne occorre di più. Nell'altro vedete che faccio lo stesso tipo di sperimentazione però vado a prendere un antagonista che non viene spiazzato dal recettore anche s e aumento la concentrazione, non ce la farò mai ad arrivare all'effetto massimo. Quello che rimane invariato è l'EC_{50} cioè l'agonista, comunque sia, mantiene la sua affinità di legame o la sua potenza invariata perché comunque va ad agire solo su quei recettori che sono liberi e quindi non cambia l'affinità di legame, non cambia..... Se andiamo a vedere lo stresso fenomeno con la curva sigmoidale si vede molto meglio.





Con la curva semilogaritmica vedete che la prima curva è l'agonista da solo e le altre due curve sono agonista più antagonista, cioè lo stesso tipo di analisi utilizzando però due concentrazioni diverse di antagonista che avranno bloccato un numero crescente di recettori. Nel caso inferiore parliamo di antagonista competitivo perché comunque l'agonista riesce a dare l'effetto massimo in presenza dell'antagonista; l'Emax si raggiunge, però cambia la EC_{50} se andiamo ad analizzare l'effetto, se andiamo ad analizzare il binding parleremo di KD (costante di dissociazione o di attività). Nel diagramma superiore vedete che nelle due curve, in presenza dell'antagonista, non si raggiunge mai l'effetto massimo (l'agonista non ce la fa a raggiungere l'Emax) e in questo caso parliamo di antagonista non competitivo. Con l'antagonista non competitivo Emax rimane sempre inferiore e invece quello che non varia è la potenza del farmaco che corrisponde alla sua attività (KD). Con l'antagonista competitivo invece, avremo che l'effetto massimo viene sempre raggiunto, ovviamente a concentrazione maggiore e quello che varierà sarà la potenza dell'agonista.

... Cambio lato cassetta!...



Analisi di antagonismi con il doppio reciproco
1/F = inverso della concentrazione dell'agonista
1/E = inverso dell'effetto

?

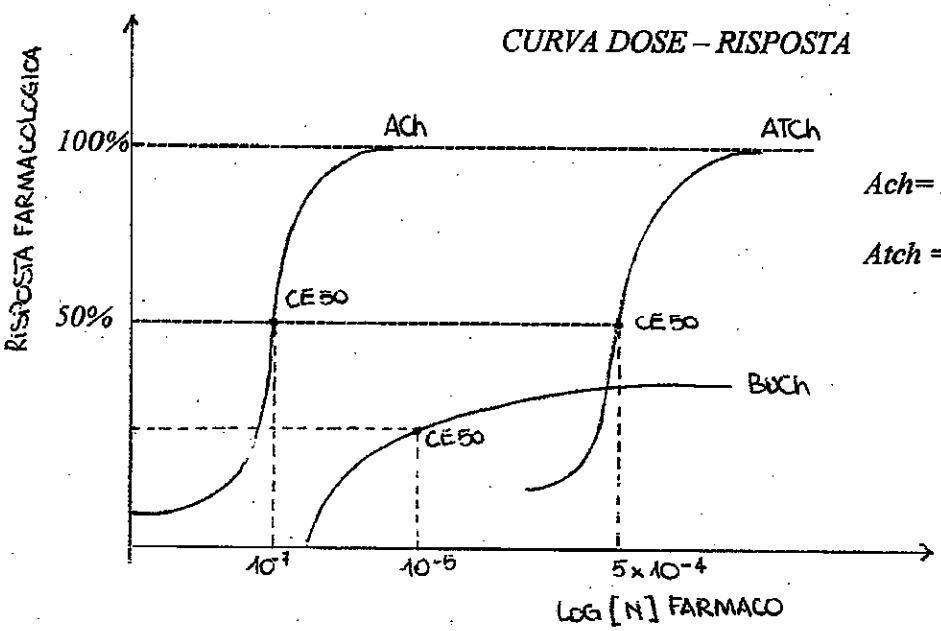
La stessa cosa la si può vedere con la trasformazione lineare con il doppio reciproco che visivamente fa subito vedere questo fenomeno. Con questa trasformazione la differenza dell'andamento tra un antagonista competitivo e non competitivo è ben visibile perché vedete: la prima retta è dell'agonista da solo e le altre due sono dell'antagonista più l'agonista ognuna di queste con una concentrazione di agonista maggiore dell'altro. In questo caso l'andamento di un antagonista competitivo fa si che il punto di incontro sia lo stesso su quello che è il reciproco dell'Emax; quello che poi va a cambiare è la KD. Invece, per quello che non è competitivo, c'è una convergenza delle tre curve o delle tre rette sul punto di incontro dell'asse delle x e quindi la stessa costante di attività (KD) per cui l'agonista non cambia la sua costante di affinità o potenza mentre quello che è variato è l'Emax.

(NB: sul Goodman ci sono i grafici che chiede all'esame!!!)

Un esempio di farmaci antagonisti irreversibili è rappresentato dai farmaci antagonisti dei recettori alfa adrenergici utilizzati soprattutto come anti-ipertensivi; in questa classe di farmaci ce n'è uno che si comporta da antagonista irreversibile non competitivo per cui l'effetto di controllore della pressione a livello vascolare rimane per tutto il tempo di vita del recettore. Questo farmaco si chiama fenossibenzamina che poi incontreremo quando faremo questa classe di farmaci molto utile in molti tipi di patologia come nel feocromocitoma che è una neoplasia del simpatico caratterizzata da scariche adrenergiche in condizione incontrollata. La risoluzione del feocromocitoma è chirurgica però, prima dell'intervento, l'utilizzo di questo farmaco blocca i recettori indipendentemente dalla quantità di adrenalina liberata e permette di controllare le crisi ipertensive. Ora parliamo di agonisti parziali e agonisti totali.

AGONISTA TOTALE (FULL AGONIST)
AGONISTA PARZIALE (PARTIAL AGONIST)
TEORIA ALLOSTERICA O MODELLO A DUE STATI

Fino ad ora abbiamo visto che l'agonista è quello che promuove una risposta; ma questa risposta è totale? Oppure ci sono alcuni agonisti che danno una risposta maggiore o minore? E' una determinazione relativa perché possiamo fare un confronto fra vari agonisti e vedere quello che mi da un effetto maggiore e quello che mi da un effetto minore. Quindi non è mai assoluta. Allora abbiamo:

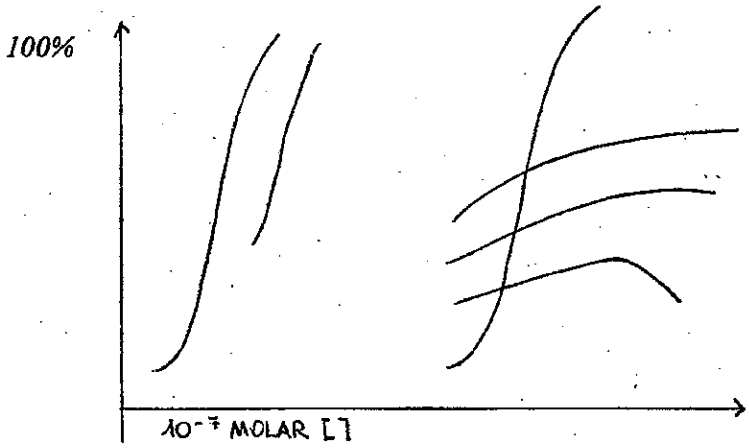


Ach= raggiunge l'effetto massimo

Atch = raggiunge un effetto max in ritardo rispetto all'Ach

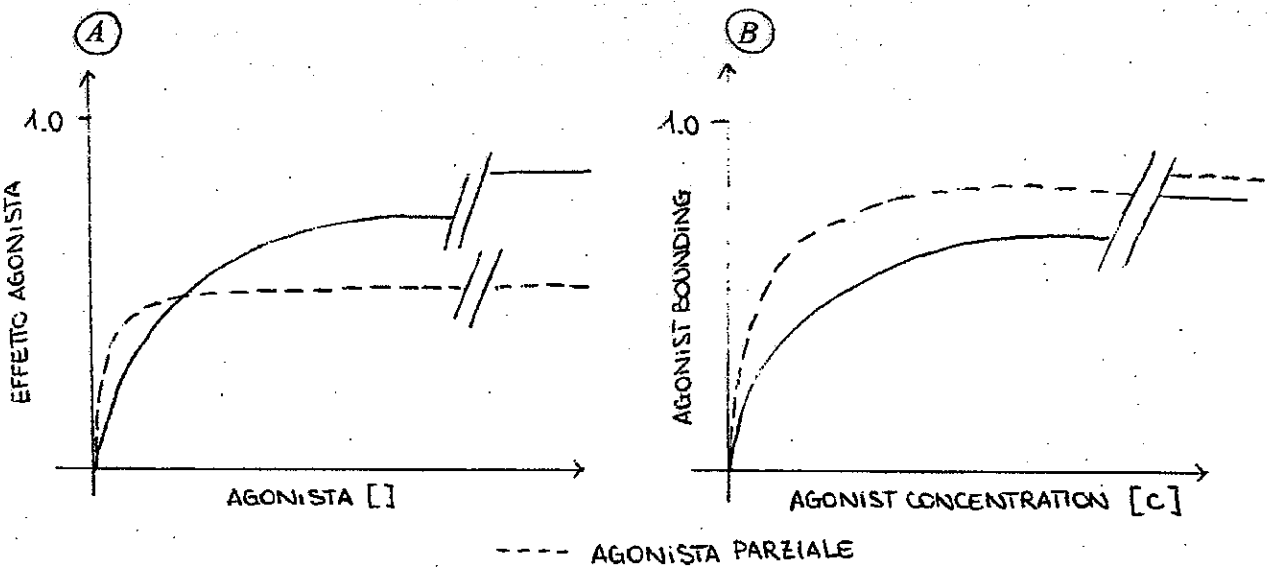
E' l'esempio di 3 agonisti dove misuriamo in scala semilogaritmica (perché di più facile visione) la curva dose – risposta. Vediamo 3 composti di cui il primo è l'acetilcolina. Misurando l'effetto in rapporto alla concentrazione avrò che la prima che raggiunge l'effetto massimo (confrontando con la potenza dei 3 composti) mi definisce anche quella più potente. L'acetiltiocolina ha una potenza inferiore, raggiunge sempre l'effetto massimale, però occorre una concentrazione molto più elevata rispetto all'acetilcolina per poter raggiungere lo stesso effetto. Quindi se EC_{50} dell'Ach è nell'ordine del 10^{-7} l'altra sta a 5×10^{-4}. Quindi è meno potente. Il terzo caso è la butacaina che, come vedete, anche aumentando la concentrazione non riesce a raggiungere la Emax. Quindi possiamo avere un farmaco che non dà Emax rispetto ad altri. In questo caso, per la butacaina, se vado a valutare la EC_{50} si potrà avere (in un certo ambito di risposta anche più potente di quello dell'ATCh) una EC_{50} nell'ordine di 10^{-5}. La butacaina, rispetto alle altre e rispetto al suo stesso prototipo, va definita come agonista parziale cioè non ce la fa ad arrivare all'efficacia massima. La stessa analisi la possiamo vedere con vari derivati (sono tutti derivati del'Ach) perché sono tutti derivati dell'acetilcolina dove tutte queste molecole sono variate, però confrontandole all'Ach che da il 100% del suo effetto tutti questi altri danno risposte che sono molto inferiori a seconda della derivazione rispetto al prototipo.

DERIVATI DELL'ACETILCOLINA



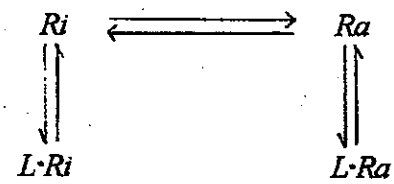
RECETTORE MUSCARINICO → ILEO DI CAVIA

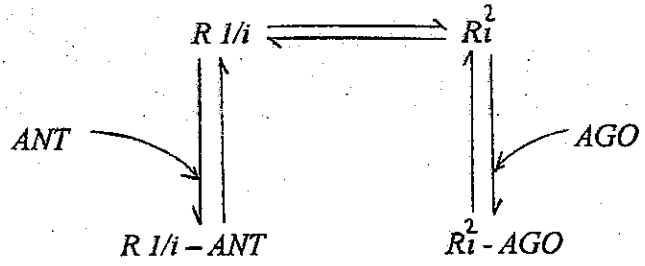
Qui parliamo del recettore muscarinico cioè dell'ileo di cavia che è un muscolo liscio dove il controllo della contrazione muscolare è legato al recettore muscarinico. Quindi si va a misurare qual'è la capacità contrattile come effetto di questi vari derivati rispetto all'Ach e vediamo che queste risposte sono quasi massimali e altre molto meno. Questi agonisti parziali, se andiamo a fare anche un analisi del binding, ci danno dei risultati che non tornano con la teoria di Clark. I due diagrammi che seguono mettono in evidenza in un caso l'effetto dell'agonista rispetto alla sua concentrazione e dall'altra lo studio di binding rispetto alla sua concentrazione. Il binding viene fatto marcando il ligando (quindi è radioisotopo) e si va a misurare quanto se ne lega al recettore in questa preparazione di membrana; il legame è ad alta affinità, quindi è specifico e si va a misurare quanto... rimane. Se vediamo le due curve, nella linea continua abbiamo l'agonista totale e nel tratteggiato quello parziale, ne misuriamo l'effetto e vediamo che l'agonista parziale è quello che per definizione diciamo che non ce la fa a raggiungere l'Emax. Se poi andiamo a misurare il binding ci può capitare anche l'evento in cui questo agonista parziale ha dato un massimo di saturazione del legame o per lo meno ha saturato cioè ha legato tutti i recettori; in realtà questa è una eccezione rispetto a quello che abbiamo visto prima, cioè ce la fa a legare tutti i recettori però l'effetto è minore. Quindi questo discosta dalla teoria di Clark. C'è qualche cosa che non va? Possiamo immaginare che anche se lega con alta affinità (quindi a concentrazioni molto basse), la sua potenza, la sua EC_{50} è più elevata. Quindi non c'è corrispondenza. Questi agonisti parziali

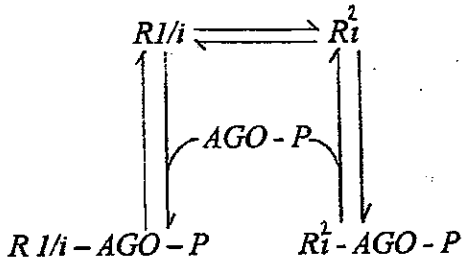


spesso sono confusi con gli antagonisti competitivi perché in realtà quando si vanno ad analizzare si vede che molte volte sono di tipo competitivo perché competono con l'agonista che si sta esaminando; però molte volte si comincia a vedere l'effetto cioè l'attività intrinseca a concentrazioni piuttosto elevate, quindi questo molte volte genera una confusione con l'antagonista competitivo poi in realtà sono degli agonisti parziali perché hanno un'attività intrinseca inferiore a quella dell'agonista totale. Per spiegare questo fenomeno che discosta dalla teoria recettoriale si è formulata una successiva teoria che è più attinente alla realtà e questo sta nel fatto che i recettori che immaginavamo come strutture statiche, rigide, in realtà hanno una loro vita e un cambiamento di conformazione per cui è pensabile che il recettore si trovi in diverse conformazioni e queste diverse conformazioni mettono in evidenza momenti in cui si trovano in una fase di inattività e momenti in cui si trova nella fase di attività (meglio: che può essere attivato). Questi due tipi di conformazione del recettore, parlando di recettore attivo o inattivo, possiamo immaginarlo (se è un canale ionico) un canale chiuso o un canale aperto, oppure se è un recettore accoppiato alle proteine G... un recettore che può legare a se la sua proteina G quando attivato dal ligando e un altro che è disaccoppiato per una qualche ragione per cui non è disponibile. Queste differenti conformazioni del recettore, inattivo o attivo, si trovano nella cellula anche nella fase di riposo in un certo equilibrio. Quando arriva il ligando, a seconda dell'affinità di legame e di dove va a legarsi (e quindi quali sono i siti disponibili de recettore per legarsi) questo equilibrio tra recettore attivo e recettore inattivo si può spostare. Quindi si parla di teoria allosterica o modello a due stati del recettore.

TEORIA ALLOSTERICA O MODELLO A DUE STATI

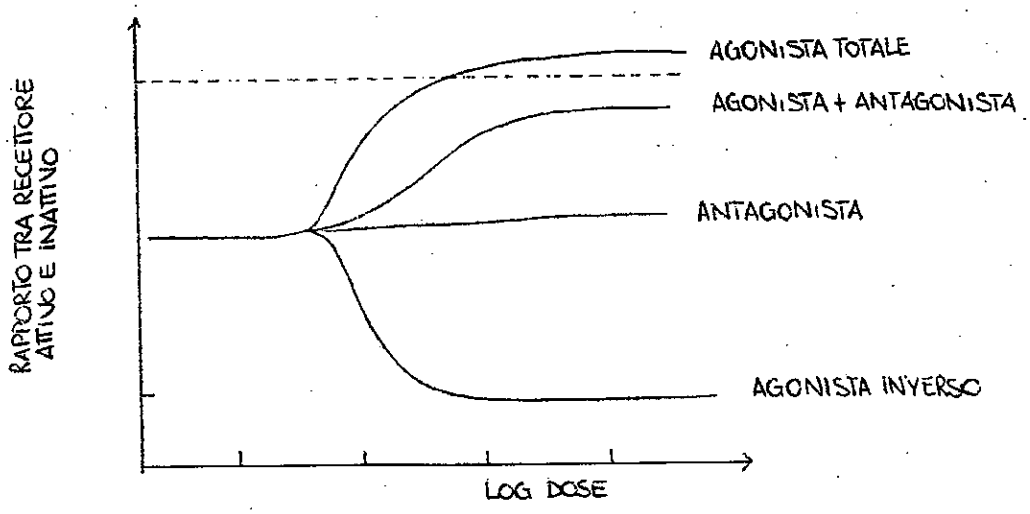






R^1 = recettore nel substato inattivo (di riposo silente)
R^2 = recettore nello stato attivo.

Questa seconda teoria ci permette di vedere che nell'equilibrio tra recettore attivo e recettore inattivo, l'antagonista possiamo immaginarlo come quello che si va a legare con maggiore affinità verso la conformazione del recettore in forma inattiva e sposta il suo equilibrio verso il complesso recettore forma inattiva e antagonista; nell'altra invece l'antagonista si lega maggiormente alla conformazione del recettore che è nella forma attiva. Dunque il recettore è sempre lo stesso, solo che cambia la sua conformazione mettendo in evidenza dei siti di legame che possono magari essere diversi anche se di poco tra il ligando agonista o antagonista. E l'agonista parziale come va a collocarsi? Possiamo immaginare l'agonista parziale come un composto che può avere affinità sia per il recettore nella forma inattiva che per quella attiva; per cui si lega a tutti i recettori, satura tutti i recettori però da una parte dà una risposta e dall'altra, se il recettore è inattivo, non la dà.

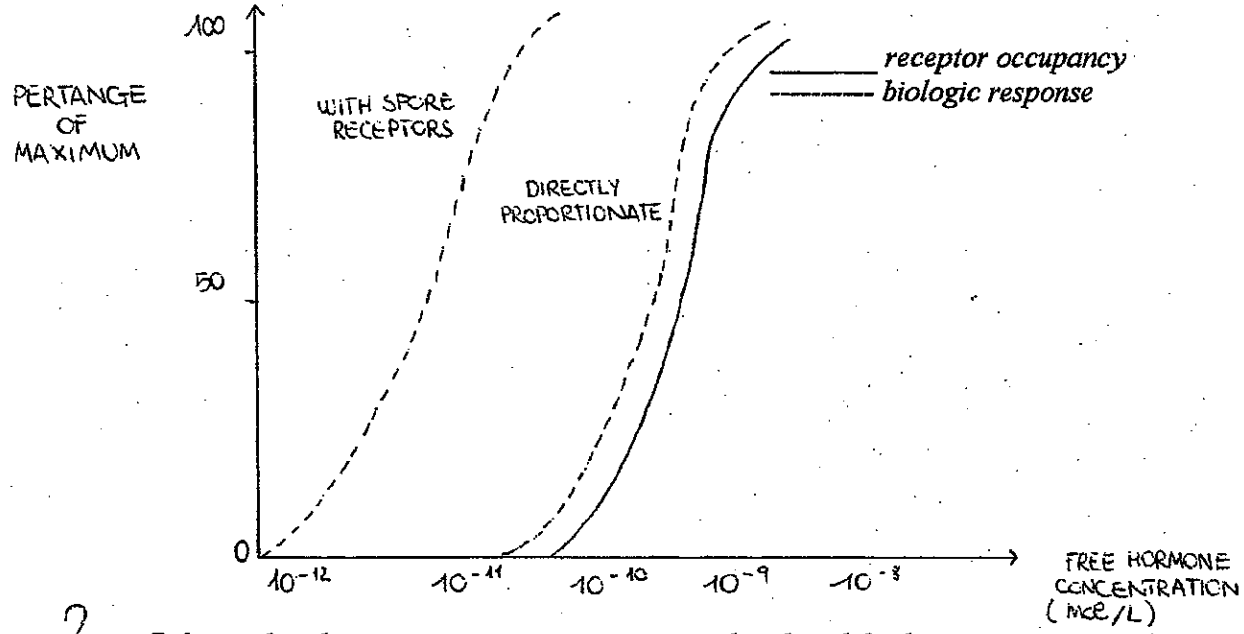


In questo diagramma è stato messo in evidenza, rispetto al logaritmo della dose, il rapporto tra recettore attivo e recettore inattivo. Ci sono vari casi che, a seconda di come questo rapporto viene ad essere spostato nelle due conformazioni precedenti, abbiamo la descrizione dell'agonista totale, agonista parziale, antagonista e un quarto caso che è un antagonista inverso. Questo promuove una

risposta ma è perfettamente inversa rispetto a quella che noi ci aspettiamo che debba essere. Questo è messo in evidenza con lo studio delle benzodiazepine sul recettore del GABA, di tipo ionotropico. Le benzodiazepine sono sedativi, ansiolitici, anticonvulsivanti, ecc. Nello studiare questo meccanismo d'azione delle benzodiazepine sul GABA si sono trovate delle sostanze che avevano un'analogia nel comportamento di un recettore delle benzodiazepine che invece di essere ansiolitiche e anticonvulsivanti erano proconvulsivanti. Questo era proprio il comportamento di un agonista inverso, non era neanche un antagonista perché questo non dà risposta. In questo caso la risposta era negativa o opposta a quella che si ha normalmente

Lezione XII C.A.
(11 gennaio 2002)

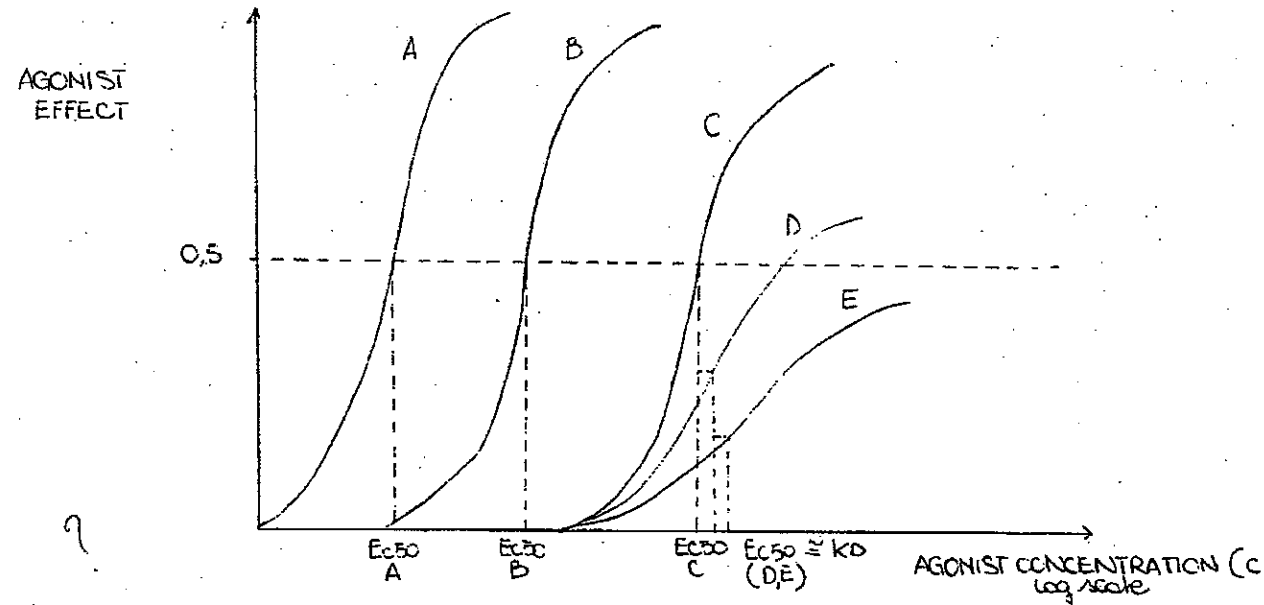
In relazione a ciò che abbiamo finora visto, possiamo dire che esiste una diretta proporzionalità tra il numero di recettori occupati dal farmaco e la risposta. Quindi ci sarà una proporzionalità diretta tra il numero di recettori occupati e l'effetto; abbiamo anche detto che quando tutti i recettori sono occupati abbiamo la risposta massima. Però abbiamo anche visto che ci sono dei casi in cui questa teoria non è rispettata. Mentre nei casi che abbiamo visto la discrepanza era determinata dal tipo di ligando adesso andiamo ad analizzare quei casi in cui la non diretta proporzionalità tra numero di recettori occupati e risposta è dovuta al tessuto (cioè al tipo di recettore). Questi sono stati definiti *recettori di riserva (o spare receptors)*. Vediamo ora quale fenomeno biologico esprimono questi recettori.



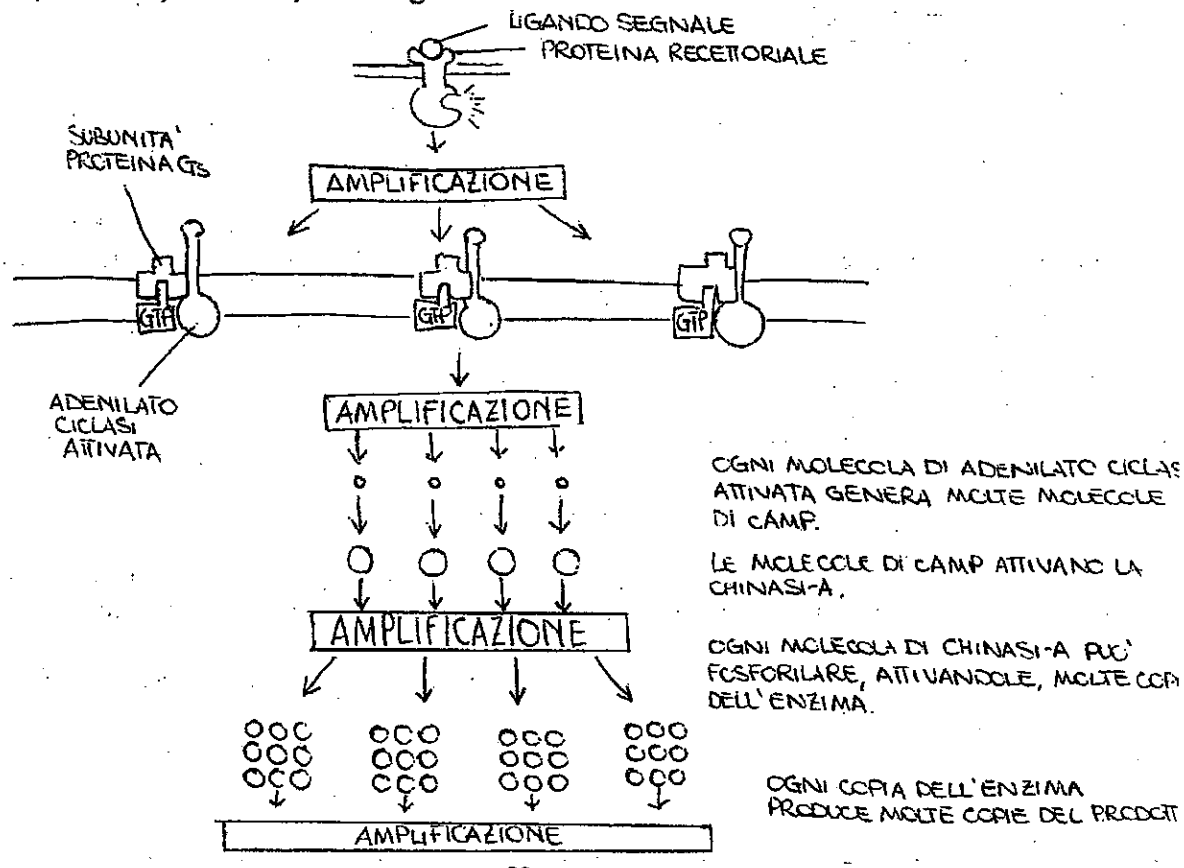
Relationship between receptor occupancy and induced biologic response as free hormone concentration is increased. Receptor occupancy is 50% of maximum.

In questo caso abbiamo un'analisi fatta misurando sia il binding che l'attività del composto. La linea continua rappresenta quello che si può analizzare con il binding (cioè l'occupazione dei recettori). Quello che vediamo è che la percentuale di binding non corrisponde e otteniamo una risposta ancora prima di aver raggiunto il massimo di occupazione; c'è dunque una discrepanza tra la risposta biologica e il numero di recettori occupati. Diciamo che il 100% della risposta ricade approssimatamente intorno al 40% di occupazione. In questo caso la potenza del farmaco, in quel dato distretto, è sicuramente maggiore di quella che viene definita Kd (costante di affinità che misuravamo con il binding). Come si può spiegare questo? Questa situazione si manifesta, per esempio, a livello dei recettori β adrenergici presenti nel muscolo cardiaco dove, andando a misurare la densità di questi recettori e la risposta che si ottiene in rapporto all'esposizione ad un farmaco, avremo una risposta massimale anche con l'occupazione di un piccolo numero di recettori. Ciò può essere spiegato in varie maniere. Quelle che seguono sono tutte curve dose risposta in cui il tessuto in esame presenta questo tipo di recettori. Andiamo a misurare la risposta, per esempio all'adrenalina, prima in una membrana normale con l'agonista da solo (curva A). Poi, sempre nella stessa preparazione, mettiamo un antagonista irreversibile; questo antagonista si comporterà legando a se un certo numero di recettori in base alla concentrazione utilizzata e ciò farà si che l'agonista potrà legarsi solo a quei recettori che sono disponibili. Ammettiamo che abbiamo

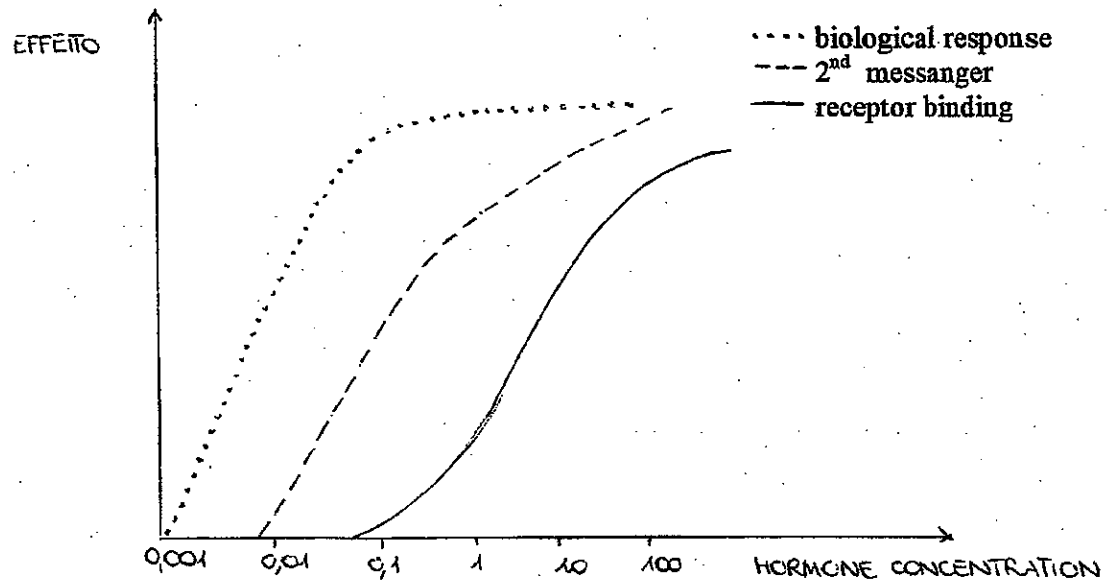
occupato il 20-30% di recettori con l'antagonista irreversibile e andiamo a vedere qual è la risposta (curva B); la risposta si è spostata un po' ma è uguale alla precedente.



Andando avanti così vedremo che si arriverà ad un punto in cui saranno occupati quasi tutti i recettori e pertanto si otterrà una risposta che è più bassa di quella massimale. Questo spiega il fenomeno di questi recettori e cioè che pur avendo un elevato numero di recettori non è necessario averli occupati tutti per avere l'effetto massimale. Questo fenomeno si può spiegare soprattutto per quei recettori che hanno un'attività catalitica intrinseca oppure che hanno un sistema di trasduzione del segnale e un sistema effettoriale che è un sistema enzimatico che può comportare un'amplificazione del segnale al momento dell'interazione ligando recettore. Per esempio partiamo da questo (vedi sotto) recettore β adrenergico.



Il ligando (l'agonista) si lega al suo recettore. Questo cambia la sua conformazione in modo che il lato citoplasmatico mette in evidenza i siti di legame che fanno in modo che la proteina G si possa accoppiare. Però, è molto probabile che non esista un rapporto stechiometrico 1:1:1 tra ligando – recettore – trasduttore; è possibile che ligando – recettore vada ad attivare più proteine G. Il disegno (sopra) fa vedere che sono tre le proteine G che vengono ad essere interessate; le subunità α possono poi andare ad attivare più effettori (anche qui non è detto che ci sia un rapporto 1:1). Tutto questo può portare ad una amplificazione del segnale. E gli altri recettori che non sono interessati? Può essere che non sono recettori maturi perché ancora non hanno il sistema enzimatico. Tutto questo vuol dire che non dobbiamo immaginare sempre il sistema con un rapporto stechiometrico 1:1:1:1 cioè 1ligando:1recettore:1 trasduttore:1effettore. Il fenomeno dell'amplificazione (ovvero dei recettori di riserva) è stato evidenziato nel muscolo cardiaco. Però, dobbiamo ricordare che il fenomeno dell'amplificazione del segnale si verifica anche per i recettori dei sistemi che hanno attività catalitica (esempio: insulina). Qui sotto riportiamo un'altra figura in sui viene messa in evidenza la risposta rispetto al binding ma possiamo vedere, nel terzo caso, anche l'attività della formazione del secondo messaggero.



Abbiamo l'occupazione dei recettori che avverrà ad una certa concentrazione. In questa curva vediamo che avremo la formazione di una quantità 10 volte maggiore di 2nd messaggero (cAMP). Il cAMP consente l'attivazione delle proteinchinasi A che a loro volta vanno a fosforilare la proteina G; ma non è detto che venga fosforilata una sola proteina ed è per questo che la risposta risulta ancora più scivolata verso sinistra anche se non c'è una corrispondenza con la quantità di 2nd messaggero.

Adesso facciamo una piccola ricapitolazione per vedere se abbiamo capito tutto fino ad ora!

POTENZA DI UN FARMACO

La potenza di un farmaco dipende in parte dall'affinità di legame ai recettori (Kd) e in parte dall'efficienza con cui l'interazione farmaco-recettore è accoppiata alla risposta.

La potenza si riferisce alla dose o concentrazione di un farmaco richiesta per produrre un dato effetto.

EFFICACIA (O MASSIMA EFFICACIA)

Questo parametro riflette il limite di correlazione dose-risposta sull'asse delle risposte. La massima efficacia di un farmaco è ovviamente cruciale per prendere decisioni cliniche quando è necessaria una larga risposta.

La potenza di un farmaco la possiamo andare a misurare, sulla curva dose- risposta, nell'asse delle x. Questo ci permette di andare a verificare qual è la concentrazione di farmaco necessaria per ottenere un effetto che è metà dell'effetto massimale. Questa potenza del farmaco, che misuriamo su una curva dose-risposta come EC_{50}, è in rapporto dipendente in parte con la costante di affinità del farmaco (costante di legame Kd) e in parte con l'efficienza dell'accoppiamento farmaco-recettore. L'efficacia, o il massimo dell'efficacia , l'andiamo a misurare tirando l'asintoto al massimo dell'effetto. Il raggiungimento dell'effetto massimo ci interessa solo in alcuni casi; spesso non è richiesto.

ATTIVITA' INTINSECA (Ariens)

$$E = \alpha [LR]$$

α = costante di proporzionalità

EFFICACIA "e" (Stephenson)

R = risposta in funzione dello stimolo S dato al tessuto

$$R = f(S) \text{ dove } S = ey$$

e = efficacia

y = frazione di recettori occupati

Differenze di effetti dei farmaci nei vari tessuti

- *proprietà intrinseche dei farmaci*
- *proprietà dei recettori*
- *proprietà dei tessuti (densità recettoriale)*
- *proprietà dei sistemi effettoriali*

Attività intrinseca = efficacia

Per quello che consegue alla modifica del recettore si parla di *attività intrinseca* che è stata formulata da un certo Ariens e che l'ha definita come una costante di proporzionalità dove l'effetto è in rapporto al numero di recettori occupati, cioè alla concentrazione del complesso ligando-recettore. La costante di proporzionalità α dunque esprime quello che segue alla interazione tra l'agonista e il recettore. Stephenson invece parlò di efficacia aggiungendo qualche cosa; disse che la risposta (cioè l'effetto) era in relazione allo stimolo (S) dato al tessuto. Quindi Stephenson mette in evidenza che la risposta non è data solo da quello che è provocato dal legame tra l'agonista e il recettore (come avveniva secondo Ariens) ma anche dal tipo di tessuto; per cui va a spiegare anche il fenomeno che abbiamo visto prima dei recettori di riserva. Oggi in realtà i concetti di attività intrinseca e di efficacia vengono usati in maniera intercambiabile; è importante però mettere in evidenza le differenze dei farmaci nei vari tessuti. Per quanto riguarda l'efficacia possiamo dire che l'antagonista è quello che ha efficacia zero, l'agonista totale è quello che mi da efficacia massima (cioè =1) e quello parziale mi da una situazione intermedia.

Efficacia = e

Antagonista puro $e = 0$
Antagonista totale $e = 1$
Antagonista parziale $0 < e < 1$

N.B. Molti farmaci usati come antagonisti competitivi sono agonisti parziali.

Possiamo dare delle definizioni; è un modo per fare il punto della situazione

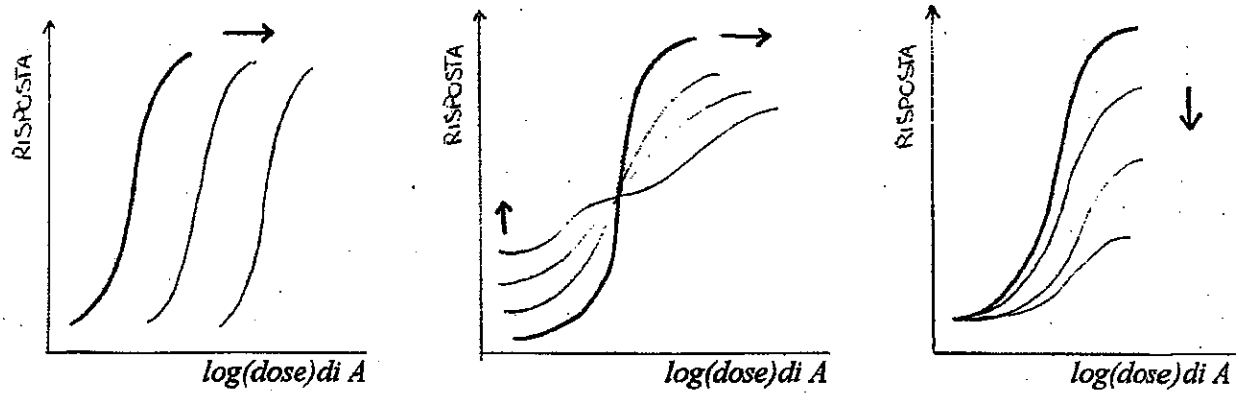
Affinità :
Descrive la selettività e specificità di legame tra ligando e recettore (binding)

Efficacia :
Descrive il rendimento biologico del complesso ligando–recettore (curva dose–risposta)

Potenza:
Si riferisce alla dose o concentrazione di farmaco richiesta per produrre un dato effetto. Dipende

1. *dalla Kd*
2. *dall'efficienza con cui l'interazione farmaco-recettore è accoppiata alla risposta*

Quindi la potenza (EC_{50}) la misuriamo sull'asse delle x come la concentrazione che mi dà metà dell'effetto massimo. Più è bassa la concentrazione di farmaco che devo utilizzare per ottenere questa EC_{50} maggiore sarà la potenza del farmaco stesso. In altre parole minore sarà la concentrazione di farmaco per ottenere l'effetto, maggiore sarà la potenza del farmaco. Quando è rispettata la teoria recettoriale avremo che l'EC_{50} corrisponderà alla Kd. In alcune situazioni, che possono dipendere sia dal ligando che dal recettore, non si ha questa corrispondenza. In alcuni casi avremo che l'agonista parziale non riesce ad avere una proporzionalità tra il numero di recettori occupati e la risposta (quindi la Kd può essere inferiore alla EC_{50}). Un'altra possibile situazione può essere quella di determinati tessuti in cui c'è un gran numero di recettori per cui otteniamo l'effetto massimo anche occupando solo parte di essi.
Per ricapitolare abbiamo qui di seguito l'andamento di un agonista competitvo, di uno parziale e di uno non competitivo espressi ciascuno con una curva dose-risposta.

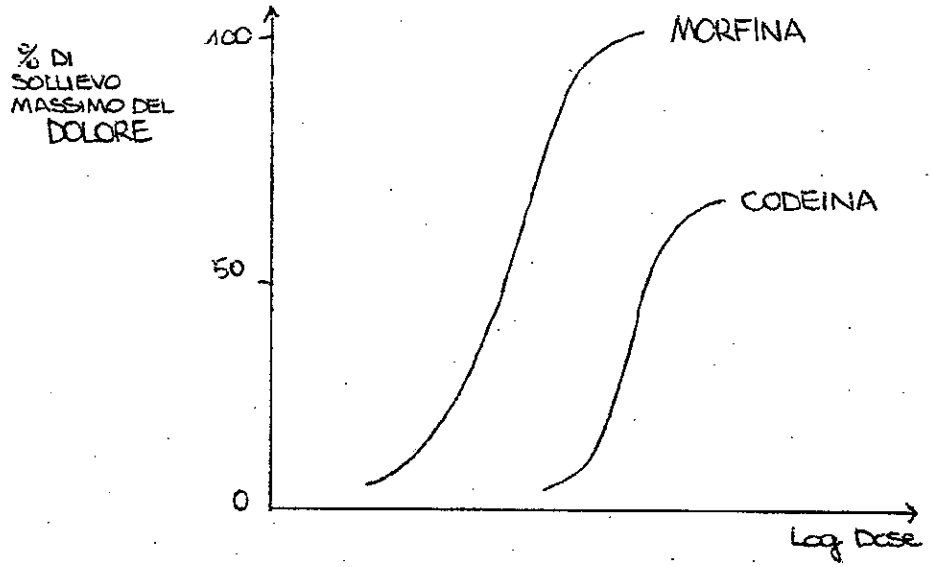


AGONISTA COMPETITIVO

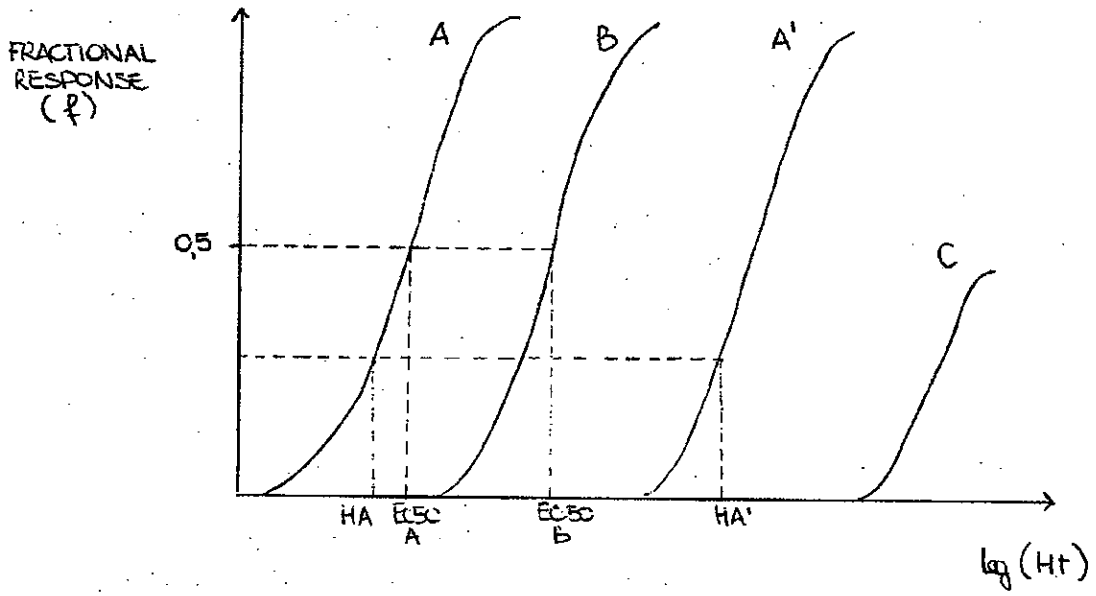
AGONISTA PARZIALE

AGONISTA NON COMPETITIVO

In neretto è evidenziata la sperimentazione con l'agonista da solo e poi dell'agonista in presenza di altri composti. In presenza dell'antagonista competitivo, l'agonista raggiunge l'effetto massimale. Quando invece abbiamo un antagonista non competitivo o irreversibile la risposta dell'agonista non raggiungerà mai l'effetto massimale. La situazione del diagramma intermedio (agonista parziale) ha un comportamento come di un antagonista competitivo, cioè compete con l'agonista. A basse concentrazioni l'agonista parziale mette in evidenza una certa attività intrinseca, cioè dà una certa risposta. Poi, aumentando le concentrazioni, si avrà una inibizione della risposta. Guardate il diagramma seguente:



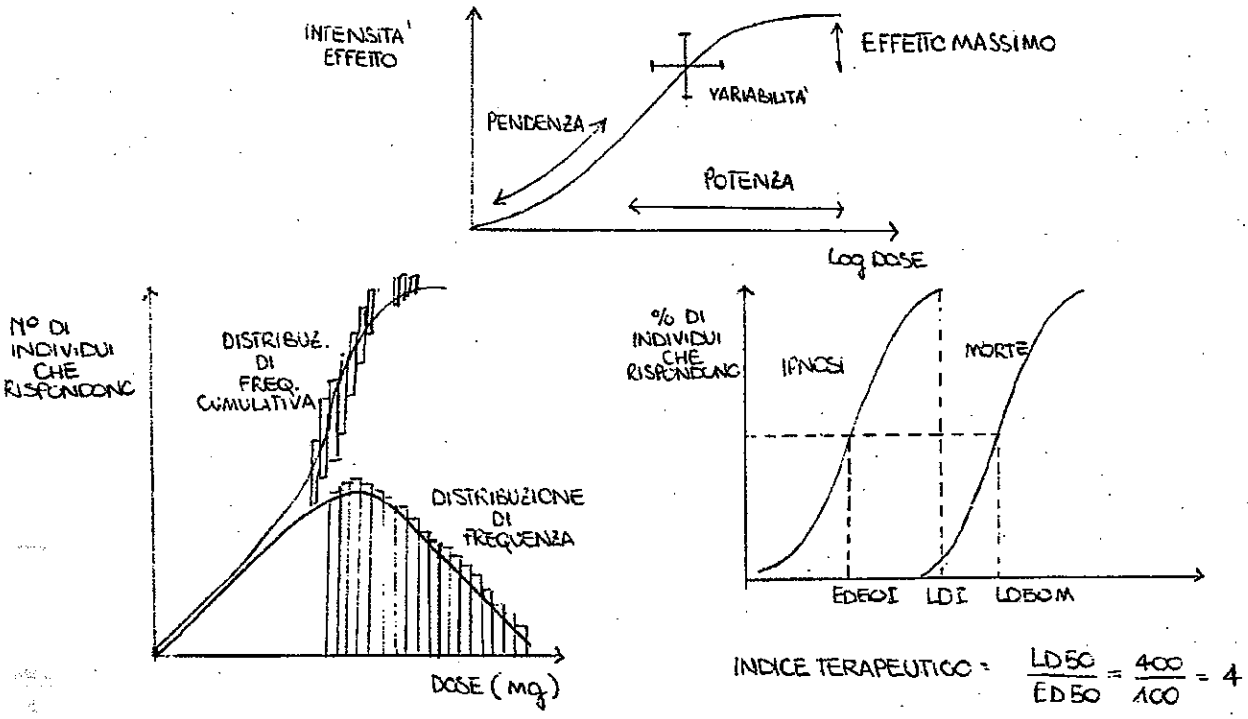
E' un diagramma con delle curve dose-risposta dove la risposta è rappresentata dall'effetto analgesico prodotto da due sostanze che sono la morfina e la codeina. Sono entrambi oppioidi e ottimi analgesici. Dal grafico siamo in grado di capire che la morfina è più potente ed efficace della codeina. La codeina è un agonista parziale. Vediamo un altro diagramma:



Qui abbiamo tre composti A, B e C. Il composto A' è in presenza di un antagonista competitivo perché si arriva comunque ad un effetto massimo. Che differenze ci sono tra A, B e C? A è più potente ed efficace.

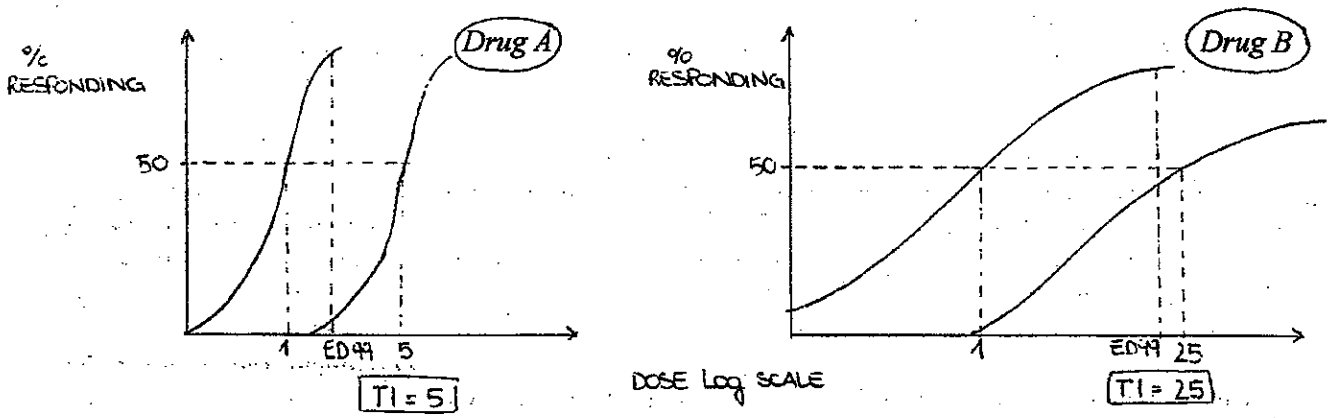
Quello che abbiamo finora imparato è che abbiamo una risposta che da un punto di vista farmacodinamico è legata all'interazione ligando - recettore. Se andiamo in un campione di popolazione avremo delle risposte diverse in rapporto alla somministrazione di un determinato farmaco. Secondo quello che abbiamo imparato queste risposte si distribuiscono su una curva di Gauss, cioè il picco è rappresentato da tutti quelli che danno la stessa risposta e poi ci sono i due estremi.

CURVE DI DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA E CURVE DOSE-EFFETTO QUANTALI



Questa è una campionatura. Abbiamo bisogno di definire delle curve di distribuzione dell'effetto che non sono altro che le curve dose-effetto quantali. L'esempio tipico di questo è quando andiamo ad individuare la dose letale; la risposta sarà morte o non morte. Oppure ancora: sollievo dal dolore o non sollievo dal dolore. Cioè, c'è o non c'è la risposta?! Senza andare a vedere quanta ce n'è! Queste curve di distribuzione ci servono perché andando a verificare come la popolazione risponde ad un certo effetto del farmaco saremo poi in grado di definire come il farmaco si comporta dal punto di vista della dose terapeutica. Siamo anche in grado di stabilire dove finisce la dose terapeutica ed inizia la dose tossica. In alcuni casi la "distanza" tra la dose terapeutica e quella tossica è notevole e quindi si può stare abbastanza tranquilli nel maneggiare quel farmaco. Viceversa se gli effetti di tossicità sono vicini a quello che è il range terapeutico mi devo preoccupare e non potrò stare tanto tranquillo nel somministrare questo farmaco perché mi può sempre capitare di trovarmi di fronte proprio quel soggetto della popolazione che è maggiormente sensibile. Come faccio? Questo viene ad essere definito dall'indice terapeutico o (quoziente terapeutico). Per ogni farmaco viene ad essere determinato quello che è l'indice terapeutico che esprime un numero dato dal rapporto tra la dose letale al 50% su quella che è la dose efficace al 50%. Vedete anche il diagramma in cui sono rappresentate le curve dose-risposta di un barbiturico. Ad una certa concentrazione determina ipnosi; aumentando la dose si arriva ad avere l'effetto letale. Le due curve sono sufficientemente lontane in modo che anche se arriviamo al massimo dell'effetto ipnotico (poniamo che il 99% della popolazione sta dormendo) solamente pochissime persone possono rischiare la morte. Quindi c'è una sufficiente distanza tra dose efficace e dose letale. Diciamo che l'indice terapeutico a valori 1, 2, 3, 4, 5 ci deve fare stare attenti nella scelta del

dosaggio. Quando invece l'indice terapeutico è più elevato (intorno a 10) allora vuol dire che dobbiamo sbagliare di molto per avere l'effetto letale. In questi casi possiamo parlare di farmaci facilmente maneggiabili quando l'indice terapeutico è elevato, oppure di farmaci con indice terapeutico basso e quindi scarsamente maneggiabili.
Il monitoraggio dei farmaci si fa andando a misurare la quantità di farmaco presente prima della somministrazione successiva. Cioè andiamo a misurare la quantità di farmaco presente nel nostro sangue per vedere se siamo nella finestra terapeutica perché possiamo correre il rischio di essere passati alla dose tossica. Il tutto sempre in rapporto all'individuo e alla sua situazione fisiopatologica. Conviene fare il prelievo prima della somministrazione successiva perché così abbiamo come quantità di farmaco quella che è rimasta (la minima).
Sempre per mettere in evidenza la differenza che c'è tra la dose efficace e la dose tossica guardate i diagrammi seguenti.



Le curve del farmaco B sono talmente sdraiate che l'effetto al 90% delle dosi efficaci cade quasi al 40% delle dosi di tossicità. Le curve del farmaco A invece sono abbastanza ripide e non c'è quasi per niente sovrapposizione.

Lezione XIII A.M.
(14 gennaio 2002)

FARMACI ANTIMICROBICI
-CONSIDERAZIONI GENERALI-

TOSSICITA' SELETTIVA
E' un requisito essenziale per una chemioterapia efficace e sicura delle infezioni. Un farmaco antimicrobico ideale deve essere più tossico verso il microrganismo che ha causato l'infezione che verso la cellula ospite.
La tossicità selettiva può risultare da:

1. *Accumulo del farmaco a più alta concentrazione nel microrganismo che nelle cellule umane.*
2. *Azione del farmaco solo nelle strutture cellulari o processi biochimici che sono peculiari nel microrganismo.*
3. *Azione del farmaco sui processi biochimici più critici per il parassita che per la cellula ospite.*

ANTIBIOTICI
Sono sostanze chimiche prodotte da diversi microrganismi quali batteri, funghi, actinomiceti che impediscono la crescita o uccidono altri microrganismi. Il termine antibiotico è esteso nell'uso comune anche agli antibatterici di sintesi come i sulfamidici e chinoloni.

Quali sono i requisiti perché un farmaco sia un buon antimicrobico? Un requisito importante è che il farmaco possa avere tossicità selettiva per l'agente infettante con scarsi o nulli effetti sulla cellula ospite. Tempo fa avevamo parlato di organotropismo oppure parassitotropismo. Quest'ultimo si applica ad un chemioterapico o antimicrobico perché deve avere una tossicità selettiva per l'agente infettante con scarsi o nulli effetti per l'agente che lo ospita (cellula). E' di beneficio per l'organismo umano a cui viene dato l'antimicrobico, mentre deve essere tossico per quello infettante. Come si realizza questa tossicità selettiva? Si realizza o perché il farmaco tende ad accumularsi solo nella cellula infettante (es: fungo, batterio), oppure per un'azione che è esclusiva su quelle che sono le strutture che caratterizzano l'agente infettante (per esempio la parete cellulare dei batteri, i sistemi enzimatici che hanno quasi esclusivamente i batteri o altri microrganismi, ma non la cellula umana). Quindi questa tossicità selettiva è un requisito essenziale affinché si possa sviluppare un buon antimicrobico. Nella terminologia comune si usa il termine antibiotico per indicare tutti i farmaci antibatterici; in realtà questo termine andrebbe usato per quei farmaci che hanno origine naturale (cioè sono farmaci che vengono prodotti sotto forma di tossine da vari microrganismi che possono essere batteri, funghi, ecc, e che hanno funzione di difesa impedendo la crescita o uccidendo gli altri microrganismi). Invece, nell'uso comune, il termine antibiotico viene usato anche per i prodotti di sintesi quali possono essere i sulfamidici che sono tra i più antichi e che sono stati messi in commercio per l'uso terapeutico negli anni '30 mentre tutti gli altri di origine naturale sono stati utilizzati in anni successivi (anni '30-'40, quando Fleming scoprì la penicillina).

EFFETTO BATTERIOSTATICO
Inibizione della crescita del microrganismo, che è reversibile quando il farmaco è rimosso. Il successo terapeutico dipende spesso dai meccanismi di difesa dell'ospite.
BATTERIOSTATICI: Sulfamidi, Tetracicline, (Eritromicina).

EFFETTO BATTERICIDA

Morte del microrganismo. L'effetto terapeutico è meno dipendente dai meccanismi di difesa dell'ospite.
BATTERICIDI: β-lattamine, Aminoglicosidi.

I termini battericida e batteriostatico sono relativi e non assoluti.

Gli effetti che gli antibiotici possono produrre sono di due tipi: battericida o batteriostatico. Il nome stesso ci dice qual è il meccanismo con il quale essi operano o meglio, qual è l'effetto che essi determinano. Il farmaco batteriostatico ci darà una inibizione della crescita del microrganismo che è reversibile una volta che il farmaco viene rimosso. Quindi l'effetto perdura fino a quando è presente il farmaco. Quando uso un farmaco batteriostatico, il successo terapeutico si ha perché entrano in gioco i meccanismi di difesa dell'organismo che riescono a sconfiggere il microrganismo distruggendolo e fagocitandolo. Molti sono i batteriostatici, a partire dai sulfamidici o dalle tetracicline, oppure i macrolidi tra cui abbiamo l'eritromicina. L'effetto battericida è quello che invece determina la morte del batterio e questo effetto è indipendente da quelli che sono i meccanismi di difesa dell'ospite; questo può essere un fattore importante perché nel caso di un paziente con un deficit del sistema immunitario, esso non sarà in grado di contrastare l'infezione. La scelta tra un batteriostatico ed un battericida deve essere eseguita in primo luogo in base allo spettro d'azione. Il secondo punto consiste nell'andare a valutare la sede dell'infezione e vedere se il farmaco la raggiunge o meno. Ricordiamoci che non tutti i farmaci possono arrivare nei vari distretti come ad esempio attraversare la barriera ematoencefalica in caso di una meningite. Il farmaco migliore sarà quello che oltre ad essere efficace nei confronti del microrganismo infettante riesce anche a raggiungerlo nella sua sede. Terzo: possiamo anche somministrare un batteriostatico purché il paziente sia in buone condizioni fisiche. E' noto che nella malattia dell'AIDS, che non è altro che una perdita dei sistemi di difesa del paziente (immunodeficienza acquisita), la manifestazione principale è data dalle sovrainfezioni che si instaurano proprio perché il paziente non riesce a difendersi dall'esposizione a quei fattori ambientali a cui tutti noi siamo sottoposti senza problemi. I farmaci battericidi sono rappresentati da due classi principali: Le β-lattamine che sono una classe di farmaci i quali hanno in comune la presenza di un anello β-lattamico nella loro struttura. Questo anello caratterizza le penicilline e le cefalosporine più altri farmaci. L'altra classe sono gli Aminoglicosidi. L'Eritromicina, che appartiene alla classe dei Macrolidi, è un farmaco che può essere utilizzato anche in campo odontoiatrico perché rappresenta una valida alternativa alle penicilline quando queste non possono essere utilizzate (ad esempio per fenomeni allergici).

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIMICROBICI

1. *Inibizione della sintesi della parete cellulare batterica*
2. *Inibizione della sintesi proteica*
3. *Inibizione della sintesi degli acidi nucleici*
4. *Inibizione della funzione della membrana cellulare*

Questa classificazione ci permette di suddividerli in base al meccanismo d'azione e quindi di andare a vedere a che livello le varie classi di chemioterapici antibiotici vanno ad agire sul microrganismo infettante. I meccanismi più importanti sono 4 entro cui noi troviamo le varie classi. Adesso li vediamo uno per uno.

PARETE CELLULARE DEI BATTERI

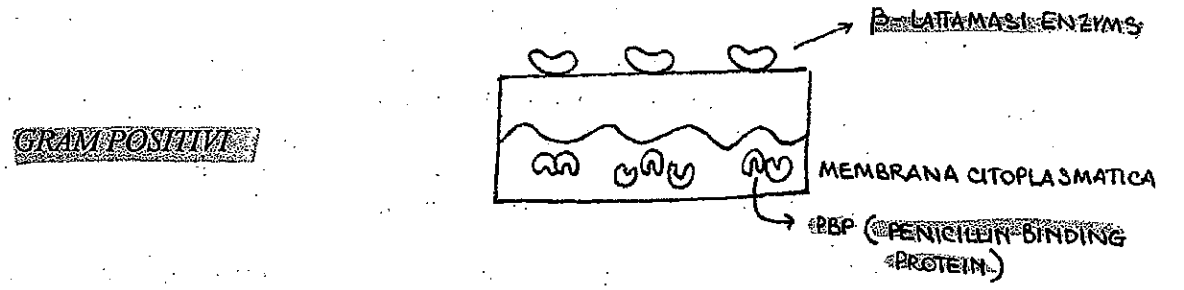
I batteri possiedono uno strato esterno rigido, detto parete cellulare che serve a mantenere la forma dei microrganismi e una pressione osmotica interna insolitamente alta.

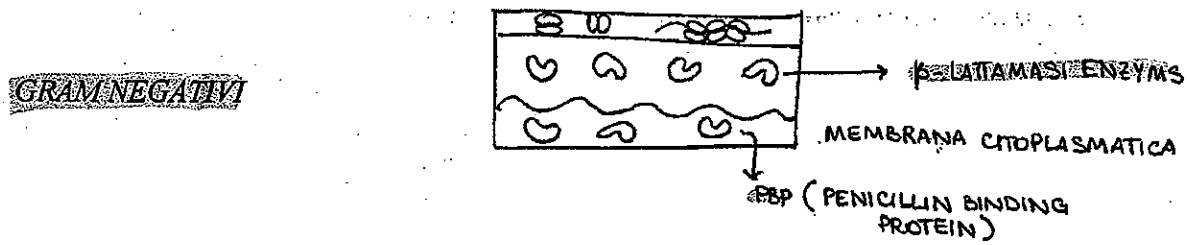
(pressione osmotica gram+ = 30 atm gram- = 10 atm)

La pressione osmotica dei gram+ è 3,5 volte maggiore di quella dei gram-.
Parete cellulare → struttura esclusiva delle cellule batteriche costituita da un polimero complesso (peptidoglicano o mureina) formata da catene di glicani, filamenti lineari, costituiti da due aminozuccheri che si alternano (N-acetilglucosamina e N-acetilmuramico) uniti tra loro da legami crociati peptidici (caratteristici per ogni specie microbica). La rigidità della parete è dovuta alla reticolazione delle catene peptidiche (es: nello S. aureus legami pentaglicinici) conseguenti a reazioni di transpeptidazione catalizzate da diversi enzimi. Nei gram+ lo strato di peptidoglicano è più spesso (50-100 molecole) rispetto a quello dei gram- (1-2 molecole). I batteri gram- presentano una doppia membrana fosfolipidica (interna ed esterna) tra cui (spazio periplasmatico) è interposto lo strato di peptidoglicano (1-2molecole). I batteri gram+ presentano una sola membrana fosfolipidica, ma una parete cellulare più spessa (50-100 molecole di peptidoglicano)

Come è costituita la parete cellulare batterica? I batteri hanno di caratteristico proprio questa struttura che dà consistenza e rigidità alla cellula e che prende il nome di parete cellulare. Questa, consente al microrganismo di mantenere la propria forma e inoltre mantiene una pressione osmotica interna maggiore di quella dell'ambiente extracellulare. La pressione osmotica dei gram+ è di circa 30 atm, mentre quella dei gram- è di circa 10 atm; quindi c'è una differenza dalle tre alle cinque volte tra i gram+ e gram- e le altre cellule. Questa parete cellulare è costituita da una sequenza di aminozuccheri che, alternandosi tra di loro, vanno a formare un polimero chiamato peptidoglicano o mureina. Questi filamenti lineari sono costituiti dall'alternanza di due aminozuccheri che sono l'N-acetilglucosamina e l'N-acetilmuramico uniti tra loro da catene polipeptidiche che possono avere lunghezza più o meno differente a seconda del batterio e che vanno proprio a caratterizzare il batterio stesso. Questi filamenti possono essere presenti in vario numero e quindi possono determinare uno spessore maggiore o minore della parete batterica. Immaginate questi filamenti come delle catenelle formate da questi aminozuccheri che si alternano tra di loro con delle catene laterali che vanno a legare un filamento con un altro dando una certa rigidità alla struttura. Questa rigidità è dovuta proprio a questo legame di transpeptidazione. Su questo punto di transpeptidazione va ad agire una importante classe di antibiotici. La differenza nella quantità di peptidoglicani si riflette nella differenza tra gram+ e gram-. Nei gram+ lo strato di peptidoglicano è più spesso ed è formato da circa 50 – 100 molecole. Nei gram- abbiamo uno strato minore di peptidoglicano che può essere costituito da pochi filamenti (1,2,3 o 4). Quindi immaginate la membrana citoplasmatica che circonda l'interno della cellula con 1,2,3 o 4 strati di peptidoglicano e poi, all'esterno, una seconda membrana fosfolipidica (che ha una struttura uguale a quella della membrana citoplasmatica, cioè è un doppio strato fosfolipidico nel quale si possono trovare immerse delle proteine globulari che l'attraversano, tra cui le porine). Nel gram- vi è una doppia membrana fosfolipidica interna ed esterna tra cui si ha lo spazio periplasmico. La pressione osmotica interna dei gram- è più elevata perché comunque lo strato della parete dà una struttura molto più rigida di quella che può essere costituita da 2, 3 molecole di pepdidoglicano e poi una seconda membrana fosfolipidica esterna. Qui di seguito sono rappresentate le due situazioni: quella dei gram+ e quella dei gram-. E' ovvio che la differenza tra queste strutture comporterà anche un diverso modo in cui gli antibiotici agiscono su di essi. Gli antibiotici, per poter agire, devono attraversare le membrane cellulari (che in un caso è una sola). Insomma, gli antibiotici per poter agire sui batteri devono in qualche modo entrare. Devono andare a bloccare la formazione della parete cellulare; comunque sia

nel gram+ questa parete può essere più o meno attraversata perché non è una membrana che richiede.... per altri il sistema di passaggio può essere regolato o attraverso le porine dei gram- o con meccanismi di trasporto attivo. Quindi anche il tipo di struttura esterna (se è un gram+ o una gram-) è importante per l'azione dell'antibiotico perché ci saranno quelli che agiranno solo sui gram+ e non sui gram- e viceversa.





MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIMICROBICI

1. *Inibizione della sintesi della parete batterica. La biosintesi del peptidoglicano è catalizzata da 30 enzimi batterici. Si può dividere in tre stadi:*

   I) *Citoplasma*
   Formazione di precursori: UDP-acetil-muramil-pentapeptide
   L'agente antimicrobico: D-cicloserina, analogo strutturale della D-alanina; agisce come inibitore competitivo della racemasi e sintetasi (inibizione aggiunta della D-ala – D-ala)

   II) *Membrana cellulare*
   Polimerizzazione lineare dei precursori
   Unione di UDP-acetil-muramil-pentapeptide e UDP-acetil-glucosamina (con distacco dei nucleotidi uridinici).
   Per tale formazione, dapprima il penta-peptide glucidico si unisce ad un fosfolipide di membrana, una volta completata l'unione vi è il distacco del fosfolipide.
   Tale azione è inibita dalla Vancomicina, Bacitracina

   III) *Parete cellulare*
   Legami crociati dei polimeri
   Reazione di transpeptidazione
   Residuo terminale della GLY del ponte pentaglicinico si unisce al 4° residuo del pentapeptide (D-ala) liberando D-ala terminale.
   La transpeptidazione viene inibita dalle β-lattamine

   Le β-lattamine (penicilline, cefalosporine) si legano a proteine specifiche penicillin-binding-proteins (PBP), localizzate nella membrana citoplasmatica. Tale legame punta alla

inibizione della transpeptidazione e quindi della sintesi della parete cellulare. Inoltre questi antibiotici attivano enzimi idrolitici che danneggiano la parete cellulare. Azione battericida.

Il meccanismo di inibizione della sintesi della parete cellulare consiste nell'inibire la sintesi di questo peptidoglicano, che può avvenire in vari stadi per cui abbiamo prima di tutto tre fasi principali nella sintesi: un primo stadio dove la formazione dei precursori di questi aminozuccheri si trova a livello citoplasmatico; quindi a partire dal citoplasma i precursori, che sono come i mattoni che vanno a costituire questo polimero, vengono ad essere sintetizzati e vedete che l'UDP (acetil-muramil-pentapeptide) è il 1° mattone da cui parte la formazione di questo polimero. Alcuni farmaci possono andare ad interagire con la sintesi in questo momento come fa la destrocicloserina che è un analogo della D-alanina e che si va a sostituire all'alanina (per cui funziona come inibitore competitivo dando luogo alla formazione di un composto errato). Secondo stadio, formato questo UDP, cioè questa piccola catena, avremo che questa si porterà verso la membrana cellulare, cioè dal lato citoplasmatico, e inizierà la formazione del polimero acetil-muramil-pentapeptide (UDP) e acetil glucosamina che si uniscono insieme con distacco dell'UDP e si va a formare questa catenella (?!). Questo pentapeptide glucidico si unisce ad un fosfolipide di membrana a livello citoplasmatico della membrana cellulare e poi, una volta completato, si ha il distacco del fosfolipide che viene espulso fuori dalla membrana cellulare. A questo livello abbiamo tre farmaci importanti che possono andare a bloccare la sintesi dei peptidoglicani di cui ricordo la Vancomicina perché è un antibiotico che può essere la salvezza quando altri antibiotici non sono più efficaci. Dico già da adesso che il problema del successo della terapia chemioterapica antimicrobica è legato alle resistenze che si sono instaurate da parte del batterio; l'utilizzo di questi farmaci antibiotici ha fatto si che molti batteri (mutando dal punto di vista genetico) casualmente si sono selezionati per cui molti di questi antibiotici non sono più efficaci e allora occorre trovare delle alternative che sono sempre più difficili da trovare! Quindi vedremo che l'utilizzo improprio che si è fatto di antibiotici, anche quando non erano richiesti, ha portato ad una selezione di ceppi che sono diventati resistenti. La Vancomicina è tra quelli che ancora funzionano, però ci sono già alcuni ceppi che sono diventati resistenti alla Vancomicina. Immaginiamo che questo peptidoglicano si sia formato a livello della membrana cellulare, poi si è staccato dal fosfolipide ed è stato estruso; quindi si sono formati i legami crociati tra le catene laterali. La formazione di questi legami crociati si chiama transpeptidazione e viene ad essere mediata dall'enzima transpeptidasi. Questa transpeptidasi è l'enzima su cui andranno ad agire le β-lattamine. Le β-lattamine hanno infatti la proprietà di impedire la formazione di questi legami crociati e di conseguenza impediscono la formazione della parete cellulare. Quindi agiscono nel momento in cui il batterio si trova nella fase di formazione, di maturazione. Possiamo dire che le penicilline non hanno alcun effetto sulla cellula batterica che è già formata ma agiscono solo sulle cellule batteriche che sono in formazione. Inoltre le β-lattamine hanno anche la proprietà di andare a stimolare la sintesi di lisine che provocano la lisi cellulare. Le β-lattamine (penicilline e cefalosporine) si legano poi a quella proteina che si chiama PBP (penicillin binding protein) che si trova localizzata a livello della membrana citoplasmatica; questo legame porta l'inibizione della transpeptidasi e quindi all'inibizione della sintesi della parete cellulare. Inoltre stimolano la sintesi di enzimi autolitici che danneggiano ulteriormente la parete cellulare provocando dei buchi nella parete stessa. A volte, alcuni batteri, vanno in una fase di inerzia privandosi della parete cellulare, quindi rimangono in uno stato silente, cioè sono presenti però non possono determinare lesioni perché non si stanno moltiplicando. In questo caso l'antibiotico perde la sua efficacia perché non può andare ad agire sui meccanismi di replicazione cellulare o sulla formazione del batterio maturo. In questa figura (che qui non c'è!!!) riassumo quelli che sono i vari momenti. Guardando dal lato intracellulare della membrana verso l'esterno vengono messi in evidenza i precursori di acetil-muramico (e altri). Nel momento in cui lateralmente si attaccano gli aminoacidi per costituire la catena laterale si può verificare una interferenza da parte di un aminoacido errato ad esempio la cicloserina; si avrà dunque l'inibizione della formazione di questo polimero già nella fase iniziale. Questi elementi iniziali si vanno poi ad attaccare al lipide di

membrana e qui si avrà l'allungamento del polimero e "segnati in rosso" vedete la Bacitracina così come la Vancomicina che vanno ad interferire con questo momento della sintesi del polimero. Successivamente, formato il polimero, viene ad essere estruso e a questo punto, nella razione di transpeptidazione, interviene la β-lattamina.

2) *Inibizione della sintesi proteica. I meccanismi di sintesi proteica nei microrganismi sono differenti da quelli delle cellule dei mammiferi. Nei batteri le subunità di ciascun tipo di ribosoma, la loro composizione chimica e le loro specificità funzionali sono abbastanza differenti da quelli animali, per cui gli antibatterici che agiscono su di essi non modificano la sintesi proteica nelle cellule animali in maniera apprezzabile.*

Ribosomi 80s nei mammiferi
Ribosomi 70s nei batteri

30s

TETRACICLINE → 30s
bloccano la formazione del complesso di iniziazione (30s) legandosi al sito specifico su questa subunità ribosomiale (bloccano la fissazione dell'aminoacil-tRNA)
AMINOGLICOSIDI → 30s
interagiscono anch'essi con la subunità (30s) ma con diversi siti di legame. Questo binding blocca la formazione del complesso di iniziazione 70s.

50s

MACROLIDI
(Eritromicina) si legano a specifici siti della subunità (50s) interferendo con la formazione dei complessi di iniziazione per la sintesi proteica o con le reazioni di traslocazione dell'aminoacil-tRNA.
CLORAMFENICOLO
si lega alla subunità (50s) su diversi siti inibendo la peptidiltransferasi e così prevedendo il trasferimento degli aminoacidi dall'aminoacil-tRNA alla catena peptidica nascente.
LINCOMICINE
(Clindamicina) come i macrolidi si legano alla subunità (50s) e come questi presentano lo stesso meccanismo d'azione e la stessa attività antibatterica. Si può avere mutua interferenza tra questi farmaci perché probabilmente competono con lo stesso sito di legame.
TETRACICLINE e CLORAMFENICOLO
non sono totalmente selettivi nella loro azione perché possono inibire la sintesi proteica in alcune cellule dei mammiferi.

Andiamo ora al secondo meccanismo. Questo è quello che riguarda un largo numero di farmaci e che vedete qui citati: Tetracicline, Aminoglicosidi, Macrolidi, Cloramfenicolo, Lincomicine. Sono tutte classi di farmaci che intervengono inibendo la sintesi proteica. La selettività della tossicità sulla cellula batterica e non sulla cellula umana è determinata dal sistema ribosomiale che è differente tra i due tipi di cellule. I ribosomi delle cellule batteriche hanno un coefficiente di sedimentazione che è di 70s suddivisibile in due frazioni 30s e 50s. Quindi queste saranno le subunità su cui andranno ad agire gli antibiotici che intervengono bloccando la sintesi proteica. Nelle cellule dei mammiferi i ribosomi hanno una struttura differente caratterizzata da un coefficiente di sedimentazione che è di 80s (s rappresenta la forza centrifuga alla quale vengono a precipitare questi ribosomi). Nei batteri queste subunità sono differenti e si suddividono in modo differente quindi possiamo immaginare che la tossicità selettiva riservata alla cellula batterica possa influenzare meno la cellula umana. Eventuali effetti avversi dovuti all'uso di questo antibiotici possono essere legati al fatto che le subunità ribosomiali batteriche in qualche modo assomigliano a quelle mitocondriali per cui eventuali effetti avversi possono intercorrere se abbiamo delle interferenze (cioè l'azione di questi antibiotici sulle subunità ribosomiali dei mitocondri). Le

eventuali discrasie ematiche conseguenti all'uso di questi antibiotici sono dovute a questa azione sulla sintesi proteica mitocondriale che avviene a livello... Dobbiamo ora distinguere i farmaci che agiscono sulla subunità 30s e quelli che invece agiscono sulla subunità 50s. quelli che agiscono sulla subunità 30s ribosomiale sono le Tetracicline e gli Aminoglicosidi. Il meccanismo con cui questi agiscono è più complesso di quello delle Tetracicline perché hanno un duplice meccanismo: si possono andare a sostituire e provocare una lettura errata del codice genetico. A differenza di tutti gli altri antibiotici che sono batteriostatici, questi sono battericidi. Sono battericidi perché, oltre a determinare l'inibizione del complesso di iniziazione, danno anche luogo alla determinazione di una lettura errata del codice genetico; si formano delle proteine anomale che non consentono al batterio di sopravvivere. Quindi, mentre tutti gli altri che agiscono sulla sintesi proteica sono batteriostatici, gli Aminoglicosidi sono battericidi. I Macrolidi si chiamano così perché sono molecole proteiche abbastanza grosse, costituite da anelli complessi dove l'Eritromicina è il prototipo della classe. Eritromicina, Cloramfenicolo, e Clindamicina agiscono tutti sulla subunità 50s, però con modalità differenti. I Macrolidi si legano alla subunità 50s impedendo la traslocazione dell'aminoacil-tRNA dal sito accettore all'altro. Il Cloramfenicolo si lega alla subunità 50s inibendo l'enzima peptidiltransferasi, cioè l'enzima che consente il trasferimento dell'aminoacido dall'aminoacil-tRNA alla catena peptidica nascente. Le Tetracicline e il Cloramfenicolo non sono totalmente selettive nel loro meccanismo d'azione per cui si possono verificare degli effetti anche nelle cellule umane perché vanno ad inibire la loro sintesi proteica, soprattutto per quanto riguarda le subunità ribosomiali mitocondriali che assomigliano molto a quelle batteriche. Questo si può vedere nella replicazione delle cellule ematiche con conseguenti discrasie ematiche.

Inibizione della sintesi degli acidi nucleici. Chinoloni e Fluorochinoloni bloccano la sintesi degli acidi nucleici inibendo la DNA-girasi, enzima che converte il DNA superspiralizzato nella forma rilasciata.

RIFAMPICINA:
è inibitore della RNA-polimerasi-DNA-dipendente dei batteri; inibisce così la sintesi dell'RNA batterico.

La sintesi di acido nucleico è dipendente dall'acido folico che agisce come coenzima in molte reazioni biosintetiche. Gli uomini ottengono folato dalla dieta mentre molti microrganismi devono sintetizzare il coenzima. Per molti microrganismi l'acido para-amino-benzoico (PABA) è un metabolita essenziale perché precursore nella sintesi dell'acido folico.

SULFONAMIDI:
analoghi strutturali del PABA, inibiscono la sintesi batterica del folato a livello della diidropteroato-sintetasi agendo come antimetaboliti del PABA si formano analoghi dell'acido folico non funzionali, prevenendo la successiva crescita delle cellule batteriche (inibizione competitiva).
TRIMETOPRIM:
antimetabolita dell'acido folico che selettivamente inibisce la diidrofolato- reduttasi di batteri e protozoi, l'enzima riduce l'acido diidrofolico a tetraidrofolico.
Il trimetoprim è 50mila volte più potente sull'enzima batterico rispetto a quello dei mammiferi.
Sulfonamidi e Trimetoprim producono blocco sequenziale della sintesi delle purine, con conseguente esaltazione dell'attività (sinergismo).

Appartengono al terzo gruppo quelli che inibiscono la sintesi degli acidi nucleici. Qui abbiamo tre classi:

1. CHINOLONICI →CHINOLONI
→FLUOROCHINOLONI.

Vanno ad inibire la DNA-girasi, ovvero l'enzima che despiralizza il DNA.

2. RIFAMPICINA: è un inibitore della RNA-polimerasi-DNA-dipendente dei batteri e va ad inibire la sintesi dell'RNA batterico.

3. SULFAMIDICI: intervengono nella sintesi dell'acido folico. Noi sappiamo che la sintesi degli acidi nucleici è dipendente dall'acido folico il quale funziona come coenzima necessario affinché possa avvenire questa sintesi. Mentre l'acido folico viene ad essere sintetizzato dai batteri, i mammiferi non sono in grado di produrlo e sono costretti ad assumerlo con la dieta. Questo sta a significare che l'inibizione della sintesi dell'acido folico batterico, interviene in minima misura sulla sintesi dei nostri acidi nucleici perché noi prendiamo i folati con la dieta. Come funzionano i sulfonamidi? Funzionano perché sono analoghi strutturali dell'acido folico, ovvero dei precursori dell'acido folico, cioè del PABA. Le sulfonamidi inibiscono la sintesi del folato andando a sostituirsi al PABA in questa cascata di reazioni biochimiche. Funzionano come antimetaboliti.

4. TRIMETOPRIM: funziona anche questo come antimetabolita nella sintesi dell'acido folico ma impedisce all'acido folico che si è formato di ridursi; quindi va ad agire sulla diidrofolato-reduttasi ed impedisce all'acido diidrofolico di passare a tetraidrofolico. Cioè la forma attiva che ha attività biologica dell'acido folico è la forma tetraidrofolato ; il trimetoprim inibisce l'enzima che è la diidrofolato-reduttasi. quindi l'acido diidrofolico non può essere trasformato in tetraidrofolico che è la forma attiva. Se mettiamo insieme un sulfamide con il trimetoprim abbiamo un blocco sequenziale nella sintesi dell'acido folico e questo ci consente di avere un effetto sinergico perché facciamo un blocco sequenziale ed anche una riduzione delle resistenze che si possono instaurare per mutazioni avvenute su uno dei due enzimi. Ceppi che possono diventare resistenti a tutti e due gli enzimi sono più rari. I Chinoloni e i Fluorochinoloni sono usati nelle infezioni delle vie urinarie, nelle infezioni delle vie aeree superiori, nelle infezioni del tessuto osseo e dei vari tessuti molli. I sulfamidici sono importanti per le vie urinarie e le vie aeree superiori. Le sulfonamidi hanno struttura analoga a quella dell'acido para-amino-benzoico (PABA), quindi la diidropteroato-sintetasi le confonde. Competizione tra i due antagonisti recettoriali che dipende dal numero dei sulfonamidi (molecole) o PABA presenti. La seconda tappa è quella di trasformare l'acido diidrofolico in tetraidrofolato, cioè nella forma attiva; questo processo è governato dalla diidrofolato-reduttasi. Il trimetoprim può sostituirsi al substrato naturale e ad andare ad inibire questo enzima e impedire la formazione dell'acido folico in forma attiva. Da qui si avrà poi la sintesi di purine e quindi degli acidi nucleici. Se operiamo mettendo insieme un sulfamidico con il trimetoprim cosa abbiamo? Si otterrà un chemioterapico antimicrobico detto cotrimoxazolo (nome commerciale Bactrim®).

5. *Distribuzione della permeabilità della membrana cellulare.*

Sebbene le membrane cellulari dei microrganismi funzionano come quelle delle cellule dei mammiferi, la loro composizione chimica è diversa. Questa differenza permette l'azione tossica selettiva di alcuni farmaci antimicrobici.

POLIMIXINE: efficaci sui germi gram-. Agiscono sulle membrane ricche di fosfatidil-etanolamina come detergenti cationici formando pori artificiali e quindi distruggendo la permeabilità della membrana.

POLIENI: efficaci sui funghi. Si legano in maniera salda ad alcuni componenti di membrana (ergosterolo) riducendo la permeabilità e le caratteristiche di trasporto e quindi determinano un danno cellulare. Sono efficaci sui miceti la cui membrana è ricca di ergosterolo mentre non lo sono sulle membrane batteriche (perché prive di tale sterolo).

IMIDAZOLI: agenti antifungini. Inibitori selettivi degli enzimi coinvolti nella sintesi degli steroli , specialmente ergosterolo , provocano perdite di integrità della membrana cellulare dei miceti.

Quarto meccanismo: si interviene distruggendo la membrana cellulare batterica (o dei miceti). Si può fare lì dove andiamo a colpire delle strutture che sono caratteristiche del parassita e che noi non abbiamo. La classe delle polimixine funziona sui gram- in quanto queste vanno ad agire come detergenti (saponi) cationici su una membrana ricca di un certo tipo di fosfolipide che è la fosfatidil-etanolo-amina e va a determinare la formazione di pori sulla membrana cellulare. La formazione di pori artificiali determina perdita di selettività della permeabilità di membrana. Poi ci sono i polieni e gli imidazoli che sono antimicotici; questi funzionano perché vanno ad inibire la sintesi della costituzione tipica della membrana dei miceti, infatti i funghi hanno la membrana cellulare ricca di steroidi. Ciò dà luogo alla perdita della funzione cellulare.

Lezione XIV C.A.
(18 gennaio 2002)

I farmaci antimicrobici che agiscono sulla parete cellulare possono farlo a diversi livelli. Abbiamo visto che i peptidoglicani vanno a formare la parete cellulare che sarà più spessa nei gram+ e meno spessa nel gram- (da 1 a 4 molecole localizzate nello spazio periplasmico compreso tra la membrana citoplasmatica interna e la membrana fosfolipidica esterna). Quindi i farmaci che agiscono sul peptidoglicano possono agire a vari livelli: 1) mentre abbiamo la formazione di questo polimero dove gli aminozuccheri vanno a concatenarsi l'uno con l'altro. 2) al momento dell'inserimento sulla membrana (esempio: Vancomicina). 3) nella fase in cui questi polimeri vanno a reticolarsi formando legami crociati tra le catene laterali. Poi abbiamo gli antimicrobici che intervengono sulla sintesi proteica e che possono agire sulla subunità 30s o 50s a seconda del farmaco. Inibitori della subunità 50s sono i Macrolidi, il Cloramfenicolo e la Clindamicina. Quelli della subunità 30s sono gli Aminoglicosidi e le Tetracicline (NB gli Aminoglicosidi sono battericidi). In genere quelli che agiscono sulla parete batterica sono battericidi, mentre quelli che agiscono sulla sintesi proteica sono batteriostatici. Poi abbiamo la classe degli antimicrobici che vanno ad inibire la sintesi degli acidi nucleici; i Chinolonici (inibizione della DNAgirasi), la Rifampicina (inibizione della RNApolimerasi DNAdipendente) e quelli che intervengono sulla sintesi dell'acido folico che è un coenzima preposto alla sintesi delle purine. Comunque, l'acido folico è un elemento essenziale di sintesi per il batterio ma non per noi che non lo sintetizziamo ma lo assumiamo con la dieta. Però succede che molti ceppi batterici sono diventati e continuano a diventare resistenti agli antimicrobici. Questa resistenza comporta perdita dell'efficacia antibiotica. Quando sono stati scoperti avevano uno spettro d'azione piuttosto ampio che con il tempo si è andato riducendo. Prima di tutto dobbiamo vedere quali sono i tipi di resistenza e poi studiare come si possono realizzare. Possiamo distinguerli in 4 tipi:

RESISTENZA AI FARMACI ANTIMICROBICI

Ci sono molti differenti meccanismi attraverso cui i microrganismi possono presentare resistenza ai farmaci

1. *Produzione di enzimi di origine batterica che inattivano il farmaco*
2. *Cambiamenti nella struttura del sito bersaglio (o sito di legame) per il farmaco a livello della cellula batterica*
3. *Cambiamenti nella permeabilità e trasporto del farmaco*
4. *Sviluppo di vie metaboliche alternative*

Adesso vediamo uno per uno i meccanismi che determinano resistenza.

1

Sintesi di enzimi idrolitici β-lattamasi (penicillinasi) specifici per alcune strutture di penicillina che è caratteristica degli Stafilococchi e di molti gram-.
Molti tipi di β-lattamasi si sono sviluppati sotto controllo genetico dei plasmidi.
Recente strategia terapeutica per contrastare tale resistenza è la somministrazione di penicillina nella "custodia protettiva" di un inibitore della penicillinasi (ac. Clavulamico, Sulbactam).
Sviluppo di β-lattamasi che idrolizzano Cefalosporine.
Batteri gram- resistenti agli Aminoglicosidi (mediata da plasmidi) producono enzimi (transferasi) che acetilano, fosforilano o adenilano il farmaco inattivandolo.
Batteri gram- resistenti al Cloramfenicolo producono cloramfenicolo acetiltransferasi.

L'esempio classico di ceppi batterici che sono diventati resistenti ai farmaci grazie alla sintesi di enzimi che vanno ad idrolizzare il farmaco sono le β-lattamasi. Le β-lattamasi o penicillinasi sono state prodotte da ceppi batterici che inizialmente erano attaccabili dalle β-lattamine (penicilline e cefalosporine) che poi sono diventati resistenti perché si è venuto a selezionare un ceppo in grado di sintetizzare questa proteina. Questo ceppo è diventato resistente perché si è selezionato durante un percorso: quelli che non erano in grado di produrre questa β-lattamasi sono morti mentre quelli che la producevano sono riusciti a difendersi idrolizzando il farmaco e sono sopravvissuti selezionandosi. Le β-lattamasi sono enzimi idrolitici che sono in grado di aprire l'anello β-lattamico di questi farmaci (penicilline e cefalosporine) inattivandoli. In particolare molti ceppi di Stafilococco, tra cui lo S.aureus, sono diventati produttori di β-lattamasi e quindi contro di essi non sono più efficaci le β-lattamine. Da questo problema è scaturita la necessità di creare β-lattamine in grado di vincere infezioni da S.aureus produttore di β-lattamasi. Come si può fare? Una strategia è stata quella di creare delle β-lattamine con una catena laterale che ha una funzione di protezione contro le β-lattamasi per cui l'anello β-lattamico non è tanto facilmente raggiungibile. Oppure è possibile aggiungere nella preparazione farmaceutica un anello β-lattamico che ha una scarsa attività come antibiotico (ad esempio l'acido Clavulamico o il Sulbactam) ma che va a diventare il substrato per queste β-lattamasi (si parla infatti di custodia protettiva). Esempio: Amoxicillina + acido Clavulamico. La preparazione è fatta in modo da avere una quantità sufficiente di acido Clavulamico per andare ad impegnare gli enzimi idrolitici salvaguardando la penicillina che invece può agire. Poi abbiamo enzimi che vanno ad inattivare gli Aminoglicosidi che in genere sono delle transferasi che possono acetilare, fosforilare o adenilare tale farmaco. Siccome gli Aminoglicosidi sono attivi sui gram- sono questi che hanno sviluppato resistenza. Ancora il Cloramfenicolo, attivo su gram-, può essere inattivato da acetiltransferasi.

2

Resistenza (cromosomica) agli Aminoglicosidi per perdita o alterazione della subunità 30s ribosomiale batterica.
Resistenza (cromosomica o plasmidica) alla Eritromicina per metilazione di una frazione 23s RNA della subunità 50s ribosomiale.
Resistenza a Penicilline e Cefalosporine per perdita o alterazione delle PBP.
Su enzimi bersaglio: cambiamento nella struttura dell'enzima.
Resistenza al Trimetoprin per alterata diidrofolato-reduttasi.
Resistenza ai Sulfonamidi per mimare affinità verso la diidropteroato sintetasi (rispetto al PABA).
Resistenza ai Fluorochinoloni per modificazioni della DNAgirasi.
L'enzima alterato mantiene ancora la sua funzione metabolica nel microrganismo ma ha minore affinità per il farmaco.

Anche qui abbiamo la selezione di un ceppo che ha un sito recettoriale con struttura diversa in modo che il farmaco non si possa legare ad esso. Per quanto riguarda i ceppi batterici che sono attaccati da farmaci che hanno come meccanismo d'azione quello di intervenire sulla sintesi proteica si avrà che, se il sito di legame sulla subunità ribosomiale viene ad essere mutato nella sua sequenza aminoacidica, l'antibiotico non sarà più efficace. Esempio classico è la metilazione della frazione 23s dell'RNA che fa in modo di impedire l'attacco dell'Eritromicina su questa subunità. Un altro esempio è rappresentato dalle β-lattamine che hanno come sito bersaglio una proteina della membrana citoplasmatica. Questa proteina si chiama PBP che sarebbe l'acronimo di penicillin binding protein cioè è la proteina di legame delle penicilline. Probabilmente questa stessa proteina contiene l'enzima transpeptidasi che è l'enzima che va a regolare la sintesi della parete cellulare (cioè la reticolazione dei polimeri). Cambiamenti nella struttura di queste PBP comportano l'impossibilità di impiegare le Penicilline e le Cefalosporine. Per quanto riguarda i Sulfamidici e il

Trimetoprim ognuno ha il suo enzima che sono la diidropteroato- sintetasi e la diidrofolato-reduttasi rispettivamente; ambedue questi enzimi possono mutare la loro sequenza proteica per cui i due chemioterapici risultano inefficaci. E ci sono altri esempi che troveremo più avanti. E' importante notare che anche se l'enzima è modificato nella sua sequenza aminoacidica non è necessariamente detto che non sia funzionante; continua la sua normale attività metabolica all'interno del batterio ma perde affinità per il farmaco. Analizzando la struttura dei gram+ e gram- vediamo che le PBP sono localizzate lungo la membrana citoplasmatica e dunque sarà necessario che le β-lattamine raggiungano la membrana citoplasmatica per legare le PBP. Per quanto riguarda le β-lattamasi occorre fare una distinzione: nei gram- rimangono confinate soprattutto nello spazio periplasmico mentre nei gram+ possono essere estromesse e quindi trovarsi nelle vicinanze della cellula batterica o anche rimanere sopra la cellula stessa. In ogni caso le β-lattamasi inattivano le β-lattamine impedendo l'ingresso e aggredendole già nell'ambiente extracellulare (gram+) oppure le inattivano nello spazio periplasmico una volta che sono entrate nel batterio (gram-).

3

Resistenza alle Tetracicline può essere dovuta ad una ridotta permeabilità della membrana microbica o ad un incremento del meccanismo di estrusione di esse.
Gli Aminoglicosidi sono composti polari che richiedono un trasporto di membrana ossigeno-dipendente per il loro accumulo intracellulare. Gli anaerobi sono resistenti ai loro effetti. Resistenza agli Aminoglicosidi può dipendere da cambiamenti nella membrana esterna / interna che ostacolano il trasporto attivo.

Abbiamo esempi sia delle Tetracicline sia degli Aminoglicosidi che hanno bisogno di un sistema trasportatore per essere portati all'interno della cellula batterica. Questi carriers possono essere modificati da un punto di vista strutturale. Le Tetracicline hanno anche un altro meccanismo di resistenza e cioè quello di facilitare la fuoriucita del farmaco. Per gli Aminoglicosidi si ha un meccanismo di trasporto all'interno della cellula piuttosto complesso perché richiede un meccanismo di trasporto attivo. Sono attivi contro i gram- e vengono trasportati attraverso la membrana fosfolipidica esterna attraverso le porine; arrivati a livello della membrana citoplasmatica c'è un sistema trasportatore che è un carrier ossigeno-dipendente. Per cui i batteri normalmente resistenti sono i ceppi anaerobi e gli altri (aerobi) possono acquisire resistenza perché hanno mutato questo carrier.

4

Tra li agenti antibatterici le Sulfonamidi illustrano bene i meccanismi di vie metaboliche alternative. Batteri resistenti possono produrre livelli di PABA sufficientemente alti da superare l'inibizione della diidropteroato sintetasi da Sulfonamidi. Alcuni batteri sono capaci di utilizzare acido folico preformato dal loro ambiente e superare così l'azione inibitoria delle Sulfonamidi.

Possiamo vedere che le Sulfonamidi possono illustrare bene il meccanismo di resistenza di alcuni batteri che hanno messo in atto sistemi metabolici alternativi come, per esempio, un aumento nella presenza di PABA. Livelli di PABA superiori alla norma fanno in modo che le Sulfonamidi perdano efficacia. Oppure alcuni batteri sono capaci di usare l'acido folico che è presente nell'ambiente circostante. Per cui queste vie metaboliche possono ugualmente funzionare. Vediamo ora come può nascere la resistenza agli antimicrobici.

ORIGINE DELLO SVILUPPO DELLA RESISTENZA

A *Origine non genetica*

B *Origine genetica*

- *Cromosomica*
- *Extra-cromosomica*

C *Resistenza crociata:*
Può avvenire tra farmaci antimicrobici che sono chimicamente correlati ed hanno un meccanismo d'azione simile.

Bisogna tenere presente che tutti i farmaci simili da un punto di vista chimico (considerati come analoghi strutturali) possono essere non attivi sui ceppi che sono diventati resistenti ad uno di loro. Per cui contro la maggior parte di ceppi batterici che sono produttori di β-lattamasi non possono essere usate nè le Penicilline tantomeno le Cefalosporine. Anche se poi vedremo che sono state sintetizzate delle β-lattamine in cui si è modificato l'anello β-lattamico in modo da renderlo capace di resistere agli enzimi idrolitici batterici (β-lattamasi). Comunque il discorso della resistenza crociata è importante nella terapia perché si commetterebbe un errore sostituendo una penicillina con un'altra senza considerare il possibile fenomeno della resistenza.

A RESISTENZA DI ORIGINE NON GENETICA

Una attiva moltiplicazione genetica è necessaria per molti farmaci antibatterici. I micobatteri possono sopravvivere nei tessuti per anni dopo che l'infezione è stata dominata. Tali microrganismi "persistenti" non possono essere eradicati dai farmaci. Se tornano a moltiplicarsi (per soppressione dell'immunità) diventano sensibili agli stessi farmaci.
Esempio: protoplasti privi di parete cellulare.

Il caso classico della resistenza di origine non genetica è rappresentato dai micobatteri i quali possono sopravvivere nell'organismo in modo silente, cioè senza dare luogo ad una infezione; possono resistere anche in presenza di antibiotico. Arriverà un momento in cui diventeranno microrganismi persistenti, ad esempio i protoplasti che sono forme di batteri che hanno perso la parete cellulare ed hanno mantenuto solo la membrana citoplasmatica. Questi non sono agenti infettivi (sono forme silenti) però nel momento in cui il sistema immunitario, per un qualunque motivo, viene meno, questi batteri possono riacquistare la capacità di moltiplicarsi e, risintetizzando la parete cellulare, determinano l'infezione. A questo punto l'antibiotico può funzionare perche c'è la parete cellulare. La maggior parte delle resistenze però è di origine genetica.

RESISTENZE DI ORIGINE GENETICA

RESISTENZA CROMOSOMIALE:

Coinvolge mutazione spontanea al locus genetico che controlla la suscettibilità a specifici farmaci. Tali mutazioni sono casuali e specifiche per un singolo farmaco o classe di farmaci. Processo di selezione: i ceppi sensibili e quelli resistenti continuano a moltiplicarsi fino a quando quelli resistenti predominano.
L'acquisizione della resistenza può seguire diversi andamenti temporali. In alcuni casi basta una mutazione semplice (ad uno stadio) per conferire un alto grado di resistenza. In altri casi può essere una mutazione lenta (a più stadi) dove ogni singolo stadio conferisce lievi alterazioni della sensibilità.

Trasmissione verticale da cellula madre a cellula figlia con mutazione casuale.

RESISTENZA CROMOSOMIALE

Possono avvenire delle mutazioni in modo del tutto casuale sul DNA cromosomico le quali possono essere proprio a carico di quelle sequenze che controllano la sintesi della proteina bersaglio del farmaco. Può avvenire che questa mutazione, che avviene casualmente, può portare ad una selezione naturale di ceppi che avendo queste proteine mutate possono resistere all'antibiotico. Queste mutazioni possono avvenire velocemente (uno stadio) oppure possono richiedere più tempo perché occorre la mutazione in più punti (più stadi). Nella resistenza cromosomiale la mutazione si trasmette verticalmente dalla cellula madre alle cellule figlie man mano che vanno a moltiplicarsi fino ad ottenere la selezione di questi ceppi.

RESISTENZA EXTRA-CROMOSOMIALE:

I batteri contengono elementi batterici extracellulari detti plasmidi. I picsmidi sono molecole di DNA circolare (1-3% in peso del cromosoma). Presenti nel citoplasma o integrati nel cromosoma. Alcuni plasmidi portano con se i propri geni per la replicazione ed il trasferimento.

I fattori R sono una classe di plasmidi che trasportano i geni per la resistenza ad uno o più farmaci. (es: plasmidi per la resistenza alle β-lattamine trasportano i geni per la formazione di β-lattamasi).

Resistenza per il trasferimento orizzontale di plasmide tra ceppi differenti.

Nella extracromosomiale invece questa resistenza avviene con mutazioni che si hanno a livello del DNA circolare del citoplasma che si chiama plasmide. In questo DNA possiamo trovare quelli che sono i geni della resistenza formatisi in seguito a mutazioni. Questi plasmidi possono integrarsi nel patrimonio cromosomico oppure essere trasmessi ad altre cellule batteriche. In questo caso quindi il trasferimento della resistenza non avviene solo dalla cellula madre alla cellula figlia ma anche da un batterio a l'altro, quindi la trasmissione può avvenire anche in maniera orizzontale.

TRASFERIMENTO DI MATERIALE GENETICO E PLASMIDI DA UNA CELLULA AD UN'ALTRA

1. *Trasduzione : il plasmide è incluso in un batterio fago e trasferito in un altro batterio della stessa specie. Se il plasmide contiene un gene per la resistenza ad un farmaco questa verrà trasmessa alla cellula neoinfetta.*
2. *Trasformazione: consiste nell'incorporazione all'interno del batterio di DNA che si trova libero nell'ambiente. (alcune cellule batteriche sono in grado di secernere DNA trasformante)*
3. *Coniugazione: il passaggio di geni da un batterio a l'altro per contatto diretto tramite un pilo sessuale. Questo è un meccanismo importante per il trasferimento di DNA che codifica per la resistenza. DNA plasmidico o altro DNA viene attraverso questi tubuli della cellula donatrice a quella ricevente. Il materiale genetico trasferibile consiste di due sequenze diverse di DNA contenute nei plasmidi.*

   Plasmide determinante R contenente i geni per la resistenza e plasmide detto fattore di trasferimento della resistenza RTF contenente l'informazione per la coniugazione si possono associare formando il fattore R completo.

4. *Trasposizione: alcuni geni che codificano proteine per la resistenza ad antibatterici possono saltare da plasmide a plasmide, da plasmide a cromosoma e viceversa. Questi geni con la sequenza di inserzione sono detti transposon.*

1 Nella trasduzione avviene che i batteriofagi vanno ad infettare diverse cellule batteriche e trasferiscono da un batterio all'altro materiale genetico. Quindi il plasmide salta da un batterio

2

all'altro ad opera di questi virus (fagi). Nella trasformazione il DNA viene ad essere raccolto dall'ambiente circostante al batterio e portato dentro; ci sono dei batteri che "secernono" DNA il quale può essere raccolto e incorporato da altre cellule batteriche. Il fenomeno della coniugazione è quello più frequente e consiste nel passaggio di plasmidi da una cellula batterica all'altra per un contatto diretto grazie alla formazione di ponti chiamati pili sessuali. Attraverso questi pili passerà il plasmide che porterà con se il gene per la sintesi di questo pilo sessuale e potrà portare anche il gene per la resistenza. In questo caso il DNA viene trasferito attraverso questo tubulo proteico da una cellula donatrice ad una cellula ricevente; si parla di determinante R che contiene il gene della resistenza e del plasmide che contiene il fattore di trasferimento RTF (cioè il DNA che è in grado di portare il gene per la formazione di questo tubulo). Infine il meccanismo dei transposon... (fine lato cassetta!!!) ...

3

SCELTA DI UN FARMACO ANTIMICROBICO

- *Terapia antimicrobica empirica o iniziale*
- *Terapia antimicrobica definitiva*

TERAPIA EMPIRICA:

Si intende quella iniziale, prima della identificazione del patogeno specifico.

- *diagnosi clinica di infezione microbica*
- *raccolta campioni per esami di laboratorio (coltura ed antibiogramma) prima di iniziare la terapia*
- *scelta dell'antibiotico ad ampio spettro per "colpire" tutti i probabili patogeni infettanti in base al quadro clinico.*

TERAPIA DEFINITIVA:

Con l'antibiotico più specifico, dopo aver determinato il microrganismo patogeno.

Test di sensibilità:

stabiliscono la sensibilità dei batteri ai farmaci antimicrobici.

MIC = concentrazione minima inibente di farmaco che impedisce una crescita visibile del microrganismo dopo 18-24h di incubazione.

MBC = concentrazione minima battericida di farmaco che sterilizza l'ambiente di coltura al 99,9%

Titoli sierici battericidi:

- *nei pazienti con gravi infezioni (endocardite batterica) o neutropenici; i test si eseguono valutando le capacità battericide di diluizioni seriali del siero del paziente (raccolto al momento di massima concentrazione di farmaco), con quantità standard del patogeno isolato dal paziente.*
- *Soddisfacente un titolo battericida ad una diluizione 1:8 del siero.*
- *Monitoraggio dei farmaci a basso indice terapeutico (Aminoglicosidi).*

Sede dell'infezione, scelta del farmaco e vie di somministrazione:

- *la concentrazione minima del farmaco nella sede dell' infezione deve essere almeno uguale alla MIC.*
- *Per infezioni nel liquor, il farmaco deve passare la barriera ematoencefalica.*
- *Verificare la funzionalità degli organi emuntori*

Meccanismi di difesa del paziente:

- *per un successo terapeutico antimicrobico è importante lo stato funzionale del sistema immunitario del paziente.*

Dal momento in cui è stata diagnosticata l'infezione di origine batterica si procederà inizialmente con la cosiddetta terapia empirica, cioè si inizierà con una terapia ad ampio spettro d'azione. Però, prima di iniziare la terapia con antimicrobico, occorre raccogliere campioni di materiale biologico per andare a definire con precisione qual è l'agente patogeno. Dal momento in cui abbiamo la risposta degli esami di laboratorio continuiamo la terapia con l'antibiotico specifico. Però bisognerà considerare altre cose. Ci sono vari test importanti da definire, come il test di sensibilità dei batteri verso i vari farmaci antimicrobici. A questo proposito si definisce la MIC e la MBC. La MIC è la concentrazione minima inibente di farmaco che impedisce la crescita della colonia batterica dopo 18-24h di incubazione. Si pone questa raccolta in una piastra di agar o in un brodo di coltura contenente varie concentrazioni di antibiotico e si va ad osservare la crescita batterica dopo 18-24h. La MBC (concentrazione minima battericida) è la concentrazione minima di farmaco necessaria per sterilizzare l'ambiente di coltura per il 99,9%. Mi permette di definire la capacità di sterilizzazione dell'ambiente da parte del farmaco nel territorio in cui è stato disseminato l'agente patogeno. In genere questi test che si effettuano in vitro vengono definiti solo durante le fasi di preparazione del farmaco ma in alcuni casi possono essere impiegate nella terapia di infezioni che mettono a rischio la vita del paziente; permettono di stabilire la posologia più indicata. Ma ci sono anche altri parametri necessari per il successo terapeutico tra cui troviamo i titoli sierici battericidi. Nei casi di gravi infezioni (esempio endocardite batterica) o quando i pazienti hanno difese immunitarie ridotte, questi test permettono di valutare la capacità battericida di un certo antibiotico quando viene somministrato ad una certa posologia. Come si fa? Si raccoglie il siero del paziente al momento di massima concentrazione del farmaco e in base alla raccolta dell'agente patogeno isolato dal paziente stesso si andranno a fare delle diluizioni seriali del siero e si andrà a misurare quello che consente di avere un successo battericida (o come MIC o come MBC). Il titolo battericida viene definito, nell'uso comune, quando si ha il siero diluito 1:8. Altri test riguardano i farmaci che sono tossici, come gli Aminoglicosidi, il cui uso va monitorato per personalizzare la posologia. Oltre a dover scegliere l'antibiotico più idoneo in base all'antibiogramma bisognerà considerare anche altri fattori come la sede dell'infezione. L'antibiotico che in vitro ha dato una buona prestazione in vivo riuscirà ad arrivare là dove c'è l'infezione? Gli antibiotici per arrivare alla sede di infezione e per poi penetrare nel batterio seguono le stesse regole di tutti gli altri farmaci e cioè se è liposolubile. Se l'infezione è a livello del SNC l'antibiotico sarà in grado di raggiungere questa sede? Attraverserà la barriera ematoencefalica? Questo è un problema!!! Ad esempio gli Aminoglicosidi non possono essere utilizzati per infezioni del SNC perché hanno dei gruppi polari e non sono liposolubili. Anche la via di somministrazione riveste la sua importanza; gli Aminoglicosidi non possono essere somministrati per os sempre perché hanno dei gruppi polari. Anche il pH può essere importante perché in alcuni casi un pH acido può andare ad inattivare il farmaco antibiotico. Infine conta sicuramente lo stato del sistema immunitario del paziente perché molti farmaci antimicrobici sono batteriostatici e quindi potrebbero non avere successo nella terapia se il paziente è un immunodepresso. La terapia con un battericida è ugualmente valida.

COMUNI CAUSE DI INSUCCESSO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

FARMACO

- *farmaco non appropriato*
- *dose inadeguata*
- *via di somministrazione impropria*
- *malassorbimento*
- *accelerata escrezione o inattivazione del farmaco*
- *scarso assorbimento del farmaco nel sito di infezione (encefalo, occhi)*

OSPITE

- *scarse difese immunitarie (granulocitopenia, leucopenia, AIDS)*
- *pus non drenato (ascesso)*
- *corpi estranei infetti ritenuti*
- *tessuto morto (sequestro)*

PATOGENO

- *sviluppo di resistenza al farmaco*
- *sovrainfezione da altri patogeni*
- *doppia infezione iniziale, solo uno dei due patogeni iniziali è individuato e trattato*

LABORATORIO

- *risultato errato del patogeno infettante*

Per quanto riguarda la via di somministrazione impropria ci torna utile l'esempio dell'Aminoglicoside che non può essere somministrato per os per ottenere un effetto sistemico in quanto non viene assorbito; è pur vero però che somministrato per os funziona come disinfettante intestinale. Per quanto riguarda l'inattivazione del farmaco questa può anche essere di natura iatrogena; per esempio quando si somministrano Tetracicline il medico deve informare il paziente che non può assumerle in associazione al latte e ai suoi derivati o in associazione con farmaci che contengono ioni mono e bivalenti come gli antiacidi perché le Tetracicline sono agenti chelanti (legandosi agli ioni formano dei composti troppo grandi che non vengono assorbiti).
In tutti i casi in cui le difese immunitarie sono diminuite il successo di un farmaco batteriostatico sarà sicuramente minore. Durante la terapia con antibiotici può accadere che si verifichino sovrainfezioni dovute alla distruzione contemporanea della flora associata.

Lezione XV A.M.
(21 gennaio 2002)

ASSOCIAZIONE CON FARMACI ANTIMICROBICI

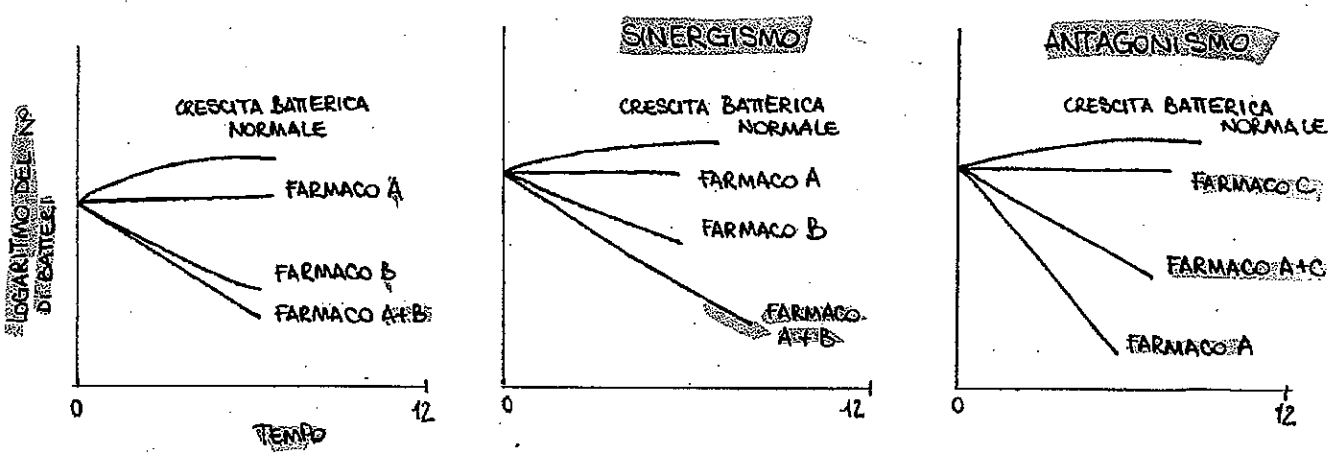
1. *Indifferenza o effetto additivo:*
   - *l'effetto che si ottiene dalla combinazione di due farmaci è uguale a quello del componente più attivo o alla somma aritmetica degli effetti di due singoli farmaci alle dosi scelte.*
2. *Sinergismo:*
   - *l'effetto che si ottiene dall'associazione di due farmaci è maggiore della somma aritmetica di due farmaci alla dose scelta.*
3. *Antagonismo:*
   - *l'aggiunta di un secondo farmaco riduce l'efficacia antibatterica del primo farmaco*
   - *ciò si verifica spesso se si combina un farmaco battericida con un batteriostatico*

1° GRUPPO FARMACI BATTERICIDI:
Penicilline, Cefalosporine, Aminoglicosidi, Vancomicina.

2° GRUPPO FARMACI BATTERIOSTATICI:
Tetracicline, Clindamicina, Cloramfenicolo, Eritromicina.

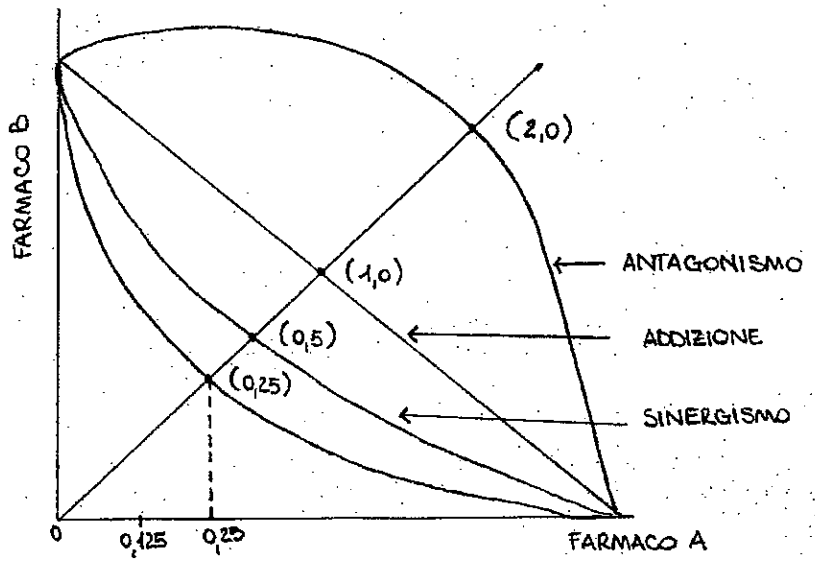
TRA I FARMACI DEL 1° GRUPPO → SINERGISMO.
TRA I FARMACI DEL 1° E DEL 2° → ANTAGONISMO (generalmente)

Molte volte si è costretti ad associare più chemioterapici antimicrobici, per esempio quando l'infezione è grave e non basta il singolo farmaco per debellare l'infezione; si ricorre, in questi casi, all'associazione di due farmaci. Qual è la regola da seguire? Sapendo che alcuni antimicrobici sono battericidi ed altri batteriostatici va ricordato che regola comune vuole che si possano associare due battericidi o due batteriostatici ma mai un battericida con un batteriostatico. L'effetto battericida si ha quando la cellula batterica si sta moltiplicando (ad esempio le penicilline agiscono nella formazione della parete cellulare oppure, altro esempio, gli Aminoglicosidi determinano una errata lettura del codice genetico). Se invece uso un farmaco batteriostatico l'effetto non sarà quello di uccidere la cellula ma si avrà il blocco della fase..... Batterie registratore scariche... attendere, prego!
.....



Qui sono riportate le tre situazioni; nel 1° caso possiamo misurare l'attività antimicrobica rispetto al tempo quindi sull'asse delle ordinate troviamo il logaritmo del numero di colonie batteriche presenti

nella provetta o nell'agar che si sta esaminando. Nei tre diagrammi viene messo in evidenza ciò che accade se somministro il farmaco A o il farmaco B oppure i due farmaci insieme. Vedete che nella prima situazione, in cui si parla di effetto additivo..... i farmaci A e B. Il farmaco B mi da una certa inibizione della crescita batterica e questa inibizione non è poi così migliorata associando anche il farmaco A che come vedete fa poco e niente! Il sinergismo invece, rispetto al non farmaco ..... l'effetto di A+B è più della crescita. Poi guardiamo l'effetto dell'antagonismo dove abbiamo un farmaco A che inibisce la crescita batterica. Se mettiamo anche il farmaco C, che normalmente inibisce anche lui la crescita batterica avremo che non migliorerà l'effetto ma anzi sarà ridotto.



$$\text{Indice FIC} = \frac{\text{MIC di A con B}}{\text{MIC di A da solo}} + \frac{\text{MIC di B con A}}{\text{MIC di B da solo}}$$

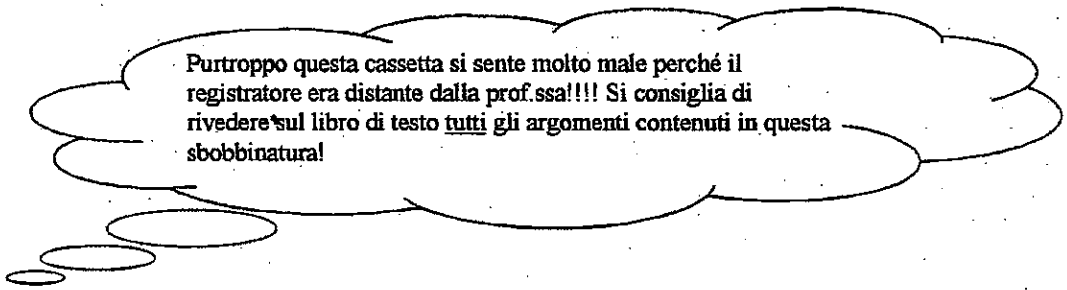
SINERGISMO: quando i due farmaci combinati determinano inibizione della moltiplicazione batterica = o < 25% MIC di ciascun farmaco preso da solo.

ADDITIVO:
Indifferenza: se è necessaria la metà della concentrazione inibitoria di ciascun farmaco(0,5) per ottenere l'inibizione della crescita del microrganismo (FIC=1). I due farmaci agiscono con meccanismo indipendente l'uno dall'altro.

ANTAGONISMO: se l'effetto inibitorio... ... ...

Brevemente: come si fanno queste analisi? Prendiamo delle colonie di batteri e due antibiotici proprio perché vogliamo vedere cosa succede quando li usiamo in associazione. Quindi si crea una specie di scacchiera dove nei vari..... e poi si fa una inibizione seriale di un farmaco conoscendo la MIC cioè la concentrazione minima che crea l'inibizione. Immaginate questa scacchiera e andate a vedere dove ci sono le inibizioni della crescita batterica in maniera additiva, sinergica. Poi si raccolgono questi dati e si fa un'analisi mettendo insieme gli effetti dell'uno e dell'altro..... poi si definiscono e si vanno a costruire queste isobare. Si parla di effetto sinergico quando i due farmaci combinati insieme determinano una inibizione della crescita batterica che è uguale o inferiore al 25% di MIC di ognuno. Allora, se prendete 0.25, potete vedere che si può arrivare fino ad avere questo indice che è dato dall'equazione scritta (FIC). Il FIC è il

fattore di inibizione dato da questo rapporto. Si ha sinergismo quando i due farmaci combinati insieme determinano inibizione della moltiplicazione batterica e quando sono a concentrazione uguale o inferiore al 25% della MIC di ciascun farmaco. L'effetto additivo (……..vedi lucido!). Si ha l'effetto antagonista della crescita batterica se occorre più della metà dei seguenti farmaci per ottenere l'effetto che vogliamo. Quindi una FIC superiore a un ……..



ANTIBIOTICI β-LATTAMICI

PENICILLINE
CEFALOSPORINE
ALTRI β-LATTAMICI: IMIPENEM, AZTREONAM
INIBITORI DELLE β-LATTAMASI: ACIDO CLAVULANICO, SULBACTAM

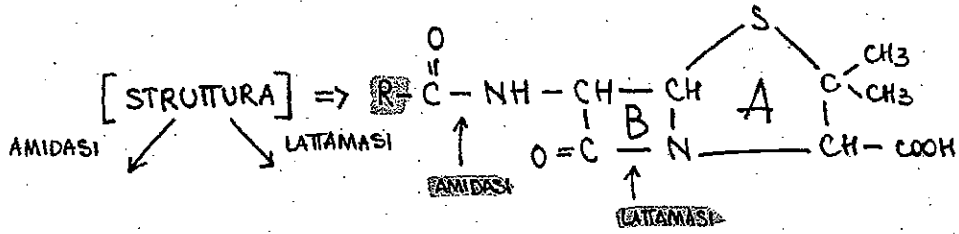
Passiamo a parlare delle Penicilline. Sono comprese in un grande gruppo di farmaci antimicrobici detti β-lattaminici o farmaci β-lattamici perché comprendono una struttura molecolare……. sono importanti perché, anche negli effetti avversi, sono legati proprio a questa struttura. La troviamo negli antibiotici β-lattamici quali Penicilline e Cefalosporine e negli altri β-lattamici che sono i più nuovi: Imipenem e Aztreonam; poi abbiamo altri composti che hanno ugualmente l'anello β-lattamico ma che vengono usati in associazione alle Penicilline e alle Cefalosporine per migliorarne gli effetti; questi ultimi sono gli inibitori delle β-lattamasi. (Le β-lattamasi sono enzimi che sono stati introdotti da alcuni ceppi batterici come meccanismi di difesa). Gli inibitori delle β-lattamasi (Acido Clavulanico e Sulbactam) li possiamo trovare nelle preparazioni farmaceutiche, in associazione con Penicilline, dove hanno lo scopo di andare a costituire il substrato per questi enzimi proteggendo così l'attacco delle Penicilline da parte delle β-lattamasi stesse. Nelle Penicilline vediamo la caratteristica fusione di due anelli. Il primo è chiamato anello A mentre il secondo è detto anello B che sarebbe l'anello β-lattamico in quanto ha un gruppo β-lattamico che lo caratterizza. Questo anello β-lattamico lo troverete in tutte le altre β-lattamine perché è caratteristico della molecola; sia nelle Cefalosporine dove anche l'anello A è attivo. Nei Monobattami e nei Carbapenemi abbiamo questo anello β-lattamico ma, comunque sia, presenta la stessa……. come nell'Acido Clavulanico. L'anello β-lattamico caratterizzerà questa classe di farmaci che poi caratterizza anche l'attacco delle β-lattamasi (cioè gli enzimi che sono stati introdotti in alcuni ceppi batterici che sono così divenuti resistenti). Questi enzimi β-lattamasi vanno ad attaccare l'anello β-lattamico e lo idrolizzano quindi aprono "questo" legame; "questo" è un punto di attacco e fa si che la β-lattamina perda le sue caratteristiche chimiche e biologiche. Quindi questa struttura è essenziale per la funzionalità del farmaco β-lattamico e se "questo" viene ad essere aperto si perde l'effetto. La catena laterale R caratterizza il farmaco stesso; quindi avremo la Penicillina G che è una benzil-penicillina oppure le amino-penicilline che sono delle penicilline che hanno un gruppo amminico derivato. Più è grande questa derivazione R (anche

volumetricamente) e più questo gli consente di proteggere l'anello β-lattamico dall'attacco delle β-lattamine.

PENICILLINE

Storia
Alexander Fleming studiando i ceppi di Staphylococcus, scoprì la Penicillina nel 1928 (Londra).
La Penicillina naturale è prodotta dal fungo Penicillium Notatum

Anello tiazolinico(A) legato ad una anello β-lattamico(B) a cui è legata una catena laterale R.



L'integrità strutturale del nucleo dell'acido 6-aminopenicillanico è essenziale per l'attività biologica. La catena laterale R fa variare le caratteristiche antibatteriche e farmacologiche delle penicilline. La penicillina G (benzil-penicillina) possiede maggiore attività antimicrobica ed è l'unica penicillina naturale ad essere usata in clinica.

Penicilline semisintetiche:
si può ottenere l'acido 6-aminopenicillanico, con l'aiuto di amilasi, da catene di Penicillum Crysogenum, e si uniscono vari tipi di catene R che modificano le caratteristiche antibatteriche e farmacologiche.

Quale è stata la prima Penicillina ad essere stata scoperta? E' una Penicillina di origine naturale. Diciamo che con il termine antibiotico si intendono tutti i farmaci chemioterapici naturali ma generalmente vengono inclusi anche quelli sintetici come i sulfamidici. *(Legge il lucido).*

L'acido penicillanico è quello che fa perdere l'attività biologica alla penicillina e allo stesso tempo è un determinante antigenico (sapete che i fenomeni allergici sono uno degli effetti avversi delle penicilline). La Penicillina G per via orale è scarsamente assorbita perché viene ad essere inattivata dall'ambiente acido……

PENICILLINE
-CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLO SPETTRO D'AZIONE-

- *PENICILLINA G (BENZIL-PENICILLINA) E PENICILLINA V (FENOSSIMETILPENICILLINA): molto attive contro i cocchi gram+ e alcuni batteri gram-. Vengono inattivate rapidamente dalle penicillinasi, quindi inefficaci contro i ceppi di Staphylococcus aureus produttori di penicillinasi.*
- *PENICILLINE RESISTENTI ALLE β-LATTAMASI (NAFCILLINA, METICILLINA, OXACILLINA...): efficaci contro i ceppi di Staphylococcus aureus produttori di penicillinasi; inefficaci contro i gram-.*
- *AMINOPENICILLINE (AMPICILLINA, AMOXICILLINA,...): ad ampio spettro d'azione, che si estende ai gram- (Haemophilus Influenzae, Escherichia Coli, Proteus mirabilis, Neisseriae) inattivate dalle penicillinasi.*

PENICILLINE ANTIPSEUDOMONAS: CARBOSSIPENICILLINE (CARBENICILLINA, TICARCILLINA) lo spettro d'azione si estende allo Pseudomonas, Enterobacter e Proteus. Inattivate dalle penicillinasi. UREIDOPENICILLINE (MEZLOCILLINA, PIPERACILLINA) attività maggiore verso Pseudomonas (Piperacillina) ed attive contro la Klebsiella. Inattivate dalle penicillinasi.

Le Penicilline vengono classificate in base allo spettro d'azione. Partendo dalle penicilline naturali è rimasta, nell'uso clinico, la Penicillina G. Inizialmente queste penicilline naturali estratte venivano chiamate con delle lettere (A,G,V). Queste penicilline naturali hanno uno spettro d'azione rivolto soprattutto verso i gram+ e alcuni batteri gram-. Da tenere presente che possono essere inattivate dalle β-lattamasi. I primi ceppi a produrre queste β-lattamasi furono i ceppi di Staphylococcus aureus. Per ovviare all'attacco delle β-lattamasi sono state prodotte penicilline resistenti alle β-lattamasi che sono la Nafcillina, la Meticillina e la Oxacillina. La Meticillina rappresenta il prototipo della sottoclasse cioè delle cosiddette penicilline resistenti. Queste penicilline sono inefficaci contro i gram-. Poi abbiamo le Aminopenicilline che sono quelle che vengono definite ad ampio spettro. Questa derivazione permette loro di allargare lo spettro d'azione dai gram+ ad alcuni gram-. Infine, nella classificazione, troviamo le penicilline antipseudomonas che hanno un'attività maggiore verso gli Pseudomonas e gli Enterobatteri e si dividono, da un punto di vista chimico, in Carbossipenicilline ed Ureidopenicilline. Ricordatevi che esiste solo un tipo di penicillina che non è inattivata dalle β-lattamasi.

PENICILLINE

FARMACOCINETICA

Per os: variabile biodisponibilità orale in rapporto alla loro stabilità in ambiente acido e legame con le proteine. Quelle somministrabili per os devono essere assunte lontano dai pasti per evitare il loro legame con i cibi. Penicillina G → acido labile, solo 1/3 della dose è assorbita per os.

Via parenterale: ottimo assorbimento, rapida ed ampia distribuzione nei tessuti e liquidi corporei.

DISTRIBUZIONE:

Essendo composti polari penetrano scarsamente nel SNC però, in caso di infiammazioni delle meningi (meningite batterica) si ha un aumento della permeabilità, inibizione del sistema di trasporto attivo dal liquido cefalorachidiano al torrente circolatorio (inibito dal Probenecid) e legame con le proteine del liquor.
Concentrazioni tossiche di penicilline possono essere convulsivanti.

EMIVITA:
Emivita plasmatica di 30-60min
Penicillina G T1/2 = 30min.

ESCREZIONE:

Vengono escrete invariate principalmente per via renale e in misura minore per via biliare:

Penicillina G — *10% x filtrazione glomerulare*
90% x escrezione tubulare (inibita dal Probenecid)
Max di escrezione = 2gr/h (3mlU.I./h)
Nafcillina — *80% x via biliare*
20% x secrezione tubulare

FORME RITARDO:
Penicillina G procaina *dosi 600000 U.I./4-5gg*
Penicillina G benzatina *dosi 1-2 milioni U.I./26gg*

U.I. = Unità internazionale di penicillina che corrisponde all'attività specifica determinata da 0,6 μg di penicillina G sale sodico cristallino.

Penicillina G sodica pura 1mg = 1667unità
Penicillina G potassica pura 1mg = 1595 U.I.

Partendo dalla penicillina G iniziamo col dire che questa è acidolabile e ciò fa si che essa non possa essere assunta per via orale perché solo 1/3 verrebbe assorbito. Per essere efficaci, i farmaci antimicrobici (ma questo vale per tutti), è essenziale che vengano assunti lontano dai pasti. Questo consente il massimo assorbimento. Solo nel caso in cui fosse presente una qualche intolleranza si potranno assumere durante i pasti. La via parenterale è generalmente quella indicata per la penicillina G mentre le aminopenicilline possono essere assunte per via orale perché sono più stabili nell'ambiente acido. La via parenterale è quella che consente il massimo assorbimento per quanto riguarda le penicilline. Generalmente le penicilline hanno uno scarso potere di passare la barriera ematoencefalica quindi, quando c'è un'infezione a livello del SNC, bisognerà fare attenzione perché potrebbero essere farmaci inefficaci. Poiché nei casi di infiammazione le pareti dei capillari hanno maglie più larghe è possibile che anche la penicillina G diventi efficace e che quindi possa essere impiegata in queste terapie. Un altro problema che si può incontrare è che la penicillina G nell'attraversare le varie barriere utilizza un carrier (trasportatore); questo è un carrier per gli acidi organici, per cui possiamo avere che nel passaggio attraverso la barriera ematoencefalica vada a ..... nel tornare indietro dal liquido cefalorachidiano al compartimento circolatorio ha come sistema di trasporto quello degli aminoacidi organici per cui lo possiamo trovare come un ostacolo al rientro in circolo della penicillina. Per quanto riguarda la sua permanenza in circolo ha una emivita molto breve che varia dai 30 ai 60 minuti; quindi l'emivita della penicillina G è talmente breve per cui, quando bisogna fare una terapia con essa da sola, occorreranno 3-4 introduzioni al giorno. Questo, per via parenterale, non è molto accettato dal paziente! Allora si è cercato di risolvere il problema e la prima strategia adottata è stata quella di mettere la penicillina in un veicolo oleoso che consentisse un assorbimento lento. Questo assorbimento lento permette di prolungare l'emivita in circolo. L'altra strategia è legata alla sua via di eliminazione; la penicillina G, come tutte le altre, viene eliminata per via renale (per il 10% filtrazione glomerulare e per il 90% escrezione tubulare). A livello del tubulo è presente un carrier per gli acidi organici che viene utilizzato dalla penicillina. L'altra strategia adottata per prolungare l'emivita del farmaco è stata quella di associare nella preparazione farmaceutica un composto che utilizza lo stesso sistema di escrezione. Questo composto si chiama Probenecid. Lo troviamo in alcune preparazioni con penicilline dove il Probenecid ha la funzione di venire eliminato lui al posto della penicillina. Tra le penicilline di origine sintetica abbiamo la Nafcillina che, oltre ad essere eliminata per via tubulare, è eliminata anche per via biliare. Quando dobbiamo curare infezioni delle vie biliari dobbiamo scegliere antibiotici che oltre ad essere efficaci per lo specifico microrganismo devono anche essere eliminati per quella via. Stessa cosa vale per le infezioni delle vie urinarie. L'unità internazionale delle penicilline è considerata quella che da l'attività specifica della penicillina G corrispondente a questo 0,6μg di penicillina G sale sodico. La differenza tra un gram+ e un gram- è che le penicilline per poter agire devono arrivare a livello della membrana citoplasmatica. Quindi, mentre nel gram+ la parete cellulare è costituita da un numero di molecole di peptidoglicano abbastanza numeroso, nel gram- il numero di molecole di peptidoglicano è molto basso e forma un reticolo sottile; questo è possibile perché nei gram- c'è un altro strato fosfolipidico esterno che gli consente di poter mantenere una pressione osmotica interna sempre superiore rispetto all'ambiente circostante. Poi, comunque, il gram+ ha una pressione osmotica 3-5 volte maggiore rispetto a quella del gram-. Le

penicilline attraversano la parete cellulare e devono arrivare a livello della membrana cellulare dove trovano delle proteine che sono le PBP (proteine che si legano alle penicilline). Si tratta di proteine di membrana che contengono nella loro struttura anche il sistema enzimatico che permette la reazione di transpeptidazione. Per cui la Penicillina deve arrivare a questo sito bersaglio su cui si lega e probabilmente va ad inibire l'enzima transpeptidasi localizzato sulla proteina stessa. Pertanto il polimero non arriverà a terminare la formazione della parete cellulare. Le β-lattamasi sono enzimi che alcuni ceppi batterici hanno sintetizzato. Quindi si sono formati o con mutazione spontanea cromosomica o con mutazione del DNA circolare plasmidico e poi con trasmissione da cellula madre a cellule figlie si sono selezionati. Queste β-lattamasi sono quelle che poi vanno ad idrolizzare l'anello β-lattamico delle β-lattamine. Questi enzimi li ritroviamo nei gram+, nell'ambiente circostante o al di sopra della parete cellulare per cui la penicillina non riesce a penetrare. Nei gram- invece li possiamo trovare, anche se in numero minore, nello spazio periplasmico. Quindi vengono sintetizzati all'interno della cellula (nel citoplasma) e poi vengono estrusi. Nei gram- rimangono nello spazio periplasmico mentre nei gram+ vengono estrusi al di là della parete cellulare (possono rimanere imbrigliati nella parete cellulare stessa oppure liberarsi nell'ambiente circostante). Le penicilline quindi, per poter agire, devono arrivare su queste proteine di membrana. La penicillina G è efficace sui gram+ e non sui gram- perché per poter arrivare a questo livello dovrebbe attraversare la membrana fosfolipidica, cosa che non gli è molto facile perché ha dei gruppi polari. Oppure possono attraversare i canali idrofili (le porine). Alcune penicilline o altre classi di farmaci come gli Aminoglicosidi hanno un primo momento in cui pur essendo polari riescono ad attraversare la membrana grazie a questi canali idrofili (porine) per poi entrare o fermarsi come le penicilline. Per quanto riguarda l'associazione delle Penicilline e degli Aminoglicosidi si avrà che la non formazione della parete cellulare (grazie alla penicillina) e la sintesi di autolisine che provocano lisi della membrana cellulare non faranno altro che aumentare la porosità della membrana consentendo all'Aminoglicoside di entrare là dove altrimenti non entrerebbe. Quindi l'Aminoglicoside è facilitato nell'entrata dalla Penicillina che impedisce la formazione di queste strutture.

USI TERAPEUTICI

PENICILLINA G: *Infezioni pneumococciche (Streptococco Pneumoniae) per ceppi non resistenti (polmoniti, meningiti, endocarditi, setticemia), streptococciche (streptococco pyogenes, viridans) (faringiti, otiti, sinusiti, endocarditi, artriti). Meningococciche, gonococciche, stafilococciche (non producenti β-lattamasi). Spirochete (sifilide, leptospirosi, febbre ricorrente). Anaerobi (infezioni polmonari e periodontali).*
La penicillina G è 5-10 volte più potente della V per i gram- (Neisseriae ed alcuni anaerobi)

PENICILLINE RESISTENTI ALLE β-LATTAMASI:
Meticillina
Isoxazolilpenicillina, Oxacillina, Cloxacillina. Infezioni da Stafilococchi produttori di β-lattamasi. Si sono sviluppati ceppi di Stafilococchi meticillina resistenti (resistenti oltre che a queste Penicilline anche alle Cefalosporine, Aminoglicosidi, Tetracicline ed Eritromicina); per essi la Vancomicina è il farmaco di scelta.

AMINOPENICILLINE: *Ampicillina, Amoxicillina, Bacanbicillina e congeneri: ad ampio spettro d'azione, suscettibili alle penicillinasi. Oltre che per infezioni sensibili alla penicillina G anche a quelle dovute ad Escherichia Coli, Proteus Mirabilis, Haemophilus Influenzae, Nesseriae.*

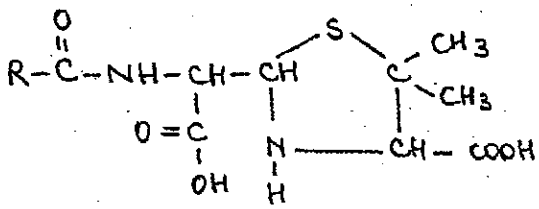
PENICILLINE ANTIPSEUDOMONAS (sensibili alle penicillinasi): Carbossipenicillina (Carbenicillina, Ticarcillina) spettro più ampio verso Enterobacter, Proteus. Ureidopenicilline (Azlocillina e Mezlocillina) verso Pseudomonas. Piperacillina verso....

La penicillina G è efficace sulla maggior parte dei gram+ e un po' meno sui gram-. Tenete presente che è attaccabile dalle β-lattamasi per cui tutti i ceppi produttori di tali enzimi saranno resistenti alla penicillina G. Oggi abbiamo le ..... che vengono maggiormente usate perché, come abbiamo detto, le penicilline G hanno delle limitazioni come la via di somministrazione che non è molto accettata dal paziente. Ricordiamoci che per quanto riguarda le infezioni da Stafilococco (le cosiddette penicillina resistenti) l'unico farmaco rimasto valido è la Vancomicina; però si sono generati anche dei ceppi Vancomicina resistenti; questi, che comportano infezioni anche molto gravi, possono determinare endocarditi oltre che setticemie. La Vancomicina interviene sul meccanismo della sintesi della parete cellulare ma al secondo stadio quando cioè si è formato il peptidoglicano ma sta ancora a livello della membrana cellulare. Le Aminopenicilline sono invece quelle a più ampio spettro d'azione che arriva a coprire anche i gram- in particolare gli Escherichia Coli. Infine le penicilline antipseudomonas. L'importante è individuare l'agente infettante (prendendo un campione biologico e mettendolo in coltura).

EFFETTI AVVERSI

REAZIONI DA IPERSENSIBILITA':
Tutte le Penicilline possono dare sensibilizzazioni ed allergie crociate. I responsabili sono i prodotti di degradazione: acido penicilloico e quelli derivati dall'idrolisi alcalina legata alle proteine dell'ospite, oltre alla penicillina integra, che si possono comportare da apteni.

Acido penicilloico (maggiore determinante antigenico)



REAZIONI ALLERGICHE:
(Incidenza 0,7-10%). Malattie da anticorpi IgE, IgG, IgM: eruzioni cutanee (orticarioide, angioedema, anemia emolitica), febbre, malattie da siero, edema articolare, SHOCK ANAFILATTICO. Nefrite interstiziale (descritta per la Meticillina).

ALTRE REAZIONI AVVERSE: Alterazioni flora microbica intestinale, depressione funzione midollare, granulocitopenia, alterazione aggregazione piastrinica (difetti della coagulazione).

Dato che il meccanismo d'azione delle penicilline è quello di andare ad interagire con la formazione della parete batterica, in realtà si può parlare di tossicità selettiva in quanto noi non possediamo una struttura simile. Questo vuol dire che gli effetti avversi delle penicilline non sono certo legati al meccanismo d'azione. Sono di altra natura e principalmente sono reazioni di ipersensibilità. Queste reazioni sono legate al fatto che i prodotti di degradazione delle penicilline come l'acido penicilloico o altri derivati da questa idrolisi alcalina o la stessa penicillina integra legandosi alle

proteine plasmatiche dell'ospite vanno a costituire composti con proprietà immunogenica. Comunque, il principale determinante antigenico è l'acido penicilloico o la penicillina integra. Sapete che le reazioni allergiche sono caratterizzate tutte dall'avere una base patogenetica però, l'elemento sensibilizzante può essere di varia natura chimica. Quindi chi si comporta da antigene è quell'elemento estraneo all'organismo. La fase di sensibilizzazione precede la manifestazione dell'allergia quindi, affinché si abbia una reazione allergica, si deve aver incontrato tempo addietro il farmaco che si comporta da allergene. Quanto tempo prima? Per lo meno dai 7 ai 10 giorni. Ciò indica che bisogna aver raggiunto un titolo anticorpale tale da poter dare luogo poi alla reazione scatenante che si può manifestare con eruzioni cutanee (ad esempio l'orticaria); oppure si possono avere reazioni allergiche sistemiche (febbre, malattia da siero) o ancora edemi (angioedema) fino ad arrivare allo shock anafilattico che è la manifestazione più grave ed immediata (minuti). Quindi bisognerà fare una anamnesi del paziente e chiedere se è allergico a dei farmaci; però questo non basta! Allora si può ricorrere ad alcuni test di cui i più usati (perché meno fastidiosi per il paziente) sono quelli sul sangue. Oppure si può ricorrere ai test cutanei ma bisogna fare attenzione perché le reazioni allergiche non sono dose-dipendente! Si usano dei preparati con benzilpenicilloi (che sarebbe un pezzo di penicillina) e poi la lisina che è legata ad un polimero (polilisina). Questo polimero fa in modo che la molecola perda l'attività immunogenica e che quindi mantenga a livello locale l'eventuale reazione allergica. Nelle penicilline le reazioni più gravi si hanno quando vengono assunte per via parenterale. La via orale è la più tranquilla e sicura dove al massimo si avrà una reazione cutanea. Lo shock anafilattico in genere avviene subito dopo l'introduzione del farmaco per via parenterale (perché arriva subito tutto in circolo).

Lezione XVI C.A.
(25 gennaio 2002)

CEFALOSPORINE

Da cefalosporium acremonium. Prima fonte di cefalosporine (1949)

Le Cefalosporine sono, come le penicilline, dei farmaci antimicrobici β-lattamici che agiscono sulla parete cellulare batterica. Le Cefalosporine sono state isolate dal ceppo di Cefalosporium acremonium nel 1949. Vedrete che tutti gli antimicrobici di origine naturale, a partire proprio dalla penicillina scoperta da Fleming nel 1928, sono andati incontro nel corso degli anni a modificazioni di laboratorio che li hanno resi più efficaci e versatili. Il nucleo (molecolare) di base della cefalosporina è detto 7-amino-cefalosporamico, cioè è un acido. Si avrà un anello A che è un anello idrotiazinico e un anello B che è sempre l'anello β-lattamico. Poi abbiamo due catene laterali (R1 ed R2) che possono essere variamente sostituite. Abbiamo una classificazione delle Cefalosporine divise in generazioni (prima, seconda, terza e quarta). La distinzione in generazioni [illegible] caratterizza solo lo sviluppo e la produzione di nuove generazioni ma anche, a seconda di come sono derivate le R1 e le R2, le caratteristiche di farmacocinetica e lo spettro d'azione. Quindi partendo da quelle di prima generazione, dove i prototipi sono la Cefalotina e la Cefalexina, avremo uno spettro rivolto verso i gram+ con una certa efficacia anche verso i gram-. Mano a mano vediamo che, con le successive generazioni, lo spettro si rivolge sempre di più verso i gram- e si ha una maggiore acquisizione della resistenza alle β-lattamasi. Per ottenere Cefalosporine resistenti alle β-lattamasi si va ad agire sulle catene laterali in modo che esse siano tali da poter difendere l'anello β-lattamico dall'azione dell'enzima batterico. Per esempio si può ricorrere ad una catena laterale particolarmente ingombrante. Le β-lattamasi le definiamo penicillinasi nel caso delle Penicilline e cefalosporinasi nel caso delle Cefalosporine. Quindi abbiamo tre generazioni di Cefalosporine più una quarta che è la più nuova. Vediamo come possiamo classificarle:

CLASSIFICAZIONE IN GENERAZIONI IN BASE ALL'ATTIVITA' ANTIMICROBICA

I generazione:
CEFALOTINA e CEFAZOLINA.
Discreta attività contro gram+ (cocchi), meno ma discreta attività contro gram- (E. coli, Klebsielle, Proteus)

II generazione:
CEFOXITINA, CEFUROXIMA, CEFACLOR.
Accresciuta attività contro i gram-, ma meno di quelle di III generazione.

III generazione:
CEFOTAXIMA E CEFTRIAXONE.
Meno attive verso i cocchi gram+ (rispetto a quelle di I generazione). Molto più attive verso gli enterobatteri (anche produttori di β-lattamasi).

IV generazione:
CEFEPIMA.
Molto più resistente ad alcune β-lattamasi (plasmidiche e cromosomiche). Molto attiva verso enterobatteriacee, comprese quelle resistenti alle cefalosporine di III generazione.

La classificazione viene fatta sempre in base allo spettro d'azione. La prima generazione (Cefalotina e Cefazolina) ha una discreta attività verso i cocchi gram+ e una discreta attività anche

verso i gram- tra cui l'E.coli, la Klebsiella e il Proteus. Nei libri di testo (nel Goodman in particolare) la descrizione è più dettagliata di quello che stiamo facendo sinteticamente. Nel Goodman troverete, in fondo al capitolo sulle generalità della chemioterapia antimicrobica, una tabella che è fatta di più pagina dove sono riportati, a seconda di quello che è l'agente infettante, i farmaci di prima scelta, quelli di seconda scelta e le alternative. Queste tavole le dovete imparare tutte a memoria!!!!!!!!! Non è vero ... dice solo che sono molto utili per studiare e puntualizza proprio che non si deve studiare a memoria! La seconda generazione è rappresentata da Cefoxitina, Cefuroxima e Cefaclor dove lo spettro d'azione è più rivolto verso i gram- però meno rispetto a quelli della terza generazione. La terza generazione, di cui ricordiamo la Cefotaxima, il Ceftriaxone e il Cefoperazone, è la più attuale. Ha un'attività maggiormente rivolta verso i gram- e quindi è meno attiva verso i gram+ e in particolare verso i cocchi; molto attivi verso gli enterococchi, hanno una maggiore resistenza alle β-lattamasi. Infine abbiamo alcuni farmaci nuovi (tra cui il Cefepima) che appartengono alla quarta generazione e che hanno acquisito maggiore resistenza verso le β-lattamasi ed hanno un' attività sempre più rivolta verso i gram-. Andando sempre avanti di generazione vediamo che lo spettro d'azione somiglia sempre di più a quello degli Aminoglicosidi anche se, poi vedremo, ci sono differenze importanti.

MECCANISMO D'AZIONE

- *legame con le PEP*
- *inibizione della transpeptidazione*
- *attivazione enzimi autolitici*

Il meccanismo d'azione è lo stesso delle penicilline ovverosia è quello di andare a legarsi sul sito bersaglio (sulle PBP), inibire la transpeptidazione (quindi l'ultima fase della formazione del reticolo dei polimeri di peptidoglicano) e attivare enzimi autolitici; quindi perfettamente identico al meccanismo d'azione delle penicilline.

RESISTENZA

- *mancanza di penetrazione*
- *perdita di PEP*
- *degradazione da β-lattamasi*

Per quanto riguarda i meccanismi di formazione della resistenza possono essere sia plasmidici che cromosomici. Possono impedire il raggiungimento del sito bersaglio (PBP) da parte dell'antibiotico come avviene nel caso della mancanza di penetrazione. Oppure una mutazione delle PBP può impedire il legame con l'antibiotico. Infine la produzione di β-lattamasi.

DIFFERENTI GRADI DI SENSIBILITA' ALLE β-LATTAMASI

I generazione	*+ sensibili*
II generazione	*+ resistenti*
III generazione	*resistenti*

Le varie generazioni hanno una diversa sensibilità alle β-lattamasi. La prima generazione mostra ancora una certa sensibilità ma poi man mano con la seconda e la terza la resistenza alle β-lattamasi diventa sempre maggiore. Quelle di terza generazione possiamo usarle anche per i ceppi che sono produttori di β-lattamasi perché non sono idrolizzabili da questi enzimi.

FARMACOCINETICA

Molte sono disponibili per via orale.
Le cefalosporine di III generazione attraversano la barriera ematoencefalica (tranne il Cefoperazone).
Cefalotina, Cefaloprina, Cefotaxima vengono acetilate ed i metaboliti sono attivi.
Escrezione principalmente per via renale (secrezione tubulare inibita dal Probenecid).
Il Cefoperazone viene escreto principalmente per via biliare.

Per quanto riguarda la farmacocinetica alcuni fanno una distinzione in base alla possibilità di assumere la Cefalosporina per via orale o per via parenterale. Soprattutto alcune Cefalosporine della III generazione possono essere usate solo per via parenterale perché non vengono assorbite se somministrate per os. Importante è da sottolineare che le Cefalosporine di III generazione attraversano la barriera emato-encefalica tranne una che è il Cefoperazone. Il metabolismo è simile a quello delle penicilline cioè vengono ad essere eliminate principalmente per via renale (10% per filtrazione e 90% per secrezione tubulare), quindi anche per queste si può usare il Probenecid per aumentare il tempo di permanenza. Altri però, come il Cefoperazone, seguono come via di eliminazione quella biliare. Domanda: "in un soggetto allergico alle penicilline si possono somministrare le Cefalosporine?" No! Bisognerebbe evitare i farmaci della stessa classe, in questo caso le β-lattamasi, e cercare una valida alternativa. Però nei casi in cui la catena laterale riesce a proteggere molto bene dall'idrolisi l'anello β-lattamico (III generazione) si avrà che questo potrà non avere più funzione di determinante antigenico e quindi si potranno usare tali Cefalosporine anche nei soggetti allergici alle penicilline. Però bisogna andare sempre cauti e sarebbe meglio trovare un'alternativa che non contenga l'anello β-lattamico. Adesso vediamo singolarmente tutte le generazioni.

I generazione: CEFALOTINA, CEFAZOLINA
Discreta attività verso i gram+ (incluso lo S. aureus)
Minore attività verso i gram- (E.coli, Klebsiella, Proteus mirabilis).
CEFALOTINA: non somministrabile per via orale. Si somministra per via endovenosa.
NB. L' intramuscolare è dolorosa.
$T_{1/2}$ = 30 – 40 minuti.
CEFAZOLINA: simile per spettro e cinetica.
$T_{1/2}$ = 1,8 ore.

La prima generazione (Cefalotina e Cefazolina) ha una discreta attività anche verso lo Stafilococcus aureus. Ha maggiore resistenza alle β-lattamasi rispetto alle penicilline. L'attività verso i gram- è presente anche se in scarsa misura (E.coli, Klebsiella) ed è comunque minore se confrontata con i farmaci delle generazioni successive. Per quanto riguarda la farmacocinetica alcune possono essere assunte per os altre no; per esempio la Cefalotina deve essere assunta per via endovenosa perché per os non viene assorbita e perché la somministrazione intramuscolare è particolarmente dolorosa. Ogni volta che un farmaco è irritante per il tessuto si tende a scegliere la somministrazione endovenosa la quale viene effettuata lentamente e grazie alla maggiore resistenza dell'endotelio e all'azione del flusso sanguigno che scorre e la diluisce si avrà una riduzione dell'effetto irritante. L'emivita è sempre piuttosto breve (come pure per la penicillina).

II generazione:
Stessa attività di quelle di I generazione, con accresciuta attività verso i gram-.
CEFAMANDOLO: più attivo verso i gram- rispetto alle cefalosporine di I generazione.
$T_{1/2}$ = 40 minuti.
CEFOXITIMA: molto resistente alle β-lattamasi dei gram-. Meno attiva del Cefamandolo

II III
CEFOTETAN + CEFOTAXIMA → BACTEIRODES FRAGILIS

verso enterobacter ed Haemophilus Influenzae.
Più attiva(rispetto alla I generazione), eccetto Cefotetan, verso gli anaerobi, in particolare B. fragilis.
$T_{1/2}$ = 40 minuti.
Indicazioni = infezioni anaerobi e aerobi-anaerobi (malattia pelvica Infiammatoria e ascessi polmonari).

CEFUROXIMA e CEFACLOR: molto attivi verso l'Haemophilus Influenzae.
La Cefuroxima penetra nel SNC.
CEFOTETAN: buona attività verso B.fragilis e altri bacteroides anaerobi gram-.

Nella II generazione abbiamo una accresciuta attività verso i gram-. Il Cefamandolo è più attivo verso i gram- rispetto a quelle della prima generazione. La Cefoxitina è molto resistente alle β-lattamasi, soprattutto quelle prodotte dai ceppi gram-; più attiva verso gli anaerobi. Tra i vari antibiotici, questa Cefoxitina andrà ricordata per le infezioni da Bacteroides fragilis. Là dove si hanno infezioni anaerobiche o che diventano tali in relazione all'ambiente (quindi facoltative) dobbiamo ricordare questa Cefoxitina che però non passa la barriera ematoencefalica. Il Cefuroxima e il Cefaclor sono molto attivi verso l'Haemophilus influenzae e in particolare la Cefuroxima penetra nel SNC. Il Cefotetan ha una buona attività verso il Bacteroides fragilis ed altri Bacteroidi; ha uno spettro simile a quello della Cefoxitina.

III generazione:
Aumentato spettro ai gram-, passano la barriera emato-encefalica (eccetto Cefoperazone); molto attive verso Enterobacter, Providencia, Serratia, ceppi produttori di β-lattamasi, Haemophilus influenzae, Neisseriae.
CEFOTAXIMA: molto resistenti alle β-lattamasi. Buona attività verso gram+ e gram -.
Scarsa attività verso B. fragilis in confronto alla Clindamicina e Metronidazolo.
$T_{1/2}$ = 1 ora.
Indicazioni = meningiti da Haemophilus influenzae, Neisseriae meningitidis Streptococco pneumoniae.
(MOXALACTAN = uso clinico non consigliato per interferenza con i mec--canismi della coagulazione.)
CEFTIZOXIMA: spettro simile alla Cefotaxima.
$T_{1/2}$ = 1,8 ore.
CEFRIAXONE: spettro simile alla Cefotaxima.
$T_{1/2}$ = 8 ore.
Eliminazione come tale per via renale e metà per via biliare.
Efficace nella meningite e nella gonorrea, anche verso ceppi produttori di β-lattamasi.
Anti Pseudomonas:
CEFOPERAZONE: non attraversa la barriera emato-encefalica.
$T_{1/2}$ = 2 ore.
Intolleranza all'alcool.
Eliminazione biliare per il 75%.
CEFTAZIDINA: poca attività contro B. fragilis

La III generazione è la più attuale e anche quella maggiormente sviluppata. Lo spettro è aumentato verso i gram-. L'altro punto essenziale è che tutte passano la barriera ematoencefalica a parte il Cefoperazone. Le attività sono rivolte soprattutto vero i gram- e verso i ceppi produttori di β-lattamasi. Bisogna ricordare la Cefotaxima, molto resistente alleβ-lattamasi, buona attività contro gram- e gram+ però scarsa attività verso il Bacteroides fragilis se confrontati con la Clindamicina e

il Metronidazolo. Il Moxalactan è stato messo da parte perché è un farmaco che ha creato problemi ai meccanismi di coagulazione; determina un prolungamento del tempo di sanguinamento, trombocitopenia, ecc. La Ceftizoxima è l'alternativa alla Cefotaxima; ha una emivita migliore. Infine si arriva a quello che è forse il farmaco maggiormente usato in questa generazione che è il Ceftriaxone. Ha uno spettro simile a quello della Cefotaxima ma ha una emivita di 8 ore. Ciò consente ad esempio una assunzione di 2 volte al giorno sufficiente per la copertura delle 24 ore. Viene eliminato al 50% per via renale (seguendo lo stesso schema delle altre Cefalosporine e delle Penicilline) e per l'altro 50% per via biliare. Questo forse spiega perché ha una emivita maggiore visto che si ha un riassorbimento. Efficace nelle meningiti e nella gonorrea, resistente alle β-lattamasi. Insomma ha lo stesso spettro d'azione della Cefotaxima con in più una emivita più lunga. E' un farmaco che viene sempre usato per via parenterale. Anche qui, come con le penicilline, è importante ricordare quali sono gli antipseudomonas: Cefoperazone e Ceftazidina. Ci sono due cose da ricordare: prima di tutto che il Cefoperazone ha una eliminazione che avviene principalmente per via biliare; si può concentrare nella bile e pertanto può essere usato nelle infezioni delle vie biliari però potrebbe creare problemi nei pazienti con isuffucienza epatica. L'altra cosa da ricordare è che non attraversa la barriera ematoencefalica. Quindi il Cefoperazone ha un'attività verso lo Pseudomonas maggiore degli altri, non attraversa la barriera ematoencefalica e viene eliminato principalmente per via biliare. Può provocare casi di sanguinamento per ipoprotrombinemia come effetto avverso. Intolleranza all'alcool ed effetto disulfiram-simile che spiego nel prossimo lucido. Sempre come antipseudomonas tra le Cefalosporine di III generazione c'è la Ceftazidina.

USI TERAPEUTICI

Farmaci di scelta, da soli o associati ad Aminoglicosidi, nelle gravi infezioni sostenute da: Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Providencia, Serratia, Haemophilus.
Farmaci di scelta nelle meningiti da enterobatteri perché penetrano abbastanza bene nel liquido cefalorachidiano (eccetto Cefoperazone).
Profilassi intra- ed extra-operatoria.
Il Cefriaxone è il farmaco di prima scelta nella gonorrea.

EFFETTI AVVERSI:

- *reazione di ipersensibilità; reazioni allergiche come per la penicillina. Possibili reazioni crociate in particolare nei soggetti con storie recenti di reazioni allergiche alle penicilline (20% incidenza reazioni crociate).*
- *Alterazioni della flora microbica intestinale.*
- *Potenzialmente nefrotossici, anche se meno degli Aminoglicosidi, possono aumentare la nefrotossicità di questi ultimi se associati insieme.*
- *I farmaci contenenti il gruppo metiltiotetrazolo (Cefamandolo, Cefoperazone, Maxalactam) causano ipoprotrombinemia, trombocitopenia e intolleranza all'alcool per effetto disulfiram-simile (aumento nel sangue e nei tessuti di acetaldeide per inibizione dell'aldeide-deidrogenasi).*

Gli usi terapeutici sono in parte stati discussi quando abbiamo visto le varie generazioni. Sono utilizzabili da soli oppure insieme agli Aminoglicosidi soprattutto nelle infezioni gravi (gram-: Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Serratia, Haemophilus). Sono di scelta soprattutto nelle meningiti da enterobatteri (ovviamente stiamo parlando delle Cefalosporine di III generazione), per la profilassi intra- ed extraoperatoria, e inoltre il Ceftriaxone è diventato il farmaco di prima scelta nella gonorrea. Effetti avversi. Prima di tutto mettiamo in evidenza le reazioni allergiche. Reazioni allergiche, reazioni crociate con le Penicilline: se uno è allergico alle Penicilline probabilmente lo sarà anche alle Cefalosporine. Però le Cefalosporine di III generazione presentano un particolare trattamento della molecola che determina una minore probabilità di scatenare effetti avversi rispetto

alle Penicilline. Comunque va sempre fatta molta attenzione e cercare di scegliere l'alternativa alle β-lattamine. L' alterazione della flora microbica intestinale si crea soprattutto quando il farmaco viene assunto per os oppure per quelle Cefalosporine ad eliminazione biliare che quindi ritornano al tubo intestinale con una maggiore alterazione della flora microbica intestinale. Questo si può ovviare somministrando vitamine del gruppo B e fermenti lattici. Le cefalosporine (in particolare quelle della III generazione) possono essere nefrotossiche anche se meno degli Aminoglicosidi. Gli Aminoglicosidi sono farmaci molto tossici; immaginate cosa potrebbe venire fuori associando le Cefalosporine agli Aminoglicosidi in terapia! Tipi di infezioni, ad esempio le endocarditi, richiedono associazione tra Cefalosporine o Penicilline e Aminoglicosidi. Questa associazione può aumentare la nefrotossicità e sono a rischio soprattutto i soggetti con deficit della funzione renale. Il tutto è dovuto al fatto che tendono ad accumularsi là dove vengono eliminati. Infine abbiamo alcuni farmaci come il Cefamandolo, Cefoperazone e Moxalactam che hanno un caratteristico gruppo metiltiotetrazolo nella loro molecola che causa ipoprotrombinemia, trombocitopenia, ecc, che portano a problemi di sanguinamento. L'altro effetto è quello di determinare intolleranza all'alcool con un effetto simile a quello del disulfiram. Questa intolleranza è dovuta al fatto che si arriva alla formazione di acetaldeide nei tessuti. Praticamente il metabolismo dell'alcool non segue le tappe normali perché viene ad essere inibito l'enzima aldeide-deidrogenasi. Questo è un sistema che viene utilizzato per lo svezzamento dall'alcool. Agli alcolisti che vogliono disintossicarsi si somministra il disulfiram che va ad inibire questo enzima; in questo modo si avrà un accumulo di acetaldeide nei tessuti con conseguenti effetti tossici come eruzioni cutanee e l'alcolista eviterà di bere. A noi tutto questo interessa solo perché dobbiamo sapere che non si devono assolutamente assumere alcolici quando si è in terapia con questi farmaci (quelli che contengono nella loro molecola il metiltiotetrazolo, tra i farmaci maggiormente utilizzati ricordare il Cefroperazone).

CARBAPENEMI (β-LATTAMINE)

- *IMIPENEM:*

Ha ampio spettro con buona attività verso i gram+ e gram-. Non viene assorbito per via orale. Somministrato per via endovenosa. Viene degradato dalle dipoptidasi presenti nell'orletto a spazzola delle cellule del tubulo renale prossimale per cui viene preparato con IMIPENEM-CILASTATINA per proteggerlo.
Meccanismo d'azione come quello delle penicilline legame PBP e blocco sintesi parete cellulare. Passa la barriera emato-encefalica. Reazioni avverse: nausea, vomito, convulsione nei pazienti con lesioni al SNC o insufficienza renale; reazioni allergiche.
Usi terapeutici: ampia varietà di infezioni delle vie urinarie, respiratorie, intra-addominali, ginecologiche, cute e tessuti molli.

- *AZTREONAM:*

Composto β-lattamico monociclico. Si lega alle PEP e induce formazione di lunghe strutture filamentose batteriche. Resistente alle β-lattamasi dei gram-. Attività sui gram- con spettro d'azione simile agli aminoglicosidi mentre gram+ e anaerobi sono resistenti.
Vie di somministrazione parenterale (i.m. o i.v.).
$T_{1/2}$ = 1-2 ore. Eliminazione renale. Utilità clinica da definire.

Infine, sempre nel gruppo delle β-lattamine, dobbiamo ricordare altri due farmaci che sono l'Imipenem e l'Aztreonam; entrambi possiedono l'anello β-lattamico. L'imipenem ha un buono spettro sia verso i gram+ che i gram- e gli anaerobi ed ha una buona resistenza alle β-lattamasi; è somministrato per via endovenosa, scarsa assorbibilità per via orale... fine lato cassetta...
... il meccanismo è sempre uguale, passa la barriera ematoencefalica e questo permette di utilizzarlo per tutte le varie infezioni (sia aerobiche che anaerobiche tra cui il Bacteroides fragilis e il Clostridium difficile) a vari livelli (polmonare, ginecologico, cutaneo, ecc). Però ha effetti avversi

che variano dalle forme intestinali più lievi alle forme più complesse quali crisi convulsivanti che si manifestano nei soggetti con lesioni del SNC. Per quanto riguarda l'Aztreonam diciamo che si tratta di un composto β-lattamico monociclico, il meccanismo è sempre lo stesso, è resistente alle β-lattamasi dei gram-. E'attivo contro i gram-. Possiamo dire che rappresentano il punto di passaggio tra le Penicilline e gli Aminoglicosidi per quanto riguarda lo spettro d'azione. Quindi lo spettro è rivolto quasi totalmente verso i gram- e non è attivo contro gli anaerobi. La somministrazione è sempre parenterale e l'eliminazione è di tipo renale. Può essere tollerato dai pazienti sensibili alle Penicilline e alle Cefalosporine. Nella nota dice: "utilità clinica da definire" perché lo spettro d'azione è lo stesso degli Aminoglicosidi e allora qual è il vantaggio o lo svantaggio nell'utilizzarlo? (...)

Chiuso il capitolo dei farmaci che agiscono sulla parete cellulare iniziamo quello dei farmaci che agiscono sulla sintesi proteica.

INIBITORI DELLA SINTESI PROTEICA

		Subunità ribosomiale bersaglio
30s	*Aminoglicosidi*	*30s*
	Tetracicline	*30s*
50s	*Cloramfenicolo*	*50s*
	Macrolidi	*50s*
	Lincosamidi	*50s*

Nel lucido sono riportate le varie classi di farmaci e la subunità ribosomiale sulla quale vanno ad agire. In realtà ognuno agisce su un sito specifico della subunità ribosomiale per cui non possono essere confusi! Forse lo stesso sito bersaglio e lo stesso meccanismo lo hanno la Clindamicina (Lincosamide) e l'Eritromicina (Macrolide). Il ribosoma batterico è costituito da una subunità 30s ed una subunità 50s. Le interferenze si possono avere a vari livelli. Per esempio le Tetracicline vanno ad impedire l'attacco del t-RNA sulla subunità 50s. Gli Aminoglicosidi vanno invece ad impedire l'allungamento della catena e allo stesso tempo determinano una lettura errata dell'mRNA con la formazione di proteine anomale che non sono utili; questo spiega perché gli Aminoglicosidi sono battericidi a differenza di tutti gli altri farmaci di questo gruppo che sono batteriostatici. Gli Aminoglicosidi non sono molti e pertanto è piuttosto facile ricordarli.

AMINOGLICOSIDI

Farmaci battericidi ottenuti da varie specie di Streptomyces.

STREPTOMICINA (da streptomyces griseus – prototipo 1944)
NEOMICINA
KANAMICINA
AMIKACINA
TOBRAMICINA
GENTAMICINA
NETILMICINA

La Streptomicina è il prototipo della classe ed è stato scoperto nel 1944 da un fungo lo Streptomyces Griseus; poi ci sono tutti i derivati che vedete nel lucido dove la Netilmicina è l'ultimo ad essere stato sintetizzato. Tutte finiscono in –micina e possono portare a confondersi con le Penicilline, le Tetracicline, ecc! La prima cosa che bisogna ricordare è che sono attivi verso i

batteri aerobi gram-; non sono efficaci verso gli anaerobi e ciò dipende dal loro meccanismo di entrata nei batteri. Sono attivi verso l'E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas e Serratia.

AMINOGLICOSIDI

Sono attivi contro i batteri aerobi gram-: E.coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia.
Struttura: sono costituiti da aminozuccheri legati ad un anello aminociclitolico da legami glicosidici. Composti polari che quindi non vengono assorbiti per via orale, limitata penetrazione nei tessuti.
Scarso metabolismo, escrezione renale per filtrazione glomerulare.
Somministrazione per via intramuscolare, picco ematico in 30 – 90 minuti. Emivita plasmatica 2 – 3 ore. Ogni farmaco ha una propria finestra terapeutica. Monitoraggio dei livelli plasmatici.

Dal punto di vista chimico sono degli aminozuccheri che presentano un aminozucchero legato ad un altro anello da legami glicosidici. Il tutto porta gli Aminoglicosidi ad essere dei composti molto polari che, dal punto di vista della farmacocinetica, non possono essere assunti per os in quanto non possono essere assorbiti a livello intestinale; non passano la barriera ematoencefalica. Devono essere assunti per via parenterale. Il metabolismo: le molecole restano pressoché intatte e vengono ad essere eliminate per via renale (per filtrazione glomerulare); ciò consente di avere una buona attività verso i gram- a livello delle vie urinarie perché hanno come via di eliminazione preferenziale quella renale concentrandosi a livello dei tubuli renali. Il problema è che concentrandosi nei tubuli renali possono determinare anche fenomeni di tossicità. Questi farmaci, rispetto agli altri, hanno una scarsa maneggevolezza perché gli effetti tossici sono talmente importanti che nel caso di terapie di lunga durata (10gg) richiedono un monitoraggio plasmatico.

MECCANISMO D'AZIONE:
Inibitori battericidi della sintesi proteica.

Meccanismo di entrata nei batteri:

- *essendo composti polari, penetrano nelle cellule batteriche attraverso le porine della membrana esterna nello spazio periplasmatico e da qui attraverso la membrana citoplasmatica per mezzo di un trasporto attivo ossigeno –dipendente.*

Fase I energia-dipendente: questo trasporto attraverso la membrana interna è subordinato al trasporto di elettroliti e può essere bloccato da cationi bivalenti, da iperosmolarità, da riduzione del pH e da anaerobiosi. Per cui gli aminoglicosidi perdono efficacia nell'ambiente anaerobico di un ascesso o in una urina iperosmolare acida.

Meccanismo d'azione:
all'interno della cellula si legano alla subunità ribosomiale 30s.

- *interferendo con l'iniziazione della sintesi proteica con accumulo di complessi di iniziazione anormali o monosomi "streptomicinici".*
- *lettura errata del codice genetico dello stampo dell' mRNA con formazione di catene polipeptidiche contenenti aa sbagliati. Probabilmente questo è il meccanismo primario dell'azione battericida degli aminglicosidici.*

Fase II energia-dipendente:

- *le proteine aberranti così formate possono essere inserite nella membrana cellulare alterandone la permeabilità con ulteriore ingresso dei farmaci.*
- *Altre proteine aberranti possono inserirsi nella struttura della membrana citoplasmatica.*

Il processo di trasporto all'interno della cellula batterica può essere notevolmente aumentato in presenza di farmaci attivi sulla parete cellulare, quali le penicilline.

Prima di tutto c'è da dire che per entrare nel batterio richiedono un meccanismo che gli consenta di entrare perché gli Aminoglicosidi possiedono dei gruppi polari che limitano la loro capacità di entrata. Il gram- ricordiamo che ha una membrana fosfolipidica esterna, uno spazio periplasmico e una membrana citoplasmatica. Gli Aminoglicosidi, avendo dei gruppi polari, non possono passare per diffusione passiva ma passano solo attraverso i canali idrofili delle porine. Arrivati nello spazio periplasmico attraversano la membrana citoplasmatica con un meccanismo di trasporto attivo che è un carrier; si tratta di un trasporto ossigeno-dipendente. Questo fa in modo che il batterio anaerobio e quello aerobio facoltativo in un ambiente anaerobico non possono essere raggiunti dall'Aminoglicoside. La descrizione di questo rapporto viene definita come fase 1 energia-dipendente: cioè l'attraversamento della membrana interna è subordinato al trasporto di elettroni. Può essere bloccato da cationi bivalenti, da una iperosmolarità, da un abbassamento di pH o dalla mancanza di ossigeno. Per cui gli Aminoglicosidi perdono di efficacia perché non riescono ad essere trasportati all'interno in un ambiente anaerobico quale può essere per esempio quello di un ascesso. Poniamo che l'Aminoglicoside sia arrivato all'interno della cellula. Il suo sito bersaglio è la subunità 30s. I meccanismi con cui agisce possiamo riassumerli in due punti fondamentali:

- Interferisce con la fase di iniziazione della sintesi proteica per accumuli di formazioni di monosomi streptomicinici. Cioè è l'Aminoglicoside (per esempio la Streptomicina che è stata quella più studiata) che si inserisce al posto dell'aminoacido. Ecco perché si ha la formazione di complessi di iniziazione anomali.
- L'altro punto fondamentale è che può portare ad una lettura errata del codice genetico sullo stampo di mRNA con la formazione di catene polipeptidiche che portano nella sequenza degli aminoacidi che sono sbagliati. Ciò conduce alla produzione di proteine che sono anomale e che magari sono delle proteine vitali per la cellula batterica per cui il batterio muore. Probabilmente questo è il meccanismo primario.

Il sinergismo degli Aminoglicosidi con altri farmaci (per esempio i β-lattamici e in particolare con le Penicilline) è dovuto al fatto che il processo di trasporto è così peculiare che noi, utilizzando per esempio una Penicillina, possiamo facilitargli il compito. Tutto questo perché la Penicillina va a distruggere la parete cellulare e ad attivare gli enzimi autolitici che rendono permeabile la membrana cellulare formando dei pori; in questo modo l'Aminoglicoside entra meglio e quindi il sinergismo è dato da una parte dalla rottura della parete batterica da parte della Penicillina e dall'altra dall'azione dell'Aminoglicoside sulla subunità ribosomiale.

Resistenza:

- ♥ *Formazione da parte di batteri di enzimi inattivanti mediati da plasmidi. Enzimi del gruppo delle transferasi: acetil, fosforil, adenil transferasi.*
- ♥ *Alterazione permeabilità di membrana e sistema di trasporto.*
- ♥ *Alterazione struttura della subunità 30s.*
- ♥ *Aerobi - anaerobi facoltativi sono resistenti in ambiente anaerobico.*

La resistenza può essere legata o ad un evento casuale che si è verificato a livello del cromosoma (nucleo) oppure a livello del plasmide (citoplasma). Quindi sistemi di mutazioni singole o mutazioni successive che hanno portato alla selezione di ceppi resistenti agli Aminoglicosidi. I meccanismi di resistenza possono essere di diverso tipo; si può avere la produzione di enzimi come quelli del gruppo delle transferasi (aceti-, adenil- o fosforil-transferasi che adenilano, acetilano o fosforilano l'Aminoglicoside determinando una inattivazione). Oppure si può avere alterazione nella struttura della membrana fosfolipidica esterna o nel sistema di trasporto. Magari il sistema di trasporto funziona ancora però ha mutato nella sua struttura proteica i siti di legame per l'Aminoglicoside. Oppure può essere una alterazione sul sito bersaglio (sulla subunità 30s). Infine

quella che è la resistenza naturale: i batteri anaerobi o quelli che sono facoltativi sono naturalmente resistenti.

Effetti avversi:

OTOTOSSICITA'

- ♥ *Si può verificare accumulo di Aminoglicosidi nella perilinfa ed endolinfa dell'orecchio interno, quando le concentrazioni plasmatiche sono elevate e la retrodiffusione nel torrente circolatorio è lenta.*
- ♥ *Ciò provoca distruzione delle cellule cocleari e vestibolari con danno uditivo (dapprima per i toni alti) e vestibolare (vertigini, perdita di equilibrio) che possono divenire irreversibili.*
- ♥ *Streptomicina, Gentamicina: prevalente tossicità vestibolare.*
- ♥ *Amikacina, Kanamicina, Neomicina: prevalente tossicità cocleare.*
- ♥ *Tobramicina: uguale tossicità vestibolare ed uditiva.*

NEFROTISSICITA'

- ♥ *Per accumulo ed uso prolungato di questi farmaci.*
- ♥ *Necrosi tubulare acuta che in genere è reversibile (in quanto le cellule tubulari sono in grado di rigenerarsi)*
- ♥ *Neomicina la più nefrotossica.*
- ♥ *Streptomicina la meno nefrotossica*

PARALISI MUSCOLARE

- ♥ *A dosi molto elevate possono provocare paralisi muscolare con apnea per inibizione della liberazione di Ach e riduzione postgiunzionale della sensibilità dell'Ach.*
- ♥ *In particolare con Neomicina > Kanamicina, Amikacina, Gentamicina.*
- ♥ *Effetto reversibile con Ca_{2+} e neostigmina (IAchE)*
- ♥ *Reazioni allergiche rare.*

Gli Aminoglicosidi sono poco maneggevoli. Se si fa una terapia a lungo termine (intendiamo nell'ordine di 10-15gg) possiamo avere questi effetti avversi che quindi sono legati a problemi di prolungamento della terapia e quindi a problemi di accumulo. Tendono ad accumularsi in particolari strutture tra cui l'orecchio interno (ototossicità) e a livello renale (nefrotossicità). La ototossicità è più pericolosa perché non è una tossicità reversibile (danno permanente). L'ototossicità si può verificare per accumulo nella perilinfa e nella endolinfa dell'orecchio interno. Quindi questo è dato dal fatto che se la concentrazione plasmatica raggiunge un certo livello la retrodiffusione dalla perilinfa o endolinfa dell'orecchio interno al torrente circolatorio è molto lenta. Ciò comporta che l'Aminoglicoside tende ad accumularsi e a precipitare a questo livello con conseguente distruzione delle cellule a livello della coclea e del vestibolo con danno uditivo (dapprima per i toni alti) e del vestibolo con vertigini e perdita dell'equilibrio. Possono diventare irreversibili. I primi danni sono quelli uditivi, soprattutto per i toni alti; però spesso per i toni alti il paziente non se ne accorge (non sente più il campanello, la sveglia...) o meglio può non farci caso. Il danno è irreversibile perché queste cellule non hanno la capacità di rigenerarsi , cosa che invece possono fare le cellule del tubulo renale. Anche il danno vestibolare viene in qualche modo attenuato raggiungendo un equilibrio compensatorio con l'altro orecchio. Il danno uditivo invece no! Se perde l'udito lo perde per sempre. Il grado di tossicità però è differente tra i vari Aminoglicosidi: Streptomicina e Gentamicina hanno prevalente tossicità vestibolare; Amikacina, Kanamicina e Neomicina tossicità

cocleare; la Tobramicina è la peggiore di tutti! Tossicità sia vestibolare che uditiva. La nefrotossicità è sempre dovuta ad un problema di accumulo e porta alla necrosi tubulare che è reversibile perché queste cellule sono in grado di rigenerarsi. La Neomicina è la più nefrotossica mentre la Streptomicina è la meno nefrotossica. Vedremo infatti che molti Aminoglicosidi non vengono usati per via sistemica data la loro tossicità ma vengono usati solo localmente. Un altro possibile effetto tossico è la paralisi muscolare che si può manifestare con dosi molto elevate. Si può avere apnea per inibizione dei recettori nicotinici della placca neuromuscolare. E' un effetto che può essere bloccato con la somministrazione di calcio o di un inibitore delle acetilcolinesterasi quali la neostigmina. Alla luce di tutti i possibili effetti tossici degli Aminoglicosidi sembra quasi superfluo ricordare che l'uso terapeutico di questi farmaci deve essere monitorato per accertarsi continuamente se ci troviamo nell'ambito della finestra terapeutica.

Lezione XVII C.A.
(28 gennaio 2002)

L'azione battericida degli Aminoglicosidi è legata alla loro possibilità di formare dei monosomi anomali inserendosi all'interno di essi. Si chiamano monosomi streptomicinici (dalla Streptomicina che è stata studiata). Hanno anche la proprietà di determinare una errata lettura del codice genetico per cui si avrà la sintesi di proteine anomale. Sono attivi sui gram- aerobi; gli anaerobi diventano naturalmente resistenti in quanto il processo di penetrazione dell'Aminoglicoside all'interno della cellula batterica avviene con un meccanismo di trasporto attivo ossigeno-dipendente attraverso la membrana citoplasmatica. Per quanto riguarda la maneggevolezza possiamo dire che si tratta di farmaci poco maneggevoli perché gli effetti avversi, come abbiamo già visto, si possono manifestare durante l'uso del farmaco e quindi le terapie prolungate necessitano il monitoraggio della concentrazione plasmatica. Se si vengono a verificare problemi di accumulo si può andare incontro ad ototossicità e nefrotossicità (vedi lezione precedente).

AMINOGLICOSIDI
- USI TERAPEUTICI-

Gentamicina, Tobramicina, Amikacina (resistenza agli enzimi inattivanti)

- *Infezioni da bacilli gram-, E.coli, Enterobacteracee, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Serratia.*
- *Responsabili di: infezioni delle vie urinarie, polmoniti, osteomieliti, peritoniti, otiti, ustioni infette.*
- *Vengono usate in associazione con i β-lattamici per un'azione sinergica (Carbenicillina + Gentamicina verso gli Pseudomonas)*

NEOMICINA

- *Data la sua tossicità, soprattutto per uso topico o locale.*
- *Ustioni, ferite infette, sterilizzazione lume intestinale in preparazione di interventi chirurgici dell'intestino.*

NETILMICINA

- *Tra gli ultimi messi in commercio. Proprietà farmacocinetiche simili alla Gentamicina. Essendo resistente agli enzimi inattivanti può essere usata in alternativa verso i batteri resistenti alla Gentamicina.*
- *Può dare oto- e nefrotossicità.*

STREPTOMICINA

- *Infezioni micobatteriche (trattamento iniziale tubercolosi)*
- *Peste: 1-4g/die per 10gg (seconda scelta Cloramfenicolo, Tetracicline).*
- *Tularemia (Psteurella tularensis) 1-2g/die per 10gg (seconda scelta Tetracicline).*
- *Endocardite enterococcica: Penicillina G + Streptomicina*
  Penicillina G + Gentamicina
- *Endocardite streptococcica sensibile alla Penicillina: Penicillina G da sola (cicli 4 settimane). Penicillina G + Streptomicina (cicli 2 settimane)*

- *la Gentamicina viene preferita per la su tossicità prevalentemente renale e reversibile e quando i ceppi sono resistenti a penicillina G + Streptomicina.*

Abbiamo visto che i batteri possono diventare resistenti andando a sintetizzare delle transferasi che inattivano il farmaco. La Gentamicina, Tobramicina e Amikacina sono usate soprattutto per le

infezioni da E.coli, Enterobacter Klebsiella, Proteus, Pseudomonas e Serratia che sono responsabili di infezioni delle vie urinarie; possiamo dire che nelle infezioni delle vie urinarie sostenute da batteri gram- gli Aminoglicosidi rappresentano i farmaci di prima scelta però, visti gli effetti collaterali, il loro utilizzo deve essere limitato ai casi di effettiva necessità e là dove fosse possibile andrebbero sostituiti con farmaci alternativi (esempio: Fluorochinoloni). Ottimi anche contro i microrganismi responsabili delle infezioni alle vie aeree (polmoniti), delle osteomieliti, delle peritoniti. Importante è il loro impiego terapeutico in associazione con i β-lattamici (soprattutto con le Penicilline) per ottenere un effetto sinergico (esempio: Carbenicillina + Gentamicina per infezioni da Pseudomonas). Sono due categorie di farmaci battericidi. La sinergia è legata al fatto che i due sistemi funzionano in maniera indipendente l'uno dall'altro e il β-lattamico, agendo sulla parete batterica, facilita l'ingresso dell'Aminoglicoside. La Neomicina, che presenta sia una elevata ototossicità che nefrotossicità, è impiegata prevalentemente per uso topico o locale (per esempio per la sterilizzazione del lume intestinale nella preparazione di un intervento chirurgico). Questo tipo di impiego è privo di effetti collaterali perché gli Aminoglicosidi sono molecole talmente polari che non vengono assorbite. Una volta si usavano pomate e polveri a base di penicilline per la disinfezione di ferite ed ustioni; oggi queste sono state sostituite dagli Aminoglicosidi, sia per evitare le reazioni allergiche sia per le aumentate resistenze da parte dei microrganismi. La Netilmicina tra gli Aminoglicosidi è l'ultima ad essere stata messa in commercio; ha proprietà simili a quelle della Gentamicina e può essere usata come alternativa ad essa per i ceppi che sono diventati resistenti. La Streptomicina è stata la prima di questo gruppo ed è infatti il prototipo di riferimento. E' stata utilizzata nelle fasi iniziali del trattamento della tubercolosi, nella cura della peste (come seconda scelta Cloramfenicolo e Tetracicline) e nelle endocarditi batteriche. In queste ultime la Streptomicina si usa in associazione con una penicillina. In genere si preferisce la Gentamicina perché è "solo" nefrotossica e quindi il danno che può determinare è reversibile. NB: per la profilassi in pazienti odontoiatrici portatori di valvole cardiache artificiali è sufficiente la somministrazione di penicillina. Invece, per la terapia dell'endocardite, è indicata la Streptomicina in associazione con Penicillina.

E adesso passiamo ad un altro gruppo di farmaci.

TETRACICLINE

Gruppo di farmaci con struttura policiclica ed ampio spettro d'azione.

CLORTETRACICLINA:
Prototipo. Isolata dallo streptomyces aureofacens, introdotta in clinica nel 1948.

OSSITETRACICLINA:
Isolata dallo streptomyces rimosus, introdotta nel 1950.

TETRACICLINA:
Prodotta semisinteticamente dalla Clortetraciclina.

DEMECLOCICLINA:
Prodotta da un gruppo mutante di streptomyces aureofaciens.

METACICLINA, DOXICICLINA, MINOCICLINA:
Derivati semisintetici.

Le Tetracicline chelano gli ioni metallici bivalenti e trivalenti, ciò può interferire con il loro assorbimento ed attività.

Il nome delle Tetracicline viene dalla particolare struttura chimica che questi farmaci hanno; è una struttura policiclica. Sono di origine naturale: il prototipo è la Clortetraciclina che è stata isolata da un ceppo di streptomyces aureofacens intorno agli anni '50. Un' altra variante è la Ossitetraciclina che è stata isolata da un altro ceppo di streptomyces, esattamente il rimosus, ed introdotta in terapia nel 1950. Per quanto riguarda le altre Tetracicline, quella che si chiama proprio Tetraciclina è un prodotto semisintetico derivato dalla Clortetraciclina; le altre: Demeclociclina che origina da un ceppo mutante dello streptomyces aureofacens e quindi è di origine naturale. Metaciclina, Doxiciclina e Minociclina sono invece di origine semisintetica. Che cos'hanno queste Tetracicline di tanto particolare che va messo subito in evidenza? Sono agenti chelanti e questo ci condiziona sia nella farmacocinetica, sia per quanto riguarda gli effetti avversi. In qualità di agenti chelanti di ioni metallici bivalenti e trivalenti si possono verificare problemi durante l'assorbimento; bisognerà considerare con accuratezza sia la via di somministrazione sia le eventuali associazioni con altri farmaci o alimenti contenenti gli ioni in questione.

TETRACICLINE
-SPETTRO D'AZIONE-

Azione principalmente batteriostatica. Ampia azione sui gram+ e gram-. Farmaci di scelta per Rickettsia, Mycoplasma, Clamydia, Urea Plasma, alcuni protozoi. Maggiore attività sui gram+ che sui gram- sia per la comparsa di resistenza che per la disponibilità di farmaci più efficaci. Efficaci anche (da solo o in associazione) verso:
Spirochete:
Treponema pallido, Treponema pertenuo, Borrellia, Leptospira.
Bacilli gram-:
Yersinia pestis, Francisella tularensis, Pasteurella multocida, Vibriocholera, Brucella.

Quando furono introdotte per la prima volta in clinica avevano un ampio spettro. Ricordo che stiamo vedendo la seconda classe di farmaci antimicrobici che agisce inibendo la sintesi proteica. Abbiamo detto che, ad eccezione degli Aminoglicosidi, tutti gli altri sono batteriostatici, quindi vediamo che le Tetracicline hanno un'azione batteriostatica e che sono attivi sui gram+ e sui gram-. Alcuni ceppi sono diventati resistenti per cui, oggi come oggi, il loro utilizzo si è ristretto di molto; per mantenere una certa selettività d'azione è impiegato nelle infezioni sostenute da Rickettsie, Micoplasmi, Clamidie, Urea Plasma e anche alcuni protozoi. Comunque presentano maggiore azione sui gram+ piuttosto che sui gram-. Ricordiamoci che le Tetracicline sono indicate come farmaci di prima scelta per Rickettsie, Micoplasmi, Clamidie e Urea plasma. Efficaci anche, da sole o in associazione con altri farmaci, per le Spirochete (Treponema pallido, T. pertenuo, Borrellia e Leptospira) e per bacilli gram- (Yersinia pestis, Francisella tularensis, Pasteurella multocida, Vibriocholera e Brucella) là dove sono endemiche e non hanno ancora sviluppato resistenza.

TETRACICLINE
-FARMACOCINETICA-

Assorbimento variabile per le varie Tetracicline. Migliora a stomaco vuoto. Alterato dall'ingestione contemporanea di derivati del latte, sali di calcio, magnesio, ferro, gel di idrossido di alluminio, ecc. per chelazione di cationi bivalenti e trivalenti.

Ampia distribuzione . Attraversano la membrana placentare. Discreta penetrazione nel SNC. Si depositano nelle cellule del reticolo endoteliale del fegato, milza, midollo osseo, dentina e smalto dei denti non erotti.

Si concentrano nel fegato ed escrete nell'intestino per via biliare, dove vengono parzialmente riassorbite (circolo enteroepatico).

Escrezione: 10-40% via biliare
10-50% via renale (filtrazione glomerulare)
Doxociclina escreta principalmente nelle feci come metabolita inattivo con minori effetti sulla flora intestinale.

Per quanto riguarda le caratteristiche farmacocinetiche da mettere in evidenza, come ho accennato prima, sicuramente abbiamo il problema dell'assorbimento. Abbiamo varie preparazioni farmaceutiche anche se la maggior parte di esse le possiamo assumere per os. L'unica cosa a cui bisogna fare attenzione è il non somministrare le Tetracicline contemporaneamente al latte o ai derivati del latte; comunque insieme a tutti quei composti che contengono ioni bivalenti o trivalenti. Bisogna fare attenzione anche agli antiacidi come il Malox® che contengono ioni bivalenti e trivalenti (gel di idrossido di alluminio e magnasio). La Tetraciclina, chelando questi ioni, diventa di dimensioni tali da non poter più essere assorbita e viene eliminata con le feci. La distribuzione è ampia: possono attraversare la membrana placentare (dando eventualmente problemi nel feto) e hanno una discreta capacità di attraversamento della membrana ematoencefalica. Inoltre tendono a depositarsi nelle cellule del reticolo endoteliale del fegato, milza, midollo osseo, tessuto osseo, dentina e smalto dei denti non erotti. Il deposito nel tessuto osseo e nei denti diventa un problema di effetto avverso che ne limita l'utilizzo, sia in gravidanza sia in età pediatrica. Per quanto riguarda l'eliminazione tendono a concentrarsi nel fegato e ad essere eliminate per via biliare; questo circolo entero-epatico condiziona l'emivita del farmaco e inoltre, il prolungamento della loro permanenza nel lume intestinale, può aumentare la distruzione della flora batterica. Come escrezione abbiamo la via biliare dal 10 al 40% e quella renale (per filtrazione glomerulare) dal 10 al 50%. Il differente comportamento delle Tetracicline nell'essere più o meno eliminate attraverso la via biliare è importante quando si va a scegliere la Tetraciclina per il trattamento di una infezione delle vie biliari. La Doxiclina è metabolizzata a livello epatico e poi escreta (come metabolita inattivo) per via biliare; si ritrova nelle feci come metabolita inattivo.

TETRACICLINE
-MECCANISMO D'AZIONE-

Inibitori batteriostatici della sintesi proteica.
Nei gram- penetrano per diffusione passiva attraverso le porine della membrana cellulare esterna, poi con meccanismo di trasporto energia-dipendente attraversano la membrana interna.
Nei gram+ meccanismi di trasporto energia-dipendenti attraversano la membrana citoplasmatica.
Si legano sulla subunità 30s ribosomiale, impedendo l'accesso dell'aminoacil-tRNA ai siti accettori del complesso mRNA-ribosomiale.
A concentrazioni elevate possono inibire la sintesi proteica delle cellule dei mammiferi.

RESISTENZA:
E' ampia ed è mediata da plasmidi:
1. *diminuzione accumulo della Tetraciclina nel batterio per alterazione del sistema di trasporto o per aumentata estrusione.*
2. *Diminuzione del suo effetto sul ribosoma.*

Il meccanismo d'azione è quello di essere inibitori della sintesi proteica in quanto si vanno a legare alla subunità 30s ribosomiale, quindi come gli Aminoglicosidi, ma il meccanismo è quello di impedire all'aminoacil-tRNA di legarsi al sito accettore. Per cui la Tetraciclina impedisce l'ingresso dell'aminoacil-tRNA al sito accettore del complesso mRNA ribosomiale. Per fare questo deve

arrivare a questa subunità! Nei gram- penetrano la membrana fosfolipidica esterna attraverso le porine e poi, con un meccanismo di trasporto attivo, attraversano la membrana interna. E'un meccanismo di trasporto attivo energia-dipendente. Nei gram+, poiché manca il passaggio attraverso lo strato fosfolipidico esterno, il compito è più facile. In ogni caso a livello della membrana citoplasmatica c'è sempre un trasportatore (che è comunque ATP-dipendente) il quale facilita il loro passaggio. Nonostante il sistema ribosomiale batterico sia diverso da quello umano, è tuttavia possibile che nei mammiferi si verifichi inibizione della sintesi proteica soprattutto nelle cellule che sono in attiva proliferazione. Il problema è di particolare rilevanza per la sintesi proteica mitocondriale in quanto questa è molto simile, nella sua struttura, a quella batterica. Anche per le Tetracicline si sono verificati casi di resistenza, infatti inizialmente lo spettro d'azione era molto ampio e con il passare del tempo si è andato sempre restringendo; questo è dovuto a mutazioni soprattutto a livello del DNA plasmidico che hanno portato ad una difficoltà da parte delle Tetracicline di essere trattenute nel batterio stesso. Si ha il fenomeno di estrusione dalla cellula batterica. Oppure si possono avere modificazioni del sito di legame sul ribosoma per cui la Tetraciclina non riesce più a legarsi.

TETRACICLINE
-TOSSICITA'-

Effetti gastrointestinali

- ♣ *Lieve sofferenza epigastrica: nausea, vomito, esofagite.*
- ♣ *Diarrea con feci molli, abbondanti, ma prive di sangue e di leucociti, per alterazione della flora intestinale (soprattutto per le Tetracicline assunte per via orale, che si accumulano nel lume intestinale a causa del loro scarso assorbimento o per rientro attraverso la via biliare).*
- ♣ *Colite pseudomembranosa, diarrea contenente mucosa sfaldata, sangue, leucociti, febbre per sovrainfezione da Clostridium difficile (produttore di una tossina citotossica verso le cellule epiteliali della mucosa intestinale). Farmaci di scelta: Vancomicina, Metronidazolo, Bacitracina.*
- ♣ *Altre sovrainfezioni da batteri, lieviti resistenti alle Tetracicline (candidiasi orale o vaginale)*

Fototossicità

Reazioni cutanee in seguito ad esposizione al sole, in particolare con Demeclociclina.

Tossicità epatica

Per dosi elevate di Tetracicline con danni parenchimali (ittero), in particolare nelle gestanti.

Tossicità renale

Aggravano l'uremia nei pazienti nefropatici.

Effetti sui tessuti calcificati

- ♣ *Deposito nei denti e nel tessuto osseo dovuto alle proprietà chelanti con formazione di complessi Tetracicline-ortofosfato di calcio: displasia smalto dei denti, irregolarità crescita ossea.*
- ♣ *No in età pediatrica e nelle gestanti.*

Reazioni di ipersensibilità

Possibili ma poco frequenti: reazioni cutanee, anafilattiche e febbrili.

Tra gli effetti avversi delle Tetracicline ne abbiamo alcuni che possono essere considerati comuni a quasi tutti gli antibiotici, soprattutto a quelli che rientrano nel circolo enterico; si tratta delle alterazioni della flora intestinale. Altri effetti sono invece caratteristici delle Tetracicline. Gli effetti gastrointestinali sono variabili e vanno da una lieve sofferenza epigastrica con nausea, vomito, esofagite fino a diarree. Queste diarree possono essere dovute ad alterazione della flora microbica intestinale che comporta formazione di feci molli e abbondanti. Bisogna fare una distinzione tra queste diarree che sono prive di sangue e di leucociti e quelle che invece si scatenano per una sovrainfezione (colite pseudomembranosa per sovrainfezione da Clostridium difficile). Il Clostridium difficile molto spesso alberga anche in condizioni fisiologiche nella flora intestinale ma nel momento in cui la flora intestinale di protezione viene meno per l'azione delle Tetracicline il Clostridium può prendere il sopravvento determinando diarrea; questa diarrea contiene mucosa sfaldata e leucociti. Possono concomitare sintomi febbrili. Per avere ragione di questa sovraifezione (che è abbastanza grave) non è sufficiente interrompere la somministrazione delle Tetracicline ma bisogna curarla; i farmaci di prima scelta sono la Vancomicina, il Metronidazolo e la Bacitracina. Altre sovrainfezioni possono essere dovute a miceti (candidosi orali o vaginali). Tutto ciò è dovuto alla riduzione del potere di protezione da parte della flora microbica determinato dall'azione delle Tetracicline (ma anche di altri antibiotici). Importante, durante la terapia con le Tetracicline, è di non esporsi al sole; si possono verificare delle reazioni cutanee dovute ad una aumentata fotosensibilità. Tossicità epatica a dosi elevate di Tetracicline che può determinare ittero, in modo particolare nelle gestanti. Tossicità renale che aggrava l'uremia nei pazienti nefropatici. A tutto questo vanno aggiunti gli effetti sui tessuti calcificati dovuti a problemi di deposito; chelando ioni bivalenti e trivalenti creano problemi di accumulo depositandosi come complessi Tetracicline-ortofosfato di calcio. Si avranno displasie dello smalto e irregolarità della crescita ossea. L'utilizzo di questi farmaci deve essere escluso sia in età pediatrica che durante gravidanza. Le reazioni di ipersensibilità sono poco frequenti e sono soprattutto reazioni cutanee. In rarissimi casi si possono verificare reazioni anafilattiche oppure forme febbrili (malattie da siero) che possono essere confuse con una ricaduta del fatto infettivo piuttosto che identificate come forme allergiche.

TETRACICLINE
-USI TERAPEUTICI-

Farmaci di scelta nelle infezioni sostenute da:

RICKETTSIOSI: Tetracicline e Cloramfenicolo sono ugualmente efficaci. Febbre maculosa delle montagne rocciose, tifo ricorrente, tifo murino, febbre fluviale del Giappone, febbre Q.

INFEZIONI DA MYCOPLASMA: Tetracicline o Eritromicina sono efficaci nella polmonite sostenuta da questo micoplasma. Dopo risoluzione dell'infezione attiva, i micoplasmi possono persistere.

INFEZIONI DA CLAMYDIAE: Linfogranuloma venereo. Polmonite da Clamidie pneumoniae (farmaco alternativo: Eritromicina). Psittacosi da Clamydia psittaci (pappagalli), congiuntivite da Clamydia trachomatis: uretrite da Clamydia trachomatis. Cerviciti e proctiti.

FARMACI ALTERNATIVI AL TRETTAMENTO DELLA SIFILIDE E DELLA GONORREA: Per il loro basso costo e largo spettro d'azione vengono usati neipaesi in via di sviluppo per le malattie quali: colera, brucellosi, leptospirosi e peste.

Sono i farmaci di prima scelta nelle Rickettsiosi dove viene indicato come farmaco alternativo il Cloramfenicolo; le Rickettsiosi prendono nomi diversi a seconda delle aree geografiche: Febbre

maculosa delle montagne rocciose (USA), Tifo ricorrente, Tifo murino, Febbre fluviale del Giappone. Nelle infezioni da Micoplasmi è indicata come alternativa l'Eritromicina (efficace nelle polmoniti sostenute da micoplasmi). NB: occorre ricordare che i Micoplasmi possono persistere nell'organismo in forma silente anche dopo la fase acuta e possono riprendere attività nel momento in cui si ha una caduta delle difese immunitarie. Farmaci alternativi nella cura della Sifilide e della Gonorrea. Inoltre, dato il loro basso costo, vengono impiegati per la profilassi nei paesi del terzo mondo dove peraltro non si sono ancora sviluppate resistenze. Il Cloramfenicolo viene subito dopo le Tetracicline e, come abbiamo visto, per alcuni aspetti è alternativo ad esse.

CLORAMFENICOLO

Isolato dallo streptomyces venezuelae nel 1947. Sintetizzato nel 1949. A largo spettro d'azione, ma data la sua elevata tossicità (discrasie ematiche) uso terapeutico riservato ad infezioni gravi: tifo, febbre tifoide, meningite, febbre maculosa delle montagne rocciose.
A largo spettro d'azione e usualmente batteriostatico. Battericida verso l'Haemophilus Influenzae.
Attivo verso:
Molti gram- → Haemophilus Influenzae, Neisseriae meningitidis, Neisseriae gonorrhoae, S.typhi, Brucella spp, Bordetella pertussis.
Batteri anaerobi → Clostridium spp, B. fragilis.
Cocchi aerobi gram+ → Streptococco pyogenes, Streptococco agalactiae, Streptococco pneumoniae.
Enterobatteri in diverso grado.
Richettsiae.

Siamo sempre intorno al 1950, anni in cui è stato isolato dallo streptomyces venezuelae. E' un antimicrobico ad ampio spettro d'azione che però ha un'elevata tossicità. Questa elevata tossicità che porta a discrasie ematiche fa si che il suo utilizzo venga limitato solo ad alcune infezioni gravi (Tifo, Febbre tifoide, meningiti, Febbre maculosa delle montagne rocciose). Il suo effetto è batteriostatico con sito d'azione sulla subunità 50s. E' attivo sui gram- tra cui Haemophilus Influenzae, Neisseriae meningitidis, Neisseriae gonorrhoae, S.typhi, varie specie di Brucella, Bordetella pertussis. Poi è attivo anche sugli anaerobi (Clostridium e Bacteroides fragilis). Sui cocchi aerobi gram+, sugli Enterobatteri e sulle Richettsie (dove è alternativo alle Tetracicline). Quindi lo spettro è ampio però, data la tossicità, bisogna restringere il campo.

CLORAMFENICOLO
-MECCANISMO D'AZIONE-

Inibisce la sintesi proteica batterica.
Penetra nella cellula batterica per diffusione facilitata, si lega alla subunità 50s inibendo la peptidiltransferasi che regola il trasferimento dell'aminoacido dall'aminoacil-tRNA alla catena peptidica nascente.
Può inibire anche la sintesi proteica mitocondriale delle cellule dei mammiferi (ribosomi 70s) da cui discrasia ematica.

RESISTENZA
E' mediata da plasmide con formazione di acetil-transferasi che inattivano il farmaco.

Il meccanismo d'azione è quello di andare ad agire sulla subunità 50s inibendo la peptidiltransferasi, enzima che regola il trasferimento dell'aminoacido dall'aminoacil-tRNA alla catena nascente. Il sito di legame del Cloramfenicolo, localizzato sulla subunità 50s, va a

regolare/inibire la peptidiltransferasi che è l'enzima predisposto al trasferimento dell'aminoacido dall'aminoacil-tRNA alla catena peptidica nascente. Però, dal momento che la subunità batterica 50s somiglia molto alla corrispondente subunità ribosomiale mitocondriale, si avranno come effetti avversi delle alterazioni della sintesi proteica mitocondriale. In particolare queste alterazioni interesseranno tutti quei tessuti a rapido ricambio, soprattutto il sangue con conseguenti discrasie ematiche. Anche qui i meccanismi di resistenza si possono mettere in atto con la sintesi di enzimi quali le acetiltransferasi che vanno ad inattivare il farmaco.

CLORAMFENICOLO
-FARMACOCINETICA-

Efficace per via orale e per via parenterale.
Per os disponibile come Cloramfenicolo e Cloramfenicolo palmitato (profarmaco) che viene idrolizzato nel duodeno dalle lipasi pancreatiche nella forma attiva.
Per via parenterale come Cloramfenicolo sodio succinato (profarmaco) che viene idrolizzato nella forma attiva da esterasi epatiche, renali e polmonari.
Distribuzione in tutti i tessuti. Attraversa la barriera ematoencefalica e placentare. Passa nel latte.
Metabolismo epatico con formazione di glucuronato.
Escrezione renale per filtrazione glomerulare (farmaco inattivo) o per secrezione tubulare (del glucuronato).

Abbiamo preparazioni farmaceutiche di Cloramfenicolo che possono essere assunte anche per os. Per os è disponibile il Cloramfenicolo e il Cloramfenicolo palmitato; quest'ultimo non è altro che il profarmaco che successivamente viene ad essere idrolizzato, a livello duodenale, dalle lipasi pancreatiche, nella forma attiva e così viene assorbito. Per via parenterale abbiamo invece un Cloramfenicolo sodio succinato, anche questo è un profarmaco, che successivamente viene idrolizzato dalle esterasi epatiche, renali e polmonari nella forma attiva. Questo Cloramfenicolo ha una cosa importante da mettere in evidenza per quanto riguarda la distribuzione e cioè che è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questo è utile perché in alcune infezioni a livello del SNC il Cloramfenicolo diventa il farmaco di prima scelta. Ha comunque un'ampia distribuzione in tutti i tessuti, anche nel latte materno, ed è in grado di attraversare la barriera placentare. Può creare problemi di tossicità sia a livello fetale che nel lattante. Altra nota importante è che a livello epatico il metabolita che si forma viene glucuronato ed eliminato per secrezione tubulare; ciò è importante perché, affinché tutto proceda regolarmente, bisogna che ci siano delle buone condizioni epatiche e renali del paziente. Anche l'età è importante perché, per esempio, non si può somministrare Cloramfenicolo ai neonati in quanto il sistema epatico e la secrezione tubulare sono ancora immaturi.

CLORAMFENICOLO
-TOSSICITA'-

Disturbi del midollo osseo.

- *DISCRASIA EMATICA: (per alte dosi o terapie a lungo termine) compromissione della funzione eritropoietica (reversibile e dose-dipendente) provocata dall'azione inibitoria della sintesi proteica mitocondriale. Ridotta capacità di captazione del ferro nei normoblasti e quindi nell'eme. Reticolocitopenia (dopo 5-7gg di terapia) con riduzione dell'emoglobina e aumento del ferro plasmatico. Vacuolizzazione elementi eritroidi, leucopenia, trombocitopenia.*
- *ANEMIA APLASTICA: può esere fatale (evenienza rara 1:24000-40000 pazienti) non dose-dipendente (pancitopenia fatale), reazione idiosincrasica. Si manifesta più*

frequentemente dopo uso prolungato e quando preso per os (forse un metabolita tossico che si forma ad opera della flora intestinale).

- *SINDROME GRIGIA DEL NEONATO: non va somministrato nei neonati prematuri e in quelli a termine fino a 2-4 settimane di vita. Si può sviluppare tossicità letale con nausea, vomito, paralisi flaccida, ipotermia, cianosi, shock, collasso. Ciò è dovuto a :*
    1. *Insufficienza glucurono-coniugazione del Cloramfenicolo.*
    2. *Insufficiente escrezione del farmaco non coniugato e secrezione tubulare di quello glucuronato.*
    3. *Diminuita attività esterasica plasmatica.*

Disturbi gastrointestinali.
nausea, vomito e sovrainfezioni da Candida.
Reazioni da ipersensibilità.
Rare: eruzioni cutanee maculari o papulari.
Interazione con altri farmaci.
Inibisce irreversibilmente il citocromo P450 determinando un aumento del T1/2 di farmaci che utilizzano tale sistema (Dicumarolo, Fenitoina, ipoglicemizzanti orali).

Vi ho detto che la tossicità di questo farmaco è tale che il suo utilizzo è limitato alle infezioni gravi. Tra i primi effetti tossici da mettere in evidenza ci sono sicuramente le alterazioni al livello del midollo osseo (varie forme di discrasie ematiche che si possono verificare per una terapia a lungo termine o con alte dosi di Cloramfenicolo che portano ad alterazioni dell'eritropoiesi). Si tratta di alterazioni reversibili (quindi nel momento in cui si sospende la somministrazione del farmaco viene ripristinata la situazione originaria) dovute ad alterazione della sintesi proteica mitocondriale. Comporta una diminuzione della captazione del ferro nei normoblasti, reticolocitopenia che si può manifestare già dopo 5-7 giorni di terapia. Diminuzione della formazione dell'emoglobina e aumento del ferro plasmatico che non viene ad essere fissato. Leucopenia e trombocitopenia. Poi abbiamo un evento, però raro, che è l'anemia aplastica; è dose-dipendente e probabilmente si tratta di una reazione idiosincrasica che interessa solo alcuni soggetti che manifestano una maggiore sensibilità al farmaco. Generalmente si verifica per un uso prolungato del farmaco ma non necessariamente per alte dosi. Può essere dovuto, forse, alla formazione di un metabolita tossico. Un altro effetto avverso importante per cui non deve essere somministrato nei neonati (soprattutto nei prematuri) è la sindrome grigia del neonato; si manifesta inizialmente con vomito, paralisi flaccida, ipotermia, cianosi, shock e collasso dovuti all'accumulo del Cloramfenicolo in seguito alla mancanza dei meccanismi metabolici che non sono ancora arrivati a completa maturazione (metabolismo epatico e renale). Disturbi intestinali che possono essere rappresentati da nausea, vomito, dolori epigastrici, ecc. Eventuali sovrainfezioni per alterazioni della flora microbica. Le reazioni di ipersensibilità sono piuttosto rare ma comunque non si possono escludere. E poi ci possono essere interazioni con altri farmaci: anticoagulanti e ipoglicemizzanti entrambi per os. L'interferenza è a livello del metabolismo con il sistema citocromiale (citocromi P450). Visto tutto ciò che ne facciamo di questo farmaco?

CLORAMFENICOLO
-USI TERAPEUTICI-

Limitati a gravi infezioni in cui i benefici terapeutici superano i potenziali rischi di tossicità.

INFEZIONI DA SALMONELLA: febbre tifoide, ed altre infezioni da Salmonella typhi. Per ceppi resistenti al Cloramfenicolo: Cotrimoxazolo, Cefalosporine di terza generazione, Ampicilline, Chinoloni.

INFEZIONI DA HAEMOPHILUS INFLUENZAE: (battericida) meningiti, laringotracheiti, polmoniti. Alternativo all'Ampicillina e con ottimi risultati nelle meningiti da Haemophilus Influenzae. Ceppi diventati resistenti al Cloramfenicolo rispondono bene alle Cefalosporine di III generazione.

MENINGITI DA NEISSERIAE MENINGITIDIS, STREPTOCOCCO PNEUMONIAE: nei pazienti allergici alle penicilline.

INFEZIONI ANAEROBICHE: (comprese quelle da Bacteroides fragilis)

- *Cloramfenicolo da solo o associato ad una penicillina o ad un Aminoglicoside per foci settici nell'intestino e nella pelvi (in alternativa a Clindamicina e Metronidazolo).*
- *Cloramfenicolo da solo o associato ad una penicillina per ascessi cerebrali (in alternativa Penicillina e Metronidazolo).*

INFEZIONI DA RICKETTSIAE: in alternativa alle Tetraciclina (prima scelta) nei pazienti che non possono assumerle (allergie, donne in gravidanza, ecc.).

INFEZIONI DA BRUCELLA: le Tetracicline sono i farmaci di prima scelta; in alternativa si può usare Cloramfenicolo.

Lo riserviamo solo per alcuni tipi d'infezione. Limitato ad infezioni gravi in cui gli effetti terapeutici superano i potenziali effetti tossici. Infezioni da Salmonella (S. typhi, febbre tifoide); per ceppi resistenti al Cloramfenicolo abbiamo come alternativa il Cotrimoxazolo e le Cefalosporine di III generazione, Ampicillina i Chinoloni. Nelle infezioni da Haemophilus Influenzae (meningiti, laringotracheiti, polmoniti) è alternativo all'Ampicillina per esempio nei pazienti allergici. Ottimo il Cloramfenicolo nelle meningiti da Haemophilus Influenzae dove l'alternativa sono le Cefalosporine di III generazione che attraversano la barriera ematoencefalica (quindi tutte tranne il Cefoperazone). Per le meningiti da Neisseriae e da Streptococco pneumoniae usiamo il Cloramfenicolo nei pazienti allergici alle penicilline. Per le infezioni anaerobiche, il Cloramfenicolo è un buon farmaco e tra queste comprendiamo anche le infezioni da Bacteroides fragilis; può essere efficace sia da solo sia associato ad una penicillina. Si può impiegare nella cura di foci settici nell'intestino e può essere alternativo alla Clindamicina e al Metronidazolo. Per le infezioni pelviche da Bacteroides fragilis la Clindamicina è indicata come farmaco di prima scelta; il Cloramfenicolo può essere alternativo per la stessa infezione a livello cerebrale dove diventa il farmaco di prima scelta (può essere associato ad una penicillina). La Clindamicina non sarebbe efficace per gli ascessi cerebrali perché non attraversa la barriera ematoencefalica. Nelle Richettsiosi e nelle Brucellosi i farmaci di prima scelta sono le Tetracicline e in alternativa possiamo usare il Cloramfenicolo. Quindi è chiaro perché il Cloramfenicolo è studiato subito dopo le Tetracicline!

Lezione XVIII A.M.
(01 marzo 2002)

MACROLIDI

La classe dei Macrolidi è costituita da un grosso anello β-lattamico (16-18 atomi) legato ad uno o più desossizuccheri.

ERITROMICINA (Prototipo della classe)
SPIRAMICINA
OLEANDROMICINA
TROLEANDOMICINA
ROXITROMCINA
AZITROMICINA
CLARITROMICINA

ERITROMICINA

Batteriostatico o battericida secondo il microrganismo.
Spettro d'azione:

- *Efficace verso i gram+; Streptococchi, Stafilococchi (anche S. aureus produttori di β-lattamasi). Ceppi S .aureus Eritromicina resistenti sono presenti negli ospedali. Pneumococchi.*
- *Bacilli gram+: Corynebacterium diphteriae, Listeria.*
- *Clostridium tetani.*
- *Mycoplasma pneuminiae.*
- *Legionella.*

Il capostipite di questa classe è l'Eritromicina (siamo intorno agli anni '50). L'Eritromicina è un farmaco molto conosciuto e utilizzato in sostituzione delle penicilline nei pazienti allergici ad esse. Possono essere usati come tali grazie al loro ampio spettro che somiglia a quello della Penicillina G. L'Eritromicina può essere alternativa anche per quei ceppi che sono diventati resistenti alla penicillina. E' utilizzata molto anche in età pediatrica. L'Azitromicina e la Claritromicina sono, tra i Macrolidi, i farmaci più nuovi. L'importanza dell'Eritromicina risiede nel fatto che è un farmaco più sicuro dal punto di vista delle reazioni allergiche. Le reazioni allergiche con l'Eritromicina sono abbastanza rare e gli effetti avversi sono di altro tipo ma in ogni modo assai ridotti. Con i Macrolidi siamo ancora nell'ambito degli antibiotici che agiscono inibendo la sintesi proteica. L'Eritromicina è un farmaco batteriostatico per la maggior parte dei ceppi e per alcuni è battericida. Lo spettro d'azione è sovrapponibile a quello delle penicilline quindi è efficace verso i gram+ (Streptococchi, Stafilococchi tra cui lo S. aureus produttore di β-lattamasi). Ricordiamo però che ci sono alcuni ceppi batterici che sono diventati resistenti all'Eritromicina e che li ritroviamo nelle infezioni nosocomiali. Da questi ceppi hanno avuto origine anche gli S. aureus meticillina-resistenti per i quali si usa come scelta la Vancomicina. Preoccupante è la comparsa di ceppi Vancomicina-resistenti. L'Eritromicina non è attiva nei confronti dei gram- ad eccezione della Neisseriae gonorrhoeae.

ERITROMICINA

MECCANISMO D'AZIONE:
penetra e si accumula maggiormente nei gram+ (100x rispetto ai gram-) nella forma non dissociata e a pH alcalino. Inibisce la sintesi proteica legandosi alla subunità 50s

ribosomiale (componente 23s) inibendo la traslocazione del peptidil-tRNA dal sito accettore ribosomiale al sito peptidico.

RESISTENZA:
Mediata da plasmide.

- *Metilazione del sito di legame 23s della subunità 50s (sia gram+ sia gram-).*
- *Riduzione della permeabilità.*
- *Idrolisi da parte di esterasi prodotte da Enterobatteri.*

FARMACOCINETICA

L'Eritromicina, poiché base, è inattivata nello stomaco. Quindi è preparata in compresse gastroprotette o sotto forma di esteri resistenti all'ambiente acido. Migliore assorbimento a stomaco vuoto.

Via orale: ERITROMICINA ESTOLATO (tossicità epatica)
" " ETILSUCCINATO
" " STEARATO
Via endovenosa: LATTOBIONATO o GLUCEPTATO

Si concentra nel fegato (concentrazione 50x quella plasmatica). Escreta con la bile in forma attiva (circolo enteroepatico) solo 5% con le urine.

DISTRIBUZIONE: ampia, ma non passa la barriera ematoencefalica. Passa la barriera placentare.

Il meccanismo d'azione è di essere inibitori della sintesi proteica andando ad interagire con la subunità 50s, in particolare su una piccola frazione di questa che è la componente 23s. Questa componente può subire una mutazione tale da far diventare il batterio resistente. Ciò accade perché è modificato il sito di legame dell'Eritromicina, quindi questa non è più in grado di agire. Il meccanismo d'azione dell'Eritromicina è di impedire la traslocazione del peptidil-t-RNA al sito accettore. Questa resistenza è mediata da plasmidi e quindi può essere trasmessa anche in senso orizzontale e non soltanto da cellula madre a cellule figlie. La mutazione del sito di legame è quella che si verifica più frequentemente, ma si possono avere anche modificazioni della permeabilità di membrana, oppure l'idrolisi da parte di esterasi (in quest'ultimo caso ci riferiamo agli Enterobatteri). Per quanto riguarda l'aspetto farmacocinetico bisogna prima di tutto mettere in evidenza che l'Eritromicina è una base; è per questo che è preparata come estere. Per molto tempo è stata utilizzata come Eritromicina estolato ma, in seguito al suo utilizzo, si sono manifestati segni di epatite (epatite colestatica). Questo ha portato alla produzione dell'Eritromicina etilsuccinato o stearato. Se somministrata per via parenterale invece è preparata come lattobionato o glucepeptato. Le indicazioni sono a favore della somministrazione per via orale che, infatti, è anche quella più utilizzata (soprattutto in età pediatrica). Gli effetti avversi più frequenti sono quelli gastrointestinali che variano da semplici dolori e crampi addominali, nausea, vomito e diarrea, a delle vere e proprie sovrainfezioni o alterazioni della flora microbica intestinale. Gli altri tipi di alterazione sono piuttosto rari.

ERITROMICINA
-USI TERAPEUTICI-

Per il suo spettro d'azione è alternativa alle penicilline nei pazienti allergici ad esse.
Farmaco di scelta per:

- *M. pneumoniae - polmoniti*
- *Legionella – malattia dei legionari*
- *Clamydia – alternativa alle Tetracicline nelle infezioni urogenitali; di scelta nelle gestanti*
- *Corynebacterium – difterite*
- *Campylobacter – gastroenteriti (chinolonici)*
- *Bordetella pertussis – pertosse, efficace nella fase iniziale*
- *Streptococco pyogenes – faringite, scarlattina. Alternativa alla Penicillina G*
- *Streptococco pneumoniae – per ceppi resistenti alle penicilline*
- *Streptococco aureus – resistenti alle penicilline*

I Macrolidi sono eliminati principalmente per via biliare. I disturbi gastrointestinali sono comuni anche ad altri antibiotici soprattutto per quelli che sono eliminati per via biliare; quando gli antibiotici sono eliminati attraverso questa via è ovvio che l'alterazione della flora intestinale sarà più facile perché il farmaco ritornerà, in un secondo tempo, nel lume intestinale. Il risultato è che la flora intestinale sarà maggiormente esposta all'azione antibatterica dell'antibiotico. Si possono anche avere interazioni con altri farmaci che avvengono a livello del metabolismo. Sono chiamati in causa i farmaci che utilizzano lo stesso sistema di citocromi (P450) che sono gli anticoagulanti orali, la digitale e la ciclosporina. Ma l'interazione tra farmaci può avvenire anche nel momento in cui si forma il legame con le proteine plasmatiche. Se i due farmaci legano la stesa proteina plasmatica si avrà lo spiazzamento da parte di quella che si lega con maggiore affinità. L'Eritromicina può essere il farmaco di scelta per infezioni da Legionella, per le polmoniti sostenute da Mycoplasma pneumoniae, infezioni da Clamidie (per le Clamidie avevamo visto che si usano le Tetracicline), nelle gastroenteriti (dove i chinolonici sono ugualmente efficaci) e Bordetella pertussis dove però è efficace solo nelle fasi iniziali. Studi recenti hanno dimostrato che si riesce ad eradicare l'Helicobacter pylori anche solo con l'ometrazolo che è il prototipo dei farmaci inibitori della pompa idrogenionica. Tuttavia, la terapia classicamente riconosciuta, prevede la somministrazione di: Amoxicillina (o un'altra aminopenicillina) + Claritromicina. Si ricorre alla terapia combinata perché l'Helicobacter pylori ha acquisito resistenza. La terapia dura 10-15 giorni con entrambi gli antibiotici.

LINCOSAMINE
LINCOMICINA e CLINDAMICINA

LINCOMICINA: prodotta dallo Streptomyces Lincolnensis. Poche valide indicazioni per il suo uso; la sua attività assomiglia a quella dell'Eritromicina.

CLINDAMICINA: derivato clorosostituito della Lincomicina. E' più potente.
Spettro d'azione:
- *Simile all'Eritromicina verso i cocchi gram+*
- *Usualmente resistenti: Enterococchi, Haemophilus, Neisseriae, Mycoplasma*
- *Più attiva dell'Eritromicina verso anaerobi, in particolare B.fragilis*

Meccanismo d'azione:
inibisce la sintesi proteica legandosi alla subunità 50s ribosomiale, come l'Eritromicina e il Cloramfenicolo, per questo potrebbero interferire tra loro. Non vi sono indicazioni cliniche per l'uso concomitante.
Resistenza:
simile a quella dell'Eritromicina
Farmacocinetica:
buon assorbimento per via orale; ampia distribuzione. Non oltrepassa la barriera ematoencefalica.

Per chiudere con la classe di farmaci che agiscono inibendo la sintesi proteica rimangono solo le Lincosamine (Lincomicine e Clindamicine). La Lincomicina ha poca utilità; assomiglia per molti aspetti all'Eritromicina anche perché hanno lo stesso sito d'azione e non c'è assolutamente sinergia nella somministrazione combinata. Non vanno somministrati insieme. Quello che ancora oggi rimane utile tra le Lincosamine è la Clindamicina che è simile per spettro d'azione all'Eritromicina con alcune differenze; ci sono alcuni batteri resistenti alla Clindamicina ma, in compenso, è più attiva verso gli anaerobi rispetto all'Eritromicina. La Clindamicina si lega alla subunità 50s perciò si possono avere interazioni con l'utilizzo dell'Eritromicina e del Cloramfenicolo anche se i loro siti di legame e i meccanismi sono diversi; in ogni caso parliamo sempre della subunità 50s! Può essere somministrata per via orale, si distribuisce bene, ma non oltrepassa la barriera ematoencefalica. Da tutto quello che abbiamo detto cosa dobbiamo prendere in considerazione? Innanzi tutto che è efficace contro il Bacteroides fragilis e non è poco poiché non ci sono molti farmaci attivi verso questo microrganismo. Però non passa la barriera ematoencefalica per cui eventuali infezioni da Bacteroides a livello cerebrale non possono essere curate con quest'antibiotico. Passa invece la barriera placentare. Ha un'eliminazione per via biliare e proprio perché ritorna nel lume intestinale tra gli effetti avversi troviamo diarrea dal 2 al 20% dei pazienti sottoposti a tale terapia. Abbiamo anche la possibilità di sovrainfezioni da Costridium difficile che determina colite pseudomembranosa. Questa colite, già incontrata a proposito delle Tetracicline, ci mette in condizioni di fare diagnosi differenziale con una comune diarrea. Se ci sono tracce di muco e di sangue nelle feci occorre eseguire un esame colturale. Si sospende la terapia e si somministra Vancomicina o, meglio ancora, Metronidazolo. Il problema delle sovrainfezioni da Clostridium difficile fa sì che si ricorra all'uso della Clindamicina solo quando è strettamente necessario.

INFEZIONI ANAEROBIE
DA BACTEROIDES FRAGILIS (Bacillo gram-)

CLINDAMICINA: uso limitato ad infezioni da anaerobi in particolare B. fragilis (farmaco di prima scelta). Si può associare un Aminoglicoside. No per ascessi cerebrali.

METRONIDAZOLO: farmaco antiprotozoario verso Tricomonas. Notevole attività antibatterica verso cocchi anaerobi e bacilli gram-.

CEFOTETAN: Cefalosporina di II generazione. Buona attività verso B. fragilis.

CEFOTAXIMA: Cefalosporina di III generazione. Molto resistente alle β-lattamasi. Penetra nel SNC.

Da CLOSTRIDIUM DIFFICILE (Bacillo gram-)
Colite pseudomembranosa da Clostridium difficile. Sovrainfezione che si può manifestare durante l'uso di antibiotici (Tetracicline e Clindamicina).
Farmaci di scelta:

- *VANCOMICINA*
- *METRONIDAZOLO*
- *BACITRACINA*

Abbiamo visto che l'uso della Clindamicina è limitato al Bacteroides fragilis e non può essere utilizzato come farmaco di prima scelta negli ascessi cerebrali perché non passa la barriera ematoencefalica. In questo caso si può ricorrere al Cloramfenicolo che è attivo verso i batteri anaerobi (in particolare verso il B. fragilis) ed è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Il Metronidazolo è sufficientemente efficace verso gli anaerobi e in particolare è un'ottima

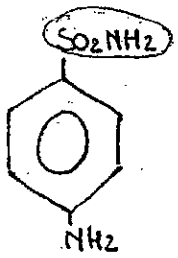
alternativa alla Vancomicina per la cura della colite pseudomembranosa. Altri farmaci validi per gli anaerobi sono alcune Cefalosporine di II e III generazione (Cefotetan e Cefotaxima). Se andiamo a fare un antibiogramma di sicuro risulterà che la Clindamicina è il farmaco più attivo verso il Bacteroides però non possiamo non considerare la tossicità e le condizioni generali del paziente. Nella cura della colite pseudomembranosa oltre alla Vancomicina e al Metronidazolo troviamo anche la Bacitracina che tuttavia non viene mai indicata come farmaco di prima scelta per i suoi effetti tossici.

SULFAMIDICI

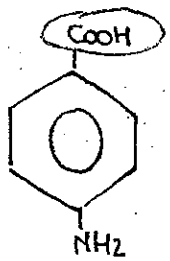
Sono stati i primi agenti terapeutici di sintesi, efficaci nella cura delle infezioni batteriche .

PRONTOSIL: colorante azonico, contenente un gruppo sulfonamidico. Si dimostrò che mentre era inefficace verso gli Streptococchi in vitro, aveva attività antibatterica in vivo, in quanto viene convertito nell'organismo a Sulfanilamide che è un principio attivo.

SULFAMIDICO: termine generico dei derivati della para-amino-benzene-sulfonamide (sulfanilamide).



SULFANILAMIDE



AC. PARA-AMINO-BENZOICO (PABA)

sono acidi deboli con un comune nucleo chimico simile al PABA.

- *Il gruppo sulfonamide SO_2NH_2 in cui lo zolfo è legato all'anello benzenico è caratteristica essenziale.*
- *Il gruppo NH_2 è essenziale per l'attività del composto.*
- *Le sostituzioni del gruppo amidico NH_2 fanno variare le proprietà chimiche, farmacologiche e antibatteriche.*

SPETTRO D'AZIONE:

- *Ampio spettro contro gram+ e gram-.*
- *Molti ceppi sono diventati resistenti.*
- *Effetto batteriostatico.*

TRIMETOPRIM: strutturalmente simile all'acido folico con proprietà antibatteriche e antimalariche.

Fino ad ora abbiamo visto solo antibiotici di origine naturale. I Sulfamidici sono invece prodotti di sintesi ed è per questo che non sarebbe corretto chiamarli antibiotici; in realtà si dovrebbe dire che sono stati i primi chemioterapici (1930). Sono stati sintetizzati in seguito allo studio di un colorante azonico che si chiama Prontosil. Questo Prontosil veniva usato come disinfettante locale e non mostrava attività antistreptococcica in vitro mentre in vivo era efficace. Tutto questo fu spiegato quando si scoprì che il Prontosil contiene un gruppo sulfonamidico che, nell'organismo, viene

convertito in un composto che è la sulfanilamide ovvero il principio attivo grazie al quale acquisiva efficacia terapeutica. Questo è il principio attivo su cui si basano tutti i Sulfamidici e come vedete ha una struttura chimica molto semplice. Inoltre notate anche che la sulfanilamide ha una analogia strutturale con l'acido para-amino-benzoico (PABA). La diversità tra la sulfanilamide e il PABA sta nel gruppo carbossilico in posizione para di quest'ultimo che viene sostituito con un gruppo amminico. Questa peculiare struttura chimica fa in modo che nell'organismo venga "confusò" con il PABA andando a funzionare da substrato per l'enzima che permette l'inserimento del PABA in quello che è il precursore dell'acido folico. L'acido folico è un composto essenziale come cofattore nella sintesi degli acidi nucleici e che noi non siamo in grado di sintetizzare e che quindi dobbiamo necessariamente assumere con la dieta. I batteri invece lo sintetizzano e quindi possiamo parlare di tossicità selettiva del farmaco verso le cellule batteriche piuttosto che verso la cellula ospite. Stiamo quindi parlando di farmaci che vanno ad inibire la sintesi degli acidi nucleici e in particolare di quelli che vanno ad inibire la sintesi dell'acido folico. La sulfonamide però si va a sostituire al PABA non solo per analogia di struttura chimica ma anche per un discorso quantitativo (n° di moli) e dà origine ad un composto errato. Da ricordare il Trimetoprim che è un composto con analogia di struttura con l'acido folico e che diventa substrato della seconda tappa della sintesi dell'acido folico; cioè sulla diidrofolato-reduttasi che è l'enzima che catalizza la reazione da acido diidrofolico in tetraidrofolico che è la forma attiva. Questo Trimetoprim che viene utilizzato anche come antimalarico si usa generalmente in associazione con un sulfamidico per avere una maggiore sinergia d'azione e quindi una risposta migliore. Nella sintesi dell'acido folico abbiamo due tappe importanti: partendo dal PABA abbiamo una prima sintesi operata dall'enzima diidropteroato-sintetasi che dà luogo ad acido diidrofolico e in un secondo momento si ha che l'acido diidrofolico viene attivato a tetraidrofolico ad opera della diidrofolato-[illegible]. Sulla prima tappa sono attivi i Sulfamidici perché competono con il PABA per analogia di struttura. Sul secondo enzima invece agisce il Trimetoprim che ha comunque similitudine. Per questo sono detti antimetaboliti, perché funzionano da substrati per questi due enzimi. Associando un Sulfamidico con il Trimetoprim si otterrà una sinergia d'azione. Questo aiuta anche per il discorso delle resistenze, perché se un ceppo batterico ha mutato la diidropteroato-sintetasi non è detto che abbia la mutazione anche sulla diidrofolato-reduttasi. L'associazione di un Sulfamidico con il Trimetoprim viene detta Cotrimoxazolo (nome commerciale Bactrim®).

SULFAMIDICI
-CLASSIFICAZIONE-

- ♥ *Vengono assorbiti ed escreti rapidamente:*

  Sulfisoxazolo ($T_{1/2}$ = 5h)
  Sulfadiazina ($T_{1/2}$ = 10h)
  Sulfametoxazolo ($T_{1/2}$ = 1h)

- ♥ *Assorbimento scarso se somministrati per os, quindi attivi nel lume intestinale: Sulfasozalina.*
- ♥ *Ad uso prevalentemente topico: Sulfacetamide, Mafenite, Sulfadiazina argentica.*
- ♥ *A lunga durata d'azione. Assorbiti rapidamente ed escreti lentamente: Sulfadoxina* ($T_{1/2}$ *= 7-9 giorni)*

SULFAMIDICI
-FARMACOCINETICA-

- ♣ *Per via orale; buon assorbimento a livello dell'intestino tenue (tranne per i Sulfamidici progettati per svolgere effetti locali)*
- ♣ *Legame con le proteine plasmatiche*
- ♣ *Distribuzione ampia, passano la barriera placentare, nel latte, e Sulfadiazina e Sulfisoxazolo raggiungono concentrazioni elevate nel liquido cefalorachidiano*

- ♣ *Metabolismo epatico: prevalentemente acetilazione con formazione di composti inattivi*
- ♣ *Eliminazione prevalentemente renale per filtrazione glomerulare come farmaco inattivo o acetilato.*

Negli anni '30 furono prodotti vari derivati sulfamidici in notevole quantità cercando di ottenere il meglio. Avevano una certa tossicità (anche perché venivano usate forti dosi) e per quanto riguarda la potenza non si può certo fare il paragone con gli antibiotici di cui oggi disponiamo. I Sulfamidici sono classificati da un punto di vista farmacocinetico in 4 classi. Alla prima classe appartengono i farmaci assorbiti ed eliminati molto rapidamente: Sulfisoxazolo, Sulfadiazina, Sulfametoxazolo. Questi sono i tre principali Sulfamidici della prima classe che vengono utilizzati per via sistemica poiché rapidamente assorbiti, ma anche rapidamente eliminati per cui non ci saranno problemi di accumulo. La Sulfasazalina (farmaco della seconda classe) ha invece un assorbimento molto scarso e viene per questo utilizzata soprattutto come disinfettante intestinale (ad esempio nella preparazione ad un intervento chirurgico). Proprio perché non viene assorbito a livello intestinale non ha effetti sistemici di tossicità. I Sulfamidici della terza classe sono impiegati solo per uso topico (per la pulizia di ferite infette, sulle ustioni, ecc.). Il farmaco principale della quarta classe è la Sulfadoxina che viene assorbita rapidamente ma eliminata molto lentamente. Tutte queste caratteristiche condizionano l'utilizzo di questi farmaci ed è per questo che i Sulfamidici vengono classificati in base alla loro farmacocinetica piuttosto che in base al loro spettro d'azione. Il metabolismo è principalmente epatico; si ha la formazione di composti che sono quasi tutti metaboliti inattivi di cui il principale è quello dovuto all'acetilazione (acetili coniugati). L'eliminazione è renale ed è importante ricordarlo perché si avranno effetti avversi conseguenti all'accumulo e alla tendenza a precipitare nei tubuli renali. In piccola parte si trova eliminazione per via biliare.

SULFAMIDICI

-MECCANISMO D'AZIONE-

- *Analoghi strutturali ed antagonisti competitivi al PABA, ovverosia inibitori competitivi della diidropteroato-sintetasi che consente l'incorporazione del PABA nell'acido diidropteroico, precursore dell'acido folico.*
- *La tossicità selettiva delle Sulfonamidi è dovuta all'incapacità delle cellule animali di sintetizzare acido folico e di utilizzarlo solo preformato.*

-SINERGISMO-

TRIMETOPRIM: farmaco antimalarico inibitore competitivo della diidrofolato-reduttasi batterica che riduce il diidrofolato a tetraidrofolato (forma attiva dell'acido folico) per cui l'associazione con un Sulfamidico porta ad un blocco sequenziale di acido folico.

-ANTAGONISMO-

Il PABA è il più importante antagonista. Gli anestetici locali (procaina) che sono esteri del PABA.

-RESISTENZA-

I Sulfamidici agiscono come analoghi strutturali dell'acido para-amino-benzoico (PABA) e quindi si comportano come antagonisti competitivi. Questo comporta che nel batterio l'azione di sostituzione del Sulfamidico al PABA dipenderà dal numero di molecole di PABA presenti, oppure dal Sulfamidico presente. La tossicità selettiva di queste Sulfonamidi è dovuta all'incapacità delle cellule dei mammiferi di sintetizzare acido folico; i mammiferi utilizzano l'acido folico preformato

della dieta. Per quanto riguarda la resistenza esistono ceppi batterici che hanno messo in atto mutazioni (che possono essere casuali) che poi sono state trasmesse attraverso plasmidi. Possiamo avere una mutazione dell'enzima diidropteroato-sintetasi che fa in modo che il Sulfamidico non sia più in grado di funzionare come substrato perché ha perso le caratteristiche per legarsi. Oppure può succedere (ed è l'evenienza più frequente) che il ceppo batterico abbia trovato strade alternative e quindi il PABA non rappresenti più un substrato essenziale. Si può avere anche un aumento della produzione di PABA che quindi, per un gioco di competizione, perderà la sua efficacia.

SULFAMIDICI
-EFFETTI INDESIDERATI-

- *DISTURBI DELLE VIE URINARIE:*
  - *CRISTALLURIA meno solubili, precipitavano a livello del tubulo renale, a pH neutro o acido, con ematuria ed ostruzione (Sulfadiazina, Sulfametoxazolo)*
  - *PER PREVENIRLA vanno assunte grandi quantità di liquidi*
  - *SULFISOXAZOLO è il più idrosolubile*

- *DISTURBI EMOPOIETICI:*
  - *ANEMIA EMOLITICA ACUTA: o per reazioni di ipersensibilità o per carenza genetica della G-6-PD*
  - *AGRANULOCITOSI*
  - *ANEMIA APLASTICA: rara azione mielotossica diretta del Sulfamidico nei pazienti trattati con chemioterapia*

- *REAZIONI DI IPERSENSIBILITA':*
  - *REAZIONI CUTANEE*
  - *FEBBRE DA FARMACI*
  - *NECROSI EPATICA FOCALE O DIFFUSA*

- *ALTRE REAZIONI:*
  - *ANORESSIA, NAUSEA, VOMITO*
  - *ITTERO NUCLEARE: nei neonati prematuri, encefalopatia causata da depositi di bilirubina nei gangli della base*

- *INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI:*
  - *Potenziano gli effetti di altri farmaci: anticoagulanti orali, ipoglicemizzanti orali (Sulfoniluree), anticonvulsivi idantoinici (Fenitonie) per due possibili meccanismi. Inibizione del metabolismo di questi farmaci, spiazzamento dell'albumina plasmatica*

Gli effetti avversi sono prima di tutto rappresentati da problemi a livello urinario legati al fatto che i Sulfamidici vengono eliminati per filtrazione glomerulare e poi si concentrano nel tubulo renale; l'acqua viene riassorbita, il Sulfamidico precipita e quindi si formano dei cristalli (cristalluria). La cristalluria è legata soprattutto ai vecchi Sulfamidici anche perché venivano somministrati con dosi da cavallo. L'alternativa può essere o l'uso di un altro antibiotico oppure la somministrazione in associazione con il Trimetoprim. La somministrazione in associazione con il Trimetoprim ha portato a diversi vantaggi prima di tutto per la sinergia d'azione e in secondo luogo perché, proprio per la sinergia d'azione, si userà una concentrazione minore di Sulfamidico. L'indicazione è quella di far bere molto il paziente che assume Sulfamidici anche se sono in associazione con il

Trimetoprim (Cotrimoxazolo). Un litro e mezzo di acqua al giorno consente di diluire il filtrato e quindi di facilitare l'eliminazione. La cristalluria ha portato a problemi di ematuria fino all'ostruzione. Altri effetti si hanno a carico del sangue (disturbi ematopoietici), alcuni disturbi legati a reazioni idiosincrasiche cioè per deficit genetico tra cui un'anemia emolitica acuta che può manifestarsi nei soggetti che hanno una carenza dell'enzima glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (Favismo). Questi soggetti non possono assumere alcuni farmaci tra cui i Sulfamidici, i salicilati ed altri; comunque tutti quei farmaci che possono portare a processi di ossidazione a livello del globulo rosso e conseguente emolisi. Una cosa importante è che nell'età neonatale, soprattutto nei bambini prematuri, l'uso dei Sulfamidici può causare ittero e questo è legato a depositi di bilirubina a livello dei gangli della base. Questa bilirubina viene spiazzata dall'albumina plasmatica e si va a depositare a livello dei gangli della base causando encefalopatia.

SULFAMIDICI
-USI TERAPEUTICI-

Oggi uso ristretto, sia per la realizzazione di nuovi farmaci più attivi, sia per aumentata resistenza ad essi.

- *INFEZIONI VIE URINARIE:*
  - *Sulfisoxazolo*
  - *Chinolonici (antibatterici per le infezioni delle vie urinarie)*
  - *Per le resistenze sviluppatesi: TMP-SMZ, Chinolonico*
  - *Ampicilline*

- *DIARREA DA SHIGELLA:*
  - *per sviluppo di resistenza: TMP-SMZ*

- *INFEZIONI MENINGOCOCCICHE:*
  - *Sulfisoxazolo*
  - *Per resistenza N. meningitidis: Penicillina G, Ampicillina, Cefalosporina III generazione, Coramfenicolo*

- *NOCARDIOSI:*
  - *Infezioni da Nocardia spp; malattia opportunistica con iniziale infezione polmonare che si può estendere ad altre sedi*
  - *Sulfisoxazolo*
  - *TMP-SMZ: prima scelta*

- *TRACOMA:*
  - *Applicazioni topiche di Sulfamidici: Sulfacetamide*
  - *Terapia sistemica: Tetracicline o Eritromicine*

- *TOXOPLASMOSI:*
  - *Sulfadiazina + Piretamina*

Sono chemioterapici ad ampio spettro. Il loro utilizzo singolo è stato molto ristretto e sostituito dall'associazione Trimetoprim + Sulfametossazolo (TMP-SMZ). Nella colite ulcerosa la Sulfasozalina è il farmaco di prima scelta perché non è (o lo è pochissimo) assorbito a livello intestinale per cui ha un'azione prevalentemente locale.

Lezione XIX C.A.
(04 marzo 2002)

SULFAMIDICI
-USI TERAPEUTICI-

Oggi uso ristretto, sia per la realizzazione di nuovi farmaci più attivi sia per aumento della resistenza ad essi. Maggior uso in associazione al Trimetoprim.

INFEZIONI VIE URINARIE:
- *Sulfisoxazolo*
- *Per le resistenze sviluppatesi: TMP-SMZ, Chinolonico, Ampicillina*

DIARREA DA SHIGELLA:
- *Per sviluppo resistenze: TMP-SMZ*

INFEZIONI MENINGOCOCCICHE:
- *Sulfisoxazolo*
- *Per resistenza M. meningitidis: Penicillina G, Ampicillina, Cefalosporine di III generazione, Cloramfenicolo*

NOCARDIOSI:
- *Infezioni da Nocardia spp; malattia opportunistica con iniziale infezione polmonare che si può estendere in altre sedi, in pazienti immunodepressi (leucemia, linfoma)*

TRACOMA:
- *Applicazioni topiche di Sulfamidici: Sulfacetamide*
- *Terapia sistemica: Tetracicline o Eritromicina*

TOXOPLASMOSI:
- *Sulfadiazina + Pirimetamina*

COLITE ULCEROSA:
- *Terapia con Sulfamidici scarsamente assorbiti*
- *Terapia con corticosteroidi*

USTIONI INFETTE:
- *Uso topico di magenide(?), Sulfadiazina argentica*

PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLA MALARIA:
- *Sulfatoxina + Pirimetamina per ceppi di Plasmodium falciparum resistenti alla Clorachina*

PROFILASSI POLMONARE DA PNEUMOCISTIS CARINII:
- *In pazienti affetti da AIDS*
- *Sulfatoxina + Pirimetamina*

PROFILASSI ANTISTREPTOCOCCICA:
- *Febbre reumatica (nei pazienti ipersensibili alle penicilline)*

I Sulfamidici rientrano nella categoria dei farmaci impiegati nella cura delle infezioni alle vie urinarie, così come i Chinolonici che vedremo dopo. Se si vuole eseguire una terapia con Sulfamidico somministrato da solo sicuramente quello da preferire rispetto agli altri è il Sulfisoxazolo perché rientra nella prima classe (rapido assorbimento ed escrezione veloce). Alternativi saranno il Cotrimoxazolo e i Chinolonici; in più troviamo le Penicilline soprattutto quelle ad ampio spettro (in particolare le amidopenicilline). Tra le altre indicazioni dei Sulfamidici troviamo (la prof.ssa legge il lucido… leggilo pure tu!). La Pirimetamina agisce allo stesso modo

del Trimetoprim, cioè va ad inibire la diidrofolatoreduttasi del Plasmodio. Quindi una terapia con Sulfamidico e Pirimetamina è indicata nella cura della malaria quando la Clorochina ha perso il suo effetto farmacologico.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLO (TMP-SMZ) detto COTRIMOXAZOLO

TRIMETOPRIM (Diaminopirimidina)

Sviluppato come antibatterico, successivamente furono dimostrate proprietà antimalariche (Plasmodium falciparum)

Spettro d'azione:

- *Simile a quello del Sulfametoxazolo ma più potente (20-100x)*
- *Efficace su gram+ e gram- (può insorgere resistenza se dato da solo) con efficacia differente nei ceppi qui indicati: Streptococchi pneumoniae, S. pyrogenes, S. viridans, Stafilococco aureus, S. epidermidis, Proteus, Escherichia coli, Enterobacter, Salmonella...*
- *Resistenza: Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis.*

RESISTENZA:

- *Al Trimetoprim per alterata diidrofolato-reduttasi.*
- *Minore per TMP-SMZ in quanto un batterio resistente ad uno dei due farmaci può non esserlo per l'altro.*

Sinergismo di massimo grado si ha se i microrganismi sono sensibili ad entrambi i farmaci dati singolarmente. Effetto sinergico ottimale si ha con un rapporto tra le concentrazioni dei due farmaci uguale al rapporto delle concentrazioni minime inibitorie (MIC) dei due farmaci presi singolarmente.
Per la maggioranza dei microrganismi il rapporto è:

Sulfametoxazolo : Trimetoprim
20 parti : 1 parte

Importanti sono le caratteristiche di farmacocinetica del Sulfamidico per ottenere un rapporto ottimale.

Il nome del Cotrimoxazolo viene dall'unione del Sulfamidico e del Trimetoprim: "co" insieme, "trim" Trimetoprim e "oxazolo" Sulfametoxazolo. Questa associazione ha fatto si che i Sulfamidici venissero rivalutati. Il Trimetoprim è stato sviluppato come antibatterico e poi si vide che aveva proprietà antimalariche; questo proprio perché il suo meccanismo d'azione è quello di andare ad inibire la diidrofolato-reduttasi. Lo spettro d'azione è simile a quello dei Sulfamidici (in particolare del Sulfametoxazolo) e per alcuni versi può anche essere più potente (su alcuni batteri); questo fa si che quando vanno associati insieme il preparato farmaceutico rispecchierà la mediazione di potenza dei due farmaci rispetto ad un ampio spettro di ceppi batterici. E' efficace su gram+ e gram-, possono insorgere delle resistenze. E' indicato per lo Streptococco pyrogenes, S. pneumoniae, S. viridans, verso i ceppi di Stafilococco aureus anche se produttori di β-lattamasi (perché né il Sulfamidico, né il Trimetoprim sono bersaglio dell'azione delle β-lattamasi) e verso i gram- quali Proteus, Enterobacter, E.coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas, Serratia,... ovviamente per ognuno di questi ci sarà una potenza diversa (anche per eventuali meccanismi di resistenza messi in atto da parte dei ceppi batterici) per cui è sempre meglio fare prima un antibiogramma. Lo Pseudomonas aeruginosa e Bacteroides fragilis risultano essere resistenti. I meccanismi di

resistenza sono gli stessi che abbiamo visto per i Sulfamidici, per esempio possono essere dovuti ad una mutazione (anche casuale) a livello del sito di legame dell'enzima; può succedere che l'enzima continua a funzionare regolarmente nel sistema di sintesi dell'acido folico però non lega più il Sulfamidico che pertanto risulta inefficace. Un'altra ragione dell'associazione dei due antibiotici è che mettendo insieme due farmaci che agiscono in maniera sequenziale è molto improbabile che il ceppo batterico abbia una mutazione casuale su entrambi gli enzimi. Per mettere insieme i due farmaci (Sulfametoxazolo e Trimetoprim) e ottenere il massimo della sinergia bisogna andare a vedere non solo qual'è la MIC di ognuno, ma anche quali sono le caratteristiche di farmacocinetica. Questo fa si che il massimo grado di sinergismo si ottiene quando le concentrazioni dei due farmaci nel sito d'azione raggiungono un rapporto di 20:1; quindi, scelto quale è la MIC di ogni farmaco, visto quale è la MIC per ogni ceppo batterico, viene fuori che a livello del tessuto in cui c'è l'infezione il rapporto tra i due farmaci deve essere di 20 parti di Sulfametoxazolo e 1 parte di Trimetoprim. Per ottenere questo rapporto di 20:1 bisogna considerare anche le caratteristiche di farmacocinetica.

TMP-SMZ
-FARMACOCINETICA-

Caratteristiche di farmacocinetica quasi sovrapponibili per i due farmaci se dati per avere un rapporto nei tessuti e nel sangue di 20:1
TMP assorbito più rapidamente dell'SMZ
TMP picco ematico dopo 2 ore $T_{1/2} = 11h$
SMZ picco ematico dopo 4 ore $T_{1/2} = 10h$

In associazione dosi consigliate *(rapporto)*
SMZ 800mg *(5)*
TMP 160mg *(1)*
Somministrato 2 volte/dì
Concentrazioni plasmatiche massime
SMZ 40μg/ml
TMP 2μg/ml

TMP si distribuisce ampiamente e penetra nel liquido cefalorachidiano.
Volume di distribuzione: TMP 9 volte > dell'SMZ
TMP in presenza dell'SMZ si lega per il 40% alle proteine plasmatiche.
Entrambi si trovano in elevate concentrazioni nella bile.
Escrezione per via renale immodificati o come metaboliti.

Il Trimetoprim viene assorbito più rapidamente rispetto al Sulfametoxazolo e infatti vedete che il suo picco ematico si ha dopo 2 ore mentre l'altro dopo 4 ore. L'emivita è più o meno uguale. Per ottenere il famoso rapporto di 20:1 si è visto che le dosi consigliate nel fare l'associazione corrispondono ad un rapporto di 5:1 tra Sulfametoxazolo e Trimetoprim. Praticamente: 800mg di Sulfametoxazolo + 160mg di Trimetoprim somministrati 2 volte al giorno (ogni 12h) ci permettono di ottenere una concentrazione plasmatica (che dovrebbe rispecchiare anche quella che si trova nel sito dell'infezione) di 40μg/ml di Sulfametoxazolo + 2μg/ml di Trimetoprim. Questo è il rapporto 20:1. In base alle caratteristiche di farmacocinetica abbiamo che la maggior parte dei preparati farmaceutici ha queste dosi dei due farmaci. Le caratteristiche di distribuzione del Trimetoprim sono molto simili a quelle che abbiamo visto per il Sulfametoxazolo; ha capacità di penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica quindi si distribuisce uniformemente in tutti i tessuti (ampia distribuzione). Il volume di distribuzione è superiore rispetto a quello del Sulfametoxazolo (circa 9 volte maggiore). Si lega con le proteine plasmatiche e quindi ci può essere interazione con quei

farmaci che si legano con le stesse. Viene eliminato principalmente per via renale ma anche per via biliare. Anche la tossicità è simile a quella che si può riscontrare con i Sulfamidici.

-EFFETTI AVVERSI-

- *Tossicità sovrapponibile a quella dei Sulfamidici*
- *Alle dosi terapeutiche non si riscontrano carenze di acido folico*
- *Reazione di ipersensibilità: soprattutto reazioni cutanee per incidenza 3 volte maggiore all'SMZ da solo. Nausea, vomito, glossite, stomatite.*
- *Nei pazienti con AIDS per infezioni da Pneumocistis carinii: aumentata incidenza di effetti sfavorevoli, febbre, eruzioni cutanee, malessere, pancitopenia.*

Per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità possiamo mettere i Sulfamidici (e il Trimetoprim) al secondo posto dopo le Penicilline. Quindi maggiore suscettibilità da parte dei pazienti che hanno familiarità con le allergie; vanno somministrati con cautela. Nei pazienti con AIDS gli effetti avversi sono di maggiore importanza anche perché le terapie sono a lungo termine e con dosi più elevate.

-USI TERAPEUTICI-

- *INFEZIONI VIE URINARIE: TMP-SMZ + effetto dei Sulfamidici da soli, specialmente sugli Enterobatteri. Anche il TMP usato da solo è efficace.*
- *INFEZIONI ALBERO RESPIRATORIO: da Haemophilus influenzae e Streptococcus pneumoniae. Esacerbazioni acute di bronchiti croniche.*
- *INFEZIONI GASTROINTESTINALI: sostenute da Shigella (alternativi ai Fluorochinoloni). Da Salmonella e portatori di S. typhi.*
- *INFEZIONI DA PNEUMOCISTIS CARINII: polmoniti sostenute da questo fungo che si sviluppano in pazienti immunodepressi (AIDS) ed è responsabile del 50% delle morti nei pazienti affetti da AIDS. Si dimostrano efficaci dosi elevate di TMP-SMZ. (TMP 20mg/Kg/die). Per la profilassi: dosi ridotte di TMP-SMZ 160mg/800mg 1 volta/die o 3 volte/sett.*

Sicuramente sono tra i farmaci indicati nelle infezioni delle vie urinarie però sono ugualmente efficaci nelle infezioni delle vie respiratorie superiori sostenute da Haemophilus o Streptococcus pneumoniae. Possono essere anche utilizzati come farmaci successivi ad altre terapia quando abbiamo bronchiti croniche. Infezioni gastrointestinali da Shigella oppure da Salmonella typhi. Infine è sicuramente indicato nelle infezioni da Pneumocistis carinii che rappresenta la conclamazione dell'AIDS. Questa malattia è responsabile del 50% delle morti di pazienti affetti da AIDS. Il Cotrimoxazolo si mostra efficace con dosi elevate (vedi lucido). Se andate a moltiplicare questi valori per 70Kg vedete che siamo molto al di sopra delle dosi consigliate per altri tipi di infezioni per le quali è richiesto il rapporto di 5:1 che abbiamo visto prima. Per la profilassi si utilizzano invece delle dosi più basse che possono essere anche quelle utilizzate normalmente. La forte incidenza di effetti collaterali nei soggetti affetti da AIDS, sia per le alte dosi impiegate, sia per lo stato di immunodepressione proprio del paziente, rendono questa terapia complicata e spesso obbligano all'interruzione temporanea della somministrazione.
Adesso vediamo una classe di farmaci, relativamente nuova, sviluppata come derivato dei Chinoloni (ovvero dell'acido Nalidixico): i Fluorochinoloni. I Chinoloni (più vecchi) erano indicati nella cura delle infezioni urinarie.

CHINOLONI e FLUOROCHINOLONI

Prodotto di sintesi. Battericidi verso i gram-. I più vecchi Chinoloni quali l'acido Nalidixico sono stati utilizzati per le infezioni delle vie urinarie. Per il rapido instaurarsi di resistenze hanno avuto poca utilità terapeutica. I più nuovi sono i Fluorochinoloni (4 Chinoloni fluorourati). Norfloxacina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Sparfloxacina, Floroxacina, Pefloxacina, Amefloxacina. Ampio spettro d'azione, con pochi effetti collaterali.

I farmaci che oggi si sono maggiormente sviluppati sono i Chinoloni (derivati dell'acido Nalidixico). I Chinoloni più vecchi venivano usati per le infezioni delle vie urinarie; successivamente l'acido Nalidixico ha perso la sua efficacia per l'instaurarsi di resistenze e oggi come oggi abbiamo quelli più nuovi (derivati da quelli più vecchi) che sono i Chinoloni fluorurati detti anche Fluorochinoloni. Sono prodotti di sintesi e sono efficaci sui gram-; hanno un ampio spettro d'azione e limitati effetti avversi. Nati per le infezioni delle vie urinarie vedremo poi che hanno anche altre applicazioni terapeutiche. I Fluorochinoloni sono parecchi; ricordiamo la Norfloxacina, Ciprofloxina, Ofloxacina e via di seguito, comunque i primi due sono quelli che oggi vengono maggiormente usati. Possono essere farmaci alternativi o, in alcuni casi, di prima scelta.

-SPETTRO D'AZIONE-

- *Acido Nalidixico battericida verso i gram- che provocano infezioni urinarie ma poco potente.*
- *Fluorochinoloni battericidi più potenti verso Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Campylobacter, Neisseriae; meno potenti verso Pseudomonas aeruginosa, Enterococchi e Pneumococchi. Efficaci verso Clamidie, Mycoplasmi, Legionella, Brucella, Micobatteri. Efficaci verso Stafilococchi meticillina-resistenti. Anaerobi sono resistenti.*

Sono attivi verso i gram-. Sono battericidi. Se andiamo a guardare l'efficacia verso i gram- troveremo differenze tra un ceppo e l'altro nel senso che sono più efficaci verso alcuni piuttosto che verso altri. Attivi verso Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Enterobacteriacee. Campylobacter, Neisseriae; sono invece meno potenti verso lo Pseudomonas (in particolare lo P. aeruginosa). Efficaci anche verso Clamidia, Mycoplasma, Legionella, Brucella, Micobatteri. Vedete che come spettro d'azione ricordano quello dell'Eritromicina. Inoltre sono efficaci verso gli Stafilococchi meticillina-resistenti. Come abbiamo già visto le infezioni da Stafilococco sono particolarmente difficili da eradicare a causa dello sviluppo di resistenze importanti come quella alla Meticillina. Gli anaerobi sono resistenti anche se in alcuni casi (che poi vedremo) possiamo usare i Chinoloni in associazione con altri farmaci che permettono l'ingresso del nostro Chinolone nella cellula batterica.

-MECCANISMO D'AZIONE-

- *Inibiscono la superspiralizzazione del DNA mediata dalla DNAgirasi a concentrazioni che sono correlate con quelle necessarie per impedire la crescita batterica.*
- *Nelle cellule eucariotiche non c'è DNAgirasi ma DNAtopoisomerasi di tipo II concettualmente simile e che i Chinoloni sono in grado di inibire a concentrazioni molto elevate.*

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione siamo tra quelli che agiscono sulla sintesi degli acidi nucleici; ci troviamo a monte di questo processo e in particolare sull'enzima DNAgirasi. Quando il DNA si deve replicare è necessario che i due filamenti si srotolino per permettere la lettura del

codice genetico; per impedire che i filamenti di DNA si riavvolgano in modo errato entra in gioco un enzima "di controllo" che impedisce la formazione di superavvolgimenti: la DNAgirasi. E' su questo enzima che vanno ad agire i Chinolonici. Inibiscono selettivamente la DNAgirasi batterica; nelle cellule eucariotiche troviamo un altro enzima (la Topoisomerasi II) concettualmente uguale alla DNAgirasi batterica ma strutturalmente diverso per cui, tali farmaci, agiscono con tossicità selettiva sulla cellula batterica.

-RESISTENZA-

- *Con i Fluorochinoloni la resistenza si sviluppa più lentamente.*
- *Riduzione di accumulo del farmaco nel microrganismo.*
- *Cambiamenti di sensibilità della DNAgirasi.*

Mutazione genica che porta ad alterazione della subunità A della DNAgirasi (la DNAgirasi dell'Escherichia coli è formata da due subunità A e due subunità B. La subunità A è sede del sito d'azione dei Chinoloni e della funzione di taglio delle catene).

La DNAgirasi rimuove i superavvolgimenti positivi nel DNA introducendo continuamente superavvolgimenti negativi (è una reazione ATP-dipendente che richiede il taglio di entrambe le catene di DNA in modo che il segmento di DNA passi attraverso il punto di rottura, il taglio viene poi risaldato)

La DNAgirasi opera un "taglia e cuci" sul filamento di DNA: taglia ad un certo livello e poi lo ricuce su un piano superiore determinando una spiralizzazione negativa. Possono essere messi in atto meccanismi di resistenza, per mutazioni dell'enzima, tali che il Chinolone non può più trovare il sito di legame. In particolare lo studio è stato effettuato sulla DNAgirasi di Escherichia coli che è formata da una subunità A (sede del sito di legame per i Chinoloni) e da due subunità B. La subunità A è anche la sede in cui avviene il "taglia e cuci" del filamento. La DNAgirasi rimuove i superavvolgimenti positivi che si possono formare nel filamento di DNA introducendo continuamente superavvolgimenti negativi; è una reazione ATP-dipendente che richiede il taglio di entrambi i filamenti. In conclusione il DNA non riesce a duplicarsi e ciò spiega l'azione battericida dei farmaci chinolonici.

-FARMACOCINETICA-

- *Ciprofloxacina e Norfloxacina: $T_{1/2}$ = 3h. Ofloxacina: $T_{1/2}$ = 5h.*
- *Buon assorbimento per via orale (antiacidi contenenti Alluminio e Magnesio interferiscono con l'assorbimento dei Chinoloni).*
- *Ampia distribuzione. Si concentra nelle urine, tessuto renale, polmoni, nella bile, nelle feci mentre meno nel liquor (Orfloxacina raggiunge il 90% della propria concentrazione plasmatica).*
- *In parte sono metabolizzati a livello epatico. Per la maggior parte di essi l'eliminazione è per via renale (filtrazione glomerulare o secrezione tubulare). Nei pazienti con insufficienza renale occorre stare attenti al dosaggio per alcuni di essi quali la Norfloxacina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, ecc.*

L'emivita non è molto lunga, uno 3 ore e l'altro 5 ore. Possono essere assunti per via orale e c'è un buon assorbimento ed una buona biodisponibilità; qui bisogna fare attenzione perché gli ioni bivalenti e trivalenti possono interferire con l'assorbimento. Si distribuiscono abbastanza bene in tutti i tessuti non tutti però attraversano la barriera ematoencefalica. Vedete che nel lucido vi ho riportato l'Ofloxacina, comunque non vengono mai indicati nelle infezioni del SNC. Vengono metabolizzati a livello epatico, eliminati per via renale e in alcuni casi per via biliare. In genere

ANTIACIDI

questi farmaci sono descritti come caratterizzati da pochi effetti collaterali però, man mano che si è iniziato a conoscerli meglio, si è visto che in alcuni casi sono da sconsigliare.

-EFFETTI AVVERSI-

- *Pochi effetti collaterali in genere ben tollerati*
- *Disturbi più comuni: irritazioni gastrointestinali, cefalea, rash cutanei (fotosensibilità), vertigini.*
- *La Ciprofloxacina inibisce il metabolismo della teofillina, con conseguente tossicità di quest'ultima (allucinazioni e crisi epilettiche)*
- *L'uso contemporaneo dei FANS può potenziare gli effetti stimolanti dei Chinoloni sul SNC; segnalati casi di convulsioni.*
- *Si possono verificare sovrainfezioni da Streptococco e Candida.*
- *Controindicazioni in gravidanza*

In genere sono ben tollerati. I disturbi più comuni sono quelli che frequentemente ritroviamo anche con gli altri farmaci, soprattutto quando c'è un ritorno nel lume intestinale. Possono dare fotosensibilità (come le Tetracicline) e disturbi a livello del SNC non completamente chiariti fino ad arrivare ad allucinazioni e crisi epilettiche se assunti in associazione con la teofillina. Probabilmente si ha una interferenza con il metabolismo epatico della teofillina che determina un aumento della teofillina stessa in circolo con conseguenti effetti avversi. C'è anche una incompatibilità con i FANS; l'uso contemporaneo dei FANS può determinare effetti stimolatori dei Chinolonici a livello del SNC descritti come vertigini, allucinazioni, ecc. Si tratta comunque di casi sporadici dovuti all'accumulo di dosi elevate. Sono inoltre controindicati nell'età pediatrica e in gravidanza perché è stato sperimentalmente dimostrato che possono determinare delle artralgie (diciamo artropatie). Non sono riportati effetti di artropatie in bambini affetti da fibrosi cistica a cui vengono somministrati questi farmaci.

-USI TERAPEUTICI-

- *INFEZIONI VIE URNARIE: CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA, OFLOXACINA sono efficaci così come il TMP-SMZ. Gli stessi Fluorochinoloni sono efficaci nelle prostatiti ed alternativi al TMP-SMZ.*
- *INFEZIONI GASTROINTESTINALI: diarrea da Escherichia coli (diarrea dei viaggiatori) efficace quanto il TMP-SMZ. Infezioni da Shigella, da Salmonella typhi in alcuni casi i Fluorochinoloni sono anche migliori del TMP-SMZ.*
- *INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE: controindicati in gravidanza. Infezioni da Clamidia: Ofloxacina, efficace ed alternativo a Macrolidi e Tetracicline. Infezioni da Neisseriae gonorrea: Ofloxacina e Ciprofloxina efficaci ed alternativi a Cefriaxone e Cefixina. Infezioni pelviche da anaerobi: Ofloxacina efficace in associazione con Clindamicina o Metronidazolo.*
- *INFEZIONI VIE RESPIRATORIE: poco efficaci verso lo Streptococco pneumoniae ed anaerobi sia in vivo che in vitro. Efficace nelle infezioni da Haemophilus influenzae e Moraxella catarralis (bacilli gram-). Efficace nelle infezioni da Pseudomonas aeruginosa nei pazienti con fibrosi cistica.*
- *INFEZIONI OSSEE, ARTICOLARI E DEI TESSUTI MOLLI: Osteomielite cronica sostenuta da S. aureus e bacilli gram-, rispondono bene alla terapia con questi farmaci a dosi più elevate e per lunghi periodi (4-6 settimane). Infezioni agli arti inferiori da bacilli gram- anaerobi, Streptococchi, Stafilococchi; nei diabetici Fluorochinoloni da soli o associati a farmaci antianaerobici.*

Come usi terapeutici ritroviamo ovviamente le infezioni delle vie urinarie sostenute da gram-. Alternativi al Cotrimoxazolo quindi Ciprofloxacina, Norfloxacina e Ofloxacina. Sono anche efficaci nelle prostatiti dove sono sempre alternativi al Cotrimoxazolo. Infezioni gastrointestinali da Shigella, Salmonella typhi ed Escherichia coli (infezione frequente nei viaggiatori in paesi dove le norme igieniche non sono attente).... *Fine lato cassetta*

.... i Fluorochinoloni oggi potrebbero essere meglio accettati perché danno meno effetti avversi rispetto alle Tetracicline e all'Eritromicina. Infezioni da Neisseriae gonorrea dove avevamo visto come farmaci di prima scelta il Cefriaxone e Cefixina (vi ricordo sempre la tabella del Goodman dove sono indicati i farmaci di prima scelta o alternativi nei vari tipi di infezione!). Infezioni pelviche da anaerobi: prima vi avevo detto che gli anaerobi sono naturalmente resistenti però se si associa Ofloxacina con Clindamicina o Metronidazolo si può avere un effetto sinergico. Infezioni delle vie respiratorie (legge lucido). I pazienti con fibrosi cistica vengono trattati ripetutamente con Fluorochinoloni in ragione della loro malattia ma non sviluppano mai, come vi avevo detto a proposito degli effetti avversi, artropatie. Nelle infezione ossee, articolari e dei tessuti molli possiamo dire che i Chinoloni sono una novità! (legge lucido).

PER PREVENIRE L'ENDOCARDITE BATTERICA

STANDARD	*AMOXICILLINA*	*2 g per os 1h prima*
PAZIENTI ALLERGICI ALLE PENICILLINE	*CLINDAMICINA*	*600 mg per os 1h prima*
	CEFALEXINA o CEFODROXIL	*2 g per os 1h prima*
	AZITROMICINA o CLARITROMICINA	*500 mg per os 1h prima*
PAZIENTI INCAPACI PER OS	*AMPICILLINA*	*2 g iv/im 30' prima*
PAZIENTI INCAPACI PER OS E ALLERGICI ALLE PENICILLINE	*CLINDAMICINA*	*600 mg iv 30' prima*
	CEFAZOLINA	*1 gr iv 30' prima*

La tabella che vi mostro ora vi riguarda direttamente. Si tratta del protocollo da seguire nella profilassi dell'endocardite batterica secondo l'AHA (associazione americana di cardiologia). Si tratta di un regime di prevenzione da adottare per interventi odontoiatrici o alle vie respiratorie superiore in pazienti considerati a rischio. Il regime standard è quello di somministrare Amoxicillina 2g per os data un'ora prima dell'intervento. Per i pazienti che sono allergici all'Amoxicillina (in genere lo sono a tutte le Penicilline) abbiamo come alternativa la Clindamicina (600mg per os un'ora prima della procedura) oppure la Cefalexina o Cefodroxil che sono delle Cefalosporine (per dosi vedi lucido); ancora Azitromicina o Claritromicina (Macrolidi). Nei pazienti che non possono assumere farmaci per via orale si somministra l'Ampicillina per via endovenosa o intramuscolare. Infine per i pazienti che sono incapaci di assumere farmaci per via orale e che sono anche allergici alle Penicilline si somministra Clindamicina oppure Cefazolina per via endovenosa. In caso di endocardite, secondo la stessa associazione Americana, è preferibile aspettare di fare una diagnosi basata sulla coltura o su esami sierologici prima di iniziare la terapia tuttavia, pazienti che manifestano una malattia a rapido inizio, richiedono una terapia empirica diretta contro gli Stafilococchi. Questa sarà diversa a seconda che il paziente sia portatore o meno di valvole protesiche. Se il paziente non ha protesi la terapia consigliata è: 5 milioni di unità ogni 6 ore o 4 milioni di unità ogni 4 ore per 4 settimane di Penicillina più Gentamicina 2,5mg prochilo al

giorno per 2 settimane. Se si sospetta l'infezione stafilococcica addizionare Cloxacillina 3gr ogni 6 ore. Per il paziente con delle valvole cardiache artificiali si parte con la Vancomicina 30 mg prochilo al giorno ogni 12 o 6 ore e una Rifampicina 15 mg prochilo al giorno data ogni 12 ore per 6 settimane. Dopo questa terapia iniziale e dopo aver fatto la coltura si passa alla terapia mirata che dipende dal tipo di infezione. Per infezioni streptococciche sensibili all'azione della Penicillina (MIC< 0,2 mg/l) si somministra solo Penicillina per 4 settimane; si addiziona Gentamicina nei casi di infezioni con valvole protesiche e nei casi in cui l'infezione può essere presente già da tre mesi prima della diagnosi. Recenti studi hanno suggerito che questi casi possono essere trattati anche con 2 gr al giorno di Cefriaxone. Se moderatamente suscettibile all'azione della Penicillina (MIC 0,2 – 0,5) si somministra Penicillina e Gentamicina per 2 settimane seguita poi dalla Penicillina da sola. Quelle completamente resistenti all'azione della Penicillina richiedono la Vancomicina. Nel caso di infezioni stafilococciche facciamo sempre la distinzione tra i portatori di valvole protesiche e non. Cloxacillina per 4 settimane con Gentamicina mentre nei portatori di valvole protesiche si prosegue per 6 settimane. In caso di infezioni Cloxacillina-resistenti la Vancomicina è il farmaco di scelta.

Lezione XX A.M.
(08 marzo 2002) ♀

ANTIVIRALI

Non sono poi tanti data la loro tossicità dovuta al fatto che cercano di inibire la replicazione virale. Sappiamo bene che i virus sono costituiti da filamenti di RNA o di DNA (singolo o doppio filamento) e che per replicarsi usano il sistema della cellula ospite. Cercare di andare a colpire la replicazione virale in qualunque momento comporta sempre una tossicità per la cellula che ospita il virus; per questo si hanno delle limitazioni nell'impiego di questi farmaci.

VIRUS A DNA

HERPESVIRUS *HEPADNAVIRUS*
POXVIRUS *PAPILLOMAVIRUS*
ADENOVIRUS

REPLICAZIONE:

- *Entrano nella cellula ospite*
- *DNA virale è trascritto a mRNA dalla mRNA polimerasi della cellula ospite. L' mRNA è poi trascritto nel modo usuale dalla cellula ospite nelle proteine specifiche virali.*
- *Attenzione: solo il poxvirus ha una propria RNA polimerasi e quindi replica nel citoplasma della cellula ospite.*

VIRUS A RNA

RUBELLAVIRUS *ARENAVIRUS*
RHABDOVIRUS *ARBOVIRUS*
ORTOMYXOVIRUS
PICORNAVIRUS *PARAMYXOVIRUS*

REPLICAZIONE:

- *Entrano nella cellula ospite*
- *Sintesi di mRNA virale ad opera di enzimi presenti nel virione (intera particella infettiva)*
- *RNA virale funziona come mRNA*

RNA è traslato in varie proteine virali tra cui RNA polimerasi che poi dirige la sintesi di altri mRNA virali; ciò comporta che in certi casi la cellula ospite non è coinvolta nella replicazione.
Attenzione: al contrario i virus dell'influenza hanno bisogno di una trascrizione attiva nel nucleo della cellula ospite.

RETROVIRUS – VIRUS A RNA: HIV, HTLV-1

Alcuni virus possono contenere nel loro virione enzimi che gli consentono la replicazione (per esempio polimerasi virali) oppure possono utilizzare gli enzimi della cellula ospite. Il DNA virale viene trascritto a RNA messaggero mediante una polimerasi che in questo caso apparterrà alla cellula ospite. Successivamente l'mRNA, che deriva dal DNA virale, viene traslato e va a costituire le varie proteine che possono essere sia una polimerasi propria oppure altre proteine che sono quelle strutturali che servono per la formazione di nuovi virus. Solo il poxvirus ha una propria RNA polimerasi e quindi replica nel citoplasma della cellula ospitante senza aver bisogno della RNA

polimerasi della cellula ospitante. Questo tra i virus a DNA. Tra i virus ad RNA (quindi ad un solo filamento) questo si può comportare come mRNA e quindi andare già sul sistema ribosomiale a sintetizzare nuove proteine, oppure sintesi di mRNA ad opera di enzimi presenti nel virione. Ricordiamoci che tra i virus a RNA ci sono i retrovirus che sono particolari virus a RNA che hanno nel proprio virione l'enzima che non è altro che una DNA polimerasi-DNA dipendente che viene chiamata transcriptasi inversa, che fa in modo che si formi una copia di DNA dall' RNA ribosomiale. Questa copia di DNA viene poi integrata nel genoma della cellula ospite che viene poi trascritto.

VIRUS A DNA

Herpes virus – simplex, zoster, varicella
Poxvirus – vaiolo
Epadnavirus – laringiti, congiuntiviti
Papillomavirus – verruche

VIRUS A RNA

Rubellavirus – rosolia
Rabdovirus – rabbia
Ortomixovirus – influenza
Paramixovirus – morbillo, parotite
Arena virus – meningite, febbre di Lassa

RETROVIRUS – VIRUS A RNA

HIV – AIDS
HTLV-1 – leucemia dei linfociti T

Come antivirali, principalmente, abbiamo quelli contro l'Herpes e i retrovirus; questi sono i principali, poi ne abbiamo alcuni che possono agire sulla fase iniziale cioè della espoliazione del virus. Ne abbiamo alcuni che possono controllare o prevenire il virus influenzale, per il resto dobbiamo ricorrere ai vaccini.

FARMACI ANTIVIRALI

I virus sono parassiti intracellulari obbligati, la cui replicazione dipende principalmente dai processi metabolici della cellula ospite per cui molti farmaci antivirali inibendo la replicazione virale possono causare tossicità.
Quando somministrarli?
- ❖ *CHEMIOPROFILASSI: Amantadina verso influenza A*
  Metisazone verso Poxvirus
- ❖ *CEMIOTERAPIA: Inibitori replicazione DNA in infezioni da Herpes virus*

Quali sono le tappe della replicazione virale?
... (vedi seguito sul testo della sbobbinatura).

Ci sono due esempi dove possiamo fare una profilassi che in alcuni casi, come per l'influenza, è molto difficile fare; abbiamo alcuni farmaci come l'Amantadina o altri derivati che cercano di impedire che il virus penetri nella fase iniziale (in quella che è la tappa1 di replicazione del virus) che è assorbimento e penetrazione delle cellule. Bisogna intervenire tempestivamente, perché in genere quando si manifesta la malattia, e lo fa con la febbre (virus influenza), il virus si è già replicato per cui non riusciamo più a controllare la sua espansione. "Quali sono le tappe?":

1. Assorbimento e penetrazione.
2. Sintesi di quelle che sono le proteine iniziali, quindi non strutturali (ovvero la polimerasi); sugli acidi nucleici vanno ad agire la maggior parte degli antivirali.
3. Sintesi di proteine virali strutturali, quelle che servono alla formazione della particella finale virale (matura) che, lasciando la cellula ospite, va poi ad infettare altre cellule.
4. Sintesi delle proteine finali strutturali.
5. Assemblaggio di particelle virali.

Questo schema (*che qui non è riportato!*) fa vedere i vari momenti nella cellula ospite. Il virus penetra (fase 1) in corrispondenza del punto in cui lo stesso si attacca alla membrana della cellula ospite, avviene la fase 2 quella che è l'espoliazione del virione e qui possiamo avere due momenti: a) un virus a RNA (che potrebbe essere già nella forma di mRNA) che va sul sistema ribosomiale. b) un virus a DNA che deve penetrare nel nucleo ed essere incorporato nel DNA del genoma; si avrà la trascrizione in mRNA e successivamente la sintesi delle varie proteine.

Inibizione dell'assortimento e penetrazione nelle cellule suscettibili.
γ-globuline (bloccano la penetrazione)
Amantadina e Rimantadina (inibiscono la espoliazione degli involucri di alcuni mixovirus).
Inibizione sintesi intracellulare
PROFILASSI INFLUENZA
INIBIZIONE SINTESI ACIDI NUCLEICI:
Ribavirina
Analoghi purine e pirimidine
Foscarnet
Interferoni

INIBIZIONE SINTESI PROTEINE STRUTTURALI:
Puromicina
Metisazone

Quindi nella fase 1 delle tappe di replicazione del virus abbiamo: inibizione dell'assorbimento e abbiamo γ-globuline che possono avere varie azioni, ma in questo caso possono bloccare la fase iniziale cioè la penetrazione. Abbiamo due farmaci dei più nuovi come l'Amantadina e la Rimantadina che vanno ad inibire la fase di espoliazione della particella virale. Questi farmaci possono essere utilizzati nella chemioprofilassi dell'influenza. Tra gli antivirali inibitori degli acidi nucleici abbiamo la Ribavirina, il Foscarnet e analoghi delle purine e pirimidine che vanno a sotituirsi alle purine e pirimidine endogene e quindi danno luogo alla formazione di composti errati. Alla fine abbiamo inibizione nell'assemblaggio e del rilascio di particelle virali.

VIRUS E FARMACI DI SCELTA

HIV (HUMAN IMUNNODEFICENCY VIRUS)
- *ZIDOVUCINA (AZT)*
- *DIDANOSINA (DDI)*
- *ZALCITABINA (DDC)*

HERPES SIMPLEX E VARICELLA ZOSTER
- *ACICLOVIR* *
- *FAMCICLOVIR* *
- *VALACICLOVIRUS* *

CITOMEGALOVIRUS
- *GANCICLOVIR*

* : *maggiormente utilizzati.*

Ci sono antivirali che agiscono specificamente verso i retrovirus in particolare verso l' HIV–virus come la Didanosina e la Zidovucina. *(Leggi lucido!)*

PER INFEZIONI DA RETROVIRUS
ZIDOVUDINA (AZIDOTIMEDINA, AZT)

E' un analogo della timidina in cui l' –OH in posizione 3' della porzione desossiribosio è stato sostituito da un gruppo AZIDO.
ATTIVITA': contro l'HIV-1 ed altri retrovirus dei mammiferi.
Inibisce anche l'HTLV-1 (virus linfotropo umano tipo1 associato alle leucemie dei linfociti T). minore attività contro l'HIV-2.
Inibisce virus dell'Epstein-Barr a dosi più elevate.
Non attivo contro virus dell'Herpes simplex e Varicella zoster.

MECCANISMO D'AZIONE:
L'AZT viene fosforilata in vivo da enzimi cellulari nel derivato attivo desossinucleoside trifosfato che inibisce la DNA polimerasi- RNA dipendente (transcriptasi inversa). La selettività d'azione è dovuta ad una sua maggiore affinità per quella virale rispetto a quella umana. Causa l'arresto della catena durante la sintesi del DNA perché come l'AZT trifosfato viene incorporato nel filamento di DNA in accrescimento.

RESISTENZA:
Si sono sviluppati ceppi di HIV-1 resistenti dopo 6 mesi di trattamento

FARMACOCINETICA:
Biodisponibilità orale del 60%.
Picco ematico 30-90 min.
Basso legame con le proteine plasmatiche 25%.
Emivita 1h.
Metabolismo rapido a glucuronide che è attivo ed eliminazione renale.

EFFETTI AVVERSI:
Granulocitopenia e anemia con incidenza del 45% dei pazienti trattati. Sono fattori di rischio lo stadio avanzato della malattia (numero dei linfociti CD-4 e granulociti oltre che la concentrazione di Hb presenti all'inizio della terapia).
L'anemia insorge dopo 2-6 settimane associata ad iperplasia eritroide. Il 30% dei pazienti richiede trasfusioni. Altri effetti: cefalea, nausea, mialgia.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI:
Aumento di tossicità ematologica per uso di farmaci che inibiscono la glucuronil-transferasi (paracetamolo, Aspirina®, indometacina). Il probenecid interferisce anche nell'escrezione renale dell'AZT.

USI TERAPEUTICI:
Inibisce l'HIV, ma non lo eradica dall'organismo. Nei pazienti con AIDS conclamato migliora la qualità della vita, riduce l'insorgenza di infezioni opportunistiche. Diminuisce la mortalità che dopo un anno di trattamento è di circa il 10%.

Il primo farmaco è stato chiamato Zidovucina o AZT che non è altro che un analogo della timidina. Quindi, essendo un analogo, una volta attivato si va a sostituire nella catena dando luogo all'arresto dell'accrescimento del DNA. L'attività è rivolta principalmente verso l'HIV; può inibire anche l'HTLV che non è altro che il virus linfotropo umano di tipo 1 associato alle leucemie dei linfociti T. Può inibire anche il virus Epstein-Barr per questo però è meno potente quindi occorrono dosi più elevate. Non ha invece attività verso i virus dell'Herpes. Come funziona? L'azidotimedina per funzionare deve essere attivata e questo consiste in una fosforilazione. Viene dunque fosforilata da una enzima cellulare (della cellula ospite) che è una timidina chinasi. Sfrutta l'enzima della cellula ospite per essere fosforilato prima a mono- poi a di- e infine a trifosfato. Quindi, come forma attiva, va ad inibire la DNA polimerasi RNA dipendente, cioè la transcriptasi inversa che abbiamo visto essere presente nelle particelle virali. Questa transcriptasi inversa è caratteristica proprio dei retrovirus che la contengono nel virione. La selettività d'azione è dovuta ad una sua maggiore affinità verso la transcriptasi inversa virale rispetto a quella della cellula ospite. Questo comporta che il DNA che si va a formare è un DNA errato, perché si è formato questo composto che contenendo un gruppo AZIDO della timidina è un composto errato. Questo porta all'arresto della sintesi del DNA. Anche qui abbiamo problemi di resistenza, perché queste sono dovute a mutazioni puntiformi che si sono verificate nell'enzima transcriptasi inversa che abbiamo detto appartiene alla particella virale. Le resistenze si instaurano nell'arco di 6 mesi di trattamento. Per quando riguarda l'aspetto farmacocinetico innanzitutto diciamo che sono assunti per via orale; hanno una buona biodisponibilità. Come effetti avversi vediamo granulocitopenia e anemia nel 45% dei pazienti trattati. Tanto più questa tossicità è elevata, tanto più la fase della malattia è avanzata. Infatti un fattore di rischio è lo stato avanzato della malattia; quindi quello che viene considerato come fattore di riferimento, ovvero come parametro per lo studio della malattia, è il numero dei linfociti CD-4 e dei granulociti, che sono quindi un indice dello stadio di avanzamento della malattia. Granulocitopenia che inizia a manifestarsi già dopo 6-8 settimane di trattamento. In rapporto anche al quadro dei linfociti, cioè al numero dei linfociti CD-4, possiamo stabilire il livello della malattia. Nei pazienti con AIDS conclamato migliora la qualità della vita, riduce l'incidenza di infezioni opportunistiche, riduce la mortalità che dopo un anno di trattamento è di circa il 10% dei pazienti contro il 50% dei pazienti non trattati con AZT. Dal momento della conclamazione della malattia i pazienti avevano circa 2 anni di vita perché cominciavano a manifestarsi varie malattie. Migliora però la situazione quando iniziamo a somministrare AZT come profilassi in pazienti sieropositivi che però non ancora conclamano la malattia.

ALTRI FARMACI ANTI RETROVIRUS

DIDANOSINA (DDI: DIDEOSSI-INOSINA)

Analogo all'adenosina, attivo verso HIV-1 e HIV-2 nei ceppi resistenti all'AZT.

- *MECCANISMO D'AZIONE:*

Dagli enzimi cellulari viene trasformato in trifosfato ddATP che è la forma attiva, che inibisce competitivamente la transcriptasi inversa virale e termina l'allungamento della catena del DNA. E' 10-100 volte meno potente dell'AZT.

- *USI TERAPEUTICI:*

E' indicato per infezioni da HIV avanzate nei pazienti che sono intolleranti all'AZT o deteriorati dalla terapia con AZT. E' meno efficace dell'AZT nel prevenire la prognosi della malattia nei pazienti non trattati precedentemente.

- *EFFETTI AVVERSI:*

A differenza dell'AZT non è tossico per le cellule emopoietiche. Maggiori casi segnalati di pancreatite e neuropatie periferiche dolorose.

Gli antivirali alternativi sono tutti, dal punto di vista del meccanismo d'azione, analoghi all'AZT. In questo caso abbiamo la Didanosina che è un analogo dell'adenosina ed è una dideossi-inosina attivo

contro l'HIV; il meccanismo è sempre lo stesso; deve essere prima attivato e viene ad esserlo ad opera di enzimi cellulari. Come forma trifosfata inibisce o compete con l'analogo endogeno naturale per la transcriptasi inversa virale. Questo comporta un arresto nella formazione del DNA virale. E' meno potente dell'AZT e in questo caso diventa alternativo, quando iniziata la terapia con AZT cominciamo ad avere segni di resistenza, quindi non più successo terapeutico. Pure gli effetti avversi iniziano ad essere troppo importanti per cui si cerca un'alternativa. E' quindi indicato in pazienti in stadi avanzati che sono diventati intolleranti all'AZT. E' meno efficace dell'AZT nel prevenire la progressione della malattia nei pazienti non trattati precedentemente. In genere, con questi alternativi (Didanosina), non si parte mai; magari si inizia con AZT e poi possiamo integrare. Come effetti avversi hanno minore tossicità verso le cellule emopoietiche, mentre vengono maggiormente segnalate delle neurotossicità oppure tossicità a livello pancreatico, quindi pancreatiti o neuropatie (questi sono i maggiori effetti avversi per questi nuovi farmaci che agiscono con lo stesso sistema). Anche per la Zalicitopina che è un analogo della citosina, quindi modificato, abbiamo le stesse indicazioni della Didanosina; gli effetti avversi sono sempre pancreatiti e neuropatie mentre sono meno colpite le cellule ematopoietiche. Si possono avere problemi con l'assunzione contemporanea di altri farmaci che hanno lo stesso tipo di metabolismo (glucuronazione). Per esempio se ad un paziente che sta assumendo l'AZT gli diamo anche del Paracetamolo o dell' Aspirina® o altri farmaci che vengono ad essere glucuronati, il rischio è di tossicità. Riferendoci dell'AZT si avrà che questo, non trovando l'enzima disponibile (ci riferiamo al numero di molecole che utilizzano lo stesso sistema enzimatico), potrà rimanere più tempo in circolo e quindi dare tossicità e problemi di accumulo, cioè ci dobbiamo aspettare una maggiore quantità di farmaco AZT in circolo rispetto a quello che dovremmo avere.

FARMACI CONTRO HERPES VIRUS

ACYCLOVIR (ACYCLO-GUANOSINA)
Analogo sintetico dei nucleosidi purinici.

- *ATTIVITA' ANTIVIRALE: limitata agli Herpes virus*
Herpes simplex-1 (bocca, viso, esofago, pelle, encefalo)
Herpes simplex-2 (genitali, retto)
Meno sensibile verso Varicella zoster virus
Ancora meno sensibile verso Epstein-Barr virus

- *MECCANISMO D'AZIONE: inibisce la replicazione virale inibendo la sintesi di DNA per due distinte interazioni con le proteine virali. Per la sua attività deve essere dapprima fosforilato dalla timidina chinasi virale. Dopo formazione dell'ac. GMP, le chinasi cellulari catalizzano la sintesi dell'ac. GDP e aciclo-GTP. Come aciclo-GTP:*
  1. *Inibisce selettivamente la DNA polimerasi virale (competendo con la desossiguanosina trifosfato)*
  2. *Viene incorporato nel DNA virale in allungamento dove causa l'arresto della biosintesi del DNA virale.*

L'acido GTP si trova in quantità maggiore (40-100x) nelle cellule infettate dall'Herpes virus.

- *RESISTENZA: per alterazione della timidina chinasi virale o della polimerasi virale.*

- *FARMACOCINETICA: scarsa biodisponibilità per os (15-30%). Scarso assorbimento percutaneo. La via endovenosa è tollerata sufficientemente bene. Vd = volume acqua corporea, giunge nel liquor ed umor acqueo per 1/3 ed 1/2 rispetto alla concentrazione plasmatica. Eliminazione per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.*

- USI TERAPEUTICI: è attivo nelle infezioni da Herpes simplex-1 e 2 ma non lo eradica. E' attivo nelle infezioni mucocutanee da Herpes simplex. Può essere salvavita nelle infezioni sostenute da questi virus nei pazienti immunocompromessi.

IDOXURIDINA, TRIFLURIDINA, CITABARINA
Farmaci antimetabolici.

Vediamo invece i farmaci contro gli Herpes virus. Anche qui abbiamo un analogo dei nucleosidi, quindi in questo caso l'Acyclovir (analogo) è una guanosina modificata. Questa attività antivirale è limita come efficacia ai virus erpetici, in particolare all'Herpes simplex, mentre per l'Herpes zoster è meno potente e ancora meno potente verso l'Epstein-Barr. L'Herpes simplex di tipo 1 e 2 sono due varianti dello stesso virus dove l'Acyclovir può essere efficace. Come funziona? Come abbiamo visto prima sono analoghi dei nucleosidi modificati, questo cosa comporta? Fa si che vada ad inibire la replicazione virale inibendo la sintesi del DNA. Dapprima deve essere attivato, e questo avviene ad opera di: a) in una prima fase avviene ad opera di una timidina chinasi virale (in questo caso è quella dell'Herpes che è circa 200 volte maggiore rispetto a quella dei mammiferi) che va a fosforilare il farmaco; si avrà la formazione di un monofosfato ad opera di questa chinasi virale. b) successivamente le chinasi cellulari opereranno la fosforilazione da di- a trifosfato formando quindi acycloGDP e acycloGTP (cioè il trifosfato). Invece di avere una guanosina trifosfato avremo questa acyclo-guanosina-trifosfato. Questo acycloGTP tende ad essere maggiormente presente nelle cellule infettate dal virus, anche perché la prima tappa di fosforilazione avviene ad opera di questa timidina chinasi virale, quindi è ovvio che questa acycloGTP che si forma si trova dalle 40 alle 100 volte maggiormente concentrata nelle cellule che sono infettate dal virus. Come meccanismo d'azione, una volta che è stato fosforilato per tre volte (quindi trifosfato attivo), va ad inibire la DNA polimerasi virale e secondariamente impedisce la formazione e l'allungamento della catena di DNA. Quindi viene incorporata nel DNA virale in allungamento dove causa l'arresto perché è un nucleotide errato. Per quanto riguarda i meccanismi di resistenza, sono sempre le proteine che subiscono una mutazione e pertanto non possono essere riconosciute dal farmaco il quale non trova più il sito di legame. Molti di questi antivirali sono difficili da assumere per os cioè hanno una scarsa biodisponibilità tra cui anche questa Acyclovir. La via di somministrazione preferenziale è quella endovenosa. Si può distribuire in vari distretti tra cui anche nel liquor e nell'umor acqueo. L'eliminazione è ad opera del rene. Proprio perché è utilizzato per via endovenosa gli effetti avversi, prima di tutto possono essere locali (come irritazione locale); una pleurite può insorgere nella vena in cui il farmaco è stato inoculato. Questi farmaci sono sempre per l'Herpes, utilizzati soprattutto per un'azione topica, quindi per un uso locale. Vengono utilizzati per quelle manifestazioni cutanee da Herpes in quanto hanno una notevole tossicità (Idoxuridina, Trifuridina, Citarabina); funzionano tutti con lo stesso meccanismo però vengono utilizzati per manifestazioni cutanee dell'occhio tra cui cheratiti o congiuntiviti, quindi azione esclusivamente locale. Da evitare l'utilizzo per via sistemica data la loro notevole tossicità.

GANCYCLOVIR:
Struttura simile all' Acyclovir con l'aggiunta di un gruppo idrossimetilico.
- ATTIVITA' ANTIVIRALE: attivo contro gli Herpes virus compresi i Citomegalovirus (100 volte più attivo dell'Acyclovir) . Indicazioni: nelle infezioni da Citomegalovirus che minacciano la vita o la vista nei pazienti immunocompromessi; prevenzione di infezione da Citomegalovirus durante la terapia immunosoppressiva seguente a trapianto d'organo.
- MECCANISMO D'AZIONE: inibisce la sintesi del DNA virale. Il Gancyclovir viene fosforilato a monofosfato dalle chinasi virali poi a di- e trifosfato dalle chinasi cellulari. Come trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi virale, impedendo

l'incorporazione della desossiguansoina trifosfato nel DNA e quindi l'allungamento della catena.

- *RESISTENZA: resistenti i ceppi di Herpes simplex carenti di timidina chinasi oppure per maturazione della DNA polimerasi virale.*
- *FARMACOCINETICA: biodisponibilità per os. Via preferita endovenosa. Ampia distribuzione anche nel SNC. Emivita 3-4h. eliminazione in forma immodificata.*

Il Gancyclovir è, da un punto di vista chimico, un idrossimetilato. E' attivo verso tutti gli Herpes virus e in più è attivo verso il citomegalovirus. E' circa 100 volte più attivo dell'Acyclovir verso il citomegalovirus. Pertanto è indicato come farmaco di prima scelta per le infezioni da citomegalovirus nei pazienti immunodepressi oppure nella profilassi dei pazienti trapiantati. Anche questo funziona come gli altri e anche verso questo possono instaurarsi meccanismi di resistenza. L'utilizzo è per via endovenosa, bassa biodisponibilità per via orale. Si può distribuire ampiamente anche nel SNC. L'eliminazione è molto simile a quella dell'Acyclovir cioè per via renale in parte invariato. Si possono avere eventuali tossicità, quindi attenzione a pazienti che possono avere insufficienza renale. Gli effetti avversi sono tanti, mielodepressione, neutropenia nel 50% dei pazienti trattati dopo 2 settimane, trombocitopenia nel 20% dei pazienti trattati dopo 2 settimane. Si possono avere effetti sul SNC con cefalea, convulsioni e coma. Meno frequenti anemie, pancitopenie, febbre e un'alterazione della funzionalità epatica. Come per l'Acyclovir si possono avere problemi di irritazione locale. Il Gancyclovir è maggiormente utilizzato per le infezioni da citomegalovirus in particolare nel trattamento della retinite da citomegalovirus nei pazienti immunocompromessi, nei pazienti con trapianto di midollo osseo, affetti da polmonite o affezioni gastrointestinali (sempre da Citomegalovirus), Gancyclovie e immunoglobuline anticitomegalovirus sonno associati per ridurre l'incidenza di mortalità. Una terapia così combinata può dare successo, ovvero una diminuzione della mortalità del 50% dei casi.

VIDARABINA:
Analogo dell'adenosina.

- *ATTIVITA': verso gli Herpes simplex 1 e 2, Varicella zoster.*
- *MECCANISMO D'AZIONE: fosforilazione nelle cellule ai corrispondenti nucleotidi. Inibisce la DNA polimerasi. Come trifosfato è incorporato sia nel DNA cellulare che in quello virale, dove inibisce l'allungamento. Viene metabolizzato ad ipoxantina arabinoside, forma negativa attiva ma sinergica con il progenitore vidarabina nell'attività antivirale.*
- *FARMACOCINETICA: rapidamente metabolizzato da una deaminasi ad ipoxantina arabinoside; come metabolita eliminato per via renale.*
- *EFFETTI AVVERSI: disturbi gastrointestinali (nausea, vomito,...). Flebite nella fase di infusione, eruzioni cutanee.*

Abbiamo altri anti Herpes come la Vidarabina (1° farmaco ad essere utilizzato nel 1977); data la sua tossicità limitato l'utilizzo all'Herpes simplex e zoster. Il meccanismo d'azione è sempre lo stesso, cioè quello di essere fosforilato, poi di andare ad inibire la DNA polimerasi e di essere poi incorporato nel DNA virale in cui impedisce poi l'allungamento della catena. Questo è un effetto non esclusivamente diretto al DNA virale ma la tossicità è anche per la cellula ospite. Gli effetti avveri sono a carico dell'apparato gastrointestinale (quindi locali), ma si può avere anche neurotossicità che poi è tipica di tutti i farmaci antivirali. Qual è l'indicazione? Herpes simplex e zoster. Devono essere somministrati sempre per via endovenosa. E' indicato nelle encefaliti da Herpes e nelle cheratiti, quindi è ovvio che passa nel liquor e nell'umor acqueo. Possono essere somministrati anche per uso topico. Viene anche usato nelle gravi infezioni erpetiche del neonato. Negli Herpes zoster degli immunodepressi non va somministrata perché non ha efficacia nell' herpes genitale.

FOSCARNET (FOSFONOFORMATO TRISODICO):
E' un analogo di un fosfonato inorganico semplice che non richiede fosforilazione per l'attività antivirale. Inibisce la DNA polimerasi e la transriptasi inversa virale. Interagisce con i siti di legame del pirofosfato di questi enzimi che sono diversi da quelli dall'Acyclovir.
- ATTIVITA' ANTIVIRALE: Herpes virus compresi i citomegalovirus. E l'HIV.
- FARMACOCINETICA: via endovenosa con bolo iniziale di 20mg/Kg in 30 min; poi 20-200mg/Kg al giorno in accordo alla funzione renale. Ampia distribuzione anche nel SNC e nei macrofagi dove inibisce la replicazione dell'HIV. Viene eliminato per via renale.
- EFFETTI INDESIDERATI: nefrotossicità ed ipocalcemia. Diminuzione della funzione renale che aumenta con la gravità della malattia da HIV. Il farmaco fa aumentare l'assunzione dei liquidi e l'escrezione d'urina.
- USI TERAPEUTICI: retinite da citomegalovirus in pazienti con AIDS. Infezioni da Herpes simplex-2 resistenti all'Acyclovir. Da solo o in associazione all'AZT nell'AIDS dove si può osservare diminuzione degli antigeni HIV.

Il Foscarnet va ad inibire sia la DNA polimerasi, sia la transcriptasi inversa. E' un farmaco che viene associato ad un antierpetico, ad esempio l'Acyclovir oppure l'AZT per migliorare la terapia antivirale. Per cui è efficace sia contro gli Herpes, compreso il citomegalovirus, sia verso l'HIV. L'indicazione per la via di somministrazione è sempre quella endovenosa (è data la concentrazione di somministrazione per Kg). Ampia distribuzione, quindi attraversa la barriera ematoencefalica e va nei macrofagi dove inibisce la replicazione dell'HIV. Problemi di tossicità ne ha anche lui, può dare nefrotossicità ed ipocalcemia. Fa aumentare il bisogno di liquidi, quindi aumenta l'escrezione urinaria (con un meccanismo non ben chiarito). E' indicato nei pazienti immunodepressi o affetti da AIDS, retinite da citomegalovirus. Questo farmaco si può associare all'AZT. Nei casi in cui abbiamo retinite refrattaria, quindi da citomegalovirus, si può associare al Gancyclovir. Ha la funzione di aumentare l'attività associandosi con gli altri antivirali.

AMANTADINA e RIMANTADINA:
Amine tricicliche. Inibisce la replicazione del virus dell'influenza A con un duplice meccanismo:
1. *Tappa iniziale nella replicazione virale: inibendo la spoliazione virale.*
2. *Tappa tardiva nell'assemblaggio virale.*

- USI TERAPEUTICI: Indicate nella prevenzione e trattamento delle infezioni da virus dell'influenza A. sono efficaci nella profilassi nei pazienti ad alto rischio. Iniziando la somministrazione quando inizia l'epidemia, non influiscono sulla risposta immunitaria al vaccino anti-influenza, come trattamento quando si manifesta chiaramente il quadro clinico dell'influenza. Efficaci se somministrati entro le 48 ore.
- EFFETTI AVVERSI: tossicità a carico del SNC: vertigini, confusione, allucinazioni, coma.

L'Amantadina è utilizzata nella terapia del Parkinson (perché facilita il rilascio di dopamina dai neuroni dopaminergici). Questo però è efficace nella fase iniziale della malattia. Quindi l'Amantadina aumenta la concentrazione di dopamina presente nello spazio intersinaptico e la sua efficacia è per una fase iniziale della malattia.

L'Amantadina e la Rimantadina vanno ad inibire la fase iniziale di penetrazione del virus nella cellula ospite e di espoliazione del virione (parliamo soprattutto del virus dell'influenza) andando ad inibire la tappa iniziale della replicazione virale e, tardivamente, anche la fase di assemblaggio della particella virale. Queste Amantadina e Rimantadina sono delle amine tricicliche e non hanno questo grande uso terapeutico; tuttavia, alcuni composti che funzionano con lo stesso sistema, erano stati lanciati sul mercato un po' di anni fa, pubblicizzando un nuovo antivirale dell'influenza A

indicato per soggetti che non facevano una vaccinazione e per i quali potevano essere alternativi. Il successo terapeutico si ha solo se sappiamo di aver incontrato il virus e possiamo fare questa terapia, che si prolunga per 4-5 giorni per impedire al virus la tappa iniziale, cioè di penetrazione, per poi espoliarsi ed iniziare la replicazione. Il successo terapeutico non c'è se ormai si è già manifestata la malattia con febbre, dolori muscolari, ecc; questo vuol dire che il virus si è replicato ben bene e ce ne abbiamo ormai tanto per cui con l'Amantadina e la Rimantadina non possiamo fare più niente. Quindi vengono indicati in quei pazienti immunodepressi o con altre complicanze successive all'influenza. Per l'influenza non possiamo fare molto con i farmaci, possiamo solo contare sulle nostre difese immunitarie. L'utilizzo di questo tipo di farmaco si fa solo per un periodo molto breve cioè quando il virus non si è ancora replicato. Entro le prime 48h.

INTERFERONI:
Sono glicoproteine, potenti citochine che esplicano effetti immunomodulanti, antiproliferativi e antivirali molto complessi. Quelli endogeni vengono prodotti in risposta a vari induttori tra cui esotossine batteriche e virus ad RNA a doppio filamento.

Interferoni:
Vengono prodotti in risposta alle infezioni virali e alcune citochine.
INFα (leucociti)
INFβ (fibroblasti)
INFγ (linfociti T)

Oggi disponibili interferoni prodotti con la tecnica del DNA ricombinante.
Interferoni α2a
Interferoni α2b

- *MECCANISMO D'AZIONE ANTIVIRALE: "MECCANISMI COMPLESSI".*
Inibisce la penetrazione virale, spoliazione, sintesi mRNA, traslazione proteine virali o assemblaggio possono migliorare.

Gli interferoni sono delle potenti citochine che hanno vari ruoli ed azioni farmacologiche; possono essere immunomodulanti, antiproliferativi ed antivirali. Queste glicoproteine sono anche endogene e possono essere, alcune di esse, utilizzate come farmaci. Gli interferoni vengono prodotti in risposta ad infezioni virali. Questi interferoni hanno meccanismi complessi: inibizione nella penetrazione virale, intervengono nella fase di espoliazione, nella fase di sintesi del messaggero oppure nella fase di assemblaggio. Essendo anche degli immunomodulanti, oltre a questo meccanismo sulla replicazione virale, migliorano pure le risposte immunitarie. Questo interferone, che abbiamo visto essere un composto di sintesi con il DNA ricombinante, è l' Interferone α. Oggi è approvato solo per alcuni tipi di infezioni: in particolare nell'influenza da papilloma (papilloma acuminato), nelle epatiti (cronica B e C), nel sarcoma di Kaposi e infine in alcuni tipi di leucemia.

- EFFETTI AVVERSI:
in seguito a somministrazione parenterale 1-2MU (milioni di unità) fa seguito una sindrome simile a quella influenzale: febbre, nausea, vomito, ecc. (si può pretrattare con antipiretici). Principale tossicità dose limitante è la mielosoppressione con granulocitopenia e trombocitopenia. Nefrotossicità: sonnolenza, confusione, disturbi comportamentali. Neuroastenia debilitante con fatica, perdita di peso, cardiotossicità, epatotossicità, IR.

X

Lezione XXI C.A.
(11 marzo 2002)

*FANS**
Farmaci antiinfiammatori non steroidei
Aspirina® e aspirino simili

Classe di farmaci chimicamente eterogenea, ma con azioni terapeutiche ed effetti collaterali analoghi
Prototipo: Aspirina® o acido acetilsalicilico.
I FANS condividono importanti proprietà: inibiscono la ciclossigenasi, enzima responsabile della biosintesi delle prostaglandine.
Proprietà farmacologiche: analgesiche, antipiretiche, antiinfiammatorie, antiaggreganti piastrinici.

** in inglese NSAID = non steroidal antiinflammatory drugs*

Sono farmaci antiinfiammatori non steroidei, cioè non appartengono alla classe dei glucocorticoidi, ed hanno anche altre proprietà. In parte l'azione analgesica è dovuto al fatto stesso che sono antiinfiammatori e quindi la componente algica determinata dall'infiammazione viene ad essere ridotta. Poi abbiamo altre proprietà tra cui quella antipiretica e (ultima scoperta) quella di essere antiaggreganti piastrinici. Inizialmente questa scoperta è stata fatta con l'Aspirina® (anni '70). L'Aspirina® è un farmaco molto vecchio che è stato isolato dalla corteccia del salice (da cui il nome salicilina) e veniva usato principalmente per le proprietà antipiretiche e antiinfiammatorie. Poi, a partire da questo prodotto grezzo, l'acido acetilsalicilico è stato isolato in laboratorio da un chimico della Bayer®. Questi FANS vengono chiamati dagli americani con l'acronimo NSAID. Come farmaci vengono classificati in base alle loro caratteristiche chimiche.

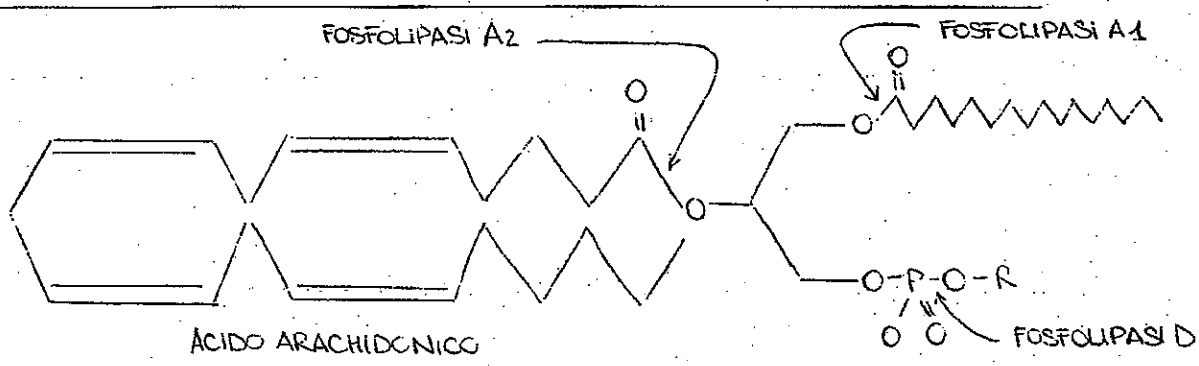
FANS
-classificazione-

- *Derivati acido salicilico:*
  Aspirina®, sodio salicilato, colina magnesio trisalicilato, diflunisal, acido salicilsalicilico.
- *Derivati para-aminofenolo:*
  Acetaminofene o paracetamolo.
- *Derivati indoli ed indeni:*
  Indometacina, sulindac, etodolac.
- *Derivati eteroaril acido acetico:*
  Tolmetina, Diclofenae, Ketorolac.
- *Derivati arilpropionici:*
  Ibuprofene, naproxene, flurbiprofene, ketoprofene, fenoprofene, axoprozin.
- *Derivati acido antronilico (fenamati):*
  Acido mefenamico, acido meclofenamico.
- *Derivati acidi enolici:*
  Oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirazolidinedioni (fenilbutazone), oxifentatrazone.
- *Derivati alkaloni:*
  Nabumatone.

- inibitori della COX-2 = ROFECOXIB; CELECOXIB, ETODOLAC, NIMESULIDE, MELOXICAM (in vitro)

Vedete che tutti derivano da un certo composto chimico. Prima di tutto l'Aspirina® e i suoi derivati che sono derivati appunto dell'acido acetilsalicilico. L'Aspirina® è il prototipo della classe, in verità di tutti i FANS, ed è il farmaco a cui si fa riferimento per testare quelli nuovi (analogie e

differenze). Molto importanti sono anche i derivati del para-aminofenolo dove vediamo l'Acetaminofene; questo farmaco è chiamato così negli USA ed è quello che noi chiamiamo Paracetamolo (Tachipirina®). Questo farmaco, molto usato in età pediatrica, ha proprietà analgesiche ed antipiretiche ma non antiinfiammatorie; come antiinfiammatorio è poco potente e per avere tale effetto bisognerebbe usare dosi elevate. Poi ci sono gli indoli, indometacina, ketorolac, ecc. che sono usati principalmente per l'effetto antiinfiammatorio. Ci sono poi altri derivati usati sia come analgesici-antipiretici che come antiinfiammatori e sono i derivati degli acidi arilpropionici di cui alcuni sono l'ibuprofene, il naproxene, il ketoprefene, ecc. Questi sono molto usati anche in ambito odontoiatrico. Dove agiscono i FANS? Agiscono sulle ciclossigenasi. Agiscono inibendo la sintesi delle prostaglandine.



Le prostaglandine derivano da un precursore (comune anche ad i leucotrieni) che è l'acido arachidonico. Stiamo parlando di sostanze endogene! L'acido arachidonico deriva dall'idrolisi dei fosfolipidi di membrana. Questi fosfolipidi vengono idrolizzati da diverse fosfolipasi e in particolare è la fosfolipasi A2 che determina la liberazione di acido arachidonico. L'acido arachidonico è il precursore delle prostaglandine e tromboxano e dei leucotrieni e arriva a formare questi attraverso due vie metaboliche diverse: una è quella della ciclossigenasi che porta alla sintesi di prostaglandine e tromboxano e l'altra è quella della lipossigenasi che porta alla sintesi dei leucotrieni. La ciclossigenasi porta, attraverso una cascata di reazioni enzimatiche, alla sintesi di prostaglandine, prostacicline e tromboxano. La lipossigenasi, attraverso la formazione di prodotti intermedi, porta alla sintesi dei vari leucotrieni che sono anche loro interessati nei processi infiammatori. L'enzima su cui agiscono i FANS è la ciclossigenasi. E' un processo ben distinto da quello della lipossigenasi e può accadere che per un certo periodo di tempo e a dosi antiinfiammatorie (quindi più elevate) il blocco della via della ciclossigenasi favorisca la via della lipossigenasi. Questo perché l'acido arachidonico sarà maggiormente disponibile per la via della lipossigenasi. Quindi si potranno avere effetti avversi legati all'azione dei leucotrieni che sono presenti in quantità maggiore perché l'altra via è inibita. Gli antiinfiammatori steroidei invece agiscono a monte rispetto ai FANS perché vanno ad inibire la fosfolipasi A_2. I glucocorticoidi, come tutti gli steroidi, sono molto liposolubili ed hanno un recettore citoplasmatico che controlla l'espressione genica. Dall'attivazione di questo recettore si avrà la formazione di un secondo messaggero che andrà nel nucleo a stimolare la sintesi di una nuova proteina. In particolare stimolano la sintesi di una proteina che va ad inibire la fosfolipasi A_2. Dunque, la differenza tra glucocorticoidi e FANS, sta nel fatto che i primi inibiscono (a monte) entrambe le vie (ciclossigenasi e lipossigenasi) e pertanto determinano un effetto antiinfiammatorio maggiore. Per i glucocorticoidi non ci sarà liberazione di acido arachidonico.

COX-1 - isoforme costitutiva (mucosa gastrica, piastrine, rene, vasi...)
COX-2 = " indotta nei siti della flogosi dai mediatori citoattivi, nelle sedute

ASPIRINA®
-ACIDO ACETILSALICILICO-

E' il farmaco antiinfiammatorio, analgesico-antipiretico più prescritto e di riferimento, rispetto al quale vengono valutati gli altri FANS.

Storia
FARMACOCINETICA:
L'acido acetilsalicilico è un acido organico con pKa = 3,5 rapidamente assorbito da stomaco e duodeno.
Se aumenta la concentrazione di salicilato entra nella mucosa gastrica, danneggiando tale barriera. Elevando con tamponi il pH a (3,5 l'irritazione è minore.
Viene assorbita come tale.
Idrolizzata ad acido acetico e salicilato dalle esterasi tissutali e plasmatiche.
Picco ematico in 1-2 ore.
Legata per l'80-90% con le albumine plasmatiche (interazioni plasmatiche con ipoglicemizzanti orali <sulfoniluree>, anticoagulanti orali <warfarin>, metotrexale).
Metabolismo epatico del salicilato con:
- *ossidazione ad acido gentisico (1%)*
- *coniugazione con acido glucuronico (glucuronide etereo o estereo)*
- *coniugazione con glicina (acido salicilurico o acido gentisurico)*

Eliminazione renale sottoforma di:
- *acido salicilico libero (10%)*
- *glucuronidi salicilici (15%)*
- *acido gentisico (<1%)*

A basse dosi (600mg) eliminazione secondo cinetica di I ordine, T1/2 = 3-5 ore.
Ad alte dosi (antiinfiammatorie = >4g/d) cinetica di ordine 0, T1/2 = 15-30 ore (per limitare capacità del fegato di formare composti coniugati).
NB: possibile interazione farmacodinamica con gli anticoagulanti orali.

L'Aspirina®, come tutti i FANS di cui è il prototipo, è un analgesico-antipiretico-antiinfiammatorio e in più ha proprietà come antiaggregante piastrinico. Quest'ultima proprietà si mantiene anche negli altri FANS ma a tale scopo l'Aspirina® è la più utilizzata e poi ne vedremo la ragione. E' un acido debole che ha un pKa di 3,5 e questo gli consente, se assunto per os, di essere assorbito a livello gastrico; a livello gastrico abbiamo un pH < 3,5 e quindi l'Aspirina® si trova maggiormente nella forma indissociata (cioè liposolubile); ciò le consente una facilità di penetrazione attraverso la membrana citoplasmatica. Il problema con questo farmaco è che è molto irritante della mucosa gastrica (primo effetto avverso: gastrolesività). Può accadere che la gastrolesività sia silente e il paziente avrà delle emorragie senza rendersene conto. La gastrolesività è in parte dovuta ad un'azione diretta sulla mucosa gastrica ma per la maggior parte è dovuta ad un effetto sistemico che è legato al suo meccanismo d'azione. L'Aspirina® agisce inibendo la sintesi delle prostaglandine ma queste hanno, a livello gastrico, una funzione di protezione della mucosa. Le prostaglandine vanno a controllare la pompa idrogenionica in senso negativo e stimolano la secrezione di muco. Ciò significa che assumendo l'Aspirina® per via parenterale non si elimina la gastrolesività. Per quanto riguarda la cinetica avremo che l'Aspirina® viene assorbita come tale (acido acetilsalicilico) e poi viene abbastanza rapidamente idrolizzata dalle esterasi tissutali e plasmatiche in acido acetico e salicilato. Si lega alle proteine plasmatiche con una percentuale elevata (80-90%) e possiamo avere interazioni con altri farmaci quali ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree) e anticoagulanti orali (warfarin). Queste interazioni sono importanti dal momento che si fa un "abuso" di FANS. Se un

paziente è in terapia con anticoagulanti orali non si avranno solo problemi relativi al tempo e ai meccanismi di sanguinamento ma anche problemi dal punto di vista delle interazioni farmacocinetiche: problemi di interazione con le stesse proteine plasmatiche; chi lega di più spiazza l'altro con conseguenti problemi di tossicità perché ne avremo una maggior concentrazione in circolo. Come metabolismo è soprattutto epatico; il salicilato può in parte rimanere come tale quindi senza subire una biotrasformazione (10%), in parte viene ossidato (acido gentisico 1%), e per la maggior parte viene coniugato con substrati endogeni quali l'acido glucuronico oppure la glicina. Anche a livello del sistema della glucuronazione (glucuronil-transferasi) possiamo avere interazioni con altri farmaci che si servono dello stesso enzima. L'emivita del farmaco cambia a seconda della dose. Una dose analgesica-antipiretica è una dose bassa (circa 600mg, così come la troviamo nelle compresse per os, assunta 3-4 volte al giorno) che non ci fa correre particolari rischi di accumulo perché a questi livelli la cinetica è ancora di I ordine e l'emivita è di 3-5 ore. Quando andiamo a dosaggi più elevati, che sono quelli ad effetto antiinfiammatorio (4 g al giorno), si avrà saturazione del sistema metabolico e la cinetica diventa di ordine zero con emivita che si allunga considerevolmente (dalle 15 alle 30 ore). E' un' emivita piuttosto lunga che richiede molta attenzione nella scelta della dose anche in rapporto alle condizioni del paziente. Con gli anticoagulanti orali si possono avere interazioni farmacocinetiche (come abbiamo detto) ma anche farmacodinamiche; la proprietà antiaggregante piastrinica dell'Aspirina® fa si che si instauri un aumento del tempo di sanguinamento che si va a sommare a quello determinato dall'anticoagulante. Per il problema della gastrolesività si può cercare di fare qualcosa come tentare di ridurre l'effetto diretto sulla mucosa. Quando prendiamo una compressa questa viene disciolta nella stomaco (per facilitare tale processo è buona norma assumere questi farmaci con dei liquidi). Tanto più riduciamo il tempo di contatto del farmaco con la mucosa, tanto minore risulterà il fattore lesivo. Le strategie adottate per ridurre questo momento di contatto sono: 1) Aspirina® effervescente che si scioglie nel bicchiere e quindi è già pronta per essere assorbita 2) Aspirina® tamponata che riduce il pH gastrico. E' lo stesso motivo per cui si consiglia di assumere certi farmaci a stomaco pieno; è vero che si avrà una riduzione dell'assorbimento perché diminuirà la probabilità che il farmaco entri in contatto con la mucosa gastrica ma è altrettanto vero che si avrà una riduzione sensibile della gastrolesività dal momento che in tal modo verrà privilegiato l'assorbimento duodenale. Però tenete presente che il problema della gastrolesività rimane nel meccanismo d'azione.

ASPIRINA®

MECCANISMO D'AZIONE:
Inibisce la sintesi delle prostaglandine per blocco irreversibile delle ciclossigenasi (COX) che catalizzano la conversione dell'acido arachidonico in composti endoperossidi, e quindi la formazione di prostaglandine e tromboxano A2, ma non leucotrieni.*
** = acetilazione irreversibile (modificazione covalente) sia della COX-1 che della COX-2.*
Gli altri FANS finora sintetizzati inibiscono le COX tramite meccanismi differenti e non irreversibilmente. In genere i FANS più usati inibiscono in maniera non selettiva le due COX. Da segnalare il Nabumetone che inibisce preferenzialmente la COX-2.

Le COX
COX-1: Isoforma costitutiva (normale costituente dello stomaco, intestino, rene, vasi, piastrine, ecc).
COX-2: Isoforma indotta nel sito della flogosi dai mediatori: citochine, molecole d'adesione, PAF, PG, ecc. (ma anche come normale costituente del cervello , rene, tratto genito-urinario).
Si ritiene che l'inibizione della COX-2 medi, in parte, l'azione analgesica, antipiretica e antiinfiammatoria dei FANS, però la simultanea inibizione della COX-1 è responsabile della comparsa degli effetti avversi, con particolare riguardo alla gastrolesività.

Potenziale vantaggio terapeutico si potrebbe avere dai farmaci inibitori selettivi della COX-2, Rofecoxib e Celecoxib.

Il meccanismo d'azione dell'Aspirina®, come di tutti gli altri FANS, è quello di andare ad inibire "le" ciclossigenasi. Dico "le" ciclossigenasi perché, a differenza di ciò che si pensava un tempo e cioè che fosse un'unica isoforma, in realtà esistono varie isoforme. Finora ne sono state identificate due che sono la COX-1 e la COX-2. L'Aspirina® va ad inibire entrambe le isoforme determinando un blocco irreversibile. A differenza di tutti gli altri FANS, l'Aspirina® blocca in modo irreversibile le COX (ciclossigenasi). L'Aspirina® va ad acetilare le COX che non sono quindi più in grado di funzionare anche quando il farmaco è stato rimosso: l'effetto perdura sull'enzima per tutta la vita dell'enzima stesso. Ricordatevi: acetilazione irreversibile, modificazione covalente sia delle COX-1 che delle COX-2. Gli altri FANS inducono invece un blocco reversibile delle COX differente da quello dell'Aspirina® per cui nel momento in cui il farmaco viene allontanato dall'organismo le COX riprendono a funzionare. Il Nabumetone inibisce preferenzialmente le COX-2. Oggi si è orientati verso la ricerca di nuovi farmaci che agiscono inibendo una sola COX, in particolare la COX-2. Questo perché le due isoforme hanno una differente proprietà; la COX-1 è una ciclossigenasi costitutiva che è normalmente presente in alcuni organi come lo stomaco, l'intestino, il rene, ecc. mentre la COX-2 è presente costitutivamente solo in alcune aree dell'organismo (cervello, rene, tratto genito-urinario). La cosa importante è che la sintesi della COX-2 è indotta nella sede dell'infiammazione quindi è quella che si dice isoforma indotta. Nella sede della flogosi aumenta la sua concentrazione ad opera dei mediatori dell'infiammazione. Avere differenziato le COX in due forme ha fatto in modo che i farmacologi si siano messi alla ricerca di un inibitore specifico della COX-2 per evitare gli effetti avversi legati all'inibizione della ciclossigenasi costitutiva normalmente presente (la COX-1). Abbiamo oggi due farmaci che sono il Rofecoxib e il Celecoxib (il nome deriva da COX-B, cioè COX-2) che sono inibitori selettivi delle COX-2. La loro utilità nell'evitare gli effetti di gastrolesività è allo studio; risulta diminuita ma non è detto che sia esclusa. Non è detto che siano più efficaci dei FANS tradizionali. Ancora non sono riconosciuti gli effetti avversi.

POTENZA DI ALCUNI FANS SU COX-1 E COX-2
espressa come rapporto: IC50 COX-2 / IC50 COX-1*

FANS	*a*	*b*
Aspirina®	*166*	*-*
Sulindac solfuro	*-*	*31*
Indometacina	*60*	*22*
Ibuprofene	*15*	*1*
Flurbiprofene	*-*	*8*
Piroxicam	*-*	*10*
Acido mefenamico	*-*	*7*
Diclofenac	*1*	*-*
Naproxene	*1*	*-*
Paracetamolo	*7°*	*-*

IC50 = concentrazione che diminuisce l'attività dell'enzima al 50% del valore iniziale.
** = più alto è il valore del rapporto, minore è l'effetto su COX-2 e maggiore è l'effetto su COX-1.*
° = IC30: non è stato raggiunto il valore del 50% di inibizione.

In questa tabella sono riportati alcuni FANS su cui è stato fatto uno studio per andare a ricercare la potenza sulle due isoforme COX-1 e COX-2; sono state riportate le diverse incidenze andando ad

inibire la COX-1 o la COX-2. Questo studio si fa facendo il rapporto tra la capacità inibitoria della COX-2 sulla IC50 della COX-1. La IC50 è la concentrazione del farmaco che riduce l'attività dell'enzima del 50%. Il significato di questo rapporto è: più alto è il valore del rapporto e minore è l'effetto sulla COX-2 (maggiore sulla Cox-1). L'Aspirina® ha un valore molto elevato e questo significa che ha un effetto maggiore sulla COX-1; quindi non ha capacità discriminatorie sulle due forme ed inibisce sia la COX-1 che la COX-2. Questo spiega i suoi effetti avversi. Se andiamo a considerare gli altri FANS vediamo che il rapporto è minore. Il Paracetamolo ha un valore molto basso (anche se si riferisce ad un IC30) e da ciò ne deriva che probabilmente è un basso inibitore delle COX che però ha un suo effetto. Ricordo che ha solo proprietà analgesiche ed antipiretiche e non antiinfiammatorie. Qualcuno gli riconosce un effetto centrale e non solo periferico (sui nocicettori), però le COX le troviamo anche a livello del SNC per cui il possibile effetto centrale sarebbe sempre mediato dalle COX. La tabella non è completata per quanto riguarda una MIA RICERCA (su Celecoxib e Rofecoxib.

AZIONI FARMACOLOGICHE

EFFETTI ANTIINFIAMMATORI:

- *Inibizione sintesi eicosenoidi, mediatori dell'infiammazione.*
- *Interferenza con mediatori chimici del sistema kallicreina da cui ne segue:*
  - *inibizione aderenza granulociti alle pareti vasali*
  - *inibizione migrazione dei leucociti polimorfonucleati e macrofagi nel sito d'infiammazione.*

EFFETTI ANALGESICI:

- *Riduce il dolore di intensità moderata di vari origine: vascolare, muscolare, dentale, postoperatorio, postpartum, artriti, borsiti, ecc.*
- *In particolare per dolore conseguente ad infiammazione che ha sensibilizzato i recettori per il dolore (nocicettori polimodali, fibre C).*
- *Oltre ad un'azione periferica non si esclude un'azione deprimente degli stimoli dolorifici a livello subcorticale.*

EFFETTI ANTIPIRETICI:

- *Per vasodilatazione dei vasi sanguigni supeficiali, l'effetto antipiretico è accompagnato da intensa sudorazione.*
- *La febbre associata all'infezione è il risultato di due azioni:*
  1. *produzione di PGE-2 nel SNC, in risposta ai pirogeni batterici.*
  2. *effetto dell'IL-1 sull'ipotalamo (aumento PGE-2). L'IL-1 è prodotta dai macrofagi e liberata durante l'infiammazione con il ruolo di attivare i linfociti.*
- *L'Aspirina® blocca la produzione di PG nel SNC e l'efficacia dell'IL-1 sull'ipotalamo, rastabilendo il controllo della temperatura nell'ipotalamo.*

EFFETTI SULLE PIASTRINE:

- *L'Aspirina® inibisce l'aggregazione piastrinica dovuta all'inibizione della sintesi di tromboxano A2.*
- *Il tromboxano A2 modifica la forma della piastrina favorendo il rilascio dei contenuti granulari e quindi dell'aggregazione.*
- *L'Aspirina® influenza l'emostasi, determinando il prolungamento del tempo di sanguinamento.*
- *Tale inibizione si prolunga fino ad 8 giorni, tempo necessario perché si formino nuove piastrine (ricordo che le piastrine sono anucleate).*

- *Sono sufficienti basse dosi di Aspirina® (600mg) per raddoppiare il tempo di sanguinamento per 4-7 gg.*

Parliamo dell'azione farmacologica dell'Aspirina® che, essendo il prototipo della classe, si estende anche agli altri FANS. Gli effetti antiinfiammatori sono legati all'inibizione, attraverso la ciclossigenasi, degli eicosanoidi che sono mediatori dell'infiammazione. Questo avviene per interferenza con i mediatori chimici che stimolano le varie prostaglandine (sistema kallicreina). Abbiamo due momenti: 1) inibizione dell'aderenza dei granulociti alle pareti vasali che porterebbe all'essudazione 2) inibizione della migrazione dei linfociti e dei macrofagi nel sito dell'infiammazione stessa. Come ruolo analgesico ricordiamo che l'Aspirina® e gli aspirino-simili sono efficaci per dolori di lieve-media entità. Possono essere dolori di origine vascolare, muscolare, postoperatoria, ecc. ma tutti processi in cui il dolore è conseguente all'infiammazione stessa, quindi là dove vengono sensibilizzati i nocicettori. Oltre ad un'azione periferica non si esclude un'azione a livello subcorticale. Nella scala dei farmaci analgesici possiamo avere al primo posto gli oppioidi, poi possiamo trovare anche alcuni FANS e infine abbiamo i FANS come l'Aspirina® per dolore moderato. L'Aspirina® viene usata come antipiretico perché svolge un'azione periferica (come vasodilatatore periferico, quindi dei vasi di superficie. A tutti è noto che se prendiamo l'Aspirina® abbiamo un'intensa sudorazione) però c'è anche un effetto centrale. L'effetto centrale è a livello ipotalamico; l'ipotalamo, che è il nostro termostato, in qualche modo si è starato ponendosi ad un livello più alto con un meccanismo legato alle prostaglandine. La febbre associata ad un' infezione è legata alla liberazione di pirogeni endogeni (interleuchina-1) o di pirogeni batterici (endotossina o LPS). L'IL-1 nell'ipotalamo non fa altro che stimolare la sintesi delle prostaglandine e in particolare della prostaglandina-2. Una volta che la ciclossigenasi è inibita dall'Aspirina(r) non possono più essere sintetizzate le prostaglandine; questo è l'effetto antipiretico, uno centrale (che è quello principale) e l'altro periferico. Un ultimo effetto che è stato scoperto negli anni '70 è quello di essere un antiaggregante piastrinico. Questo effetto si è scoperto con basse dosi di Aspirina® la famosa Aspirinetta®, oggi Cardioaspirina (Cardirene®). Il meccanismo d'azione per cui l'Aspirina® inibisce l'aggregazione piastrinica è legata sempre alla sua azione inibitoria delle ciclossigenasi. Le ciclossigenasi nelle piastrine danno luogo alla sintesi del Tromboxano A2 che ha il ruolo di favorire il rilascio dei contenuti granulari responsabili dell'aggregazione piastrinica. Si vide che l'inibizione dell'aggregazione piastrinica si aveva anche a basse dosi. Sono sufficienti 600mg per raddoppiare il tempo di sanguinamento per un certo numero di giorni (4-7 giorni). Questo significa che se prendiamo un'Aspirina® per il mal di denti dobbiamo tenere presente che il nostro tempo di coagulazione è aumentato. Perché si mantiene per un certo numero di giorni anche se l'Aspirina® non la troviamo più nell'organismo? Perché l'inibizione è un'inibizione irreversibile, le ciclossigenasi sono delle proteine e le piastrine sono anucleate e quindi bisogna aspettare il turn-over delle piastrine.

ASPIRINA®
-usi clinici-

TERAPIA ANALGESICA:
L'Aspirina® viene utilizzata per ridurre il dolore moderato di diversa origine, spesso associato ad altri analgesici, non efficace nei dolori viscerali.
La dose è uguale a quella antipiretica.

TERAPIA ANTIPIRETICA:
Dose adulto: 325-650 mg/os/4h.
Dose età pediatrica: 50-75 mg/Kg/die in dosi refratte.
Non superare la dose totale giornaliera di 3,6gr.

TERAPIA ANTIINFIAMMATORIA: (malattie muscoloscheletriche)
Alte dosi: 4-6gr/die per artrite reumatoide, febbre reumatica. Anche se i salicilati vengono considerati i farmaci di elezione e di riferimento, vengono spesso preferiti altri FANS con minori effetti avversi.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA:
A basse dosi: 40-325mg/die determinano un'azione selettiva antipiastrinica, senza che si abbia inibizione della sintesi di prostaciclina (PGI-2), che ha azione vasodilatatrice.
Indicata nel trattamento e profilassi delle malattie da iperaggregabilità piastrinica: coronaropatia, infarto miocardio, trombosi post-operatoria delle vene profonde, trombosi nei by-pass coronarici.
In un ampio studio si è dimostrato che alla dose di 325mg/die si è avuta una riduzione del 40% dell'incidenza di infarto cardiaco in medici uomini. dopo 1 anno di trattam.

La dose analgesica è uguale a quella antipiretica (325-650mg) per os e si possono prendere ogni 4-6 ore. Non superare la dose di 3,6 grammi è riferito all'adulto. Vedete le dosi per l'età pediatrica anche se per i bambini sarebbe meglio non somministrare Aspirina®; è da preferire il paracetamolo. Per la terapia antiinfiammatoria le dosi sono maggiori e si può arrivare fino a 4 grammi al giorno anche se, per gli effetti collaterali, si preferisce somministrare altri farmaci antiinfiammatori che tuttavia non sono privi di effetti avversi. Come terapia antiaggregante piastrinica la dose è molto bassa, nei primi studi si parlava di una dose dimezzata (300mg) ma poi si è visto che si poteva scendere ancora fino ad arrivare ad 80 mg al giorno. Indicata nel trattamento delle malattie da iperaggregabilità. Può essere assunto anche dai pazienti che hanno subito interventi di by-pass perché favorisce la fluidificazione del sangue. E' stato effettuato uno studio somministrando una dose giornaliera (325gr) di Aspirina® a pazienti con rischio d'infarto (si è scelta la categoria dei medici perché maggiormente soggetti a stress). Si è visto che si aveva una diminuzione del 40% dell'incidenza di infarto dopo 1 anno.
La pompa idrogenionica dello stomaco regola la liberazione di acido cloridrico, dall'altro lato abbiamo sistemi regolati dal simpatico (nervo vago) che regolano la secrezione di gastrina. I primi farmaci adottati nella cura dell'ulcera erano farmaci antimuscarinici che cercavano di ridurre la secrezione. Questi farmaci però non erano efficaci per cui la terapia era chirurgica con resezione gastrica (per le ulcere perforate). La prima soluzione medica venne con i farmaci antistaminici di tipo 2 (detti anti H2) di cui il primo è stato la Ciemetidina. Sono farmaci che vanno ad inibire il recettore per l'istamina. I recettori per l'istamina, quando sono attivati, controllano la pompa idrogenionica attraverso il secondo messaggero che è l'cAMP. Se questi recettori vengono inibiti si avrà una conseguente inibizione del rilascio di HCl. La prostaglandina, oltre ad avere azione sulla secrezione di muco gastrico, ha anche l'azione di andare ad inibire fisiologicamente la pompa idrogenionica. Se inibiamo la secrezione di prostaglandina (avendo inibito la ciclossigenasi) viene meno questa azione di controllore. Riprendiamo il discorso nella prossima lezione!

Lezione XXII A.M.
(15 marzo 2002)

Sull'Aspirina® abbiamo visto che, a seconda della dose somministrata, cambia l'azione terapeutica svolta. Alle dosi più basse possiamo avere esclusivamente azione antiaggregante piastrinica. Nella sperimentazione si era partiti con la metà della dose antipiretica e analgesica (circa 300mg) e con il tempo si è diminuita la dose fino ad arrivare ad 80mg al giorno. Alcuni hanno sperimentato che sono sufficienti 40mg al giorno per inibire la funzione piastrinica e quindi prolungare il tempo di sanguinamento; questo allo scopo di migliorare quella che, in maniera generica, chiamiamo "maggior fluidità del sangue". Alle dosi (per os) di 600mg 3 o 4 volte al giorno (quindi ogni 4 o 6 ore) otteniamo l' effetto analgesico ed antipiretico. A dosi molto più elevate (4 o 6 grammi al giorno) abbiamo l'effetto antiinfiammatorio. Utilizzata per reumatismi, artrite reumatoide, febbre reumatica, ecc. Il meccanismo d'azione è quello comune a tutti i FANS e cioè di inibire la ciclossigenasi che è l'enzima preposto alla sintesi delle prostaglandine. Questa via metabolica, a partire dall'acido arachidonico che viene liberato dai fosfolipidi di membrana, porta all'inibizione delle prostaglandine senza interferire con la via della lipossigenasi. Un possibile effetto collaterale è proprio dovuto al fatto che, essendo inibita la ciclossigenasi, la via della lipossigenasi potrebbe essere favorita. Questo perché l'acido arachidonico è maggiormente disponibile (quantitativamente) e quindi può alimentare in misura maggiore, rispetto alle condizioni normali, la via della lipossigenasi. Per cui alcuni effetti collaterali possono essere dovuti ad una maggiore sintesi di leucotrieni. Ciò si manifesta in quei soggetti che mostrano segni di intolleranza cioè che, per motivi non ancora del tutto chiariti, non riescono a metabolizzare l'Aspirina® ed hanno problemi di accumulo o possono avere reazioni di ipersensibilità. Vediamo gli effetti avversi:

ASPIRINA®
-EFFETTI AVVERSI-

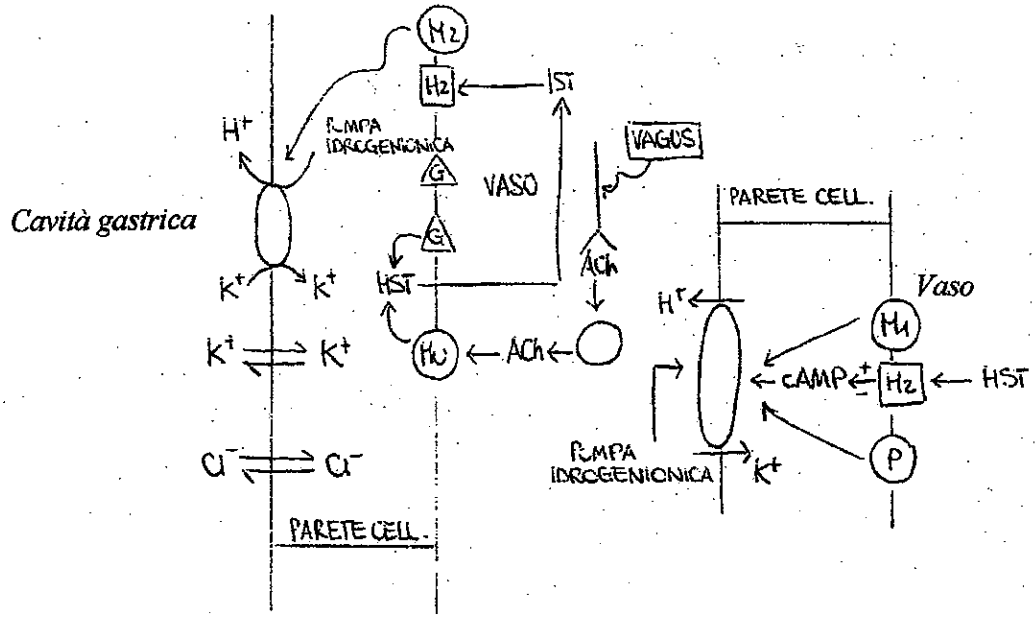
A) GASTROINTESTINALI
A dosi terapeutiche vi può essere intolleranza gastrica, minimizzata con uso di tampone adatto (stomaco pieno o forme farmaceutiche tamponate)
La gastrite può essere causata da:
- *Irritazione della mucosa da compressa non disciolta.*
- *Intrappolamento nella sottomucosa del salicilato ionizzato (pH intracellulare) con lesione dei capillari, necrosi ed emorragia.*
- *Effetti sistemici conseguenti ad inibizione sintesi PG con aumentata secrezione di idrogenioni e ridotta secrezione di muco gastrico. PGI-2 e PGE-2 agenti protettivi determinano: riduzione della secrezione acida, aumento del flusso ematico gastrico, aumento della secrezione di muco gastrico.*
- *MISOPROSTOL (PGE-1) in associazione ai FANS per la prevenzione delle ulcere gastriche.*

B) SNC
Alte dosi possono determinare stimolazione del SNC (convulsioni) a cui segue depressione salicilismo.
- *Segni di tossicità da intossicazione cronica lieve da salicilato: stanchezza, sonnolenza, sudorazione, sete, iperventilazione, confusione, tinnito, sordità, toni alti, vertigini, cefalea, nausea, vomito.*

C) Intossicazione più grave da salicilato può determinare delirio, psicosi, stupore, convulsioni generalizzate, coma, eruzioni cutanee, emorragie petecchiali (importante reperto autoptico), alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti.

D) Tinnito e sordità dovuti ad aumento pressione orecchio interno per vasodilatazione. Nausea e vomito- effetto centrale sul chemorecettore midollo allungato (CTZ). Inoltre iperventilazione ed alterazioni equilibrio acido-base.

Molti effetti avversi sono legati proprio al meccanismo d'azione dell'Aspirina®; altri sono legati alla dose. La cosa che viene subito evidenziata è l'elevato grado di gastrolesività che può essere silente e diagnosticato con l'endoscopia che mette in evidenza ulcerazioni sanguinanti con emorragia che però non è avvertita dal paziente. L'irritazione gastrica, che può variare dalle forme più lievi fino ad arrivare all'ulcerazione, è dovuta sia al contatto dell'Aspirina® con la mucosa gastrica (quindi un effetto locale della compressa non disciolta) sia ad un problema di pH: l'Aspirina® può rimanere nella forma ionizzata a livello della sottomucosa perché ha un pKa di 3,5. Il pH dello stomaco è 1-2 e favorisce l'assorbimento dell'Aspirina® nella forma indissociata; una volta arrivata nella sottomucosa, dove il pH aumenta tendendo verso la neutralità, l'Aspirina® può essere ionizzata rimanendovi intrappolata e determinando l'azione irritante (lesione dei capillari, necrosi, emorragia). L'Aspirina® è venduta sottoforma di compresse di cui ne esistono due tipi: a) quella effervescente per renderla idrosolubile e quindi già disciolta in soluzione prima di assumerla; b) quella tamponata che cerca di impedire il suo assorbimento innalzando il pH gastrico e favorendo invece l'assorbimento a livello duodenale. In realtà, oltre ad un effetto irritante locale, c'è anche un effetto di gastrolesività sistemico; anche se assumiamo l'Aspirina® per via parenterale non annulliamo la gastrolesività. Quest'azione sistemica è dovuta al fatto che, andando ad inibire la ciclossigenasi, blocchiamo la sintesi delle prostaglandine che a livello della mucosa gastrica hanno un ruolo di protezione. Queste prostaglandine sono la PGE-1 e la PGE-2 e determinano un effetto di controllo sulla pompa idrogenionica e sulla secrezione della mucosa gastrica; infatti determinano una inibizione della secrezione gastrica acida, aumento del flusso ematico gastrico e aumento della secrezione mucogastrica.



La figura mostra come viene regolata la secrezione acida dello stomaco nelle cellule parietali. Da un lato immaginate la cavità gastrica con la pompa idrogenionica e la cellula parietale, dall'altro lato troviamo invece i vasi con vari recettori. Il nervo vago, attraverso il suo mediatore (Acetilcolina), controlla i recettori muscarinici che, a loro volta, controllano la secrezione di istamina la quale ha un proprio recettore (tipo 2). Il recettore dll'istamina, attraverso la liberazione di cAMP, va a regolare la pompa idrogenionica. I primi tentativi farmacologici sono stati quelli di andare ad inibire questo sistema mediante l'inibizione dell'attività muscarinica (attività vagale) con l'utilizzo di farmaci antimuscarinici quali l'atropina o gli atropino-simili. Purtroppo, questo tentativo, non ha

avuto successo perché determinava troppi effetti avversi: secchezza delle fauci, tachicardia, ecc. L'unico rimedio per l'ulcera emorragica era l'intervento di resezione chirurgica con tutte le conseguenze del caso. I primi successi nella terapia medica risalgono proprio alla scoperta degli anti-H_2. Gli anti-H_2 sono antagonisti dei recettori di tipo 2 per l'istamina (non quelli di tipo 1 che hanno altri ruoli nel nostro organismo). Questo farmaco, andando ad inibire tale recettore, inibisce pure la pompa idrogenionica. Le prostaglandine svolgono, a questo livello, un ruolo negativo cioè inibiscono il cAMP che porta ad una conseguente inibizione della liberazione di idrogenioni (quindi un controllo negativo sulla pompa idrogenionica). Inibendo la ciclossigenasi inibiamo anche la sintesi di queste prostaglandine. Quando si somministrano antiinfiammatori (sia FANS che glucocorticoidi) è possibile associare gli anti-H_2? Sperimentalmente si è visto che alcuni possono dare una prostaglandina sintetica (la PGE-1); il Misoprostol può essere dato in associazione ai FANS per prevenire l'eventuale gastrolesività. Un altro tipo di farmaco è rappresentato dai gastroprotettivi che formano uno strato di gel sulla parete e pertanto hanno solo un effetto locale. Gli altri effetti avversi sono legati alla dose. Possono portare a problemi di accumulo dei salicilati nel SNC: si parla di salicilismo. Questo tipo di tossicità dipende dalla quantità di farmaco che si accumula. Inizialmente si può avere una intossicazione lieve i cui sintomi sono stanchezza, sonnolenza, vertigini, ecc. Sono i primi sintomi di intossicazione da salicilato. Quando l'accumulo è maggiore si hanno forme più gravi di intossicazione che possono portare a convulsioni e coma. Un altro segno di intossicazione da salicilato è rappresentato dalle petecchie emorragiche (ovvero emorragie petecchiali) soprattutto a livello toracico e addominale. Poi, ancora, alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti.

SINDROME DI REYE

Encefalopatia ed epatopatia gravi, segnalati in bambini per impiego di Aspirina® durante infezioni virali da virus influenzale (studi epidemiologici)

PROLUNGAMENTO GESTAZIONE

Le PG della serie E ed F sono implicate nel promuovere il travaglio ed il parto. PGE e PGF uterotropiche aumentano in prossimità del parto. Alcuni FANS sono stati utilizzati come tocolitici per inibire parti prematuri.

La sindrome di Reye (nei bambini) è messa in relazione con infezioni virali da influenza o da varicella. Infatti, una delle controindicazioni è quella di non somministrare Aspirina® in età pediatrica, soprattutto in caso di infezioni virali. L'alternativa, per l'età pediatrica, è il paracetamolo (Tachipirina®). Un altro effetto legato al meccanismo d'azione è quello di poter prolungare il tempo di gestazione; ciò è legato al fatto che i FANS, andando ad inibire la ciclossigenasi, inibiscono la sintesi delle prostaglandine anche a livello dell'utero. Queste prostaglandine sono importanti in quanto implicate nel travaglio e nel parto infatti, alcune prostaglandine, sono state utilizzate per favorire aborto spontaneo senza intervento chirurgico.

EFFETTI EPATICI E RENALI

Alte dosi possono causare epatopatie asintomatiche (aumento transaminasi). Insufficienze renali con ritenzione idrosalina sono state segnalate in soggetti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica con ascite, nefropatia dopo uso prolungato di salicilati.
NB: mentre l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatrici renali da parte dei FANS è residuale nei soggetti normali diventa importante in casi particolari dove la perfusione renale è maggiormente controllata dalle prostaglandine che con il loro effetto

antagonizzano quello vasocostrittore della noradrenalina o angiotensina-2, conseguenti a riflesso pressorio.
Danno renale come necrosi papillare e nefrite cronica interstiziale, è stato associato ad abuso di associazioni analgesiche.

EFFETTI SUL RESPIRO

A dosi piene i salicilati aumentano il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica (muscolo scheletrico) per disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa. L'aumento di anidride carbonica stimola la ventilazione alveolare, per cui la pressione parziale di anidride carbonica plasmatica rimane invariata (compensazione).
NB: se la risposta respiratoria è inibita da barbiturici o oppioidi si può avere aumento della pressione parziale di anidride carbonica (acidosi respiratoria).

Dosi terapeutiche: stimolano direttamente il centro respiratorio (midollo allungato).
Dosi tossiche: determinano paralisi respiratoria centrale.

ALTERAZIONI EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Dosi terapeutiche determinano alcalosi respiratoria compensata da aumento escrezione renale di bicarbonato ed escrezione di sodio e potassio.
Dosi tossiche: acidosi respiratoria e acidosi metabolica prodotta da aumentata produzione anidride carbonica che eccede la sua eliminazione alveolare per diretta depressione respiratoria per cui aumenta la pressione parziale di anidride carbonica plasmatica → diminuzione pH plasmatico (acidosi respiratoria compensata).

Anche a livello renale le prostaglandine svolgono un ruolo importante; sono vasodilatatrici. L'inibizione di queste prostaglandine vasodilatatrici da parte dei FANS può comportare scompenso nella regolazione della funzione renale. Mentre questo effetto non è importante in soggetti normali, può diventarlo nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, ecc; questo perché, in questi soggetti, la perfusione renale è maggiormente controllata dalle prostaglandine che hanno il ruolo di controbilanciare l'azione del simpatico (adrenalina o angiotensina-2) che entra in gioco nel riflesso pressorio. Con l'inibizione, a questo livello, delle prostaglandine vasodilatatrici si ha una riduzione della perfusione renale con effetti sul respiro e sull'equilibrio acido-base. Tuttavia occorre differenziare gli effetti di questi salicilati a seconda che siano somministrati alle dosi terapeutiche o a dosi elevate con conseguente accumulo. In alcuni casi, per combattere il dolore, il medico è portato a prescrivere una terapia con associazione di oppioide e salicilato. Normalmente l'oppioide è un inibitore del respiro, ma a queste dosi può determinare un aumento di questo con acidosi. Dosi terapeutiche stimolano direttamente il centro respiratorio; le dosi tossiche stimolano un effetto depressorio. Per l'equilibrio acido-base le dosi terapeutiche determinano alcalosi respiratoria compensata da un aumento di escrezione renale di bicarbonato e conseguentemente anche del sodio e del potassio. Dosi tossiche determinano acidosi respiratoria e acidosi metabolica. L'acidosi metabolica si ha per accumulo di salicilati e inibizione del centro respiratorio (effetto di tossicità centrale). Un altro punto importante è quello delle reazioni di ipersensibilità. Se non si interviene tempestivamente, queste reazioni possono essere gravi e portare a morte. I composti con salicilati danno maggiori problemi di ipersensibilità rispetto ai composti privi di salicilati; comunque ancora non è stato ben chiarito quale sia il fattore allergizzante. Si può arrivare fino allo shock anafilattico grave per il quale l'adrenalina rappresenta il farmaco di prima scelta.

FANS

Gli effetti collaterali dell'Aspirina® hanno portato alla scoperta di nuovi composti. IBUPROFENE nel 1974 ed altri sono stati introdotti per la terapia dell'artrite reumatoide ed altre malattie reumatiche. Hanno meccanismo d'azione simile a quello dell'Aspirina® ma, a differenza di questa, inibiscono in modo reversibile le ciclossigenasi.

I FANS più nuovi da ricordare:
IBUPROFENE, INDOMETACINA, NAPROXENE, PIROXICAM, SULINDAC, KETAPROFENE.
Sono analgesici antiinfiammatori e antipiretici.

- *vengono bene assorbiti per os ed escreti per via renale.*
- *L'infiammazione è ridotta per riduzione della liberazione dei mediatori dai granulociti, dei basofili e mastociti.*
- *I FANS riducono la sensibilità dei vasi alla bradichinina ed istamina.*
- *Inibiscono vasodilatazione, sintesi protrombina, aggregazione piastrinica.*

EFFETTI AVVERSI:

- *Simili a quelli dell'Aspirina®, per alcuni FANS minore incidenza di disturbi gastrointestinali .*
- *Tra i più vecchi FANS il FENILBUTAZONE causa anemia aplastica ed agranulocitosi; oggi non è più in uso.*

IBUPROFENE

- *Emivita 2 ore.*
- *Più potente dell'Aspirina®, 2,4 grammi al giorno sono equivalenti a 4 grammi di Aspirina®.*
- *Disponibile come prodotto da banco, a basse dosi analgesico. Negli USA pubblicizzato nei drugstore.*

NAPROXENE, PIROXICAM (FELDENE) utilizzati come antiinfiammatori.

- *Lunga emivita 12-24 ore*

INDOMETACINA

A DOSI ELEVATE PUO' INIBIRE FOSFOLIPASI A e C

- *Più tossico dell'Aspirina® ma più potente come inibitore delle COX.*
- *Non va usato come analgesico.*
- *Indicazioni: artrite gottosa, osteoartrite, ecc.* GOTTA
- *Nella gotta acuta ha sostituito la colchicina come farmaco iniziale.*

Ibuprofene, Indometacina, naproxene, ecc. vengono utilizzati come antiinfiammatori; altri, a dosi più basse, possono essere utilizzati come analgesici e antipiretici (ad esempio l'Ibuprofene. L'Indometacina è usata quasi esclusivamente per la gotta). Tutti hanno la caratteristica di essere antiinfiammatori, analgesici ed antipiretici però vanno rapportati agli effetti avversi e alle reazioni farmacologiche in base alla dose. A seconda di questi fattori si sceglie un farmaco piuttosto che l'altro. Tendenzialmente l'obbiettivo è quello di ottenere composti con minori effetti avversi. I farmaci appartenenti al gruppo dei FANS che hanno minori effetti avversi sulla gastrolesività sono il paracetamolo e alcuni altri che sono inibitori selettivi delle COX-2. Ketaprofene, Naproxene, Ibuprofene appartengono ai derivati dell'acido propionico. Sono inibitori (reversibili) delle ciclossigenasi, in genere sia delle COX-1 che delle COX-2, a differenza dell'Aspirina® che

provoca inibizione irreversibile delle COX. Essendo inibitori reversibili, l'effetto perdura per il tutto il tempo di presenza del farmaco nell'organismo. Anche l'effetto di antiaggregante piastrinico dura solo fino a quando c'è il farmaco nelle piastrine. Hanno effetti avversi ridotti rispetto all'Aspirina®, soprattutto per quanto riguarda la gastrolesività. L'Ibuprofene ha potenza maggiore perché si possono ottenere gli stessi effetti con 2,4 grammi al giorno rispetto ai 4 grammi dell'Aspirina® (dosi antiinfiammatorie).

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO

IBUPROFENE, KHETOPROFENE, NAPROXENE, FENOPROFENE, FLURBIPROFENE, OXAPROZINA.
Efficaci antiinfiammatori, analgesici, antipiretici. Meglio tollerati dai pazienti rispetto all'Aspirina® e all'Indometacina, con gli stessi effetti collaterali ma in misura minore.

IBUPROFENE: il primo ad essere stato introdotto in terapia.
Il NAPROXENE ha lunga emivita, ciò consente di somministrarlo due volte al giorno.
Potente inibitore delle COX, il Naproxene è 20 volte più potente dell'Aspirina®, mentre l'Ibuprofene è equipotente all'Aspirina®.

- *Gli effetti gastrointestinali sono meno gravi rispetto all'Aspirina®.*
- *Modificano la funzione piastrinica, prolungano il tempo di sanguinamento.*
- *Si legano in alta percentuale all'albumina plasmatica (circa 95-99%), tuttavia non modificano gli effetti degli ipoglicemizzanti orali e del Warfarin.*
- *Attenzione a correggere la posologia del Warfarin in concomitanza all'uso di questi farmaci che alterano la funzione piastrinica.*
- *Attenzione! Fanno diminuire: 1) gli effetti diuretici e natriuretici della Furosemide. 2) gli effetti antiipertensivi dei diuretici tiazinici, dei β-bloccanti ed ace-inibitori per soggetti ipertesi.*

I derivati dell'acido propionico sono quelli utilizzati come analgesici ed antiinfiammatori soprattutto per le patologie in cui il dolore è legato ad una infiammazione. Cioè, come per l'Aspirina®, possiamo avere in rapporto alla dose diversi effetti farmacologici. Dal punto di vista della gastrolesività vengono meglio tollerati. Hanno un diverso comportamento per quanto riguarda l'emivita. Per esempio il Naproxene (maggiormente utilizzato come antiinfiammatorio) ha un'emivita lunga e questo consente di somministrarlo ogni 12 ore (è un vantaggio). Sono inibitori delle COX-1 e delle COX-2. Per la farmacocinetica gli effetti sono simili a quelli dell'Aspirina®: si legano quasi tutti con le albumine plasmatiche. Come con l'Aspirina®, anche con questi, si possono verificare interferenze con altri farmaci che legano le albumine plasmatiche. Tuttavia danno minore interferenza sia con gli ipoglicemizzanti orali che con gli anticoagulanti orali quali il Warfarin. Ciò non toglie che bisogna fare comunque attenzione perché se un paziente è in terapia con il Warfarin non si avrà interazione farmacologica ma si potranno avere effetti sulla funzione. Praticamente questo paziente avrà un tempo di sanguinamento aumentato proprio perché assume il Warfarin e il tempo di sanguinamento aumenterà ulteriormente per l'azione antiaggregante piastrinica propria dei FANS.

IBUPROFENE

POSOLOGIA:

- *Dose analgesica per dolori di lieve e moderata intensità: 400 mg ogni 4-6h*
- *Dose antiinfiammatoria per artrite reumatoide ed osteoartrosi: 1200-1800 mg/die*

FARMACOCINETICA:

- *Ottima biodisponibilità per os.*
- *Emivita: $T_{1/2}$ = 2h*
- *Legame alle proteine plasmatiche per il 99%*
- *Escrezione renale come metaboliti idrossilati e carbossilati.*

EFFETTI AVVERSI:

- *Nel 5-15% dei pazienti si possono avere disturbi gastrointestinali con dolori epigastrici, nausea, pirosi, con incidenza ridotta rispetto all'Aspirina® e all'Indometacina.*
- *Con minore frequenza: cefalea, vertigini, esantemi cutanei ed ambliopia tossica. Scompaiono alla sospensione del farmaco.*
- *Sconsigliato in gravidanza ed allattamento.*

NAPROXENE

Uso terapeutico come antiinfiammatorio e antireumatico.
POSOLOGIA:

- *Terapia d'attacco: 500-1000 mg al dì refratti in due dosi ogni 12h.*
- *Terapia di mantenimento: 250-750 mg in un'unica o duplice somministrazione giornaliera.*
- *Gotta: dose iniziale 500 mg, seguita da dosi di 250 mg ogni 8h.*

EFFETTI AVVERSI:
in confronto all'Indometacina, stessa incidenza di disturbi gastrointestinali e del SNC, ma meglio tollerati.

KETOPROFENE

...

(legge il lucido!). il Ketoprofene viene utilizzato soprattutto come antiinfiammatorio o per la sua azione analgesica. Gli effetti gastrointestinali sono ugualmente descritti anche se con minore incidenza. Sono stati segnalati effetti sulla funzionalità renale, ritenzione idrica in pazienti anziani.

EFFETTI DEL PARA-AMINOFENOLO

FENACETINA e il suo metabolita PARACETAMOLO (ACETAMINOFENE).
Il Paracetamolo, avendo minore tossicità, viene preferito alla Fenacetina. Sono soprattutto analgesici, antipiretici con deboli effetti antiinfiammatori.

PARACETAMOLO

In uso come analgesico-antipiretico da banco.
Non è ancora chiaro il meccanismo per cui è un efficace analgesico-antipiretico mentre è un debole antiinfiammatorio.

- *E' un debole inibitore delle COX nei tessuti periferici; ciò potrebbe spiegare i sui scarsi effetti antiinfiammatori.*
- *E' più efficace nell'inibire le COX nel SNC determinando la sua azione analgesica-antipiretica.*

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

utilizzato in sostituzione dell'Aspirina® nei pazienti che non la tollerano e nei bambini con influenza virale.

FARMACOCINETICA:

- *ottimo assorbimento per os.*
- *Biodisponibilità 70-90%.*
- *Distribuzione ampia.*
- *Legame del 20% con proteine plasmatiche.*
- *Vd = 66l/40Kg.*
- *$T_{1/2}$ = 2h.*
- *Metabolismo epatico (coniugazione con acido glucuronico per il 60%, con acido solforico per il 38% e con la cisteina per il 3%.*
- *Escrezione renale dei metaboliti entro le 24h a dosi terapeutiche.*

EFFETTI AVVERSI:
nella cirrosi epatica è consigliabile ridurre la dose giornaliera.

TOSSICITA':
...

consideriamo ora i derivati del para-aminofenolo, in particolare il Paracetamolo. Il Paracetamolo è chiamato nei paesi anglosassoni Acetaminofene ed è utilizzato soprattutto per le sue proprietà analgesiche ed antipiretiche. Il meccanismo con cui esplica questi effetti non è ancora chiaro. E' da segnalare che si tratta di un debole inibitore delle COX-1 e delle COX-2. E' probabile che agisca a livello del SNC. E' sempre un inibitore delle ciclossigenasi ma, visto il suo scarso potere antiinfiammatorio, è verosimile che abbia un comportamento diverso nell'inibire tale enzima alla periferia o a livello del SNC. Anche nel malato di cancro si inizia con una terapia a base di Paracetamolo o con il Paracetamolo associato ad un farmaco oppioide. Per questo tipo di terapia si usano dosi elevate di Paracetamolo che, grazie anche all'associazione con l'oppioide, può portare ad epatotossicità. Necrosi tubulare è stata dimostrata con un uso eccessivo del farmaco.

NIMESULIDE

E' una SULFANILIDE: è un farmaco approvato in Europa ma non negli USA. Proprietà antiinfiammatorie, analgesiche e d antipiretiche.

- *Esercita alcune azioni, oltre ad inibire la ciclossigenasi, che possono contribuire agli effetti antiinfiammatori, come inibire l'inattivazione dei neutrofili e la liberazione dei mediatori da questi ed altri leucociti.*
- *E' stato dimostrato nell'uomo, che è un inibitore selettivo della COX-2 in vivo, alle dosi terapeutiche.*
- *Ridotta incidenza (5-10%)di effetti avversi. Sono stati descritti in particolare a carico del tratto gastrointestinale.*

Visto che questo Aulin® viene tanto utilizzato spendiamo due parole per il Nimesulide! Anche questo va ad inibire la ciclossigenasi. Va ad attivare i monociti polimorfonucletai , la liberazione di mediatori da questi, ecc. e' stato dimostrato che si tratta di un inibitore selettivo delle COX-2. Il Nimesulide, utilizzato come antiinfiammatorio, analgesico ed antipiretico, ha la caratteristica di avere una bassa incidenza di reazioni legate alla gastrolesività; tuttavia, per i pazienti a rischio di ulcera peptica, è sconsigliato l'uso di questo farmaco.

Lezione XXIII A.M.
(22 marzo 2002)

ANESTETICI LOCALI

Bloccano reversibilmente la conduzione nervosa quando posti a contatto con un tronco nervoso, inducendo paralisi sensoriale e paralisi motoria dell'area innervata da quel tronco. La loro azione è reversibile con ripristino completo della funzione nervosa.
Il primo anestetico locale ad essere stato scoperto fu la cocaina: alcaloide contenuto nelle foglie dell' erythroxylon coca (Ande). Neman, nel 1860, isolò l'alcaloide puro. Koller, nel 1884, ne introdusse l'impiego in oftalmologia e Hall in odontoiatria. Nel 1905 fu sintetizzata la procaina, prototipo degli anestetici locali. Quelli più largamente usati oggi sono: Lidocaina, Bupivacaina e Tetracaina.

Sono farmaci che consentono di ottenere un blocco transitorio della conduzione nervosa per un tempo che corrisponde a quello della loro permanenza nella sede dove vengono applicati. Una prerogativa importante è che con questi farmaci si può ottenere un blocco reversibile; ciò consente di ottenere una paralisi sensoriale, ed eventualmente motoria, solo nell'area dove l'anestetico viene a contatto con il tronco nervoso. Quindi un'altra caratteristica è quella di avere un effetto reversibile che permetta inoltre di ottenere una veloce conduzione dell'anestesia. Quanto più buono è l'anestetico, tanto più veloce deve essere l'induzione dell'anestesia. Il primo anestetico scoperto è stata la cocaina, la quale fu notata per le sue proprietà anestetiche da alcuni medici; usata per la prima volta nel campo dell'oftalmologia e poi anche in campo odontoiatrico. Dalla cocaina successivamente sono stati sintetizzati altri farmaci, tra cui la procaina che è il farmaco successivo.

PROPRIETA' IDEALI DELL'ANESTETICO LOCALE

- *Non irritante per i tessuti.*
- *Non causante danni permanenti alla struttura nervosa.*
- *Tossicità sistemica bassa.*
- *Efficacia sia se introdotto nel tessuto sia se applicato alle mucose.*
- *Tempo di latenza breve.*
- *Azione anestetica sufficientemente lunga.*
- *Breve periodo di recupero.*

Divisi in due classi:

		potenza	*durata d'azione*
1) ESTERI:	*COCAINE*	*2*	*media*
	PROCAINE (Novocain)	*1*	*breve*
	TETRACAINA (Pontokaine)	*16*	*lunga*
	BENZOCAINE		
2) AMMIDI:	*LIDOCAINE (Xilocaina)*	*4*	*media*
	NEPIVACAINA (Carbocaina)	*2*	*media*
	BUPIVACAINA	*16*	*lunga*

Quali sono questi anestetici e come vengono classificati dal punto di vista chimico? Questi anestetici sono classificati chimicamente in due gruppi; vengono chiamati esteri o ammidi a seconda del legame che intercorre nella catena di coniugazione tra il gruppo lipofilo e il gruppo idrofilo. Il gruppo lipofilo è rappresentato da un anello benzenico, mentre il gruppo idrofilo è rappresentato da un gruppo amidico. Il legame che c'è tra il gruppo lipofilo e quello idrofilo, cioè

tra l'anello aromatico e quello amidico, può determinare il nome della classe. In questo caso, come per la procaina e la cocaina, la catena intermedia viene coniugata da un legame di tipo estereo; quindi è un estere (alcool + acido). Quando invece abbiamo un legame di tipo amidico il nome di questo sottogruppo di anestetici è appunto amidico. Fra le amidi abbiamo la Lidocaina (oggi maggiormente utilizzata), la Nepivacaina e la Bupivacaina. Questa tabella è anche interessante per la potenza e la durata d'azione e ci permette di distinguere tra quelli che hanno una durata breve, media e lunga. La potenza si riferisce al prototipo della classe. Il prototipo è la procaina dove la potenza è espressa come unità e, in confronto a questa, possiamo vedere che sono tutte più potenti: la cocaina due volte più potente, la tetracaina 16 volte. La procaina ha una breve durata d'azione e in genere tutti gli esteri hanno una bassa durata d'azione; questo è legato alla loro biotrasformazione infatti, essendo degli esteri, vengono idrolizzati dalle esterasi che sono presenti a livello tissutale oltre che a livello plasmatico e questo significa che già nella sede dove sono infiltrati possono essere idrolizzati e quindi viene scisso il legame e si perde la natura anestetica del composto. Questo fa si che la durata d'azione sia legata a problemi di metabolizzazione del farmaco. Poi vedremo che le amidi subiscono un metabolismo (una biotrasformazione) a livello epatico, per cui devono essere assorbite e la loro durata d'azione localmente non è legata ad un problema di metabolizzazione ma di veicolazione, cioè di assorbimento; successivamente subiscono una trasformazione chimica.

CHIMICA:
la struttura molecolare è caratterizzata da un gruppo lipofilo (anello aromatico) e un gruppo idrofilo (amina terziaria o secondaria) uniti ad una catena intermedia mediante un legame estereo o amidico.

ESTERI	*o*	*AMIDI*
Cocaina		*Lidocaina*
Procaina		*Mepivacaina*
Tetracaina		*Bupivacaina*
Benzocaina		*Etidocaina*
		Prilocaina

Sono basi deboli (pKa = 8-9) e per motivi di solubilità e stabilità sono preparati sotto forma di sali (cloridrati) che sono piuttosto acidi. Una volta introdotti nei tessuti il pH dell'anestetico è portato rapidamente a quello dei liquidi extracellulari. Mentre la forma non ionizzata diffonde più facilmente attraverso la membrana cellulare, sembra che la forma ionizzata (cationica) sia quella che interagisca con i siti di legame dei canali del sodio posti nel lato citoplasmatico. NB: la minore efficacia degli anestetici locali in caso di infezioni (pH basso extracellulare) può essere spiegato dal fatto che solo una piccola parte del farmaco non ionizzato diffonde nella cellula.
Equazione di Henderson-Hasselbach:

$$Log \frac{\text{Forma ionizzata}}{\text{Forma non ionizzata}} = pKa - pH$$

Regola il diverso grado di dissociazione di un elettrolita debole quando sono in soluzione acquosa in rapporto al suo pH al pKa e al pH dell'ambiente.

Gli esteri e le amidi sono delle basi deboli quindi hanno un pKa che è intorno a 8-9 e questo condizionerà sia la loro stabilità che la loro solubilità. Sono preparati sotto forma di sali (infatti

PAG 463-464
KATUNG

sono dei fluoridrati) che li rendono dei composti acidi. Questo tipo di preparazione serve anche per poterli mantenere ad un certo grado di stabilità come preparazione farmaceutica. Una volta che vengono introdotti nel tessuto, il pH dell'anestetico viene portato a livello di quello dei liquidi extracellulari. Questo comporta che si ha una diversa ripartizione tra la forma ionizzata e quella non ionizzata dell'anestetico in confronto al pH dell'ambiente in cui si trovano. L'anestetico, per arrivare al suo bersaglio (cioè dove deve agire), deve essere in grado di poter attraversare la membrana cellulare. L'attraversamento della membrana cellulare è legato al pKa del composto (perché anche questi sono basi deboli, quindi degli elettroliti) e al pH dell'ambiente. Quindi, avendo un pH basico in un ambiente acido, si troveranno nella maggior forma dissociata per cui idrosolubile. Viceversa, in un ambiente che è più vicino al basico, si troveranno (come numero di molecole rispetto al totale) in una forma non dissociata. La forma liposolubile consente l'attraversamento della membrana cellulare. La forma ionizzata (quella che ha i gruppi cationici) è quella in grado di interagire con i siti di legame del target. Il target è rappresentato dai canali del sodio voltaggio dipendenti su cui vanno ad interagire gli anestetici locali bloccandoli. Quindi il punto focale dell'azione dell'anestetico locale è quello di riuscire ad attraversare la membrana cellulare e di andare ad interagire e a legarsi con particolari siti di legame che sono localizzati nel lato citoplasmatico del canale del sodio voltaggio dipendente. Quello che c'è da dire, per quanto riguarda le caratteristiche chimiche e la farmacocinetica, è che l'importanza del pH ambientale in rapporto al pKa dell'anestetico stabilsce se l'anestetico possa agire o meno. Quando un tessuto è infiammato il pH di questo è acido e l'anestesia non è efficace; ciò accade perché l'anestetico è una base e in un ambiente acido si viene a trovare maggiormente nella forma dissociata ed ha difficoltà ad attraversare la membrana cellulare. Infatti le molecole che si troveranno nella forma indissociata (liposolubile) saranno poche e pertanto la maggior parte delle molecole non attraverserà la barriera cellulare (perché idrosolubili). Non potendo attraversare la barriera non vanno ad interagire con il canale del sodio nel lato citoplasmatico con cui si dovrebbero legare per poi bloccarlo. I canali ionici voltaggio dipendenti si trovano in tutte le cellule eccitabili per cui non ci riferiamo solamente al neurone ma ci possiamo riferire a qualsiasi altra cellula eccitabile come la cellula muscolare o il muscolo cardiaco; tanto è vero che gli anestetici locali, alcuni di essi in particolare, sono utilizzati come farmaci antiaritmici oltre che come anestetici locali e possono creare degli effetti avversi quando entrano in circolo su particolari tessuti dove ci sono cellule eccitabili. Quindi non abbiamo degli effetti collaterali solo a livello del SNC, ma li possiamo avere anche a livello cardiaco.

VARIAZIONI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE NELLE CELLULE NEURONALI

La membrana eccitabile degli assoni, dei corpi delle cellule neuronali e delle cellule miocardiche è caratterizzata da un potenziale transmembrana di –90/-60mmV.

Durante l'eccitazione i canali del sodio si aprono con rapida formazione di corrente di sodio che depolarizza la membrana fino ad arrivare ad un potenziale di equilibrio per il sodio (+20/+40mmV) (abbiamo una maggiore vulnerabilità dei canali da parte degli anestetici locali).

Come risultato della depolarizzazione i canali del sodio si chiudono (inattivazione) e i canali del potassio si aprono. (a questo punto sono canali ancora suscettibili all'anestetico locale). Il flusso verso l'esterno di potassio ripolarizza la membrana a valori di potenziali di equilibrio per il potassio (-99mmV).

La ripolarizzazione ripristina i canali del sodio allo stato di riposo (i canali non sono più attaccabili dall'anestetico perché hanno modificato la loro conformazione).

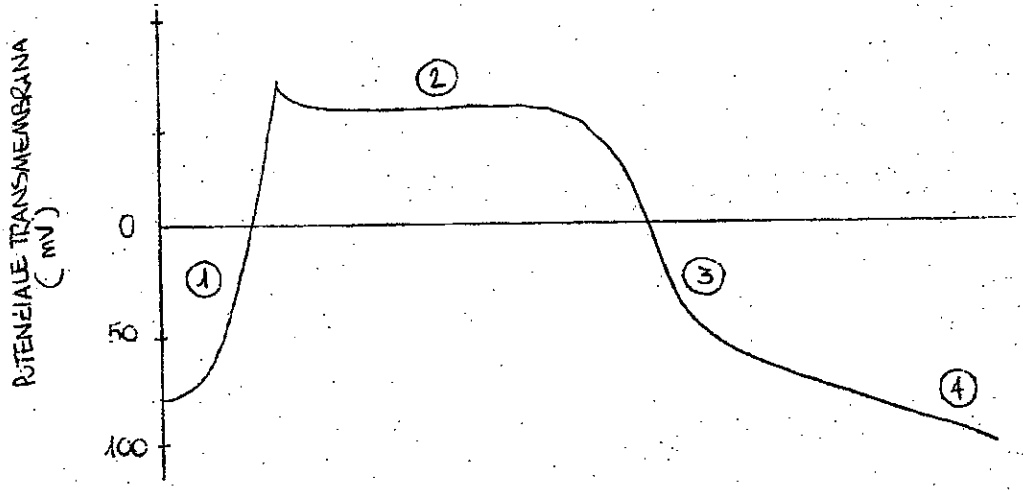
I gradienti ionici transmembrana vengono mantenuti dalla pompa sodica.

Caratteristiche simili a quelle delle cellule miocardiche; gli anestetici hanno azione simili su entrambe.

Tutte le cellule eccitabili hanno una variazione di potenziale d'azione che può regolare quello che avviene in entrata o in uscita degli ioni che dà luogo ad una diversa depolarizzazione della membrana. In genere, quando abbiamo una cellula eccitabile in fase di riposo, il potenziale transmembrana, cioè la differenza di potenziale tra l'esterno e l'interno della cellula è intorno ai -90mmV. Questo è il potenziale di membrana che in genere sta tra i –90/-60mmV. –60mmV rappresenta il potenziale soglia per cui la membrana può depolarizzarsi, quindi è il punto da cui può partire un potenziale d'azione.

FASI CHE CARATTERIZZANO LE VARIAZIONI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE

1. *Rapido assorbimento della permeabilità del sodio.*
2. *Aumento della permeabilità del calcio.*
3. *Aumento della permeabilità del potassio.*
4. *Ritorno all'equilibrio ionico.*



Questo fa vedere i quattro momenti in cui si ha il potenziale d'azione. La fase 1 è quella di una rapida crescita che porta il potenziale transmembrana da –90/-60mmV fino a +20/+40mmV. La fase 2 è maggiormente visibile, non tanto nelle cellule neuronali ma quanto nelle cellule miocardiche dove, questa fase 2, è rappresentata dal plateau che è determinato dall'apertura dei canali del calcio. Nelle cellule neuronali invece questa fase 2 è difficilmente registrabile perché, dal punto di vista elettrofisiologico, è molto breve e quindi non si vede. Il potenziale d'azione è molto più breve e a questa fase segue quella di ripolarizzazione che sarebbe la fase 3, quella di apertura dei canali del potassio.

ANESTETICI LOCALI
-MECCANISMO D'AZIONE-

- *Gli anestetici locali bloccano i canali del sodio voltaggio dipendenti e riducendo l'influsso di ioni prevedono la normale depolarizzazione della membrana e bloccano la conduzione del meccanismo d'azione.*
- *Il blocco dei canali del sodio da parte degli anestetici locali è voltaggio e tempo dipendente.*

- *I canali in fase di riposo (ai potenziali di membrana più negativi) hanno minore affinità per gli anestetici locali, rispetto a quelli attivi (stato aperto) o inattivi (ai potenziali di membrana più positivi).*
- *L'effetto è più marcato negli assoni in fase di attività rapida che nelle fibre a riposo.*
- *Il recupero dal blocco indotto dall'anestetico è 10-100 volte più lento del recupero dell'inattivazione normale per cui il periodo refrattario è allungato e il nervo può condurre un minor numero di impulsi.*
- *La funzione dei canali del sodio può essere alterata in vario modo:*

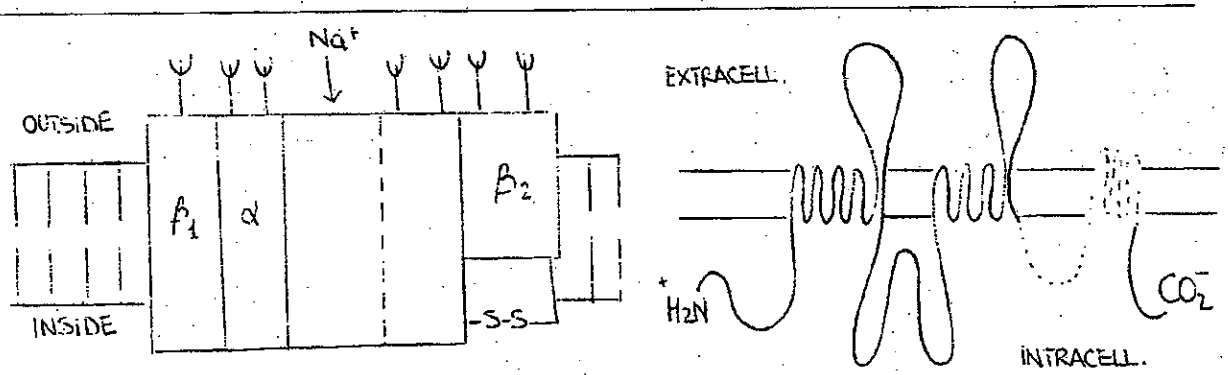
  TETRODATOSSINA, presente nei visceri del pesce palla (fugu giapponese) e SAXITOSSINA, presente nei dinoflagellati di cui si nutrono i molluschi, bloccano i canali del sodio legandosi ai siti di legame posti sulla superficie extracellulare del canale. Gli effetti chimici sono simili a quelli degli anestetici locali. I canali del sodio delle cellule miocardiche e muscolari lisce sono resistenti. (morte per paralisi respiartoria).

  BATRACOTOSSINA, presente in una varietà di rana del Sud America e in alcuni veleni di scorpione. Si legano in siti posti all'interno del canale del sodio e prevengono il recupero dell'inattivazione. Ciò determina un'attivazione prolungata, depolarizzazione persistente, con paralisi.

ANESTETICI LOCALI: si legano ai siti di legame posti nel lato intracellulare del canale del sodio allo stato aperto (attivo) ed inattivo.

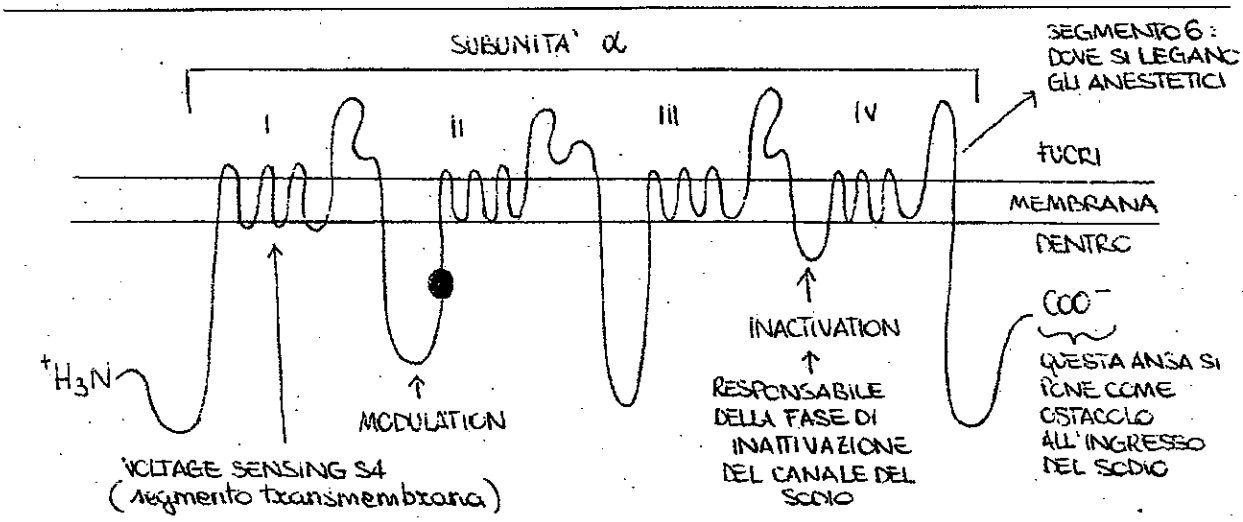
La struttura del canale ionico è fatta in maniera da avere un secondo cancello che è costituito da un'ansa della proteina canale che, dal lato citoplasmatico, va ad inserirsi dentro la bocca del canale ionico (questa è la fase di inattivazione). Nelle prime due fasi di attivazione e di inattivazione l'anestetico agisce. Questo effetto è più marcato nei neuroni ad attività rapida che nelle fibre a riposo. L'ultimo punto importante da dire è che il recupero dal blocco indotto dall'anestetico è molto più lento rispetto a quello che avviene normalmente; quindi è da 10 a 100 volte più lento di quella che è la fase di inattivazione normale. Probabilmente questo fa in modo che il periodo di refrattarietà del canale del sodio, che abbiamo detto essere nella fase di riposo, viene allungato. Quindi il nervo conduce di meno e può condurre un minor numero di impulsi fino a che si riesce ad ottenere un blocco della conduzione in rapporto alla quantità di anestetico che ovviamente arriva a quel tronco nervoso. La fase di recupero, cioè la fase in cui il canale recupera da questa refrattarietà, viene allungata proprio dalla presenza dell'anestetico che ne blocca il cambiamento. Nel cambiamento di conformazione del canale recettoriale voltaggio dipendente si mettono in evidenza alcuni siti di legame in cui si inserisce l'anestetico. Però l'anestetico è un composto che non è normalmente presente e fa si che il recettore canale resti bloccato in una certa conformazione. Oppure, quando si trovano in una fase di riposo, i canali non sono disponibili e quindi l'anestetico non si lega. Comunque sia il recupero è un recupero più lento perché quando andiamo a depolarizzare un tronco nervoso, un neurone, o quello che cazzo vi pare, normalmente vediamo un potenziale d'azione e una fase in cui non risponde anche se lo stimoliamo elettricamente (durerà un certo periodo di tempo). Se invece facciamo la stessa sperimentazione e ci mettiamo l'anestetico, vediamo che questo tempo di non responsività (cioè il tempo in cui non risponde) è più lungo. Per lo studio di questi meccanismi vengono utilizzate delle sostanze che interagiscono con essi e, in molti casi, vengono utilizzate delle tossine che in realtà sono dei veleni. Agiscono sui canali ionici, in particolare con i canali del sodio voltaggio dipendenti. Sono riportati alcuni veleni come la Tetrodatossina o la Batracotossina; ognuno di questi può condurre al blocco della conduzione nervosa con paralisi, ma hanno meccanismi diversi dal meccanismo dell'anestetico locale. "Mi pare" che la Tetrodatossina e la Saxitossina si leghino sul canale del sodio dal lato extracellulare. "Credo" che la Batracotossina invece abbia un sito di legame che si trova nel canale ionico, quindi vuol dire che si deve aprire questo canale per poter andare ad interagire. Hanno meccanismi di

interazione differenti da quelli degli anestetici locali; ciò spiega la ragione per cui uno agisce nella fase di attivazione e l'altro agisce quando non è in fase di riposo. Questa Tetrodatossina è presente in alcuni pesci nel mare del Giappone (è un pesce palla). La Saxitossina è invece presente in alcune forme primitive di cui si nutrono i molluschi; questi molluschi, contaminati dalla tossina velenosa, diventano a loro volta velenosi. Gli effetti che si possono avere sono sempre gli stessi: paralisi della conduzione.



Come sono fatti questi canali ionici? Sono strutture semplici costituite da tre subunità α, β-1, β-2. L'unità alfa la potete immaginare come un quadrato che attraversa la membrana cellulare e che forma il canale ionico. Le altre due strutture, che gli sono accanto, gli sono legate con legame disolfuro (legami covalenti) che hanno una funzione di tenuta di questa proteina in questo mare fosfolipidico. Questa unità alfa, se l'andiamo a svolgere in un piano, non è altro che una fettuccia che attraversa la membrana cellulare in su e in giù. Ricordatevi che quando attraversa la membrana cellulare per mantenere una certa consistenza nel doppio strato fosfolipidico si avvolge ad alfa elica. Questa alfa elica ha 4 zone di condensazione chiamate domini ognuno dei quali è costituito da 6 segmenti. Poi questa fettuccia che attraversa la membrana cellulare formerà delle anse extra o intracellulari. Nella "figurina" *(pagina successiva)* vedete sempre la subunità alfa con i 4 domini ognuno dei quali con i suoi 6 segmenti. Dobbiamo capire come funziona quando arriva il potenziale d'azione e quali sono quelli che vengono chiamati cancelli di apertura e chiusura del canale e da cosa sono regolati. L'apertura e la chiusura del canale ionico è legata a dei sensori; questi sono sul segmento 4 di ogni dominio ed hanno delle cariche ioniche positive date da residui aminoacidici i quali si possono muovere; spostandosi non vengono neutralizzate dalle cariche ioniche di segno opposto che sono vicine. Invece, nel loro movimento, si ha questo disaccoppiamento e non c'è più la neutralizzazione delle cariche ioniche. Questo comporta che i 4 domini nel loro interno (nel poro canale) occupano uno spazio maggiore (si allargano). Come tutti i canali ionici voltaggio dipendenti la selettività di passaggio dello ione, che è legata alla conduttanza, è una selettività per quello ione e non per altri. Ogni canale ha delle proprie caratteristiche; quelli del sodio sono stati maggiormente studiati anche perché quelli del potassio sono più complessi. Quindi, quando andiamo a bloccare dei canali del sodio voltaggio dipendenti possiamo immaginarci che l'effetto è generalizzato su tutti i canali per il sodio voltaggio dipendenti che si trovano sulle cellule eccitabili. L'anestetico locale, quando entra in circolo, in rapporto alla quantità che ne entra potrà dare degli effetti sistemici che sono proprio legati al meccanismo d'azione. Per quanto riguarda l'ansa tra il 3° e 4° dominio è stata identificata come quella responsabile nella fase di inattivazione del canale del sodio la quale probabilmente, quando il canale si apre e successivamente arriva in una fase di inattivazione, si va a porre nella bocca del canale e fa da ostacolo alla penetrazione di ioni sodio. Nel ~~dominio~~ segmento 6 nel lato

citoplasmatico sono stati identificati i siti di legame per l'anestetico. Un anestetico, per raggiungere il segmento 6, deve attraversare la membrana cellulare. Il segmento 4 ha delle cariche ioniche che nella fase di riposo sono appaiate (positive e negative). Quando invece arriva lo stimolo elettrico c'è un disaccoppiamento perché ruota e si sposta; il canale si apre e le cariche ioniche non sono più appaiate e diventa un canale idrofilo (che permette la penetrazione). Basi deboli hanno bisogno per poter agire di penetrare attraverso la membrana cellulare quindi devono essere liposolubili. Il sito di legame si trova nel lato interno di questo canale del sodio e agiscono nel momento in cui si ha una depolarizzazione, cioè quando il canale del sodio è nella fase di attivazione, quindi di apertura. Nella fase di inattivazione dove ha un potenziale positivo è ancora possibile. Agiscono nelle fibre che sono in fase di stimolazione perché tanto più conduce e tanto più può agire.



SENSIBILITA' DIFFERENZIALE FIBRE NERVOSE

Le fibre più piccole sono amieliniche e vengono bloccate più facilmente di quelle mieliniche. In generale le fibre nervose di piccolo calibro sono più sensibili agli anestetici locali. Il differente grado di sensibilità al blocco anestetico è in rapporto alla grandezza della fibra e al grado di mielinizzazione ~~anche se~~ vi sono sovrapposizioni: le fibre A-delta mieliniche vengono bloccate prima e a concentrazioni più basse di anestetico, rispetto alla maggior parte delle fibre C amieliniche). Nell'ordine: il blocco interessa prima le fibre dolorifiche, poi quelle che mediano altre sensibilità, infine viene bloccata la funzione motoria. Eccezioni si possono verificare nei grossi tronchi nervosi, dove i nervi motori si trovano localizzati circonferenzialmente e quindi vengono raggiunti per primi dall'anestetico.

CARATTERISTICHE-STRUTTURA-ATTIVITA'

Quanto più è piccola e lipofila la molecola dell'anestetico tanto più rapida sarà l'interazione con il canale del sodio. La potenza dell'anestetico è positivamente correlata alla liposolubiltà purché il farmaco rimanga in qualche grado idrosolubile (necessario per interagire con il sito di legame).
Esempio → i più idrosolubili: Lidocaina, Procaina, Mepivacaina rispetto a Tetracaina, Etidocaina, e Bupivacaina.

Quali sono le fibre su cui agiscono maggiormente? C'è una gerarchia di sensibilità che dipende principalmente da come sono fatte le fibre nervose. In generale possiamo dire che quanto più anestetico arriva a contatto con la fibra nervosa, tanto più alta potrà essere la probabilità di andare a bloccare il canale del sodio (in una fibra che ovviamente è nella fase di conduzione nervosa). Quali sono le fibre? Sicuramente quelle più piccole che sono fibre amieliniche (quindi scoperte) dove infatti si hanno più punti di contatto. Tuttavia le fibre amieliniche, pur avendo una maggiore esposizione all'anestetico, sono anche fibre che conducono lentamente e quindi bisogna considerare che il diverso grado di sensibilità dipende anche dalla velocità di conduzione. Ci sono pertanto delle sovrapposizioni con le fibre mielinizzate. Soprattutto possiamo avere una sovrapposizione tra le fibre C amieliniche e le fibre A-delta. Nell'ordine abbiamo prima un blocco delle fibre dolorifiche e poi di quelle che mediano altre sensibilità tra cui si può avere il blocco della funzione motoria.

FARMACOCINETICA DEGLI ANESTETICI LOCALI

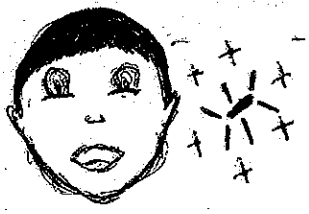
Vengono rapidamente assorbiti dopo somministrazione sottocutanea. La durata d'azione è limitata tranne che il flusso sanguigno non venga ridotto. Per questa ragione all'anestetico locale viene associato un vasocostrittore (simpaticomimetico, alfa-antagonista, Adrenalina o Fenilefrina) che svolge una duplice funzione:

1. *Diminuisce la velocità d'assorbimento.*
2. *Riduce la tossicità sistemica.*

Fa eccezione la cocaina perché ha attività simpaticomimetica intrinseca (inibisce la ricaptazione della Noradrenalina).

EMIVITA: gli esteri hanno emivita breve, in quanto vengono rapidamente idrolizzati dalle pseudocolinesterasi plasmatiche, esempio Prolina e Clorprocaina: $T_{1/2}$ = 1-2minuti.
Le amidi vengono idrolizzate dagli enzimi microsomiali epatici (N-dealchilazione e successiva idrolisi) esempio $T_{1/2}$ = 1,8-6 ore. Bupivacaina ha lunga durata d'azione. Vanno evitati nei pazienti con grave danno epatico.
Gli anestetici locali di tipo amidico si legano ad alta percentuale (55-95%) alle proteine plasmatiche in particolare alla alfa1 glicoproteina acida. Molti fattori fanno variare la concentrazione di essa nel plasma. L'aumentano: neoplasie, infarto cardiaco, traumi, fumo, ecc. La diminuiscono: contraccettivi orali. Ciò influenza la tossicità sistemica dell'anestetico.

Vengono assorbiti abbastanza facilmente e questo fa si che l'anestesia possa avere una breve durata d'azione in rapporto alla capacità dell'anestetico stesso di essere assorbito e veicolato. Per questo motivo, per avere un prolungamento dell'anestesia, bisogna associare al farmaco anestetico un vasocostrittore. Più flusso sanguigno c'è nell'aria interessata e maggiore sarà la capacità di veicolazione e allontanamento dell'anestetico. La vasocostrizione consente di avere un prolungamento del tempo di anestesia riducendo l'assorbimento a livello locale. Ritardando o rallentando l'assorbimento del farmaco si hanno degli effetti sistemici legati alla quota di farmaco anestetico che entra nell'unità di tempo in maggior quantità nel circolo sistemico. Vale a dire che se riesco a far entrare nella circolazione sistemica una quantità di farmaco più piccola (nell'unità di tempo) rendo possibile la metabolizzazione e la possibilità di avere una quantità di farmaco importante per poter determinare degli effetti di tossicità a livello del SNC e a livello cardiovascolare. Abbiamo quindi tossicità duplice: una legata all'anestetico e l'altra legata all'Adrenalina. Mentre la cocaina è già di suo un vasocostrittore perché ha un'attività simpaticomimetica; per questo, con la cocaina, non occorre aggiungere vasocostrittore anche se in realtà non viene usata come anestetico. Per quanto riguarda le amidi la metabolizzazione avviene a livello epatico per cui si possono avere emivite piuttosto lunghe. Le amidi si vanno a legare alle proteine plasmatiche, in particolare alla α-1 glicoproteina acida.



VASOCOSTRITTORI

La durata d'azione di un anestetico locale è direttamente proporzionalle all'intervallo di tempo durante il quale il farmaco permane a contatto con il tessuto nervoso. Nelle preparazioni di anestetici vengono associati vasocostrittori: Adrenalina e Fenilefrina (simpaticomimetici). Ricordiamo che la cocaina oltre ad avere proprietà anestetiche è anche vasocostrittore.

FUNZIONE DEL VASOCOSTRITTORE:

- *Diminuisce la velocità dell'assorbimento dell'anestetico.*
- *Riduce la tossicità sistemica dell'anestetico, perché fa si che la velocità di metabolizzazione eguagli quella dell'assorbimento dell'anestetico.*

EFFETTI INDESIDERATI DEL VASOCOSTRITTORE:

- *Effetti sistemici in rapporto alla dose e al suo assorbimento.*
- *Effetti locali con ipossia, necrosi dei tessuti e ritardo della cicatrizzazione.*

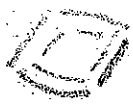
NOTA: i simpaticomimetici fanno aumentare il consumo di ossigeno da parte dei tessuti che insieme alla vasocostrizione provoca ipossia. Ciò si può verificare nell'anestesia prolungata di aree terminali, come dita, mani e piedi.

AZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI

Oltre al blocco della conduzione nervosa negli assoni del sistema periferico, possono interferire con la funzione di tutti gli organi in cui si ha la conduzione dell'impulso nervoso (SNC, gangli autonomi, giunzione neuromuscolare, e tutta la muscolatura). L'effetto è direttamente proporzionale alla concentrazione del farmaco nel circolo sistemico.

SNC

- *Tutti gli anestetici locali possono indurre, in rapporto alla loro concentrazione, dapprima stimolazione del SNC, correlabile a depressione delle vie inibitorie corticali, con conseguente attivazione non compensata dei sistemi eccitatori. Poi a dosi più elevate segue depressione generalizzata dell'attività neuronale. La morte subentra per arresto respiratorio.*
- *Una introduzione rapida per via sistemica può indurre la morte senza segni di stimolazione centrale (controllo e supporto della respirazione!).*
- *Gli effetti stimolatori in rapporto alla concentrazione, possono andare da agitazioni, tremori fino a convulsioni cloniche (tanto più il farmaco è potente, tanto più può indurre convulsioni). Altri effetti avversi sono: insonnia, vuoto mentale, disturbi visivi e uditivi, irrequietezza; ad alte concentrazioni nistagmo e tremori.*



Convulsioni: quali manifestazioni tossiche da elevate emoconcentrazioni. Per prevenirle e bloccarle si può somministrare: Diazepam (0,1-0,2mg/Kg i.v.) oppure barbiturici a breve durata come il Tiopentale (1-2 mg/Kg i.v.).

Tremori: possono essere soppressi con Succinilcolina (0,8-1 mg/kg i.v.). Nei casi di grave intossicazione è necessario: ventilazione meccanica, somministrazione di anticonvulsivanti e Succinilcolina.

Cocaina: inalazione di cocaina in polvere o fumo, determina effetti euforizzanti, sensazione di benessere e riduzione del senso della fatica; per questo è diventato un farmaco d'abuso.

Gli altri anestetici locali sono privi di effetti, anche se i cocainomani non riescono a distinguere tra cocaina e lidocaina per via inalatoria.

Lidocaina: può provocare euforia o disforia e rapide scosse elettriche. In genere l'effetto che si manifesta più frequentemente è la sonnolenza.

L'anestetico locale entrando in circolo (nel SNC) ha due momenti: uno corrisponde alla fase di stimolazione, quindi a basse dosi, ed è correlabile ad una depressione delle vie inibitorie corticali. A questa fase iniziale di stimolazione può seguire una fase di depressione. *(legge i lucidi!)*

ⓘ: Come avrete già notato alcune parti di questa sbobbinatura non sono molto chiare! Data l'importanza dell'argomento vi consiglio di studiarlo sul testo. Ciao! ☺

ALUNNI MECCANISMI E SINAPSI CHIMICHE

Azione ai recettori nicotinici (sito di lig. posto all'ingr. del canale) con ↓ dell'efficienza della trasmiss. neuromusc. dovuta a:

- modificaz. di conduttanza con prolungam. di entrata e chiusura dei canali x periodi molto brevi; blocco.
- desensibilizzaz. del recettore

PAG 169

SIST CARDIOVASC.

sui diversi cardiovasc. basso dosaggio:

- effetti diretti sul miocardio nella misura inferiore dei vas.
- indiretti sui vari autonomi.

sul miocardio:

- il blocco dei canali del Na+ è potenz. dalla cupa durata del potenziale azione nelle cell miocardiche.
- Det. deprim nell'eccitabilità elettrica, veloc di conduz e forza di contraz.

Ciao Martuccina!

sulle art. dilatazione arteriolare e
- ciò causa ed ↓ effetto ipotensivo
- il collapso cardiovasc e la morte si hanno verificare x elevate [ ] ematiche.
- + rarum morti di origine verificate ✱ dei + basse per eccitazione in V occidentali
- questo cardiaco x azione ne pacemaker e/o di ventric. è descritto x la bupivacaina ed etidocaina, e cardiotonicità.
- le ripresa che succede con miglioramento cardiopolm., funzione cardiaca normalizzata di estrazione, stimolo

Lezione XXIV C.A.
(05 aprile 2002)

Abbiamo visto quali sono tutte le caratteristiche che deve avere un anestetico locale per esprimere al meglio la sua azione con i minori effetti collaterali, ecc. Comunque, se entra in circolo, può dare effetti anche su altri organi e sistemi; sono effetti legati al meccanismo d'azione stesso, ma ce ne sono anche di altri (es: reazioni allergiche). Il meccanismo d'azione è quello di essere bloccanti dei canali per il sodio voltaggio dipendenti che sono implicati nel potenziale d'azione e nella depolarizzazione delle membrane. Quindi, là dove questi anestetici arrivano in concentrazioni sufficienti, vanno a bloccare tali canali. Adesso vediamo cosa può succedere anche sugli altri organi e sistemi.

AZIONI FARMACOLOGICHE DEGLI ANESTETICI

Oltre al blocco della conduzione nervosa negli assoni del sistema periferico, possono interagire con la funzione di tutti gli organi in cui si ha la conduzione dell'impulso nervoso. (SNC, gangli autonomi, giunzione neuromuscolare e tutta la muscolatura) L'effetto è direttamente proporzionale...

EFFETTI SULLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE E SINAPSI GANGLIARE

Azione sui recettori nicotinici (sito di legame posto all'interno del canale) con riduzione dell'efficienza della trasmissione neuromuscolare, dovuta a:

1) *modificazione di conduttanza con maggiore frequenza di apertura e chiusura dei canali per periodi molto brevi, tremolio.*
2) *Desensibilizzazione del recettore.*

L'effetto sulla giunzione neuromuscolare e sulla sinapsi gangliare è legato ad una eventuale interazione sui canali del sodio dei recettori dell'acetilcolina di tipo nicotinico; sono recettori ionotropici (che formano un canale ionico) che pare abbiano un sito di legame localizzato dentro il canale. L'interazione con tale recettore porta ad una modificazione dell'efficienza della trasmissione neuromuscolare. Questi recettori nicotinici si trovano a livello della giunzione neuromuscolare oltre che a livello gangliare. In particolare, a livello della giunzione neuromuscolare, può portare a quell'effetto che è il tremolio. Il tremolio può manifestarsi come sintomo avverso quando l'anestetico locale entra in circolo in quantità sufficienti. Quando si fanno anestesie locali abbastanza estese (quindi con quantità di anestetico elevate) l'assorbimento, e quindi l'entrata in circolo, può portare a vari effetti sul SNC e al fenomeno del tremolio. Quest'ultimo viene curato somministrando succinilcolina; la succinilcolina appartiene ai curari ed è un bloccante della placca neuromuscolare.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Gli effetti cardiovascolari sono dovuti a:

- *Effetti sul miocardio, sulla muscolatura liscia.*
- *Effetti indiretti sui nervi autonomi.*

Il blocco dei canali del Na^+ è potenziato dalla lunga durata del potenziale d'azione delle cellule miocardiche.

Bloccano i canali del Na^+ cardiaci:

- *Deprimendo l'eccitabilità elettrica.*
- *Deprimendo la velocità di conduzione.*
- *Deprimendo la forza di contrazione.*

Inoltre causano dilatazione arteriolare. Ciò concorre ad un effetto ipotensivo.
- Il collasso cardiovascolare e la morte si possono verificare per elevate concentrazioni ematiche.
- Più raramente morti si sono verificate per dosi più basse dovute ad introduzione intravenose accidentali; l'arresto cardiaco per azione sul pace-maker e/o fibrillazione ventricolare, è descritto per la bupivacaina ed etidocaina, le più cardiotossiche.
La ripresa ha successo con supporto cardiopolmonare, correzione dell'acidosi (iperventilazione, bicarbonato) somministrazione di adrenalina, atropina, bretilio (antiaritmico di III generazione).
Cocaina differisce: bloccando il reuptake della norepinefrina, determina vasocostrizione ed ipertensione. Può precipitare le aritmie cardiache.

Gli effetti sul cardiovascolare possono essere diretti proprio a livello del muscolo cardiaco oppure a livello della muscolatura liscia dei vasi o, ancora, avere effetti indiretti sui nervi autonomi. Questo blocco dei canali del sodio è potenziato dalla lunga durata d'azione di questi infatti, alcuni anestetici locali rientrano nella classe degli antiaritmici. Il blocco dei canali del sodio a livello cardiaco porta ad una depressione dell'eccitabilità, a una depressione della velocità di conduzione e ad una depressione della forza di contrazione. Quindi vengono depresse tutte le attività del miocardio (effetto inotropo, cromotropo e dromotropo negativo). Inoltre, poiché riguarda anche i canali del sodio della muscolatura liscia, vengono interessati anche i recettori dei vasi (in particolare a livello delle arteriole); ciò concorre a determinare un effetto ipotensivo. Per cui se accidentalmente l'anestetico locale entra in circolo in concentrazioni elevate può comportare diminuzione dell'attività cardiaca e rilasciamento della muscolatura liscia delle arteriole con conseguente collasso cardiocircolatorio e morte; si possono verificare per elevate concentrazioni ematiche. Raramente si sono verificate morti per dosi entrate in circolo accidentalmente. L'arresto cardiaco per azione sulle cellule pace-maker oppure per l'instaurarsi di fibrillazione ventricolare è stato descritto soprattutto per gli anestetici che sono più cardiotossici come: bupivacaina ed etidocaina. Cosa si può fare? Bisogna dare un supporto cardiopolmonare e correggere l'acidosi metabolica che si verifica di conseguenza (bicarbonato); somministrazione di adrenalina o atropina (cardiostimolanti) e di un antiaritmico (bretilio). Per quanto riguarda la cocaina avevamo detto che oltre ad avere proprietà anestetiche è anche un inibitore della ricaptazione della noradrenalina; ha proprietà vasocostrittrici, per cui se la dovessimo usarla come anestetico locale non ci sarebbe bisogno di addizionare adrenalina.

REAZIONI ALLERGICHE

Rari i soggetti ipersensibili agli anestetici locali. Ipersensibilità di vario tipo: dermatite, asma, reazione anafilattica. Tali reazioni si verificano soprattutto con anestetici locali di tipo estereo.
Gli esteri vengono metabolizzati a derivati dall'acido p-aminobenzoico. Questi derivati sono responsabili di reazioni allergiche.
Le amidi hanno metaboliti differenti e le reazioni allergiche sono molto rare. Casi di iperattività, su base idiosincrasica, sono stati segnalati, specialmente nei pazienti asmatici, dovuti ai preservativi bisulfito e matabisulfito.
TOSSICITA':
Dosi elevate di prilocaina (> 10 mg/Kg) nell'anestesia regionale, possono determinare accumulo del metabolita o-tolnidina (agente ossidante che converte l'emoglobina in metaemoglobina). A concentrazioni di metaemoglobina elevate si hanno scompensi nei pazienti con affezioni polmonari o cardiache. Va somministrato un agente riducente (blu di metilene) per convertire la metaemoglobina in emoglobina.

Le reazioni allergiche sono rare ma ciò non toglie che possa capitare! L'ipersensibilità può essere di vario tipo: da una manifestazione cutanea fino anche allo shock anafilattico. Queste reazioni allergiche si manifestano soprattutto con gli anestetici di tipo estereo più che con quelli di tipo amidico in quanto gli esteri possono essere metabolizzati dai derivati dell'acido para-amino-benzoico. Questi derivati (come metaboliti dell'acido para-amino-benzoico) possono avere proprietà allergizzanti mentre gli anestetici locali di tipo amidico, che sono metabolizzati a livello epatico, danno dei metaboliti che raramente causano reazioni allergiche. Facili sono i casi di ipersensibilità su base idiosincrasica nei pazienti asmatici dovuti ai conservanti che si addizionano nel preparato farmaceutico (ad esempio bisolfuto e metabisolfuto). Oggi gli anestetici esterei si usano molto meno sia per le possibili reazioni allergiche, sia perché avendo un'emivita breve occorre addizionare adrenalina. Per questi motivi si preferiscono gli anestetici amidici dove, come già detto, le reazioni allergiche possono essere dovute ai preservativi aggiunti al preparato farmaceutico. La prilocaina, se somministrata ad una dose superiore ai 10mg/Kg, può determinare l'accumulo di un metabolita (l'o-tolnidina) che è un agente ossidante il quale può portare ad una metaemoglobinemia. In questi casi bisogna dare un agente riducente quale il blu di metilene. Adesso passiamo agli anestetici generali.

ANESTETICI GENERALI

CENNI STORICI:
Prima del 1846

- *Etanolo ed oppiacei.*
- *Protossido d'azoto ed estere.*

1846 - Morton a Boston dimostrò l'efficacia dell'etere per l'anestesia chirurgica.

Dopo il 1846

- *Cloroformio.*
- *Protossido d'azoto.*

1930 - anestesia moderna
Anestetici intravenosi: Tiopentale (barbiturico)
1940/50 – Curaro (rilasciante muscolare)
1956 – Alotano

ANESTESIA GENERALE:
L'anestesia generale è uno stato di assenza della percezione di ogni sensazione, indotto da farmaci. Esso comprende:

- *Analgesia, amnesia, perdita di coscienza, inibizione dei riflessi sensoriali e vegetativi ed, in molti casi, rilasciamento muscolatura scheletrica.*

Un anestetico ideale deve produrre:

- *Anestesia graduale e rapida (ad esempio il Tiopentale agisce nell'arco di 20-30').*
- *Rapida ripresa dagli effetti.*
- *Buon margine di sicurezza.*
- *Privo di effetti collaterali.*

Nessun anestetico presenta tutte queste caratteristiche per cui oggi si usa utilizzare più farmaci per ottenere un'anestesia ottimale.

ANESTESIA BILANCIATA:

- *Fase preoperatoria: sedativi ed analgesici.*
- *Fase intraoperatoria: bloccanti neuromuscolari, anestetici inalatori ed intravenosi.*

Vedete nei cenni storici una data (1846) di confine tra la chirurgia senza anestesia e l'inizio delle prime applicazioni. E' una data di transizione. Fu un certo Morton, studente di medicina e dentista, a Boston che dimostrò l'efficacia dell'etere nell'anestesia generale. Prima del 1846 erano conosciuti gli effetti dell'alcool (si faceva bere l'alcool al paziente ☺), l'uso degli oppiacei come analgesici che davano anche narcosi a seconda della dose, l'uso dell'effetto analgesico ed anestetico del protossido d'azoto e dell'etere; questi ultimi erano conosciuti soprattutto nell'ambiente circense dove i fachiri facevano vedere di essere in grado di sopportare il dolore! Fu proprio osservando questi fenomeni che Morton valutò la possibilità che queste sostanze (soprattutto l'etere) potessero funzionare da anestetici. Questa bella storiella è raccontata sul capitolo degli anestetici generali del Goodman! A quei tempi, le altre tecniche per anestetizzare i pazienti, erano le botte in testa e dei parziali strangolamenti. Successivamente furono utilizzate altre sostanze: Cloroformio e protossido d'azoto. Oggi abbiamo nuovi anestetici inalatori ed endovenosi; dal 1930 possiamo definire l'anestesia moderna. Anestetici di tipo inalatorio sono l'Alotano e i suoi derivati, mentre quelli endovenosi sono i barbiturici (ad esempio il Tiopentale che induce l'anestesia per poi passare all'anestetico gassoso). Al 1940-50 risale la scoperta dei curari come rilascianti muscolari usati nella fase intraoperatoria in modo da somministrare quantità minori di anestetico inalatorio per raggiungere lo stesso grado di anestesia. Il rilasciamento della muscolatura scheletrica è un segno della profondità dell'anestesia. Ovviamente, quando si interviene a livello addominale, bisogna avere il massimo rilasciamento muscolare e quindi occorre un'anestesia profonda. *(legge lucido!)*.
Poiché non esiste nessun farmaco anestetico che racchiude in se tutte le qualità richieste si ricorre all'anestesia bilanciata. Questo tipo di anestesia prevede una fase preoperatoria in cui si somministrano analgesici e sedativi (sedano il paziente ed hanno un effetto ansiolitico consentendo di poter condurre il soggetto in sala operatoria in condizione di tranquillità). La fase intraoperatoria prevede inizialmente la somministrazione di un anestetico endovenoso per indurre l'anestesia a cui si può associare una miscela di anestetici inalatori a seconda del tipo di intervento e della lunghezza dell'anestesia richiesta. Poi si addizionano i curari che permettono il rilasciamento della muscolatura scheletrica.

SEGNI E STADI DELL'ANESTESIA

Sono stati descritti per corredare gli effetti con la profondità dell'anestesia.
Segni di Guedel, descritti per l'etere dietilico a lento inizio d'azione. I nuovi anestetici inalatori ed endovenosi per il rapido inizio d'azione, possono non manifestarli.
4 stadi di profondità crescente d'espressione del SNC:

1) *STADIO DELL'ANALGESIA: all'inizio l'analgesia senza amnesia; più tardi analgesia con amnesia.*
2) *STADIO DELL'ECCITAZIONE: delirio ed eccitazione con amnesia, respiro irregolare per volume e frequenza, conati di vomito, vomito, incontinenza e a volte convulsioni che terminano con il ritorno al respiro normale.*
3) *STADIO DI ANESTESIA CHIRURGICA: inizia con il ripristino della respirazione regolare e si estende fino alla cessazione della respirazione spontanea. Descritti 4 livelli dello stadio3, in rapporto ai movimenti dell'occhio, riflessi oculari, dimensioni pupilla.*
4) *STADIO DELLA DEPRESSIONE BULBARE: inizia con la cessazione della respirazione spontanea, grave depressione del centro vasomotorio, senza supporto respiratorio e circolatorio possono insorgere coma e morte.*

Nella pratica anestetica moderna questi segni sono poco chiari perché si effettuano i seguenti interventi terapeutici:

- *Ventilazione polmonare assistita.*

- *Atropina data per ridurre le secrezioni delle vie aeree superiori conseguente all'azione irritante degli anestetici inalatori, dilata le pupille.*
- *Bloccanti neuromuscolari che riducono il tono muscolare.*
- *Analgesici oppiacei come analgesici nell'anestesia bilanciata che deprimono la respirazione.*

Stadio 3: perdita del riflesso ciliare, respiro regolare.

I segni e gli stadi dell'anestesia sono stati descritti da un certo Guedel con l'etere dietilico. L'etere dietilico determina un'induzione dell'anestesia piuttosto graduale man mano che lo si inala e che permette di riconoscere 4 stadi dell'anestesia con profondità crescente di depressione del SNC. Il primo stadio è quello definito dell'analgesia cui segue lo stadio dell'eccitazione dove ancora non si può intervenire. Il terzo stadio è quello dell'anestesia chirurgica vera e propria che è, a sua volta, suddiviso in 4 livelli. Questi 4 livelli vengono definiti da diversi parametri che sono soprattutto legati ai movimenti dell'occhio (riflessi oculari) e dalle dimensioni della pupilla. Al termine del respiro spontaneo inizia il 4° stadio. Questi segni, che sono stati descritti per l'etere, nell'anestesia moderna non sono più verificabili perché si interviene con altri farmaci che li confondono. Comunque, quello che interessa all'anestesista è il raggiungimento del 3° stadio: perdita del riflesso ciliare e respiro regolare. Nel 1° stadio si ha analgesia: si può fare una chirurgia dentale. Nel 2° stadio non è ancora possibile l'intervento chirurgico. Nel 3° stadio si può effettuare l'intervento chirurgico; nel 3° stadio abbiamo 4 livelli:
1° chirurgia orale e toracica
2° chirurgia addominale
3° chirurgia addominale profonda
4° non è più chirurgia! Siamo in una fase precomatosa.

ANESTETICI PER INALAZIONE

PROTOSSIDO D'AZOTO
ALOTANO
ENFLURANO
ISOFLURANO
METOSSIFLURANO (in ostetricia)
Nessuno di essi è irritante per inalazione e di odore sgradevole.
La velocità di induzione dell'anestesia è inversamente proporzionale alla solubilità dell'anestetico nella maggior parte dei tessuti (coefficiente di ripartizione sangue:gas). Quanto maggiore è il coefficiente di ripartizione olio:gas, tanto maggiore è la capacità dei tessuti adiposi di assorbire l'anestetico (allungamento del tempo necessario per raggiungere l'equilibrio nel caso di tessuti ricchi di lipidi e del tempo di eliminazione dell'anestetico dopo che è stato sospeso).

- *Protossido d'azoto ha potenza inadeguata a produrre anestesia chirurgica, viene utilizzato associato ad altri anestetici inalatori o endovenosi.*
- *Metossifluorano, in ostetricia per anestesia di breve durata (nefrotossicità).*
- *Cloroformio, non è usato per la sua epatotossicità.*
- *Ciclopropano ed etere etilico, per la loro infiammabilità ed esplosività non vengono più usati.*

Tra gli anestetici inalatori più utilizzati troviamo il protossido d'azoto sul quale bisogna fare delle considerazioni perché non riesce a raggiungere il terzo stato dell'anestesia se non somministrato in condizioni iperbariche. I più moderni sono l'Alotano, Enflurano, Isoflurano, Metossiflurano; quest'ultimo è usato in ostetricia per anestesie di breve durata perché è nefrotossico. Questi nuovi

anestetici inalatori non sono irritanti mentre i primi, come il Cloroformio, il Ciclopropano e l'Etere, lo erano. Inoltre, a differenza dei più vecchi, quelli nuovi non hanno un odore sgradevole. La velocità di induzione dell'anestesia è inversamente proporzionale alla solubilità dell'anestetico. A seconda del suo coefficiente di ripartizione (cioè quanto è solubile nei liquidi rispetto alla miscela gassosa) e del grado di liposolubilità stabiliamo se è o non è un buon anestetico. Definiamo subito la necessità che nell'organismo si stabilisca un equilibrio tra la quantità di gas anestetico inspirato e quello che raggiunge l'encefalo perché occorre che il gas si equilibri affinchè possa successivamente essere eliminato. L'eliminazione avviene a livello dell'apparato respiratorio. In questo circolo (alveoli→ sangue arterioso→ encefalo→ altri organi→ sangue venoso→ emissione con l'aria espirata) si deve stabilire un equilibrio dove la concentrazione dell'anestetico (espressa come pressione parziale) sia uguale in tutti i distretti. Affinché si abbia un buon grado di anestesia che sia costante nel tempo occorre che si stabilisca questo equilibrio (steady state). Il Cloroformio non è più utilizzato per la sua epatotossicità, mentre il Ciclopropano e l'Etere etilico non sono più usati per la loro infiammabilità; quando nella sala operatoria si è iniziato ad introdurre apparecchiature elettriche si sono verificati casi di esplosione!

ANESTETICI PER INALAZIONE
-PRINCIPI DI SOMMINISTRAZIONE-

FARMACOCINETICA:

- *Per gli anestetici inalatori la profondità dell'anestesia è direttamente proporzionale alla tensione o pressione parziale dell'anestetico nel SNC, che tende sempre ad eguagliare quella presente nel sangue arterioso.*
- *La velocità d'induzione e di risveglio dipendono dalla velocità di variazione di tensione di questi tessuti.*

Fattori che determinano la tensione di un gas anestetico nel sangue arterioso e nel SNC:

1) *concentrazione dell'anestetico nel gas inspirato.*
2) *Ventilazione polmonare.*
3) *Trasporto del gas dagli alveoli polmonari al sangue arterioso.*
4) *Cessione dell'anestetico dal sangue arterioso ai vari tessuti.*

- *Il movimento del gas anestetico attraverso vari compartimenti è regolato dalla diffusione secondo gradiente di concentrazione, dal flusso sanguigno nei vari tessuti.*
- *Il passaggio da un compartimento ad un altro, attraverso le interfacce biologiche, è definito dalle leggi dei gas. La profondità dell'anestesia prodotta dagli anestetici gassosi dipende dalla loro concentrazione nell'encefalo. La velocità di induzione e quella di recupero dipendono dalla velocità alla quale la concentrazione dell'anestetico cambia nel cervello. Durante l'induzione il gas si muove dall'apparato anestetico agli alveoli polmonari, dagli alveoli al sangue, e dal sangue al cervello e agli altri tessuti. Al termine dell'anestesia il gas si muove in direzione opposta attraverso le stesse interfacce.*

Molti fattori farmacocinetici influenzano la captazione e la distribuzione. Il movimento del gas anestetico è regolato dal gradiente di concentrazione ed il passaggio da un compartimento ad un altro, attraverso le interfacce biologiche, è definito dalle due leggi dei gas:

1. *legge di Dalton.*
2. *legge di Henry.*

La farmacocinetica ci dice quali sono i principi da rispettare per una buona somministrazione del farmaco. Poiché stiamo parlando di gas la misura del grado di anestesia è in riferimento alla concentrazione dell'anestetico espressa come pressione parziale (o tensione parziale). Questa è direttamente proporzionale alla profondità dell'anestesia. Possiamo pertanto definire la profondità

dell'anestesia in base alla pressione parziale dell'anestetico nel SNC. La tensione dell'anestetico a questo livello deve essere uguale a quella del circolo sistemico per cui dobbiamo cercare di raggiungere l'equilibrio tra il gas inalato (quindi a livello alveolare), il gas presente nel sangue arterioso, nel SNC e nel sangue venoso. La pressione parziale deve essere la stessa in tutti questi distretti. Questo consente di poter mantenere un grado di anestesia costante nel tempo e di poter stabilire qual'è la quantità di miscela anestetica che deve essere somministrata per avere questo effetto. Siccome il movimento del gas anestetico tra i vari comparti è regolato dalle leggi dei gas possiamo stabilire qual'è il grado di anestesia, la velocità di induzione e la velocità di recupero in base alle leggi di Dalton ed Henry. La velocità del passaggio da un compartimento all'altro è legata al gradiente di concentrazione quindi sarà più veloce dalla sede in cui è più concentrato a quella dove è meno concentrato. Ma dipende anche dal grado di solubilità nei vari tessuti. Questi anestetici sono tutti liposolubili quindi tenderanno a diffondere maggiormente nei tessuti lipofili (vedi encefalo) ed è per questo che diffonderanno, rimanendovi intrappolati, anche nel tessuto adiposo. Arriveranno nel tessuto adiposo che è il tessuto più periferico in cui la circolazione è più lenta e pertanto funzionerà da deposito. E' ovvio quindi che l'anestesista deve considerare quant'è la massa grassa del paziente. L'anestetico arriverà prima negli organi maggiormente irrorati (encefalo, cuore e reni) e poi agli altri organi (visceri addominali, muscolatura); infine al tessuto adiposo. Il tessuto adiposo funziona da magazzino e successivamente rimette in circolo l'anestetico. Per avere l'equilibrio il tessuto adiposo deve essere saturato dall'anestetico. Bisogna considerare la possibilità che il paziente continui a dormire anche dopo l'intervento proprio perché il tessuto adiposo continua a rilasciare anestetico. Questi anestetici hanno un differente grado di miscibilità con i liquidi; per esempio il protossido d'azoto è poco miscibile e quindi raggiunge velocemente una pressione parziale elevata al di sopra della fase acquosa. Non miscelandosi con la fase acquosa la pressione parziale a livello alveolare può subito eguagliare la pressione parziale al di sopra della fase acquosa del sangue. Raggiunge quasi subito l'induzione. Per gli anestetici più solubili occorrono concentrazioni più alte per ottenere gli stessi effetti

Durante l'induzione i vari compartimenti del corpo sono portati all'equilibrio rispetto al gas. Quando si è raggiunto l'equilibrio la tensione del gas nell'aria inspirata, aria alveolare, sangue arterioso, tessuti e sangue venoso sono uguali. Ma le concentrazioni possono variare in rapporto al grado di solubilità relativa all'anestetico in ciascun compartimento.

LEGGE DI DALTON: in una miscela di gas, la pressione parziale di ciascun componente gassoso è direttamente correlata alla sua concentrazione nella miscela.

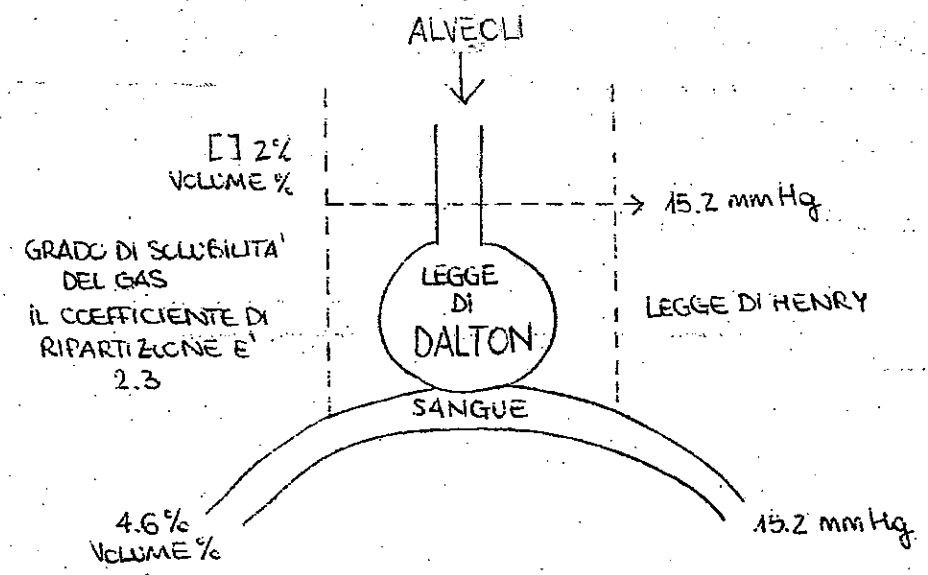
LEGGE DI HENRY: descrive la solubilità dei gas nei liquidi.

- *A temperatura costante la quantità di gas disciolta in un dato volume di liquido è proporzionale alla pressione del gas nella fase gassosa sovrastante la soluzione.*
- *Il coefficiente di partizione è un'espressione della relativa solubilità di una sostanza in due fasi che sono non miscibili tra loro (aria-acqua).*

Es: Alotano coefficiente di partizione sangue:gas = 2,3. Significa che 2,3 parti di Alotano sono disciolte nel sangue per ogni parte contenuta in eguale volume di aria alveolare.

FATTORI CHE DETERMINANO LA TENSIONE DI UN GAS ANESTETICO NEL SANGUE ARTERIOSO E NEL SNC.

1) *concentrazione dell'anestetico nel gas inspirato è direttamente proporzionale alla sua tensione.*
2) *Ventilazione polmonare. Se la ventilazione/minuto è grande, la tensione degli alveoli aumenta più velocemente. Ovvero: per indurre l'anestesia, quando il coefficiente di ripartizione sangue/gas è alto, dobbiamo stimolare il paziente a respirare (iperventilazione) per ottenere un'induzione più rapida.*



Effetti del coefficiente di partizione sangue/gas, e la tensione (pressione parziale) esercitata dall'Alotano, 2% in volume, nell'aria inspirata. In cima al diagramma c'è la dimostrazione delle leggi di Dalton...

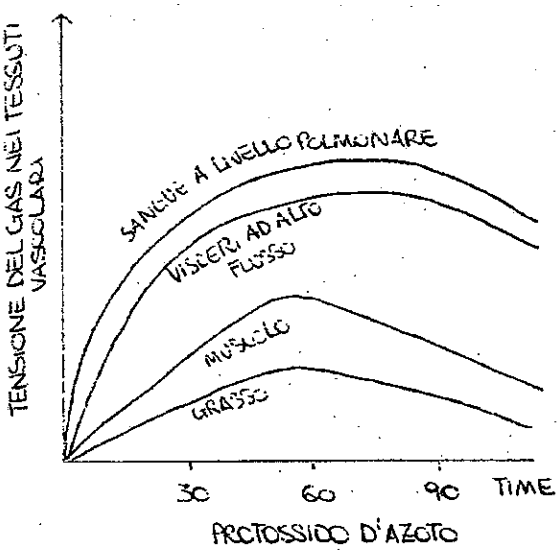
(leggi lucido!). Esempio: somministriamo Alotano al 2%; questo 2% di Alotano, secondo la legge di Dalton, dà una pressione parziale a livello alveolare di 15,2 mmHg. Basta fare la moltiplicazione di 0,02 (2%) x 60 mmHg (che è la pressione di 1 atmosfera) = 15,2 mmHg. Quindi la pressione parziale a livello alveolare, in base alla concentrazione inspirata, è di 15,2 mmHg. Dobbiamo ottenere questo 15,2 mmHg pure a livello del sangue considerando però anche la legge di Henry e cioè il grado di solubilità del gas anestetico. Il coefficiente di ripartizione dell'Alotano è 2,3 e questo significa che, per il 2% di miscela inspirata, devo somministrarne 4,6% per ottenere la stessa pressione parziale.

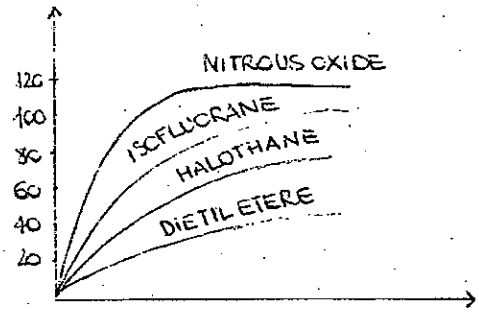
3. *Trasporto del gas dagli alveoli polmonari al sangue, dipende dalla solubilità dell'anestetico nel sangue, espressa come coefficiente di partizione sangue:gas λ = concentrazione anestetico sangue/concentrazione anestetico gas, quando le tensioni delle due fasi si eguagliano λ=12 (metossifluorano, etere etilico molto solubili), λ=0,47 (protossido d'azoto, poco solubile).*

4. *Cessione dell'anestetico dal sangue arterioso ai vari tessuti dipende dal coefficiente di partizione tessuto sangue; quanto più i tessuti sono ricchi di lipidi e tanto più l'anestetico è liposolubile tanto maggiore sarà la sua cessione dal sangue ai tessuti.*

SCHEMA 1 : la curva dimostra come la tensione sangue arterioso degli anestetici aumenta a seconda della tensione inspirata. L'aumento della pressione parziale è rapido per i gas relativi insolubili, e diminuisce per quelli che sono più solubili nel sangue.

SCHEMA 2: le curve dimostrano come la tensione nei tessuti di nitrossido d'azoto arriva alla tensione inspiratoria durante l'azione di un anestetico in 60 minuti.





In uno dei diagrammi viene mostrata la pressione parziale nel tempo (dal momento zero di inspirazione). Il protossido d'azoto raggiunge per primo il picco più alto a livello del sangue arterioso perché è poco miscibile. Gli altri sono tutti al di sotto. Per questo motivo il protossido d'azoto può essere un buon induttore ma non un anestetico efficace perché non permette di raggiungere il terzo stadio dell'anestesia. L'altro diagramma descrive l'importanza del flusso sanguigno. Esprime la pressione parziale del gas nei vari tessuti; si riferisce al protossido d'azoto che, essendo poco miscibile, raggiunge prima la tensione massima. La prima curva indica gli alveoli polmonari, la seconda i visceri ad alto flusso (encefalo, cuore e reni), la terza i muscoli e gli altri visceri e la quarta il tessuto adiposo. Dopo una somministrazione della durata di 60 minuti gli organi che si liberano prima dell'anestetico sono sicuramente i visceri ad alto flusso, poi quelli a flusso più basso e per ultimo il tessuto adiposo (praticamente lo stesso percorso dell'andata!).

ELIMINAZIONE:

I fattori che governano la velocità di eliminazione degli anestetici gassosi sono gli stessi della captazione:

- *Solubilità nel sangue e nei tessuti.*
- *Ventilazione polmonare.*
- *Flusso sanguigno.*

Gli anestetici relativamente insolubili nel sangue e nel cervello, vengono eliminati più velocemente rispetto a quelli più solubili.

Il protossido d'azoto viene eliminato rapidamente con pronta ripresa.

L'Alotano, più solubile di 2 volte nel SNC e di 5 volte nel sangue rispetto al protossido d'azoto, ha una ripresa più lenta.

La principale via di eliminazione è quella polmonare; possono essere metabolizzati a livello epatico in diversa misura. L'Alotano ha un'eliminazione più rapida rispetto all'Enflurano anche se quest'ultimo è meno solubile perché viene metabolizzato in misura maggiore a parità di tempo 15-20% rispetto all' Enflurano (2-3%). Il Protossido d'azoto viene metabolizzato pochissimo.

I fattori che regolano la velocità di eliminazione sono gli stessi che governano la velocità d'entrata (leggi lucido!). In genere vengono eliminati tutti come tali.

Lezione XXV C.A.
(08 aprile 2002) ☺: In questa sbobbinatura alcuni lucidi sono incompleti! ☹

ANESTETICI GENERALI
-Meccanismo d'azione-

Il meccanismo comune a tutti gli anestetici generali è di innalzare la soglia di eccitazione, con riduzione dell'attività neuronale. Studi elettrofisiologici a livello cellulare suggeriscono vari targets molecolari per l'azione anestetica. Molti studi evidenziano i canali ionici ligando-dipendenti come targets degli anestetici generali.

- *Il recettore GABA-A (canale per il cloro) è sensibile a concentrazioni cliniche di una grande varietà di anestetici inalatori alogenati e di molti anestetici i.v. (propofol, barbiturici, etomidato, neurosteroidi)*
- *A concentrazioni cliniche, gli anestetici generali, aumentano la sensibilità del recettore GABA-A al GABA, potenziando la neurotrasmissione inibitoria e deprimendo l'attività del sistema nervoso.*
- *Altri recettori ionotropici si ritengono implicati, come il recettore per la Glicina (canale per il cloro) che gioca un ruolo importante nella neurotrasmissione inibitoria nel midollo spinale ed allungato. Propofonol, barbiturici, neurosteroidi potenziano le correnti ioniche attivate dalla glicina.*
- *Recettori neuronali nicotinici per l'Ach sembrano essere implicati nel mediare gli effetti analgesici di alcuni anestetici inalatori.*
- *Anestetici generali che non hanno significativi effetti sui recettori GABA e glicina sono la Ketamina e il protossido d'azoto.*
- *Ketamina e protossido d'azoto sembrano inibire il recettore canale ionico per il calcio, NMDA (N-metil-D-aspartato) che è attivato dal glutammato neurotrasmettitore coinvolto nella modulazione a lungo termine delle risposte sinaptiche (potenziamento a lungo termine).*
- *Molti anestetici inalatori causano iperpolarizzazione dei neuroni per attivazione delle correnti di K+, ciò comporta una riduzione nella capacità di iniziare i potenziali d'azione.*

Abbiamo visto che sono molecole che, da un punto di vista chimico, sono diverse tra loro e non abbiamo ancora considerato quelli che vengono somministrati per via endovenosa. (Stiamo quindi considerando quelli inalatori). C'era una teoria precedente per i meccanismi d'azione e cioè quella della riduzione dell'eccitabilità da parte di questi composti con un meccanismo aspecifico; essendo tutti composti liposolubili non veniva identificata una struttura ben precisa della cellula neuronale su cui questi andavano ad agire ma piuttosto si riteneva che si accumulassero nella struttura fosfolipidica determinando dei cambiamenti nelle proteine di membrana. Questa è una spiegazione che certamente non ci soddisfa! Poi sono stati fatti vari studi, tra cui quelli elettrofisiologici, che hanno dimostrato come molti anestetici determinano una iperpolarizzazione del neurone. Questa iperpolarizzazione è un'attivazione delle correnti del potassio che può spiegare la perdita di eccitabilità. Questa teoria è ormai superata perché oggi sappiamo che questi anestetici vanno ad interagire con i neurotrasmettitori ed in particolare con i recettori degli aminoacidi inibitori (GABA) e con quelli delle sostanze eccitatorie (glutammato). Il recettore del GABA (aminoacido inibitorio) ha due recettori, uno ionotropico e uno metabotropico. Quello ionotropico (GABA-A) permette il passaggio di cloro all'interno della cellula con iperpolarizzazione della membrana; questo spiega l'effetto inibitorio di questo aminoacido. La maggior parte di anestetici inalatori alogenati (come molti anestetici endovenosi, i barbiturici, le benzodiazepine, neurosteroidi, ecc...) vanno ad interferire con i recettori per il GABA. Altri sono stati identificati per il recettore della glicina (aa inibitorio); anche i recettori per la glicina, che sono di tipo ionotropico e conducono

cloro, possono avere un ruolo importante nella neurotrasmissione di tipo inibitorio che è a livello del midollo spinale e del midollo allungato. Anche qui vediamo che i barbiturici, i neurosteroidi, il propofol, ecc... potenziano le correnti ioniche attivate dalla glicina. Quindi è possibile che questi anestetici abbiano diversi targets su cui vanno ad agire e non uno solo e questo può spiegare il perché di una depressione del SNC generalizzata che può condurre a depressione respiratoria, coma e morte. Ora è riconosciuto un ruolo per i recettori nicotinici dell'acetilcolina; sono recettori ionotropici che conducono cloro e potassio. Sono recettori presenti a livello della placca neuromuscolare e a livello gangliare ma ne esistono anche a livello del SNC. Questi recettori sembrano anch'essi mediare l'effetto analgesico. Come altro targets per questi anestetici abbiamo il recettore per il glutammato di tipo NMDA che è un recettore ionotropico che conduce il calcio. La Ketamina e il protossido d'azoto si comportano come antagonisti su questo tipo di recettore; quindi è un recettore per un neurotrasmettitore di tipo eccitatorio che viene bloccato dall'azione di questi anestetici determinando inibizione della neurotrasmissione. Questo neurotrasmettitore sembra essere coinvolto in quello che si chiama potenziamento a lungo termine. La Ketamina svolge un tipo di anestesia un po' particolare che viene chiamata anestesia dissociativa. Quindi, per fare il punto della situazione, abbiamo anestetici diversi tra loro da un punto di vista chimico che hanno targets diversi su cui andare ad agire ma che principalmente vanno o ad attivare la neurotrasmissione inibitoria (ad esempio potenziando l'attività gabaergica) oppure vanno ad inibire l'attività dei neurotrasmettitori di tipo eccitatorio. Per quanto riguarda la loro attività sulle correnti ioniche, che desumiamo da studi di elettrofisiologia, non possiamo affermare con certezza che questi effetti rappresentino l'azione primaria dell'anestetico. Dobbiamo continuare il discorso sugli anestetici inalatori.

ANESTETICI PER INALAZIONE
-meccanismo d'azione-

POTENZA DEGLI ANESTETICI INALATORI –MAC-
Caratteristiche dose-risposta.
Gli anestetici generali hanno un basso indice terapeutico (2-4).
Occorrono metodi precisi per valutare la dose di anestetico in rapporto alla profondità dell'anestesia. Durante l'anestesia la pressione parziale dell'anestetico nell'encefalo è uguale a quella polmonare, quando si è raggiunto lo steady-state.
Ad un dato livello di anestetico, la misura della concentrazione alveolare all'equilibrio di vari anestetici fornisce un indice delle relative potenze.
MAC "concentrazione minima alveolare" di un anestetico.*
A pressioni di un'atmosfera, che produce immobilità del 50% dei pazienti esposti ad uno stimolo doloroso, come l'incisione chirurgica.
Esprime un punto, ED_{50}, di una curva dose-risposta quantale.

** concentrazione= tensione dell'anestetico*

Vari anestetici	*MAC (esprimono volume%)*
Ciclopropano	*9,2*
Etere	*1,92*
Alotano	*0,75*
Metossiflorano	*0,16*

La concentrazione anestetica, essendo dei gas, si esprime come pressione parziale. E' importante la pressione parziale di anestetico a livello encefalico che, nel momento in cui si raggiunge lo steady-state, deve uguagliare la pressione parziale a livello alveolare. Come possiamo esprimere la potenza dell'anestetico? Abbiamo come sistema unico quello di poter definire qual' è la concentrazione

(pressione parziale) dell'anestetico a livello alveolare. Si fanno delle valutazioni sulla risposta anestetica da parte di un campione di popolazione in base alla dose somministrata. La dose somministrata si riferisce sempre alla percentuale di anestetico presente nell'aria inspirata. Sono tutti con un indice terapeutico molto basso e ciò vuol dire che è sufficiente raddoppiare o triplicare la dose per avere effetti di tossicità. Si definisce come MAC quella concentrazione minima alveolare dell'anestetico che determina, alla pressione di un'atmosfera, immobilità nel 50% dei pazienti esposti ad uno stimolo doloroso come può essere l'incisione chirurgica. Si valuta qual'è la dose al 50%; quindi esprime un punto (ED_{50}) di una curva dose-risposta di tipo quantale cioè del "tutto o nulla"(come può essere la misurazione della dose letale: o c'è la morte oppure non c'è!). In questo caso: o c'è lo stimolo doloroso oppure non c'è! Da questo tipo di studio è venuto fuori che, per esempio, il protossido d'azoto è molto poco potente. Bisogna superare il 100% dell'aria inspirata per poter ottenere l'immobilità nel 50% dei pazienti; questo significa che è un anestetico debole, infatti si parla più di effetto analgesico in quanto non si riesce ad arrivare al terzo stadio dell'anestesia. Quando lo si utilizza lo dobbiamo associare, ad esempio ad un altro anestetico inalatorio (come l'alotano), altrimenti dobbiamo sapere che non arriveremo mai al terzo stadio. In genere lo si usa al 40-50% non aspettandosi un'anestesia. Tutti gli altri hanno delle MAC che si aggirano intorno allo 0,5-1,7. Il metossifluorano ha una MAC molto bassa e quindi è molto potente; però è nefrotossico e pertanto viene usato solo per anestesie di breve durata.

ANESTETICI GENERALI
-Proprietà farmacologiche-

SISTEMA CARDIOVASCOLARE:

- *Alotano, Enflurano ed Isoflurano diminuiscono la pressione arteriosa media in maniera dose-dipendente.*
- *Alotano ed Enflurano: la riduzione della pressione arteriosa sembra causata da una minore gittata cardiaca, mentre si ha minore variazione della resistenza vascolare sistemica.*
- *Per Isoflurano la riduzione della pressione arteriosa deriva da una marcata riduzione delle resistenze periferiche senza effetti sulla gittata cardiaca.*
- *Con Alotano si può manifestare bradicardia, per riduzione dell'attività simpatica, con prevalenza di quella vagale (può essere rimossa dall'atropina).*
- *Enflurano, Isoflurano e Metossiflurano aumentano la frequenza cardiaca.*
- *Il protossido d'azoto riduce debolmente la pressione arteriosa.*
- *Lo stato di eccitazione preoperatoria e le stimolazioni chirurgiche intraoperatorie modificano spesso la risposta degli anestetici inalatori sulla frequenza cardiaca.*
- *Etere etilico e ciclopropano non riducono la pressione arteriosa né la gittata cardiaca, ma possono portare ad un loro aumento conseguente a stimolazione della liberazione di catecolamine.*

SISTEMA RESPIRATORIO:

- *Tutti gli anestetici inalatori, tranne protossido d'azoto ed etere dietilico, provocano una diminuzione del volume respiratorio ed aumento della frequenza respiratoria.*
- *Però l'aumento della frequenza è insufficiente a compensare la diminuzione del volume, risultando quindi una diminuzione della ventilazione/minuto che conduce ad un aumento della pCO_2 arteriosa.*
- *La depressione respiratoria può essere controllata con la ventilazione meccanica.*

In genere possiamo dire che questi anestetici alogenati riducono la pressione arteriosa. Questa riduzione della pressione arteriosa media può avvenire a vari livelli. Alcuni, come alotano ed Enflurano, la diminuiscono perché diminuiscono l'attività cardiaca mentre hanno pochi effetti sulle resistenze periferiche. L'Isofluorano invece determina una marcata riduzione delle resistenze

periferiche (vasodilatazione arteriolare). *...legge lucido!* Il protossido d'azoto ha pochi effetti sulla pressione arteriosa e in alcuni casi, proprio per questo motivo, può essere scelto per l'anestesia (sempre tenendo conto che non ce la facciamo ad arrivare al terzo stadio e che pertanto dobbiamo miscelarlo con altri anestetici). Poiché lo stress chirurgico comporta una liberazione di adrenalina si avrà un mascheramento degli effetti ipotensivi di questi farmaci. Fra i più vecchi, tra cui è considerato il ciclopropano e l'etere dietilico, non si hanno effetti sul cardiovascolare, al massimo possono determinarne un aumento proprio perché agiscono liberando le catecolamine endogene; quindi hanno effetto sul sistema simpatico. Ne parliamo solo per registrare i loro effetti farmacologici dal momento che oggi non vengono più utilizzati. Per quanto riguarda il sistema respiratorio determinano una riduzione del volume respiratorio ed aumento della frequenza. L'aumento della frequenza respiratoria è però insufficiente a compensare la riduzione del volume respiratorio per cui si ha una diminuzione del volume/minuto che condurrà ad un aumento della pressione parziale di CO_2. Questa depressione respiratoria, che è ovviamente dose-dipendente, deve essere controllata con una respirazione assistita. Questo effetto, con il protossido d'azoto, è meno marcato. Anche se il protossido d'azoto non è un anestetico ottimale, dati i suoi scarsi effetti tossici, può tornarci utile se miscelato con altri anestetici inalatori; in questo modo è possibile raggiungere l'effetto desiderato riducendo al minimo la tossicità.

ANESTETICI GENERALI

SNC

- *Gli anestetici inalatori aumentano* il flusso ematico cerebrale per riduzione della resistenza vascolare cerebrale.*
- *Ciò può determinare un aumento della pressione intracranica (non desiderabile per i pazienti affetti da trauma cranico o tumore cerebrale).*
- ** protossido d'azoto ed Isoflurano determinano minori effetti sulla pressione intracranica rispetto all'alotano. L'Isoflurano è preferito in neurochirurgia.*

MUSCOLO

- *Alotano, come altri potenti anestetici inalatori (metossiflurano, ciclopropano, etere dietilico), possono scatenare ipertensione maligna, sindrome ipermetabolica della muscolatura scheletrica (aumento della temperatura corporea, aumento del consumo di ossigeno e produzione di anidride carbonica), dovuta ad alterazione genetica autosomica dominante che si può manifestare anche con miorilassanti-depolarizzanti succinilcolina.*
- *Sospensione dell'anestesia e terapia con Dantrolene (blocca il rilascio di Ca_{2+} dal reticolo sarcoplasmatico, riduzione del tono muscolare e produzione di calore)*

EPATOTOSSICITA'

- *Epatite postoperatoria può verificarsi in seguito a trasfusioni, shock ipovolemico e stress chirurgico.*
- *Epatite da Alotano (raramente) è stata descritta; probabilmente dovuta alla produzione di un metabolita epatotossico.*

NEFROTOSSICITA'

- *Fluoruro inorganico prodotto finale del metabolismo del metossiflurano può causare insufficienza renale dopo anestesia prolungata.*

A livello encefalico possono aumentare il flusso ematico centrale per riduzione della resistenza vascolare centrale; quindi aumentare la pressione intracranica. Per questo motivo alcuni di questi, tranne il protossido d'azoto e l'isoflurano, non sono indicati per la neurochirurgia. Non sono indicati nei casi di trauma cranico e di tumore perché sono situazioni in cui già si ha un aumento della pressione intracranica. Altri possibili effetti avversi, comunque rari, sono su base genetica (idiosincrasica); possono essere prevedibili se si fa un'attenta anamnesi. E' il caso dell'ipertermia

maligna che si manifesta a livello muscolare con i composti alogenati come l'alotano, il metossiflurano, il ciclopropano e l'etere dietilico. Ma anche con i rilascianti muscolari come la succinilcolina (curarico). Possono scatenare l'ipertermia maligna che è una sindrome ipermetabolica con improvviso aumento della temperatura corporea, aumento del consumo di ossigeno e della produzione di CO_2. Già all'inizio dell'anestesia si riscontra, invece che un rilasciamento della muscolatura, l'inizio di una fascicolazione. A questo si aggiunge un aumento della temperatura corporea che può arrivare fino ai 39-40°C e una risposta del cardiovascolare con tachicardie fino ad arrivare anche ad aritmie. Occorre sospendere immediatamente l'anestesia e raffreddare il corpo; il farmaco d'elezione è il Dantrolene. Il Dantrolene non fa altro che bloccare il rilascio di calcio intracellulare. Questa malattia autosomica, che in alcuni è dominante ed in altri è recessiva, sembra essere dovuta ad una mutazione del recettore per il calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico; il composto alogenato (l'anestetico) o la succinilcolina promuovono un rilascio di questo calcio intracellulare da cui consegue l'aumento del tono muscolare e l'attivazione della miosina ATPasi con liberazione di calore. Tutto questo può essere controllabile se si somministra subito il Dantrolone perché va ad inibire il rilascio di calcio intracellulare. Per l'alotano è stata descritta un'epatite postoperatoria; questa epatite, che non ha un'alta incidenza, probabilmente è dovuta alla produzione di un metabolita epatotossico. Probabilmente dipenderà anche da una certa reattività del paziente. Altre epatiti postoperatorie sono verosimilmente dovute ad altri fattori ma non agli anestetici. Per quanto riguarda la nefrotossicità, il fluoruro inorganico che viene liberato soprattutto dal metossiflurano può causare insufficienza renale per somministrazioni prolungate. E' per questo che il metossiflurano, tra questi anestetici, è quello che viene usato solo per interventi di breve durata.

ANESTETICI GENERALI
-PROTOSSIDO D'AZOTO-

- *Gas inorganico inerte.*
- *MAC di 105%, ovverosia è richiesta una condizione iperbarica per raggiungere un livello di 1 MAC per questo farmaco. Per mantenere l'anestesia occorre una concentrazione di 75-80% di NO_2.*
- *...*
- *Per raggiungere una completa anestesia occorre associare oppioidi per l'analgesia, tiopentale per la narcosi, bloccante neuromuscolare per rilasciare la muscolatura scheletrica.*
- *Eliminazione: con l'aria espirata ...*

USI TERAPEUTICI

- *Il protossido d'azoto è un potente analgesico, ben tollerato, con rapido inizio d'azione e altrettanto veloce recupero dei suoi effetti...*

...

EFFETTI AVVERSI

- *Se somministrato insieme con un potente anestetico inalatorio, si ha stimolazione del sistema simpatico, aumento della pressione arteriosa e resistenza vascolare periferica, mentre è ridotta la gittata cardiaca.*
- *Gli effetti sul respiro sono minimi...*
- *A causa di una sua elevata pressione parziale nel sangue ha basso coefficiente di ripartizione sangue : gas, esso diffonde nelle cavità corporee contenenti aria con incremento della pressione e del volume di gas nelle tasche aeree. Ciò può determinare distensione dello stomaco.*
- *Neuropatia simile a quella da deficit di vitamina B_{12} riportate da dentisti per esposizione prolungata al gas.*
- *Controindicato nelle gestanti e negli immunodepressi.*

Il protossido d'azoto ha una MAC di 105% per cui non ce la facciamo ad arrivare all'anestesia chirurgica in condizioni di atmosfera normale ma dobbiamo somministrarlo in condizioni iperbariche. Non è efficace da solo per l'anestesia chirurgica; in genere viene associato con l'anestesia bilanciata, si può partire con un induttore endovenoso dell'anestesia (tiopentale), associare un altro anestetico inalatorio, dare rilascianti della muscolatura scheletrica, ecc. Dato da solo è un ottimo analgesico ed ha anche un rapido inizio d'azione; in effetti può essere utilizzato per procedure ambulatoriali (come in effetti avviene in campo odontoiatrico). Quali sono gli effetti avversi? Se somministrato con altri anestetici inalatori si può avere un'attivazione del sistema simpatico (quindi aumento della pressione arteriosa, ecc.); però questo accade per l'altro anestetico perché abbiamo visto che il protossido d'azoto da solo ha pochi effetti sul cardiovascolare, sul respiro e sul SNC. Un'altra cosa importante da mettere in evidenza per l'utilizzo del protossido d'azoto è che ha uno scarso coefficiente di ripartizione e quindi ha subito una elevata pressione parziale (è poco miscibile con il sangue); per questo può diffondere nelle cavità corporee contenenti aria contribuendo ad un aumento della pressione e del volume (stomaco, polmoni, membrana timpanica → fino alla rottura). Poiché il protossido d'azoto può ridurre la quantità di ossigeno disponibile bisogna, alla fine dell'anestesia, fornire ossigeno al paziente prima che inizi a respirare l'aria ambientale. Un effetto tossico che interessa soprattutto l'operatore e quello dovuto all'inattivazione della vitamina B_{12} e di conseguenza l'inattivazione della metionina sintetasi (enzima vit B_{12}-dipendente) che determina riduzione della produzione di leucociti ed eritrociti a livello del midollo osseo. Sono state anche riscontrate neuropatie da deficit di vitamina B_{12} negli operatori per una esposizione prolungata. In realtà questi effetti si verificano principalmente a carico degli operatori che sono costantemente sottoposti all'azione del protossido d'azoto piuttosto che a carico del paziente.

-ALOTANO- → ANESTESIA PEDIATRICA XCHE' MOLTO FORTE E VELOCE

Potente anestetico – MAC 0,75%.
Scarsa potenza analgesica. In genere è utilizzato associato ad altri anestetici; tiopentale per l'induzione, N_2O, O_2, rilascianti muscolari.

EFFETTI AVVERSI
Respiro rapido e poco profondo. Riduzione del volume/minuto. Cause riduzione della risposta ventilatoria alla CO_2, probabilmente dovuta a depressione dei chemiorecettori renali.

...
FEGATO
- *Alotano deprime la funzione epatica. Effetto rapidamente revertito dopo sospensione del farmaco.*
- *L'epatite si manifesta 2-5 gg dopo l'intervento con febbre, anoressia, nausea, vomito, eosinofilia.*

EFFETTI MUSCOLARI
- *Ipertermia maligna.*

L'alotano ha scarso potere analgesico e infatti viene usato in associazione all'induttore (tiopentale), al protossido d'azoto, a rilascianti muscolari, ecc. Sul cardiovascolare abbiamo visto che provocava principalmente una depressione dell'attività cardiaca con conseguente ipotensione arteriosa. Può antagonizzare gli effetti dell'attività simpatica dovuti allo stress chirurgico. Nel SNC abbiamo vasodilatazione cerebrale; non è indicato nella neurochirurgia. A livello renale, quando si dà un MAC di alotano, si può verificare una riduzione del flusso sanguigno renale. L'epatite da alotano ha un'incidenza di 1/7000 pazienti che è associata ad una frequenza di mortalità del 25-50%. Questo danno epatico è dovuto alla liberazione di un metabolita dell'alotano che è epatotossico. E'

probabile la suscettibilità genetica del paziente; colpisce principalmente donne ed obesi. I bambini sembrano esenti. L'epatite si manifesta 2-5 giorni dopo l'intervento. Gli altri effetti (ipertermia maligna) li abbiamo già visti.

ANESTETICI GENERALI ENDOVENOSI
BARBITURICI AD AZIONE ULTRABREVE

TIOPENTALE (sodico) introdotto come anestetico nel 1935 è il più comunemente usato.
Altri anestetici ad azione ultrabreve: Metoesitale sodico, Tiamilale sodico.

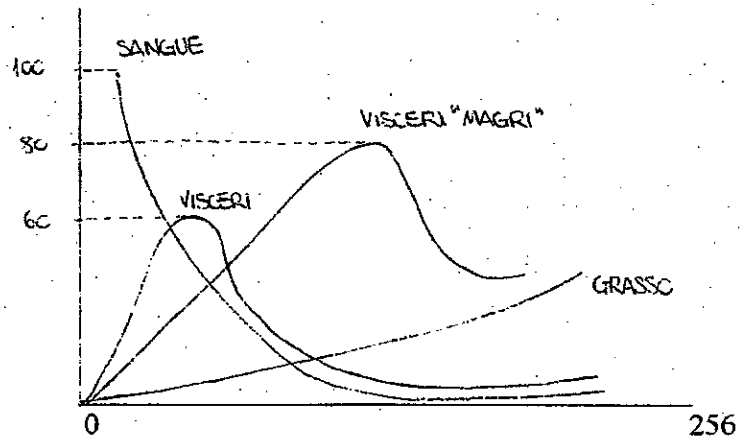
FARMACOCINETICA:
Una singola dose 2,5% per via i.v. produce ipnosi entro 10-20sec. (tempo necessario per la distribuzione dal braccio all'encefalo). La maggiore profondità dell'anestesia si raggiunge dopo 40sec.; il ritorno alla coscienza si ha dopo 20-30min.
Altamente liposolubile, si raggiunge l'equilibrio sangue/cervello in circa 1min. Poi diffonde fuori dall'encefalo ad altri organi vascolarizzati, per distribuirsi ai muscoli e tessuto adiposo. La rapidità d'azione è dovuta alla rapida rimozione dall'encefalo, se i tessuti periferici contengono quantità sufficienti di Tiopentale, la ridistribuzione determina prolungamento della durata d'azione (dosi eccessive → risveglio dopo molte ore). Metabolismo epatico lento (12-16%/h dopo singola dose).

AZIONI
- *Determina depressione della respirazione, dose-dipendente, riduce la sensibilità del centro respiratorio bulbare alla CO_2.*
- *Determina riduzione, dose-dipendente, della pressione arteriosa, volume d'eiezione e gittata cardiaca (effetto depressorio sul miocardio).*
- *Deprime il flusso sanguigno ed il metabolismo cerebrale con riduzione della pressione intracranica (anestesia neurochirurgica).*

USO TERAPEUTICO
- *Induzione dell'anestesia per i.v. come singolo bolo, con somministrazioni ripetute o infusione continua, non superare la dose del 2,5% in soluzione isotonica...*
- *...*

I barbiturici ad azione ultrabreve, tra gli anestetici endovenosi, sono quelli usati per indurre l'anestesia (come il Tiopentale) oppure per interventi di brevissima durata. Il Tiopentale rappresenta il prototipo tra i barbiturici ad azione ultrabreve per operare come induttore dell'anestesia. Gli altri barbiturici ad azione ultrabreve che sono alternativi al Tiopentale sono il Metoesitale sodico e il Tiamilale sodico. E' stato introdotto nel 1935 ed è il più comunemente usato. Una singola dose anestetica (quindi data in bolo) al 2,5% per via endovenosa produce l'ipnosi nell'arco di tempo necessario per il passaggio in circolo dal braccio al cervello (10-20sec). La maggiore profondità dell'anestesia si raggiunge dopo 40 secondi e questa si mantiene per un certo periodo di tempo; finisce nel giro di 20-30 minuti. Il Tiopentale, come anche gli altri barbiturici ad azione ultrabreve, è molto liposolubile; questa liposolubilità gli permette di raggiungere e di rimanere nell'encefalo anche se per un tempo molto breve (cioè: arriva rapidamente ed altrettanto rapidamente viene allontanato). Si può raggiungere l'equilibrio tra il sangue e il tessuto cerebrale nell'arco di un minuto, dopo tende a diffondere... *cambio lato cassetta...*
...nel tessuto adiposo tende a rimanere intrappolato anche perché la circolazione è lenta e di conseguenza viene rimosso lentamente; costituisce una specie di "magazzino di riserva". Dosi eccessive possono provocare problemi postoperatori con risveglio tardivo. Il metabolismo è epatico ed è lento, ma ne parleremo quando faremo i barbiturici. Per quanto riguarda le azioni

farmacologiche determina depressione del respiro (dose-dipendente); questa azione si esplica a livello del centro respiratorio bulbare. Determina diminuzione della pressione arteriosa (sempre dose-dipendente). Ha azione depressoria sul miocardio. Deprime il flusso sanguigno e il metabolismo cerebrale con diminuzione della pressione intracranica per cui può essere usato in neurochirurgia. Che uso ne facciamo? Induzione dell'anestesia con singolo bolo i.v. con somministrazioni successive o con somministrazione continuata. Le indicazioni sono quelle di non somministrare oltre una certa dose. In genere, quando lo si usa come induttore, si procede somministrando prima il Tiopentale e una volta indotta l'anestesia si passa alla somministrazione di uno o più anestetici inalatori, di analgesici oppioidi e di miorilassanti muscolari che permettono di raggiungere il terzo grado dell'anestesia chirurgica con dosi meno elevate di anestetici. Oppure, per interventi di breve durata che non sono particolarmente dolorosi, il Tiopentale può essere somministrato anche da solo oppure associato al protossido d'azoto che ha proprietà analgesiche.



Da questo diagramma potete vedere la percentuale della dose di Tiopentale nel tempo e come si può ridistribuire. Dal momento della somministrazione raggiunge un picco massimo in un minuto nel cervello e negli altri visceri per poi essere allontanato. Poi sono raggiunti gli altri tessuti (chiamiamoli tessuti magri) e per ultimo viene raggiunto il tessuto adiposo. Si accumula nel tessuto adiposo e questo spiega perché il paziente continua a dormire anche dopo l'intervento: l'anestetico viene rimesso in circolo.

BENZODIAZEPINE

Ad alte dosi inducono ipnosi e perdita di coscienza.
DIAZEPAM, LORAZEPAM, MIDAZOLAM vengono usati in preanestesia o per indurre e mantenere l'anestesia.
DIAZEPAM e LORAZEPAM, non solubili in acqua, sono preparati in solventi organici per i.v. che possono essere irritanti locali a pH fisiologico, diventano liposolubili e attraversano la barriera ematoencefalica. L'inizio degli effetti sul SNC è più lento del Tiopentale. Il plateau di depressione centrale rimane al di sotto dello stato anestetico vero. Provocano amnesia anterograda nel 50% dei pazienti che può durare fino a 6 ore. Non sono analgesici, né sono in grado di indurre uno stato di anestesia chirurgica, se usato da solo. Midazolam ha più rapido effetto ed emivita più breve rispetto al Diazepam. Con Midazolam o Lorazepam, per l'induzione dell'anestesia, è sufficiente 1/3-1/2 della dose di Diazepam.

USI CLINICI

- *Procedure diagnostiche che non richiedono analgesia: endoscopia, cateterismo cardiaco, ecc.*
- *Induzione dell'anestesia.*
- *Anestesia bilanciata, in associazione con Tiopentale, per una rapida induzione, analgesici, miorilassanti, anestetici per inalazione.*

L'antagonista specifico FLUMAZENIL accelera il recupero degli effetti delle benzodiazepine.
PROPOFOL tra i più nuovi...

Le benzodiazepine sono farmaci che rientrano nel capitolo dei sedativi ipnotici che vanno ad agire sul sistema gabaergico. Nell'ambito dell'anestesia vengono usate o per particolari procedure diagnostiche, oppure nella fase preoperatoria o postoperatoria in modo da favorire l'ipnosi e la sedazione del paziente. Nella fase preoperatoria preparano il paziente all'ingresso in sala operatoria grazie alla loro azione ansiolitica. Quelli che vengono maggiormente utilizzati sono il Diazepam, il Lorazepam e Midazolam. In genere vengono usati nella preanestesia o per indurre e mantenere l'anestesia; si possono dare anche con il Tiopentale. Molti di questi anestetici possono essere irritanti a livello dell'endotelio dei vasi e quindi vanno somministrati lentamente in modo che il flusso sanguigno faciliti il loro allontanamento. Sono molto liposolubili e quindi attraversano la barriera ematoencefalica. L'inizio degli effetti è più lento rispetto a quello del Tiopentale però c'è da dire che le benzodiazepine non riescono ad arrivare al terzo stadio dell'anestesia chirurgica e il plateau di depressione centrale rimane sempre al di sotto dello stato anestetico vero. Questo comporta, prima di tutto, che tali farmaci hanno soppiantato i barbiturici in quanto sono più sicuri (perchè non arrivano alla depressione bulbare). Anche se si dovesse fare abuso di queste benzodiazepine non verrebbe mai raggiunto il coma e la morte cosa che invece avviene con i barbiturici. Un altro effetto di questi farmaci è l'amnesia anterograda nel 50% dei pazienti che può durare fino a 6 ore dopo l'utilizzo. Questo tipo di amnesia fa si che le benzodiazepine vengano utilizzate per procedure diagnostiche dove il paziente non deve essere narcotizzato e quindi può rispondere all'operatore (ad esempio per l'endoscopia); quando si riprende però non ha ricordi spiacevoli. Il paziente pensa di aver dormito e in realtà ha risposto ai comandi dell'operatore. Il Midazolam e il Lorazepam sono più potenti perché hanno una emivita più breve rispetto ad Diazepam. Vengono usati nell'induzione dell'anestesia, nella fase preoperatoria oppure associati ad anestesia bilanciata. Abbiamo un antagonista specifico (il Flumazenil) che consente di poter revertire gli effetti delle benzodiazepine, sia al momento del risveglio del paziente sia per intervenire in caso di sovradosaggio. Tutti i sedativi ipnotici, sia le benzodiazepine che i barbiturici, hanno proprietà farmacologiche quali: ansiolitiche (a basse dosi), sedativi/sonniferi (a dosi più alte), anticonvulsivanti e miorilassanti. Tra i più nuovi abbiamo il Propofol il quale, probabilmente, agisce sul recettore GABA-A. Ha proprietà farmacologiche sovrapponibili a quelle dei barbiturici (Tiopentale) e in genere è tra quelli maggiormente utilizzati per l'induzione dell'anestesia. Può essere utilizzato anche per anestesie di breve durata. Gli effetti sono sovrapponibili a quelli dei barbiturici sia sul SNC che cardiovascolare e respiratorio. Il vantaggio è che con il Propofol si ha un recupero più rapido quando impiegato per anestesie di breve durata (più rapido risveglio con minore confusione mentale). Bisogna fare attenzione perché dà ipotensione e pertanto bisogna attendere un attimo prima di mettere il paziente in piedi per evitare l'ipotensione ortostatica. Nell'arco di pochi minuti il paziente riprende il controllo di se stesso. Altri farmaci utilizzati nell'anestesia bilanciata sono gli analgesici oppioidi.

ANALGESICI OPPIOIDI

Durante l'anestesia generale indotta da anestetici inalatori o endovenosi, vengono somministrati (come coadiuvanti) analgesici oppiacei (morfina, meperidina, fentanil, sulfentanil, alfentanil, ecc). In particolare nella cardiochirurgia associati a protossido d'azoto e nelle chirurgie maggiori, quando la riserva circolatoria è minima. Determinano:

- *Depressione respiratoria.*
- *Modesta diminuzione della pressione arteriosa.*
- *Ritardo nel risveglio.*
- *Eventuale nausea e vomito post-operatorio.*

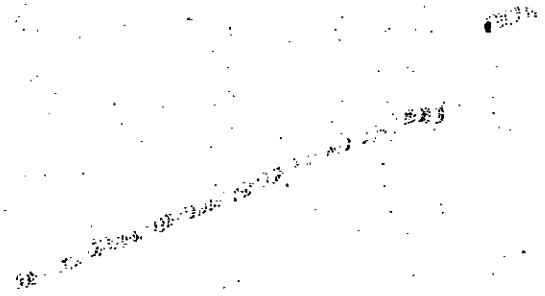
Per dosi elevate di morfina la depressione respiratoria può essere grave, richiedendo ventilazione assistita per lungo tempo, anche post-operatorio, o basse dosi (0,05-0,2mg) di Naloxone (antagonista degli oppiacei).
Fentanil e i suoi congeneri...

Tra gli analgesici oppioidi la morfina è il prototipo della classe però, nell'ambito dell'anestesia bilanciata (come analgesici), vengono utilizzati degli oppioidi molto liposolubili quali Fentanil, Sulfentanil e Alfentanil. Questi sono quelli maggiormente utilizzati nell'ambito dell'anestesia. In particolare nella cardiochirurgia sono associati al protossido d'azoto perché hanno minor effetto a questo livello (come tutti gli analgesici oppioidi). Sulla pressione arteriosa hanno effetti modesti anche se a dosaggi elevati possono provocare (Morfina) caduta della pressione arteriosa in posizione ortostatica. Depressione respiratoria centrale, eventuale nausea e vomito post-operatori. Per dosi elevate di morfina la depressione respiratoria può essere grave ed è necessaria la respirazione assistita per lungo tempo, anche nel post-operatorio. Per quanto riguarda gli effetti di tossicità e per revertire questi effetti abbiamo l'antagonista che è il Naloxone. Il Fentanil e i suoi congeneri hanno sostituito la morfina nell'anestesia cardiochirurgica associati a protossido d'azoto e ad altri gas inalatori, insieme ai miorilassanti (acetilcolina). E' 10-100 volte più potente della morfina. Azione rapida ed effetto soprattutto analgesico. Un altro tipo di anestesia (che può essere più o meno un'anestesia!) consiste nell'associazione di un neurolettico come il Droperidolo. I neurolettici determinano uno stato di tranquillità nel paziente con diminuzione dell'attività motoria, sono ansiolitici e soprattutto rendono il paziente indifferente all'ambiente esterno. Questo comporta che il Droperidolo (come tutti i neurolettici) determina uno stato di catatonia (cioè immobilità, difficoltà a muoversi e dissociazione dall'ambiente circostante). Possono non indurre il sonno e il paziente è sensibile ai comandi. Dando il neurolettico da solo si parla di neurolessia. Se al Droperidolo associamo l'analgesico oppioide (Fentanil) abbiamo la neuroleptoanalgesia che può essere sfruttata per alcune procedure diagnostiche. A Droperidolo e Fentanil possiamo addizionare anche il protossido d'azoto. Sono indicati per interventi chirurgici leggeri come ad esempio le medicazioni dolorose quali quelle delle ustioni. Tutto ciò, ottenuto con tre farmaci associati, lo possiamo ottenere con un solo farmaco che però non viene molto usato se non in particolari casi (età pediatrica).

ANESTESIA DISSOCIATIVA

La Fenciclidina, il primo farmaco di questo gruppo, è stato abbandonato perché determinava gravi fenomeni psichici.
KETAMINA (ARILCICLOAMINA) induce uno stato di sedazione, immobilità, amnesia, profonda analgesia e senso di dissociazione dall'ambiente. Quindi simile alla neuroleptoanalgesia, ottenuta con un solo farmaco. A differenza degli altri anestetici agisce bloccando...

Stiamo parlando della Ketamina e di quello che essa provoca; viene definita come anestesia dissociativa. Il primo ad essere stato sintetizzato è la Fenciclidina che poi è stato abbandonato perché determinava gravi fenomeni psichici anche a distanza di mesi (allucinazioni, incubi, ecc.). La Ketamina è rimasta come prototipo di questi anestetici che danno stato di sedazione, amnesia, immobilità, analgesia e dissociazione dall'ambiente esterno. Quindi tutto quello che abbiamo visto per il Droperidolo + Fentanil + protossido d'azoto. A seconda della dose del farmaco possiamo arrivare fino ad una neuroleptoanalgesia. A differenza degli altri la Ketamina agisce bloccando il recettore NMDA per il glutammato che si trova a livello della corteccia e del sistema limbico. Però ha degli effetti collaterali: al risveglio il paziente descrive dei sogni terribili e questi possono anche continuare per periodi successivi (settimane o mesi) dal momento dell'utilizzo. La cosa strana, che ancora non si riesce a spiegare, è che questo fenomeno colpisce soprattutto gli adulti (>30 anni) e non è descritto nei bambini (<15 anni). Per questo motivo non viene usato nell'adulto ma può essere usato in età pediatrica per quelle procedure che possono essere dolorose ma dove è richiesta una certa partecipazione del paziente. Per prevenire questi effetti spiacevoli si può somministrare Diazepam (benzodiazepina), farmaco ansiolitico che in una dose di 0,3-0,4 mg/Kg i.v. 5 minuti prima della Ketamina riduce questi disturbi. Può essere usato in chirurgia d'emergenza, nella medicazione degli ustionati, nelle procedure pediatriche dolorose e nei pazienti a rischio di ipotensione ortostatica. Dopo l'introduzione i.v. di una singola dose gli effetti si hanno dopo 2-4 minuti, la perdita di coscienza dura dai 10 ai 15 minuti, l'analgesia circa 40 minuti e l'amnesia 1-2 ore. Produce stimolazione cardiovascolare per aumento della... L'uso in associazione con la benzodiazepina è giustificato dal fatto che questa va ad alterare il ciclo REM del sonno riducendolo. Riduce anche quella che viene chiamata "paura notturna" che tutti noi abbiamo durante il ciclo del sonno.



Lezione XXVI
(15 aprile 2002)

Simona Garreffa

ANALGESICI OPPIOIDI

OPPIATI: Farmaci derivati dall'oppio (morfina, codeina e congeneri semisintetici della morfina)*
OPPIACEI ed OPPIOIDI: Vengono designati in senso lato tutti i farmaci naturali e sintetici con azioni morfino-simili.
OPPIOPEPTINE: Peptidi endogeni oppiacei

Gli analgesici oppioidi e gli antagonisti possono essere classificati in vari modi:

1. *potenza dell'analgesia (agonisti forti, moderati e deboli)*
2. *rapporto effetti agonisti/antagonisti*
3. *spettro di effetti (analgesici, antitussivi, antidiarroici)*
4. *dal punto di vista chimico:*
   - *fenantreni*
   - *fenileptilamine*
   - *fenilpiperidine*
   - *morfinani*
   - *benzomorfeni*

OPPIO

Succo di papavero . Lattice bianco contenuto nella capsula del papaver somniferum, contiene 20 alcaloidi tra cui morfina, codeina, tebaina e papaverina. Tebaina e papaverina non sono analgesici. Tebaina è il precursore di agonisti oppiati semisintetici (etorfina) ed antagonisti (Naloxone). Papaverina è un vasodilatatore e rilasciante della muscolatura liscia che non ha chiare indicazioni cliniche (ha favorito lo sviluppo del Varapanil che è un calcio antagonista). Principale alcaloide dell'oppio è la morfina (10%) la codeina (presente per lo 0,5%) viene sintetizzata commercialmente dalla morfina.

CHIMICA
Morfina è considerato il prototipo. E' un alcaloide fenantrenico .

- *sostituzioni nel C3 e C6 di gruppi –OH con CH3, riducono l'effetto di primo passaggio. Es: Codeina ha più alto rapporto di potenza orale:parenterale.*
- *Acetilazione dei gruppi –OH in C3 e C6 dà l'eroina che è liposolubile e arriva più rapidamente al cervello, qui viene idrolizzata a metabolici attivi (monoacetilmorfina e morfina).*

Parliamo della classe più potente di farmaci che agisce a livello del SNC. C'è una terminologia specifica:
Oppiati: Sono farmaci derivati dall'oppio (che è un prodotto naturale) che comprende la morfina, la codeina e anche i prodotti semisintetici della morfina (cioè quei derivati che sono stati sintetizzati dalla morfina).
Oppiacei ed oppioidi: vengono indicati in senso lato sia i prodotti naturali che sintetici che hanno delle azioni morfino-simili.
Oppiopeptine: sono dei composti endogeni, peptidi che svolgono un ruolo simile a quello della morfina. Sono stati scoperti in un tempo successivo alla scoperta dei recettori della morfina. Si andò a studiare, per mezzo di composti marcati con radioisotopi, la presenza di eventuali recettori per la morfina nelle membrane del SNC. Ovviamente gli studiosi si posero una domanda: se esistono

recettori per la morfina che è una sostanza esogena estratta dall'oppio probabilmente esisteranno dei composti endogeni per questi recettori. Questi composti endogeni sono stati in seguito definiti come Encefaline, Endorfine, Dinorfine. Per quanto riguarda le classificazioni ce ne sono di diversi tipi; per esempio gli oppioidi sono stati classificati in base alla loro potenza nell'analgesia, quindi come:
agonisti forti
agonisti moderati
agonisti deboli.
Oppure in base agli effetti, perché questi recettori per la morfina si sono dimostrati essere di più tipi e anche con localizzazione differente. Oggi siamo arrivati a definirne 4 (parleremo solo dei primi tre perché l'ultimo tipo è poco conosciuto). Quindi in rapporto agli effetti come agonisti e antagonisti; poi ci sono composti, anche semisintetici, che sono o agonisti o hanno un'azione di agonista per il recettore k e antagonista per il recettore μ. Poi gli agonisti e ne abbiamo due molto efficaci che servono per revertire gli effetti del sovraddosaggio da morfina (per gli effetti). Dal punto di vista chimico sono elencati come gruppi chimici, cioè con un anello fenantrenico morfino-codeina...
L'oppio è conosciuto come un composto estratto dalla capsula di papavero (in particolare dal papavero sonniferum, che è una pianta che cresce spontaneamente nell'Asia, tipo India, Afghanistan, Pakistan); il lattice bianco estratto da questa pianta contiene circa 20 alcaloidi, tra cui alcuni che hanno effettivamente proprietà simili a quelle della morfina, altre che non le hanno. Tra cui:
Morfina EFFETTO DI 1° PASSAGGIO
Codeina (è presente in % molto basse nel lattice bianco dell'oppio, quindi viene sintetizzato commercialmente).
Tebaina e papaverina (non hanno proprietà analgesiche). La Tebaina è considerato un precursore e da questo si producono altri derivati con attività morfino-simile e anche il Naloxone.
La Papaverina è un vasodilatatore; non ha un uso terapeutico e dallo studio di questa molecola si è arrivati allo sviluppo di un calcio antagonista che è il Varapanil. Per quanto riguarda la chimica diciamo che la morfina è un alcaloide con un nucleo fenantrenico. Poi le varie sostituzioni sono quelle che caratterizzano il composto. Le sostituzioni che sono state fatte nella morfina sono nei C3, C6, C17. la sostituzione nei C3 e C6 con gruppi ossidrilici (-OH) o metilici (-CH3) riducono l'effetto di primo passaggio per la morfina. Non è possibile assumere la morfina per via orale, non perché non avviene assorbimento, ma perché viene metabolizzata con il primo passaggio. Questo è uno dei motivi per cui si deve scegliere la via parenterale. Si sono cercate delle forme semisintetiche di morfina per consentire l'assunzione per os. Tra questi vari derivati dell'oppio avremo una caratteristica di farmacocinetica basata sul rapporto tra la via orale e via parenterale (per cui ce ne saranno alcuni che possono essere assunti per os, perché danno una buona biodisponibilità, tra cui la codeina). L'acetilazione dei gruppi in C3 e C6 dà l'eroina che è più liposolubile. Questo è il motivo per cui viene preferita la forma acetilata, perché ha una più alta velocità di passaggio (essendo più liposolubile) e arriva prima a livello encefalico dove poi viene ionizzata e si formeranno i metabolici tra cui la morfina stessa. Poi sostituzione dei gruppi metilici con catene carboniose più lunghe, come gruppi amidici, danno luogo alla formazione di composti che hanno la caratteristica di essere degli antagonisti, come il Naloxone.

nome del principio attivo	Radicali chimici		
	C3	C6	C17
Morfina	- OH	- OH	- CH3
Codeina	- OCOCH3	- OCOCH3	- CH3
Naloxone	- OH	- OH	- CH2CH=CH2

FARMACOCINETICA

- *Molti di questi farmaci vengono bene assorbiti (intramuscolo, subcutanea, tratto gastrointestinale, mucose)*
- *Ma morfina, idromrfone, oxymorfone subiscono un esteso effetto di primo passaggio se assunti per os*
- *Metabolismo epatico e coniugazione con acido glucuronico*
- *Eliminazione renale per filtrazione glomerulare*
- *Passano la barriera placentare con effetti sul feto (depressione respiratoria e dipendenza fisica per esposizione continua, nei neonati)*
- *Durata d'azione 2-5 ore*

MORFINA
-FARMACOCINETICA-

Buon assorbimento per via gastrointestinale e rettale. Ottimo assorbimento per via sottocutanea e intramuscolare. Biodisponibilità bassa per os: 25% per effetto di primo passaggio.
Distribuzione: a concentrazioni terapeutiche la morfina si lega alle proteine plasmatiche per il 35%. Attraversa la barriera ematoencefalica in più bassa % rispetto ai congeneri più liposolubili (eroina, codeina, metadone) che hanno un tempo di latenza più breve.
Metabolismo epatico: coniugazione con acido glucuronico, morfina-6-glucuronide, principale metabolica attivo, con attività indistinguibile dalla morfina.
Escrezione renale: una piccola parte è eliminata immodificata, la maggior parte come morfina-6-glucuronide per filtrazione glomerulare.

Per quanto riguarda le caratteristiche di farmacocinetica: la morfina e i suoi derivati (idromorfone e ossimorfone) hanno un debole metabolismo epatico già al loro primo passaggio che ne limita la biodisponibilità.

	C3	C6	C17
Idromorfone	- OH	= O	- CH3
Ossimorfone	- OH	= O	- CH3

Il metabolismo epatico avviene con formazione di glucuronati, infatti si forma una morfina-6-glucuronide che ha ugualmente un'attività morfino-simile (quindi analgesica) per cui continua la sua attività anche dopo essere stato trasformato, però gli altri composti che si formano fanno perdere l'efficacia al farmaco. Attraversa la barriera ematoencefalica (altrimenti non avremmo l'effetto), ma passa anche la barriera placentare per cui possono dare effetti anche sul feto, in particolare sulle funzioni respiratorie e di dipendenza fisica; per esposizione continua si possono avere neonati già tossicodipendenti (infatti occorre una terapia di svezzamento del neonato se la madre era tossicodipendente). Per quanto riguarda la distribuzione si lega in bassa % alle proteine plasmatiche . attraversa la barriera ematoencefalica in bassa %. L'eroina, essendo più liposolubile, ha un tempo di latenza più basso. Viene escreta a livello dei reni, soprattutto come glucuronato. Bisogna stare attenti nei casi di insufficienza renale perché questa comporta una aumentata permanenza in circolo. Per una dose di 10 mg la durata d'azione è di circa 4-5 ore, l'emivita di 2,5 ore (però il metabolica ha una emivita più lunga). Nei casi di insufficienza renale si può avere un prolungamento dell'effetto. Il volume di distribuzione è abbastanza contenuto.
La morfina, l'idromorfone e l'ossimorfone hanno una bassa biodisponibilità se assunti per os. Il metadone ha un'alta biodisponibilità se assunto per os tant'è che è il farmaco morfino-simile usato maggiormente per lo divezzamento. Questo perché ha due proprietà: 1) è somministrabile per os e questo consente nel tossicodipendente di divezzarlo dal rituale. 2) ha un'emivita più lunga che consente un lento allontanamento dall'organismo riducendo il quadro sintomatologico della sindrome da astinenza. La sindrome da astinenza è quel quadro di sintomi che avverte il paziente

che è diventato dipendente dall'oppioide, al momento in cui finisce l'effetto di questo. Questa serie di sintomi portano il paziente a ricercare di nuovo il farmaco che una volta reintrodotto nell'organismo fa sparire la sintomatologia. Sono segni che il paziente avverte la mancanza del farmaco. Tutto questo si manifesta soprattutto quando l'emivita dell'oppioide è breve per cui c'è una rapida perdita dell'oppioide e la manifestazione della sintomatologia (questa regola è valida per tutti i farmaci che possono dare dipendenza). Con i farmaci che hanno emivita più lunga si ha un allontanamento graduale ed un recupero della funzionalità dei vari sistemi che possono reintegrarsi più gradualmente. Quando si fa una terapia con alcuni farmaci (esempio β-bloccanti) e si fa come terapia antipertensiva, se sospendiamo in maniera brusca il farmaco (da un giorno all'altro) possiamo avere un effetto cosiddetto di rimbalzo, perché l'organismo che si era abituato ad essere sotto terapia con farmaci che vanno a bloccare ed antagonizzare i recettori β-adrenergici, se si trovano questi recettori non più legati dall'antagonista possono invitare l'agonista endogeno (adrenalina) a scatenare una crisi ipertensiva.
Per quanto riguarda la durata dell'analgesia:
morfina 4-5 ore
metadone 4-6 ore
fentanil 1-2 ore
subfentanil e alfentanil (utilizzati nell'anestesia bilanciata per via endovenosa con una durata d'azione più breve)
Per quanto riguarda l'efficacia distinguiamo quelli ad alta, bassa, moderata, molto bassa e molto alta. Importante è la proprietà del farmaco di poter determinare abuso, cioè la cosiddetta addiction (dipendenza dal farmaco). Alcuni di questi farmaci hanno un'alta proprietà di dare abuso, cioè di poter creare dipendenza (tipo morfina...); altre con bassa proprietà di dare abuso (tipo la codeina, l'ossicodone e diidrocodeina – derivati della codeina). La codeina in genere viene usata come anti... , non con effetto centrale, o addizionato ad un FANS come analgesico. Poi ci sono quelli con una bassa possibilità di indurre dipendenza (propossifene, pentazocina, buprenorfina, butorfanolo, nalbufina). Alcuni, come il propossifene, possono essere utilizzati per os (è utilizzabile nella scala degli analgesici per un dolore di media entità), altri per via parenterale. Oggi, per il dolore grave, abbiamo una nuova formulazione del fentanil come cerotto transdermico. E' un farmaco difficile da poter gestire per via parenterale come analgesico, perché essendo molto liposolubile arriva velocemente all'encefalo ed è difficile valutarne il dosaggio. Quando si inizia una terapia in genere si inizia con una dose bassa della morfina o del morfino-simile e siccome poi si va a tolleranza bisogna aumentare gradatamente.

PEPTIDI OPPIACEI ENDOGENI – OPPIOPEPTINE

I recettori oppioidi vengono attivati da sostanze endogene in condizioni fisiologiche. Sono stati identificati:

2 pentapeptidi
Leu-Enkefalina (leucina-tirosina-glicina-glicina-fenilalanina)
Met-Enkefalina (metionina-tirosina-glicina-glicina-fenilalanina)
Dimorfina A – peptide di 17 aa
DIN A (1-18)
DIN B (1-13)
β endorfina – peptide di 31 aa

le oppiopeptine derivano da 3 principali precursori:

- *Prooppiomelanocortina (POMC)*
- *Proenkefalina (A)*
- *Prodimorfina (PROENKEFALINA A)*

Le oppiopeptine sono i peptidi endogeni. Derivano da tre principali precursori che si trovano a livello encefalico. Possono essere più o meno distribuiti e danno luogo alle enkefaline che sono due pentapeptidi che differiscono per il primo aminoacido e possono essere o leu-enkefalina o metio-enkefalina. Gli altri aminoacidi della sequenza invece sono diversi. Poi abbiamo la Di morfina A che è un peptide di 17 aminoacidi e la β-endorfina che è un peptide di 31 aminoacidi. Queste oppiopeptine derivano da tre principali precursori che sono la prooppiomelanocortina, la proenkefalina A e la prodimorfina che hanno una diversa distribuzione nel SNC sia a livello spinale che sovraspinale dove sono anche presenti i recettori per gli oppioidi. Questi precursori non sono altro che catene polipeptidiche più lunghe da cui il distacco di frammenti dà luogo ad altri ormoni o composti endogeni che possono essere dei fattori di rilascio di altri peptici endogeni. Per esempio dalla prooppiomelanomorfina si libera l'Acth (l'ormone adenocorticotropo) che è quello che nel surrene va a regolare la sintesi di cortisolo.

MECCANISMO D'AZIONE

RECETTORI:
Diversi subtipi di recettori sono stati identificati nel SNC e nei tessuti periferici, di cui tre sono selettivamente coinvolti nelle azioni degli analgesici oppioidi.
μ responsabile dell'analgesia sopraspinale μ1 e spinale μ2, euforia, depressione respiratoria, dipendenza fisica, miosi (effetto agonista tipico della morfina)
K (K_1, K_2, K_3) responsabile dell'analgesia spinale (K_1), miosi, sedazione, disforia (disorientamento, depersonalizzazione).
δ analgesia sovraspinale e spinale (ruolo fisiologico non chiarito).

Gli oppiacei possono interferire in misura differente con i vari recettori, comportandosi da agonisti, agonisti parziali o antagonisti.

DISTRIBUZIONE:
Presenti nel corno dorsale del midollo spinale e regioni subcorticali del cervello. Tronco cerebrale: locus ceruleus, nucleo del rafe magnus. Mesencefalo: area grigia periacqueduttale, nuclei ipotalamici e talamici.
Tutti i recettori per gli oppioidi sono accoppiati alle proteine G (Gi) inibendo la sintesi del cAMP.

AZIONI ACUTE DEGLI OPPIOIDI: determinano inibizione dell'entrata di Ca^{2+} nei neuroni ed aumentano conduttanza ioni K^+. I μ e i δ regolano l'apertura dei canali per il K^+. i K regolano la chiusura dei canali Ca^{2+} (tipo N) nei neuroni mientrici e gangli delle radici dorsali. Azioni mediate dall'interazione diretta tra proteine G e canali ionici.

ESPOSIZIONE CRONICA E TOLLERANZA AGLI OPPIOIDI: aumentano i contenuto del Ca^{2+} intracellulare, riduzione del numero di recettori per internalizzazione o ridotta sintesi (down-regulationa).

EFFETTI:
Modulano in senso inibitorio la trasmissione simpatica del SNC e plesso mienterico, inibendo il rilascio di diversi neurotrasmettitori: Ach, NE, DA, 5HT, sostanza P.

Sono stati identificati diversi subtipi di recettori per gli oppioidi. Ognuno di questi interagisce con una propria oppiopeptina verso la quale ha maggiore affinità di legame. Questi recettori oggi sono stati numerati: 1,2,3,4… si mantiene però anche la denominazione con le lettere greche.

μ a cui si lega con altissima affinità la morfina. E' responsabile dell'analgesia sia sovraspinale che spinale (infatti è stato suddiviso in due tipi: μ1 e μ2). E' anche il mediatore di effetti comportamentali legati all'utilizzo della morfina, che poi danno luogo all'abuso di essa, che sono: euforia, disinibizione, distacco dai problemi ambientali, ma anche problemi fisici come a depressione respiratoria, miosi che è un effetto che rimane sempre visibile, cioè non va a tolleranza. Per cui l'effetto della pupilla puntiforme (miotica) è uno degli elementi che caratterizzano il soggetto che ha assunto morfina. Quindi anche nei soggetti in stato comatoso con depressione respiratoria, ipotensione,... guardare le pupille può far capire al medico se ha abusato di questo farmaco.

K responsabile dell'analgesia spinale. Anch'esso dà miosi, sedazione, disforia (sintomatologia che può essere presente con alcuni derivati della morfina). La disforia dà disorientamento e depersonalizzazione.

δ stimolandolo si ha analgesia sia a livello spinale che sovraspinale. Il ruolo esatto di questo recettore non è ancora ben chiaro.

Per gli altri recettori alcuni testi riportano un recettore sigma che però non è un recettore per gli oppioidi, ma probabilmente per il glutammato. Poi abbiamo un recettore per un peptide endogeno che è il recettore per la nocicettina chiamato o con N o con OFQ. Si trova in diversi distretti dell'encefalo. Quando stimolato può dare un'analgesia sovraspinale,ma è ancora tutto da definire, perché come agonisti ed antagonisti di questo recettore si conoscono per ora solo dei peptici e non dei ligandi morfino-simili. Come distribuzione questi recettori si trovano a livello spinale, nel corno dorsale, nel tronco cerebrale in particolari sedi quali il locus ceruleus, il nucleo del rafe magnus, a livello mesencefalico nell'area grigia periacqueduttale e poi i nuclei ipotalamici e talamici dove possiamo andare a controllare il rilascio degli ormoni ipofisari. Abbiamo pertanto un effetto da parte degli analgesici oppioidi e quindi anche delle oppiopeptine anche a livello neuroendocrino. Questi recettori sono tutti accoppiati alle proteine G, quindi sono recettori che vanno a formare una fettuccia che attraversa la membrana cellulare per 6 volte. Sono proteine G di tipo inibitorio, quindi inibiscono la produzione del cAMP (quindi sono inibitori dell'adenilato ciclasi). Le azioni che si determinano sono di vario tipo:

- possono andare ad agire inibendo i canali ionici, come quello del Ca_{2+} (MEMB. PRESINAPTICA)
- possono aprire i canali per il K_+. I μ e i δ regolano l'apertura dei canali per il K_+. (MEMB. POST SINAPTICA)
- Esposizione cronica e tolleranza agli oppioidi. Anche se i recettori possono andare a tolleranza quasi immediatamente quando si comincia una terapia con la morfina o con il morfino-simile questa tolleranza (segni di perdita di risposta) si possono manifestare dopo qualche giorno. Anche se poi, andando a studiare in vitro questi recettori e le cellule che li esprimono, si vede che i recettori attivati subiscono una internalizzazione e una successiva down regulation perché sono continuamente esposti ad un composto che è un agonista (ed è quello che poi porta ad una ridotta risposta recettoriale all'esposizione aduna certa dose di farmaco). Per riottenere lo stesso effetto bisogna aumentare la dose, perché saranno interessati altri recettori.

Per quanto riguarda le interazioni con altri sistemi neurotrasmettitoriali abbiamo interazione con l'acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina e sostanza P. possono essere presenti recettori su interneuroni che poi vanno ad inibire l'attività trasmettitoriale di neurotrasmettitori più importanti. *(vedi tabella 23.4 a pag. 524)*

Per ogni recettore abbiamo dei ligandi endogeni che sono selettivi per il μ e sono l'encefalina e l'endorfina. Per il K la di morfina A; per il δ la encefalica. Sono poi indicati i ligandi selettivi e non selettivi e di entrambi gli agonisti ed antagonisti. Per esempio per μ la morfina è il ligando agonista selettivo. Il Naloxone e il Naltrexone sono antagonisti (non selettivi) per tutti e tre i subtipi recettoriali. Questo spiega anche l'efficacia dell'utilizzare il Naloxone o il Naltrexone per revertire gli effetti degli oppiacei soprattutto quando si va in sovraddosaggio. Dove si trovano localizzati e cosa fanno? *(tabella 23.3 pag 523)*.

Analgesia: (i recettori sono presenti differentemente come μ_1, μ_2, K_1, K_2, ...). Comunque i recettori si trovano sia a livello spinale che sovraspinale.

Funzione respiratoria: viene ridotta dal recettore μ.
Tratto gastrointestinale: (determina una riduzione del transito). Troviamo sia μ che K. Si trovano sia a livello del plesso mioenterico, sia a livello dell'epitelio intestinale.
Per quanto riguarda la regolazione ormonale: i μ aumentano il rilascio della prolattina perché inibiscono la neurotrascrizione dopaminergica. L'ormone della crescita viene controllato attraverso i μ e i δ. Negli organi isolati (villi di cavia e nei vasi deferenti) sono presenti sia i μ che i δ.

OPPIOIDI

Effetti sul SNC:
Gli oppioidi morfino-simili inducono analgesia, sonnolenza, cambiamenti dell'umore, obnubilamento mentale, ma senza perdita di coscienza.
Analgesia: l'effetto analgesico è selettivo (le altre percezioni sensoriali rimangono intatte). I pazienti riferiscono che il dolore continua ad essere presente, ma si sentono soggettivamente meglio.
Il dolore viene descritto come due momenti:

1. *dolore come sensazione specifica- sostenuto da varie strutture neurofisiologiche*
2. *dolore come sofferenza- sensazione iniziale più le reazioni evocate dalla sensazione (ansia, paura, panico).*

Una sensazione dolorosa consiste in un imput nocicettivo, diversa è la reazione dell'organismo allo stimolo doloroso.

DOLORE NOCICETTICO: dolore causato dalla stimolazione di recettori nocicettivi, e trasmesso attraverso le vie neuronali intatte, e risponde agli analgesici oppioidi. Molti studi hanno evidenziato che gli oppioidi:

- *innalzano la soglia del dolore*
- *ma ancor più riducono la componente reattiva (ovverosia aumentano la capacità di tolleranza al dolore, ottundendo la risposta a vari livelli spinali e sovraspinali del SNC).*

Gli oppioidi non soltanto modificano la sensazione del dolore, ma anche la risposta affettiva.

DOLORE NEUROPATICO: è un dolore determinato da danni delle strutture neuronali che implicano superficialità neuronale. Per questo tipo di dolore gli oppioidi sono poco efficaci a dosi molto elevate.

Quali sono gli effetti farmacologici? Analgesia, sonnolenza, cambiamento dell'umore, obnubilamento mentale. L'effetto analgesico è determinato da un innalzamento della soglia del dolore, però c'è anche una aumentata sopportabilità da parte del paziente. Cioè il paziente riferisce di sentire dolore ma anche di sopportarlo meglio. Quindi si avrà un effetto sulla componente affettiva del paziente. La percezione per la sensazione dolorifica è per un dolore più forte ma c'è una aumentata partecipazione a questo. Cioè abbiamo due momenti: 1) è quello dell'imput nocicettivo che viene trasmesso attraverso le vie del dolore, attraverso il corno dorsale spinale, arriva a livello talamico e poi alla corteccia e poi la via discendente del dolore, cioè quella che è la risposta affettiva e comportamentale (per esempio quando uno sente una puntura di spillo e reagisce urlando... dipende dal grado di dolore, dalla propria capacità di sopportazione e di autocontrollo). Questa componente di dolore come sofferenza e le sensazioni evocate dal dolore, tipo ansia, paura, panico, vengono in questo caso meno espresse. Il dolore come sensazione specifica è sostenuto da varie strutture neurofisiologiche; il dolore come sofferenza (sensazione iniziale) più le reazioni evocate dalla sensazione. Una sensazione dolorosa consiste in un imput nocicettivo più la reazione dell'organismo allo stimolo doloroso. Questo dolore nocicettivo è quello causato dalla stimolazione

dei recettori nocicettivi, viene trasmesso attraverso le vie neuronali intatte e risponde agli analgesici oppioidi innalzando la soglia del dolore, ma ancora più riduce la componente reattiva (cioè aumenta la capacità di tolleranza al dolore stesso e ottundendo la risposta a vari livelli spinali e sovraspinali). Quindi gli oppioidi non solo modificano la sensazione del dolore, ma anche la risposta affettiva.
Per quanto riguarda il dolore neuropatico, cioè là dove c'è un'alterazione delle strutture neuronali, che danno luogo ad una aumentata sensibilità neuronale (...) quindi per questo dolore neuropatico laddove c'è un'alterazione della via nervosa l'analgesico oppioide non è il farmaco di scelta. Si possono avere dolori neuropatici anche in pazienti con un cero tipo di metastasi, in questi casi non si riesce a controllare il dolore con gli oppioidi e allora bisogna ricorrere ad altri farmaci; per esempio alcuni antiepilettici a cui alcuni pazienti rispondono ed altri un po' meno, però hanno comunque degli effetti collaterali (per cui il dolore di questo tipo è difficile da controllare). Gli altri effetti sono sull'umore (alterazioni dell'umore), sedazione ed euforia. L'euforia, la disinibizione, la tranquillità, la sensazione di benessere sono gli effetti che portano all'abuso del farmaco. Questo effetto non è ancora molto chiaro (non si sa in quale area possa essere), probabilmente alcuni sono dovuti ad una attivazione dei sistemi dopaminergici che si proiettano verso i nuclei ... che sono responsabili degli effetti di rinforzo degli oppioidi (che danno disinibizione ed euforia). Possiamo avere disforia quando vengono implicati i recettori K, con inquietudine, agitazione, malessere, obnubilamento mentale, lieve amnesia. Ad alte dosi inducono stato saporoso e narcosi.

ALTERAZIONE DELL'UMORE- SEDAZIONE – EUFORIA

Non sono chiarii meccanismi con cui gli oppioidi producono cambiamenti dell'umore quali euforia, disinibizione, tranquillità. Si ritiene che siano coinvolti sistemi neuronali distinti da quelli che determinano dipendenza ed analgesia. Studi comportamentali e farmacologici hanno evidenziato un'attivazione dei neuroni dopaminergici che si proiettano verso il nucleo accumbens negli effetti di rinforzo degli oppioidi. In alcuni casi è stata segnalata disforia con inquietudine, agitazione, malessere,sonnolenza, obnubilamento mentale,lieve amnesia. Alte dosi inducono stato saporoso (narcosi).

Quindi:
Euforia: agonisti μ → attivazione dei neuroni dopaminergici → nuclei accumbens→ effetti rinforzanti (ma non solo dopaminergici)
Disforia: agonisti K → inibizione del rilascio di dopamina dalla sostanza nigra, allo striato, alla corteccia.

Depressione respiratoria:
Per inibizione del centro respiratorio nel tronco cerebrale alla CO_2. l'incremento della pCO_2 può portare a vasodilatazione cerebrale, con aumento del flusso sanguigno e quindi della pressione intracranica.

Soppressine del riflesso della tosse:
Effetto diretto sul centro bulbare. La Codeina è il farmaco di scelta.

Miosi:
Azione eccitatoria sul nucleo del nervo oculomotore parasimpatico. Azione farmacologia non soggetta a tolleranza.

Emisi:
Per attivazione del CTZ chemorecettore di innesco del vomito (area postrema del midollo allungato).

Effetti eccitatori:
A dosi elevate si possono avere convulsioni dovute alla inibizione della liberazione di GABA.

Gli altri effetti avversi che possono determinare gli analgesici oppioidi sono quelli della depressione respiratoria. Si tratta di effetti centrali legati ad una riduzione della tensione di CO_2 a livello del centro respiratorio (tronco cerebrale) che viene ad essere inibito dall'utilizzo dell'oppioide. Tant'è che nel tossicodipendente se si fa un dosaggio più elevato di quello che si riesce a tollerare (sovraddosaggio) si può arrivare ad una tale inibizione degli atti respiratori fino ad 2-3 atti/minuto.
Altri effetti che sono utilizzati:

- la soppressione del riflesso della tosse. E' sempre un effetto centrale a livello del centro bulbare e la codeina e i suoi derivati sono scelti come farmaci antitussivi. La codeina può essere presa per via orale, ha scarsi effetti di indurre dipendenza.
- Miosi: è un'azione eccitatoria sul nucleo del nervo oculomotore parasimpatico. E' un effetto che non va a tolleranza, per questo sempre registrabile.
- Effetto emetico: è un effetto avverso centrale che si trova nel midollo allungato su quello che è il centro chemio-recettore di innesto del vomito (chemiorecettor trigger zone).
- Effetti eccitatori: possono essere effetti avversi gravi per sovraddosaggio. Questi effetti eccitatori possono dar luogo a convulsioni e ciò è legato alla inibizione delle vie gabaergiche (quelle dei neuroni trasmettitori inibitori che vengono ad essere inibite). Questi effetti si possono manifestare tanto più se si fanno delle terapie combinate con altri deprimenti sul SNC (tipo di antidepressivi triciclici, antipsicotici, antidepressivi, cioè quelli che agiscono sul sistema serotoninergico, inibitori delle monamino-ossidasi) che possono provocare una accentuazione degli effetti avversi degli oppioidi (fino ad arrivare ad essere proconvulsivanti).

Quando si soccorre un tossicodipendente che è andato in sovradosaggio l'unica cosa che si può fare è dare del Naloxone che antagonizza tutti gli effetti avversi della morfina e si ha il risveglio del paziente in pochi minuti (nome commerciale: NARCA).

EFFETTI PERIFERICI
Sistema cardiovascolare:
Nei pazienti in posizione supina gli oppioidi morfino-simili a dosi terapeutiche, non esercitano effetti importanti sulla pressione arteriosa, frequenza e ritmo cardiaco. Provocano vasodilatazione periferica, riducono la resistenza periferica ed inibiscono i riflessi barorecettoriali per cui ipotensione ortostatica, quando in posizione eretta. La vasodilatazione arteriolare e venosa data dalla morfina può essere provocata da vari meccanismi (liberazione di Istamina, però solo in parte bloccata dagli anti-H_1) viene efficacemente soppressa dal Naloxone. (antagonista specifico degli oppioidi)
Sistema gastrointestinale:
Si può avere costipazione per ridotta peristalsi intestinale, mediata da effetti centrali e locali (alta densità di recettori μ e δ). uso clinico come antidiarroici.
Muscolatura liscia:
Costrizione del tratto biliare (colica biliare). Aumento del tono uretrale e vescicole (ritenzione urinaria). Riduzione tono uterino con prolungamento del travaglio.

Sul sistema cardiovascolare: provocando una vasodilatazione periferica, diminuendo le resistenze periferiche e inibendo i riflessi barorecettoriali, quindi non possono compensare questa vasodilatazione periferica. Quindi nei pazienti in posizione supina gli oppioidi a dosi terapeutiche non esercitano effetti importanti sulla pressione arteriosa, frequenza cardiaca e ritmo, però se il paziente si mette in piedi possiamo avere ipotensione ortostatica. Questa vasodilatazione arteriolare e venosa può essere provocata da diversi meccanismi: si pensa che potrebbe essere dovuto ad una

liberazione di istamina, ma in realtà l'unica cosa che può revertire questo effetto ipotensivo è sempre il Naloxone (antagonista degli oppioidi capace di revertire gli effetti della morfina).
Sistema gastrointestinale: si ha inibizione della peristalsi intestinale (quindi un effetto avverso legato all'utilizzo della morfina è la stipsi). Questo perché è mediata da effetti centrali e locali con alta densità sia di μ che di δ. Quando è stato scoperto questo estratto dal lattice bianco, dalla capsula dell'oppio, veniva soprattutto impiegato come antidiarroico. Non se ne conoscevano ancora tutte le altre proprietà.
Sulla muscolatura liscia: provoca costrizione, per esempio del tratto biliare (per cui in una colica biliare non è indicata la morfina perché può peggiorare la costrizione). Aumento del tono uretrale e vescicole, ritenzione urinaria. Riduzione del tono uterino con prolungamento del travaglio.

EFFETTI CRONICI
Derivano dall'uso cronico degli analgesici oppioidi. Tolleranza: sebbene la tolleranza inizia dopo la prima dose di un oppioide, diventa clinicamente manifesta dopo 2-3 settimane di esposizione continua; si sviluppa più rapidamente per dosi elevate a brevi intervalli. Si ha tolleranza a tutti gli effetti farmacologici tranne che per la miosi, costipazione, convulsioni. Tolleranza crociata si ha tra diversi oppioidi.
Dipendenza fisica e psichica: si sviluppa con oppioidi di tipo μ dopo somministrazione continuata ed è accompagnata da tolleranza. La sospensione del farmaco dà la sindrome da astinenza con esagerato rebound degli effetti farmacologici acuti : rinorrea, lacrimazione, sbadigli, sensazione di freddo, pelle d'oca, ipertensione, ipertermia, midriasi, dolori muscolari, vomito, diarrea, ansia ed ostilità. La somministrazione di un oppioide sopprime questi segni quasi immediatamente. Intensa crisi di astinenza si può verificare dopo somministrazione di un antagonista oppioide somministrato ad un individuo dipendente (max intensità dopo 20 minuti che decresce dopo 1 ora). Euforia, indifferenza agli stimoli esterni, sensazioni di benessere, hanno promosso l'uso compulsivo .
Trattamento da sovraddosaggio: Naloxone – antagonista oppioide.

SINDROME DA ASTINENZA:
Smania per il farmaco, irrequietezza, irritabilità, aumento sensibilità al dolore, nausea, crampi, dolori muscolari, ansia, disforia, insonnia.

ASTINENZA PROTRATTA:
Ansia, insonnia, ricerca del farmaco, midriasi, sudorazione, piloerezione, tachicardia, ipertensione, ipertermia, sbadigli.

Questi effetti cronici sono legati al fatto che quando si inizia una terapia con un oppioide dopo pochi giorni vediamo una riduzione della risposta. Questa riduzione nella risposta porta a dover aumentare il dosaggio per riottenere lo stesso grado di risposta che si aveva precedentemente. Sebbene la tolleranza inizia già dopo la prima dose diventa clinicamente evidente dopo 2-3 settimane. Si sviluppa più rapidamente a dosi elevate per brevi intervalli e più facilmente per gli oppioidi a breve emivita. Si ha tolleranza per tutti gli effetti farmacologici tranne che l'effetto miotico, la costipazione ed eventuali convulsioni. Tolleranza crociata si ha tra i diversi oppioidi. Però ce ne sono alcuni che agiscono su un solo tipo recettoriale, altri che possono essere agonisti ed antagonisti (per esempio agonisti μ e antagonisti K) dipende da quale è la maggiore o minore affinità verso un tipo di recettore o un altro per poter poi derivare una tolleranza o meno. L'effetto di dipendenza fisica e psichica si sviluppa soprattutto sugli oppioidi che agiscono sui μ; si dice che il soggetto è andato a dipendenza quando dalla fine dell'effetto di una somministrazione di analgesico oppioide il paziente mostra una serie di sintomi che vanno sotto il nome di sindrome da astinenza. La sindrome da astinenza è caratterizzata da un eccessivo effetto rimbalzo degli effetti farmacologici acuti. Per esempio lamentano sensazione di freddo, pelle d'oca, iperventilazione,

ipermidriasi, dolori muscolari (tipo crampi addominali muscolari), vomito, diarrea, ansia, ostilità, aggressività. Quindi sono portati alla ricerca del farmaco per far scomparire questo quadro sintomatologico che gli rende la vita insopportabile. La somministrazione di un oppioide sopprime questi sintomi immediatamente. Il test da sindrome di astinenza si può verificare se si somministra un antagonista oppioide ad un tossicodipendente. Se somministriamo il Naloxone ad un individuo che è in sovraddosaggio , che magari ha una crisi ipotensiva e che è in arresto respiratorio che porta a morte, con il Naloxone suscitiamo subito una sindrome di astinenza. Questa attività massima si ha dopo 20 minuti e decresce dopo 1 ora. L'euforia, l'indifferenza agli stimoli esterni, ne ha promosso l'uso compulsivo. Il trattamento del sovraddosaggio è con il Naloxone. Per divezzamento dagli oppioidi nei tossicodipendenti si utilizzano diverse strategie:

a) farmacologia. Si dà un oppioide simile, non la morfina stessa; si dà il metadone. Si sceglie il metadone perché è un oppioide come la morfina, però può essere somministrabile per os e questo consente di poter divezzare il paziente anche dal rituale dell'iniezione endovenosa; poi ha una più lunga emivita per cui la sindrome da astinenza avviene più tardivamente e per questo si possono fare somministrazione più distanziate nel tempo e anche con manifestazioni meno gravi perché questa emivita lunga consente all'organismo di recuperare certe alterazioni fisiologiche che sono avvenute. Ovviamente si parte dal dosaggio che era quello d'uso per il tossicodipendente e poi gradualmente si diminuisce per cercare di riportare l'organismo allo stato iniziale. Ovviamente dipende da quanti danni sono avvenuti e non c'è solo una dipendenza psichica ma anche fisica perché ci sono state alterazioni anche di tipo recettoriale. Per esempio i recettori che sono stati sempre esposti al farmaco agonista hanno portato ad una down regulation del numero, proprio perché la cellula cerca di bilanciare. E poi ci sono delle alterazioni fisiologiche che si sono avute nei vari sistemi fisiologici. Per esempio il quadro di patologie che si possono verificare in un tossicodipendente (esempio: riduzione dell'attività immunitaria,...).
b) Strategia che prevede la somministrazione dell'antagonista oppioide Naltrexone. Cioè si cerca di divezzare il paziente con una terapia piuttosto rapida dando il Naltrexone, mettendo però il paziente sotto anestesia, cioè facendo dormire il paziente in modo che non subisca la sindrome di astinenza. In più si somministravano altri farmaci per tentare di ridurre al minimo la sintomatologia da astinenza. La terapia durava 3-5 giorni ed il paziente era divezzato. Poi il paziente andava i terapia psicologica.
c) Strategia che cerca di evitare l'uso dei farmaci con centri di divezzamento dove il paziente entra, supportato anche da altre persone che hanno già vissuto quell'esperienza e che possono aiutarlo da un punto di vista psicologico in maniera più efficace. La sindrome di astinenza viene vissuta cercando di sopportarla con l'aiuto di farmaci che la riducono al minimo.

TOSSICITA':

- *Sovraddosaggio porta a coma con ipotensione e marcata depressione respiratoria.*
- *Terapia: somministrazione di Naloxone i.v. e supporto respiratorio.*
  - *1 mg di Naloxone i.v. blocca l'effetto di 25mg di eroina*
  - *dosi più elevate, 10-15 mg, per revertire gli effetti della pentazocina.*

Interazione degli oppiacei con altri farmaci:

- *In generale evitare l'associazione con altri deprimenti del SNC: alcool etilico, butirrofenoni, fenotiazine, sedativi ipnotici, antistaminici, ecc*
- *Possibile interazione con gli antidepressivi triciclici (desipramina, amitriptilina, ecc.) con prolungamento azione analgesica e depressiva respiratoria: usare questa associazione con cautela, iniziando con basse dosi si antidepressivi e monitorare eventuali effetti avversi.*
- *Induttori enzimatici del sistema citocromo P450 (CYP3A4) quali barbiturici (fenobarbital), Carbamazepina, Rifampicina, determinano accelerazione del*

metabolismo di tutti i farmaci o composti endogeni che utilizzano lo stesso sistema enzimatico come Tramadol, Fentanyl, Metadone.

- *Concomitante somministrazione di farmaci inibitori del CYP2D6 (quali antipsicotici fenotiazinici, fluoxitina, antidepressivi triciclici, Amitriptilina, antiaritmici, encainide) può ritardare il metabolismo del Tramandol.*

Tossicità: 1mg di Naloxone endovena blocca gli effetti di 25 mg di eroina. Da dare in dosi più elevate (fino 10-15 mg) per revertire gli effetti della pentazocina.
Interazioni: sia da un punto di vista farmacodinamico che farmacocinetico (cioè gli effetti di tutti quei farmaci che agiscono sul SNC <soprattutto quelli con effetti deprimenti> ovviamente si addizionano a quelli degli analgesici oppioidi e quindi portano ad un aumentato effetto depressorio). Alcool etilico, butirrofenoni (antipsicotici), fenotiazine, stativi ipnotici, barbiturici, benzodiazepine, antistaminici con effetti sedativi, antidepressivi sia triciclici che non: tutti quelli che vanno ad interagire sul SNC vanno a peggiorare il quadro di depressione del SNC dato dagli oppiacei. Con gli antidepressivi triciclici si ha un prolungamento dell'azione analgesica e depressiva respiratoria. Quando li si deve somministrare insieme agli oppiacei bisogna darli a basse dosi e poi bisognerebbe monitorare le due terapie.
Problema riguardante lo stesso metabolismo: induttori enzimatici del citocromo P450 della famiglia del 3A4 porta ad una accelerazione del metabolismo dei vari farmaci (sia di essi stessi, cioè sono autoinduttori, che di altri che vanno ad essere metabolizzati dallo stesso sistema per cui abbiamo che gli oppioidi vengono catalizzati dallo stesso citocromo P450 per cui abbiamo una accelerazione del metabolismo.quindi bisogna fare attenzione se si sta facendo già una terapia per esempio con la carbamazepina o con barbiturici o con la rifampicina. Poi abbiamo altri farmaci che sono inibitori del citocromo P450, in particolare di quella 2B6. per esempio gli antipsicotici fenotiazinici (fluoxitina che è il famoso Prozac) oppure antidepressivi triciclici (la Metriptina?) possono ritardare il metabolismo di alcuni oppioidi, tipo il Tramadol che è un oppioide tra i più nuovi, semisintetico, che è utile nella terapia del dolore lieve moderato. E' un derivato della codeina, ma ha anche effetti di inibitore della ricaptazione della Noradrenalina e della Serotonina. Anche in campo odontoiatrico (non tanto in Italia) nel post-operatorio viene utilizzato un oppioide per il dolore acuto post-operatorio o dato con paracetamolo (per esempio combinazione di codeina + paracetamolo, che tra i FANS è un buon analgesico).

Lezione XXVII
(19 aprile 2002)

Ciccone Daniele

OPPIOIDI
-USI CLINICI-

ANALGESIA:
Morfina, idrossimorfone, oximorfone. Trattamento dolore grave e continuo (associato al cancro o ad altre malattie terminali). Trattamento dolore post-operatorio. Trattamento dolore da infarto cardiaco. Durante il travaglio (si preferisce meperidina meno deprimente per il neonato).

SOPPRESSIONE DELLA TOSSE:
Con dosi più basse di quelle necessarie per l'analgesia. Farmaci specifici: Codeina, destrometorfano.

DIARREA:
Può essere controllata dagli oppioidi (attenzione che non sia dovuta ad infezione) per lungo tempo venivano dati estratti di oppio-elisir paregorico; oggi vengono utilizzati oppioidi più selettivi: difenoxilato, loperamide.

ANESTESIA:
Usati nella medicazione preoperatoria per le loro proprietà sedative, ansiolitiche, analgesiche. Durante l'intervento chirurgico come coadiuvanti all'anestesia. Morfina, Fentanyl.

EDEMA POLMONARE ACUTO:
Somministrazione i.v. di morfina nella dispnea da edema polmonare, associato ad insufficienza ventricolare sinistra. Meccanismo non chiarito.

PROGRAMMA DI DIVEZZAMENTO PER TOSSICODIPENDENTI:
Metadone.

OPPIOIDI CON AZIONI MISTE –AGONISTI-ANTAGONISTI-ANTAGONISTI PARZIALI

La maggior parte dei farmaci di questa classe si comportano come antagonisti competitivi verso i recettori μ oppure come agonisti parziali.
Antagonisti competitivi per i recettori μ, agonisti parziali per i recettori K e δ.
NOLORFINA, CICLAZOCINA, NABULFINA.
Antagonista debole o antagonista parziale per i μ, agonista potente per i K.
PENTAZOCINA.

AGONISTI – ANTAGONISTI:
Differiscono per alcuni aspetti dagli oppioidi agonisti.
Attività analgesica: BUPRENORFINA, BUTORFANOLO e NALBUFINA sono equivalenti agli agonisti forti.
PENTAZOCINA si comporta come agonista moderato.

RECETTORI:
Butorfanolo, Nalbufina e Pentazocina sono agonisti forti K debole attività sul recettore μ (Nalbufina è antagonista μ).

Descritti effetti imprevedibili se associati ad antagonisti puri.
Buprenorfina è agonista parziale ai recettori μ. Ha lunga durata d'azione, perché si lega fortemente ad essi, è resistente al Naloxone.

EFFETTI FARMACOLOGICI:
A dosi analgesiche possono causare sedazione, vertigini, sudorazione e nausea. Molte allucinazioni ed ansia.
La Pentazocina a dosi analgesiche può dare disforia.
Per uso cronico si può determinare tolleranza, meno grave di un antagonista puro, e dipendenza fisica. Poca tendenza all'abuso.

ANTAGONISTI:
NALOXONE, NALTREXONE. Sono antagonisti puri. Uso clinico: principalmente nel trattamento da sovradosaggio di oppioidi. Naloxone ha breve durata d'azione, 1-2 ore.

MORFINA

FARMACOCINETICA: buon assorbimento per via gastroenterica e rettale. Ottimo assorbimento per via sottocutanea ed intramuscolo. Biodisponibilità bassa per via orale (25% per effetto di primo passaggio).
DISTRIBUZIONE: a concentrazione terapeutica la morfina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 35%. Attraversa la barriera ematoencefalica in più bassa percentuale.
ESCREZIONE RENALE: una piccola parte è eliminata immodificata, la maggior parte come morfina-6-glucuronide per filtrazione glomerulare. In caso di insufficienza renale i livelli del metabolica aumentano potenziando la durata degli effetti farmacologici.
Morfina alla dose terapeutica 10 mg (i.m., s.c., os):

- *Durata d'azione 4-5 ore, $T_{1/2}$ 2,5 ore, del metabolica $T_{1/2}$> 3 ore, insufficienza renale $T_{1/2}$ 3-4 ore*
- *F_{os} = 20-33%*
- *Cl = 72 L/h*
- *Vd = 245 L/70Kg*
- *Legame proteine plasmatiche 35%*

INTERAZIONI TRA FARMACI

Interazioni farmacodinamiche: potenziamento depressione del SNC, respiratoria ed ipotensione con IMAO, Dezocina, Etanolo, Metoesitale, Tramadol (effetto additivo).
Riduzione dell'analgesia: Fluoxetina, Somatostatina.
Interazioni farmacocinetiche:

- *potenziamento: cimetidina (inibitore CYP)*
- *perdita efficacia da rifampicina, rifabutina (induttori CYP 3A4)*

SCELTA DELLA TERAPIA ANALGESICA

La scala analgesica a tre gradini dell'OMS utilizza una scala di valutazione del dolore a 1 a 10 dove un valore superiore a 5 è sicuramente un dolore che interferisce con la qualità della vita e viene detto un dolore importante.
1° gradino ...
2° gradino : CODEINA, TRAMADOL, BUPRENORFINA. Sono gravati dal "ceiling effect" (effetto tetto).

3° gradino ...

TRAMADOL

Analogo sintetico della Codeina. Debole agonista μ-recettore. Inoltre inibitore uptake della noradrenalina e serotonina. Ciò può contribuire agli effetti analgesici.
USI TERAPEUTICI: trattamento dolore lieve e moderato, efficace come morfina e meperidina. Trattamento dolore cronico e severo, meno efficace. Efficace come la meperidina nel trattamento dolore del parto, con minori effetti sulla depressione respiratoria.
FARMACOCINETICA: buon assorbimento per via orale. Biodisponibilità (F 75%) per dose orale di 100 mg. Vd = 2,7 L/Kg. Legame con proteine plasmatiche del 20%.
Metabolismo epatico: citocromi P450, inclusi CYP2D6 e CYP3A4 e coniugazione del progenitore e metabolici. Il metabolica M1 farmacologicamente attivo deriva dal CYP2D6 e soggetto ad induzione ed inibizione enzimatica che possono influire sulla risposta terapeutica.
Escrezione renale: Tramadol 30% e metabolici 60% della dose.
Per dose 100 mg p.o./qid
T1/2 = 6 ore per Tramadol e 7 ore per M1.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI:
Interazioni farmacocinetiche: concomitante somministrazione di carbamazepina determina un aumento del metabolismo del Tramadol, dovuto all'azione induttrice del sistema CYP 3A4 da parte della carbamazepina di 800 mg al dì richiedono una dose doppia di Tramadol. Concomitante somministrazione di farmaci inibitori del CYP 2D6 (quali antipsicotici e fenotiazinici, fluoxetina, antidepressivi triciclici, amitriptilina, antiaritmici, quinidina, encainide) può ritardare il metabolismo del Tramadol.
Interazioni farmacodinamiche: potenziamento depressione SNC e respiratoria con altri analgesici oppioidi (idrocodone, oxicodone, meperidina, morfina), IMAO. Rischio di convulsioni con antidepressivi triciclici, antipsicotici (fenotiazine, clozapina, aloperidolo, pimozide), fluoxetina, IMAO.

DESTRO-PROPOSSIFENE

- *Analgesico morfino-simile, si lega ai recettori μ.*
- *Si può trovare in associazione con Aspirina® e Paracetamolo.*
- *Azione analgesica ed effetti collaterali simili a quelli della Codeina.*
- *E' un debole antitussivo.*
- *Effetto analgesico: 90-120 mg Propossifene = 60 mg Codeina = 600 mg Aspirina®.*
- *Somministrabile per os.*
- *Dose di 65 mg per dolori di moderata intensità, efficacia non strettamente equivalente a 10 mg morfina s.c.*
- *Durata d'azione: 4-6 ore, $T_{1/2}$ = 6-12 ore*

PENTAZOCINA

- *Agonista/antagonista.*
- *Antagonista o agonista parziale μ, agonista totale K.*
- *Azioni morfino-simili, quali sedazione, depressione respiratoria, analgesia.*
- *Effetto analgesico per azione di agonista sui K1.*
- *Somministrabile per i.m., s.c., os.*

- *Dosi equianalgesiche: 30-60 mg (i.m.,s.c.), 180 mg (os) = 10 mg morfina (i.m. o s.c.).*
- *Formulazione per os, associazione pentazocina + naloxone**

** Naloxone non è biodisponibile per os, se invece il preparato viene assunto per via parenterale scatena nel tossicodipendente la sindrome da astinenza.*

Vi ricordo che viene assorbita per via gastrointestinale, però ha una bassa biodisponibilità per l'effetto di primo passaggio, per cui questo significa che solo il 30% di una dose somministrata per os raggiunge il circolo sistemico; è questa la ragione per cui viene utilizzata per via parenterale. Passa la barriera ematoencefalica però per avere un passaggio migliore vengono preferiti i suoi derivati come l'eroina che è acetilata o mutilata e che permette di ridurre il tempo di latenza. Metabolismo epatico: viene glucuronata. Il suo metabolica, il glucuronato, è anch'esso attivo. L'escrezione è renale e bisogna fare tutta una serie di considerazioni nel caso in cui sussista una insufficienza renale. Importante è tenere a mente quelle che sono le possibili interazioni. Una regola generale: quando si somministrano farmaci che vanno ad agire sul SNC occorre fare attenzione perché la somministrazione contemporanea di più farmaci di questo tipo può determinare un potenziamento degli effetti fondamentali e/o collaterali. Quello che non va fatto è associare ad un analgesico oppioide un altro deprimente del SNC (ad esempio un antidepressivo); in questo caso il potenziamento della depressione avviene per le dosi di uno e dell'altro farmaco. In rapporto alla dose dei farmaci si avrà una inibizione del sistema inibitorio con prevalenza di quello eccitatorio fino ad arrivare alle convulsioni. Oppure non utilizzare alcool etilico contemporaneamente a farmaci deprimenti del SNC o ad altri farmaci che hanno come effetto collaterale quello di avere effetto sedativo (esempio antistaminici). Un potenziamento della depressione con conseguente depressione respiratoria o ipotensione possono derivare dall'addizione tra vari analgesici come la Dezocina oppure con gli inibitori delle monoamino-ossidasi utilizzati come antidepressivi. Le interazioni farmacocinetiche possono derivare dalle terapie più o meno contemporanee che si fanno con altri farmaci come ad esempio la c-metidina (anti-H_2) il quale è un inibitore di una isoforma del citocromo P450 su cui va ad interagire anche la morfina. O ancora con la rifampicina o la rifabutina si può avere perdita di efficacia della morfina perché questi sono degli inibitori. Per quando riguarda uno dei più nuovi analgesici oppioidi abbiamo il Tramadol. Per la scelta della farmaco terapia analgesica si fa riferimento alla scala analgesica che riconosce tre livelli con i vari parametri che vanno da 1a10 sulla scala della valutazione del dolore. Nel primo gradino ci sono i FANS (Aspirina®, Paracetamolo,...). Nel secondo gradino ci sono la Codeina, il Tramadol, ... questi possono essere efficaci fino ad un livello di dolore pari a 5 o 6. Nel 7° livello (dolore più severo) abbiamo la morfina, il metadone o altri derivati. Un effetto analgesico privo di attività antinfiammatoria è quello del Paracetamolo il cui meccanismo d'azione non è ben chiaro (comunque è sempre legato all'inibizione della ciclossigenasi). Il Tramadol è un analogo della Codeina; è un inibitore della captazione di due neurotrasmettitori: Noradrenalina e Serotonina. Questa azione aggiuntiva può contribuire a spiegare l'effetto analgesico; l'uso è per un dolore lieve-moderato e a questo livello può essere paragonato all'efficacia della morfina, mentre per un dolore cronico perde di efficacia. Può essere utilizzato come la meperidina per i dolori del parto con minori effetti sulla depressione respiratoria del neonato. Presenta un buon assorbimento per via orale, la biodisponibilità è elevata e ciò consente un buon utilizzo per os. Viene sempre metabolizzato dai sistemi citocromiali-epatici, e comprendono due isoforme di citocromi che vanno tenute in considerazione perché possono essere la sede di interazioni con altri farmaci (citocromo 2B6 e P3A4). Si forma un metabolica chiamato M1 che è ancora metabolicamente attivo ed è soggetto ad una induzione ed inibizione enzimatica dipendente dall'interazione con altri farmaci che vanno ad interagire con la stessa isoforma del citocromo. Interazioni farmacocinetiche con concomitante somministrazione di Carbamazepina (antiepilettico che viene usato anche nel dolore neuropatico) determina un aumento del metabolismo del Tramadol, dovuto ad induzione del sistema citocromo

P450, 3A4 da parte della carbamazepina. Se andiamo a considerare la somministrazione di farmaci che sono inibitori dell'altra forma di citocromo (2B6) come gli anipsicotici (fenotiazinico), gli antidepressivi (cloxidina), gli antidepressivi triciclici (Nitrixidina), alcuni antiaritmici (timidina o efelide) possono ritardare il metabolismo del Tramadol che viene rimesso in circolo con conseguente accentuazione degli effetti acuti. Per quanto riguarda le interazioni farmacodinamiche vi è un potenziamento della depressione sul SNC quando vengono somministrati in associazione ad altri deprimenti il SNC. Oppure rischio di convulsioni se associati ad analgesici oppioidi (esempio: Tramadol + antidepressivi triciclici o antipsicotici). Gli antidepressivi triciclici sono inibitori della captazione delle catecolamine e della serotonina e vanno ad accentuare questi neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico riducendo l'effetto di depressione legato ad una mancanza di questi neurotrasmettitori. Tra gli antidepressivi la Cloxidina è quella che oggi viene maggiormente utilizzata perché agisce sul sistema serotoninergico. Un altro oppioide molto utilizzato è il Deprolissifene(?); lo possiamo trovare associato ad un FANS come l'Aspirina® o il Paracetamolo così come, tra gli analgesici più forti, possiamo trovare l'associazione di Aspirina® o Paracetamolo + Codeina (o i suoi derivati). Ovviamente questi non sono prodotti da banco! Dosi di 75 mg vengono indicate per dolori di moderata intensità. L'efficacia è minore di quella descritta per la morfina alla dose di 10 mg. La Pentazocina è un altro oppioide usato per i dolori di media intensità; è una forma agonista-antagonista e può dare effetti avversi come depressione respiratoria o ipotensione. L'effetto analgesico è legato soprattutto ai recettori GABA-K1. Pentazocina + Naloxone: è fatta per impedire l'abuso del farmaco perché se somministrato per via parenterale il Naloxone (antagonista degli oppioidi) può scatenare nel tossicodipendente una sindrome da astinenza; questo n impedisce l'abuso. Lo stesso discorso vale per gli altri oppioidi associati ai FANS che hanno una limitazione nella prescrizione perché potrebbero essere utilizzati come farmaci d'abuso.

SEDATIVI IPNOTICI

I farmaci sedativo ipnotici sono una classe di farmaci chimicamente eterogenea; deprimono il SNC in maniera dose-dipendente determinando progressivamente: sedazione → sonno (ipnosi farmacologica) → perdita di coscienza → anestesia chirurgica → coma → depressione fatale della respirazione e della regolazione cardiovascolare. Fanno eccezione le benzodiazepine, che se anche a dosaggi elevati possono determinare coma, non riescono da sole ad indurre anestesia chirurgica, né depressione respiratoria e collasso cardiovascolare.

BENZODIAZEPINE
BARBITURICI
VARI: CLORALIO IDRATO, ETILCLOROVINOLO, ETINAMATO, GLUTETIMIDE, MEPROBAMATO, METILPRILONE, PARALDEIDE, BUSPIRONE.

Altri deprimenti del SNC: alcoli alifatici (alcool etilico), anestetici generali.
Un farmaco sedativo riduce l'iperattività del paziente, ha effetto calmante con scarsi o nulli effetti sulle funzioni motorie e mentali.
Un farmaco ansiolitico risolve un'inibizione comportamentale.
Un farmaco ipnotico induce sonnolenza, facilita l'insorgenza ed il mantenimento di uno stato di sonno, simile dal punto di vista EEG a quello naturale.

Passiamo adesso alle benzodiazepine e ai barbiturici. Questi farmaci anno tutti l'effetto di determinare una depressione a livello del SNC. Questa depressione è dose-dipendente e progressivamente all'aumentare della dose si vede un aumento dell'effetto deprimente che va da un effetto sedativo fino a raggiungere l'ipnosi farmacologia , perdita di coscienza, anestesia chirurgica, coma, depressione del respiro e dell'attività cardio-vascolare. Questo effetto crescente riferma

prima per le benzodiazepine che infatti hanno sostituito i barbiturici perché sono farmaci più sicuri. Aumentando la dose delle benzodiazepine la progressione degli effetti sul SNC sarà: sedazione, effetto ansiolitico, disinibizione, ipnosi (aumentando la dose); non si può mai arrivare alla depressione midollare che porta a coma e a morte. Con le benzodiazepine non si riesce a raggiungere il 3° grado dell'anestesia chirurgica. Un sedativo è un farmaco che riduce la iperattività nel paziente, ha un effetto calmante ed effetti sulle funzioni motorie e mentali. L'ansiolitico è quello che invece permette al soggetto di affrontare meglio l'ambiente esterno, migliorando il comportamento e quella che è l'inibizione comportamentale è relazionale. In genere l'effetto ansiolitico con basse dosi di benzodiazepine si riduce. L'effetto ipnotico si riferisce a dosi maggiori che inducono il sonno farmacologico simile al sonno naturale. Nel quadro elettroencefalografico il sonno indotto dal barbiturico o dalle benzodiazepine è molto simile a quello naturale, per cui il paziente lo descrive come un sonno ristorativo.

BENZODIAZEPINE

Gli effetti di questi farmaci sono a livello centrale con proprietà farmacologiche :
SEDATIVE, ANSIOLITICHE, ANTICONULSIVANTI, MIORILASSANTI.
Effetti periferici quale vasodilatazione coronaria, riscontrabile dopo somministrazione i.v. di dosi terapeutiche e blocco neuromuscolare per dosaggi elevati. Usati in terapia, oltre che come sedativi-ipnotici, anche come miorilassanti ed antiepilettici, ed inoltre per indurre e mantenere l'anestesia.

CHIMICA: la benzodiazepina è costituita da:

- *Anello benzoico condensato con un anelli diazepinico epta-atomico.*
- *Un sostituente nella posizione 7 come un alogeno o un gruppo nitro è necessario per l'attività sedativa-ipnotica.*

FARMACOCINETICA:

- *A dosi sedativo-ipnotiche sono somministrati per os. Sono basi deboli e vengono assorbiti a livello duodenale.*
- *Clorazepato, profarmaco, viene decarbossilato nel succo gastrico a desmetildiazepam forma attiva.*
- *Liposolubili in diverso grado: diazepam ha maggiore liposolubilità del clordiazepossido e lorazepam, e quindi minor tempo di latenza. Penetrano nel SNC e successivamente in tessuti periferici (muscoli e tessuto adiposo).*
- *Si legano per l'80-97% con alle albumine plasmatiche (possibili interazioni con altri farmaci).*
- *Metabolizzati dai sistemi microsomiali epatici e metaboliti attivi per poi essere coniugati, più lentamente, a composti idrosolubili, glucuronati.*
- *Ciò comporta che la durata d'azione di molte benzodiazepine è molto più lunga dell'emivita del farmaco somministrato. Flurazepam $T_{1/2}$ = 2-3 ore, il suo metabolica = 50 ore.*
- *Eliminazione per via renale.*

Il capostipite e prototipo delle benzodiazepine è il Diazepan. Le benzodiazepine sono una classe più nuova rispetto ai barbiturici che risalgono agli anni '30. Tutti descrivono le seguenti proprietà farmacologiche: sedativi, ansiolitici, anticonvulsivanti, miorilassanti. Uno degli effetti avversi è quello di determinare incoordinazione motoria quando somministrati a dosi sedative-ipnotiche. Infatti se uno prende il Diazepan o il Valium® per indurre il sonno presenterà tutta la sintomatologia caratterizzata da rilasciamento della muscolatura e incapacità a coordinare i movimenti. Questi sono segni che precedono il sonno (effetti crescenti con la dose). Ovviamente questi segni sono meno visibili con una dose che è ansiolitica.

I vari sostituenti (nei diversi derivati) della molecola di base delle benzodiazepine porteranno ad una minore o maggiore attività del composto. Il nucleo benzenico e il nucleo diazepinico sono quelli che costituiscono la molecola di base, poi le varie sostituzioni portano a composti differenti che possono avere caratteristiche diverse per esempio dal punto di vista dell'emivita del farmaco. I più noti sono il Diazepam, il Lorazepam, il Midazolam, l'Oxazepam,... Sono caratteristici perché possono avere un diverso metabolismo che portano alla formazione di metaboliti che allungano l'emivita del composto e quindi anche l'effetto. L'unico che è un profarmaco, il Clorazepato, forma il farmaco vero e proprio prima di essere assorbito, che è il desmetil-diazepam che sarebbe la forma attiva a livello gastrico. Il Diazepam è il prototipo della classe, ha una elevata reperibilità; lo prendono "tutti" per avere il suo effetto attraverso la barriera emato-encefalica, si può legare con diversa affinità alle proteine plasmatiche. Sono metabolizzati a livello epatico con formaione di metabolici, molti dei quali attivi. Questi ultimi determinano un prolungamento dell'effetto. Nell'esempio è messo in evidenza come il clorazepam abbia una emivita di 2-3 ore mentre quella del suo metabolica è di 50 ore. Il metabolica attivo si manterrà in circolo parecchie ore. Vedete pure che il diazepam viene assorbito rapidamente per via orale e può essere un farmaco di scelta perché ha una emivita molto breve. Possiamo quindi ricapitolare dicendo che i farmaci con una emivita breve vengono scelti per il loro effetto ipnotico che riducono il sonno ad un cero numero di ore in modo che al risveglio il paziente si senta bene, ovvero non sedato altrimenti si avrebbe un prolungamento dell'effetto di sedazione durante tutta la giornata. Per un effetto ansiolitico si possono scegliere delle benzodiazepine a lunga durata d'azione (cioè con una lunga emivita); ovviamente le dosi per gli ansiolitici sono molto basse e questo consente di avere un effetto che wsi prolunga per giorni. Allo stesso tempo ci sono degli effetti avversi che possono andare incontro a tolleranza e cioè sono effetti che si manifesteranno nei primi giorni di terapia ma che poi scompariranno. Nella maggior parte dei casi non si hanno effetti collaterali dato il basso dosaggio. Allo stesso tempo i farmaci a breve durata d'azione possono indurre effetti di rimbalzo che è caratteristico delle benzodiazepine. Con quelli ad emivita breve si possono avere effetti avversi conseguenti alla mancanza del farmaco. Con i farmaci ad emivita più lunga possiamo avere l'effetto della sintomatologia descritta come sindrome d'astinenza per gli oppioidi.

FARMACODINAMICA:

Anche se fio ad ora non è stato dimostrato un meccanismo d'azione unitario per i sedativi ipnotici, è stato dimostrato che sia le benzodiazepine che i barbiturici agiscono sul sistema gabaergico. Studi elettrofisiologici e biochimici hanno evidenziato che:

- *Le benzodiazepine potenziano la neurotrasmissione gabaergica (inibitoria) a tutti i livelli del nevrasse: midollo spinale, ipotalamo, ippocampo, sostanza nera (mesencefalo), corteccia cerebellare, corteccia cerebrale.*
- *Le benzodiazepine annullano l'efficacia dell'inibizione simpatica gabaergica (iperpolarizzazione di membrana) che porta ad un decremento della frequenza di scarica di neuroni critici del SNC.*
- *Non si sostituiscono al GABA ma anzi richiedono la sua presenza per dare una risposta.*
- *La conduttanza degli ioni Cl- indotta dall'interazione del GABA con il suo recettore è aumentata dalle benzodiazepine, con aumento della frequenza di apertura del canale e quindi intensificano la risposta gabaergica.*
- *I barbiturici facilitano l'azione inibitoria del GABA in molti siti del SNC ma con modalità differenti prolungano il tempo di apertura del canale, quindi prolungano la risposta gabaergica.*

RECETTORI GABAergici:

- *Per il GABA riconosciuti 2 recettori: GABA A → ionotropico, conduttanza per il cloro (agonista potente: muscimolo; antagonista selettivo: bicucullina). GABA B → metabotropico (agonista: baclofen; antagonista: saclofen).*

- *Le azioni inibitorie del GABA sui neuroni derivano dalla sua interazione con i recettori GABA A.*
- *Il recettore GABA A è una glicoproteina (200-400 KDa) costituita da 4-5 subunità α2β2 o α2β2γ, ciascuna formata da un peptide che attraversa la membrana 4 volte. Tali subunità delimitano il canale per il cloro.*
- *Il GABA si lega alla subunità β e la sua interazione inizia l'apertura del canale.*
- *Il sito del legame (allosterico) delle benzodiazepine si trova sulla subunità α e tale interazione facilita il processo apertura del canale, ma non iniziano direttamente la corrente del cloro come fa il GABA.*
- *Le benzodiazepine si comportano da modulatori allosterici.*
- *I barbiturici si comportano similmente, ma prolungano il tempo d'apertura del canale. Il loro sito di legame non è ancora chiaramente identificato.*

Il meccanismo d'azione per tutti i sedativi ipnotici non è inibitorio, però diciamo che sia per le benzodiazepine che per i barbiturici il sistema neurotrasmettitoriale con cui agiscono è quello gabaergico (sistema di aminoacidi di tipo inibitorio). Dagli studi effettuati è stato messo in evidenza un potenziamento dell'attività gabaergica. Il sistema gabaergico è un sistema attivo inibitorio che determina una depressione quando è attivato dal GABA (depressione del sistema neurotrasmettitoriale). Cosa fanno queste benzodiazepine? Potenziano quella che è la iperpolarizzazione di membrana. I recettori per il GABA sono di 2 tipi: ionotropico che forma un canale ionico per il cloro. Quando è attivato a livello post-sinaptico questo recettore permette l'ingresso del cloro che determina una iperpolarizzazione della membrana con conseguente effetto inibitorio sulla neurotrasmissione. L'altro è un recettore metabotropico che viene chiamato GABA B. Le benzodiazepine aumentano l'efficacia della inibizione simpatica-gabaergica con iperpolarizzazione della membrana. Questa comporta un aumento di scarica dei neuroni del SNC. Le benzodiazepine non si sostituiscono al GABA ma richiedono la sua presenza per poter dare un potenziamento della risposta gabaergica. L'efficacia della loro azione è dovuta al fatto che si vanno a legare ad un sito differente da quello che è il legame del GABA sul suo recettore e vanno ad aumentare la frequenza di scarica, cioè determinano un aumento dell'apertura e chiusura di questo canale ionico con conseguente aumento della risposta gabaergica. I barbiturici, invece, interagiscono con il recettore gabaergico determinando un aumento del tempo di apertura e di chiusura del canale del cloro, quindi il canale rimarrà aperto per più tempo. A dosi molto elevate posso sostituirsi al GABA diventando GABA-mimetici. "In parole povere" con le benzodiazepine non ci si può suicidare, quindi in caso di sovradosaggio il paziente dormirà a lungo ma non arriverà mai al coma e alla morte. Invece con il barbiturico sì! I barbiturici agiscono sul sistema gabaergico ma probabilmente agiscono anche su altri sistemi e questo spiega il possibile raggiungimento della depressione midollare, coma e morte. Quindi, per quanto riguarda l'effetto sul recettore gabaergico, possiamo considerare anche i barbiturici come modulatori allosterici anche se hanno un sito di legame sicuramente differente da quello delle benzodiazepine. Inoltre, ad alti dosaggi, possono sostituirsi al GABA diventando gaba-mimetici.
Il recettore forma un canale ionico, per cui è una glicoproteina, di 200-400 Kdalton costituita da più subunità. Queste subunità sono 4 o 5 e vengono chiamate con le lettere greche. Il GABA si lega ad una subunità chiamata beta; il sito di legame delle benzodiazepine si trova sulla subunità alfa. Le benzodiazepine si comportano come modulatori allosterici, cioè vanno a modulare l'azione del GABA sul proprio recettore. Le benzodazepine sono dunque modulatori allosterici e vanno distinti dai gaba-mimetici i quali interagiscono con lo stesso recettore oppure antagonista sullo stesso sito del GABA. Le benzodiazeine invece hanno una particolarità e cioè hanno un sito di legame differente. Possiamo avere modulatori allosterici positivi (come il diazepam, il flumazenil antagonista delle benzodiazepine usato per il sovradosaggio e per il risveglio) e negativi. Questi ultimi, quando vengono somministrati, danno un effetto opposto: proconvulsivanti e ansiogenici; ovviamente non hanno alcun scopo terapeutico, però se abbiamo recettori per questesostanze

(esogene) vuol dire che esistono sostanze endogene analoghe! Sono infatti state scoperte le endodiazepine.

LIGANDI DEL RECETTORE DELLE BENZODIAZEPINE

Sono stati riconosciuti 3 tipi d'interazione ligandi-recettori delle benzodiazepine che suddividono i farmaci in 3 sottogruppi:

1. *agonisti che facilitano l'azione del GABA. Modulatori allosterici positivi. Benzodiazepine utili in clinica come ansiolitici ed anticonvulsivanti. Agonisti endogeni – endodiazepine(?).*
2. *antagonisti che bloccano l'azione delle benzodiazepine. Flumazenil – per il trattamento del sovradosaggio da benzodiazepine.*
3. *agonisti inversi- modulatori allosterici negativi. β-carbonile – ansiogeniche e convulsivanti. Abolizione delle correnti ioniche (Cl^-) indotte dal GABA, azioni bloccate da Flumazenil.*

Sono stati riconosciuti 3 tipi di interazioni che danno i recettori benzodiazepinici: 1) modulatori allosterici positivi. 2) antagonisti. 3) agonisti intensi.
Per quanto riguarda il sito di legame dei barbiturici, non è stato identificato, ma non è né quello delle benzodiazepine né quello del GABA (se non a dosi elevate). La definizione di gaba-mimetico nasce dalla osservazione sperimentale che evidenzia come, in assenza di GABA, è possibile ottenere l'azione (depolarizzazione di membrana) con alte dosi di barbiturici; ciò non avviene con le benzodiazepine che richiedono in ogni caso la presenza del GABA. Probabilmente i barbiturici agiscono o sullo stesso sito del GABA o in un punto differente del recettore.

Lezione XXVIII
(22 aprile 2002)

Gismondi Simone

BENZODIAZEPINE

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Effetti a livello del SNC:

- *Sedazione*
- *Riduzione dell'ansia*
- *Induzione del sonno*
- *Amnesia anterograda*
- *Rilassamento muscolare*
- *Attività anticonvulsivante*

Effetti periferici:

- *Vasodilatazione coronaria dopo i.v. di dosi terapeutiche di alcune benzodiazepine (midazolam e diazepam)*
- *Blocco neuromuscolare a dosi elevate*
- *Le benzodiazepine non sono deprimenti neuronali generalizzati, come i barbiturici.*
- *Anche se hanno proprietà farmacologiche simili, le singole benzodiazepine differiscono in selettività, quindi anche nell'uso terapeutico.*

Sviluppo della tolleranza:

- *Effetti anticonvulsivanti*
- *Effetti miorilassanti*
- *Effetti sedativo-ipnotici*
- *Effetti ansiolitici più tardi dopo 3-4 settimane.*

Effetti sugli stadi del sonno:

- *Diminuzione del tempo di latenza e numero di risvegli e durata stadio di veglia (stadio 0).*
- *Diminuzione durata stadio 1 (sonnolenza discendente).*
- *Aumento stadio 2 (sonno non REM).*
- *Accorciamento degli stadi 3-4 ad onde lente (incubi).*
- *Accorciamento stadio REM ed aumento cicli stadio REM; sensazione di sonno rifondo e ristoratore.*

(si verificano riduzione degli effetti sui vari stadi del sonno dopo già pochi giorni).

Effetti sul respiro:

- *A dosi ipnotiche sono prive di effetti sulla respirazione.*
- *A dosi più elevate (preanestesia, endoscopia) deprimono debolmente la ventilazione alveolare; causano acidosi respiratoria per riduzione stimolo ipossico, piuttosto che quello ipercapnico.*

Effetti sul sistema cardiovascolare:

- *Effetti minimi a dosi terapeutiche nei soggetti sani*
- *Dosi preanestetiche determinano riduzione della pressione arteriosa ed aumento della frequenza cardiaca.*
- *Midazolam riduce le resistenze periferiche.*
- *Diazepam: si ha riduzione del lavoro cardiaco e gittata. Effetto inotroppo negativo.*

Effetti sul gastrointestinale:

- *Alcuni ritengono che migliorino la sintomatologia gastrointestinale di origine ansiosa.*
- *Il diazepam riduce la secrezione gastrica notturna.*

Effetti avversi:

- *Dosi ipnotiche inducono: stanchezza, in coordinazione motoria, disorganizzazione del pensiero, confusione mentale, amnesia anterograda, ecc; fase che precede l'induzione del sonno.*
- *A dosi ipnotiche si può determinare riduzione della funzionalità psicomotoria e sonnolenza diurna con le benzodiazepine a lunga emivita (flurazepam). Sono da preferirsi quelle a breve durata (oxazepam, lorazepam).*
- *Ansia durante il dì successivo descritta per triazolam a dose ipnotica ($T_{1/2}$ = 4 ore).*
- *Raramente effetti paradossi:*
    1. *alterato controllo o reazioni di disinibizione sono stati descritti in alcuni pazienti con l'uso di varie benzodiazepine; euforia, agitazione, allucinazioni ma anche paranoia e depressione.*
    2. *l'incidenza di queste reazioni paradosse e disinibite è piuttosto rara e correlata alla dose.*
    3. *con flurazepam, incubi notturni, irrequietezza, allucinazioni, ansia, tachicardia.*
    4. *a dosi ansiolitiche comportamenti disinibiti, ostilità, paranoia.*
- *Bassa incidenza di abuso e dipendenza. In particolare dopo usi prolungati. Sindrome da astinenza: ansia, insonnia, ma anche irritabilità.*
- *Brusche interruzioni dopo trattamenti prolungati possono dare effetti di rimbalzo, agitazione, depressione,panico, paranoia, mialgia, contrazioni muscolari, convulsioni.*
- *Ridotta incidenza di reazioni allergiche con fluorazepam e oxazepam.*

Le benzodiazepine hanno effetti ansiolitici sedativi produttori del sonno determinano rilasciamento della muscolatura, con un meccanismo sconosciuto, hanno proprietà anticonvulsionanti e danno amnesia anterograda. Tali effetti sono correlati alla dose per quanto riguarda le benzodiazepine non arriviamo mai a livello dell'anestesia chirurgica, il paziente crede di aver dormito, può rispondere (perché si induce questa amnesia, che non gli fa ricordare quello che è accaduto) dal momento che la benzodiazepine ha effetto questo perdura e l'amnesia ha un effetto di qualche ora.
Effetti periferici: 1) La vasodilatazione coronaria è uno degli effetti può essere usata in casi di ischemie al miocardio(ma non hanno certo una grande importanza terapeutica come quella di altri vasodilatatori specifici come gli antianginosi), la benzodiazepine hanno effetto solo sul sistema GABA ergico a differenza dei barbiturici, che agiscono anche su altri neurotrasmettitori,
Usi: Si differenzia il loro uso clinico anche in base alle loro caratteristiche di farmaco cinetica, alcuni hanno una emivita molto lunga altri un'emivita più breve, se noi vogliamo un effetto ipnotico per ridurre il sonno dovremo disporre di una benzodiazepine con un emivita più breve in modo che al risveglio il paziente possa riprendere la propria vita lavorativa, senza problemi; se si vuol curare una epilessia si usa una benzodiazepine a lunga durata d'azione.
Sviluppo di tolleranza: porta ad una riduzione dell'effetto anticonvulsivo con il proseguo della terapia cosi da costringere il clinico ad aumentare le dosi, aumenta anche l' effetto miorilassante e l'atassia (che sono sintomi tipici che il paziente ha per esempio quando si trova nel tempo di latenza che porta al sonno) altri effetti sono quelli ansiolitici che si sviluppano più tardivamente, rispetto a quello sedativo. Sperimentalmente si è riusciti ad trovare un modello per scindere l'effetto sedativo da quello ansiolitico, con esperimenti su animali da laboratorio(mentre questi animali effettuavano una azione come ad esempio spostare una leva, venivano raggiunti da una scossa elettrica che non aveva effetti dolorosi ma quantomeno disorientanti e gli animali si allontanavano spaventati ad essi venivano somministrate varie benzodiazepine attraverso le quali i topolini erano in grado di effettuare qualsiasi azione disinteressandosi della scossa elettrica). Le benzodiazepine non hanno un vero effetto analgesico così come i barbiturici, che furono utilizzati per questi scopi, ma con scarso effetto.

Per l'induzione del sonno vengono dati dei dosaggi elevati e gli stati del sonno analizzati vengono a cambiare i quadri del sonno naturale, superando l'insonnia nell' iniziare il sonno (ossia il non riuscire a dormire quando si è entrati da poco nel proprio letto) Così si sminuisce il tempo di latenza, diminuisce la durata dello stadio 1(sonno profondo) , aumento della durata dello stadio 2 (quello non rem non legato ai sogni) mentre si hanno accorciamenti degli stadi tre e quattro, con onde lente che sono i periodi in cui si hanno gli incubi (ed è questo uno dei motivi per cui i pazienti al risveglio dicono di aver dormito bene) avremo anche un accorciamento della fase rem
Effetti su altri sistemi: sul respiro a dosi ipnotiche non abbiamo effetti, a dosi più alte si può avere diffusione della respirazione sicuramente minore rispetto a quello che abbiamo visto sugli analgesici , sull'apparato cardiovascolare hanno minimi effetti come la vasodilatazione coronaria, le dosi pre anestetiche possono diminuire la pressione e delle resistenze periferiche però questi effetti sono meno marcati e comunque dipendono dalle dosi. Sul gastrointestinale, il diazepam pare che diminuisca la secrezione gastrica, sembra che migliorino la sintomatologia della gastrite attraverso la cura dell'effetto ansiolitico.
Effetti avversi: possiamo avere in dosi ipnotiche sintomi come stanchezza, rilassatezza muscolare ipofunzione motoria, difetti della cordinazione amnesia. Inoltre ad dosi ipnotiche pero si può ridurre la facoltà psicomotoria, con mancata sonnolenza diurna o mancanza di concentrazione mentale, mancanza di una cordinazione motoria fine. Per quanto riguarda le benzodiazepine a breve durata d'azione possiamo avere un effetto di rimbalzo, cioè ansia diurna e questo è dovuto ad un effetto..... quando si prendono Benzodiazepine a breve durata d'azione, mentre gli effetti di rimbalzo si notano meno con l'utilizzo di benzodiazepine a lunga durata, perché risulta più lento l'allontanamento del farmaco con un ripristino delle funzioni fisiologiche. Gli effetti paradossi non sono di cosi alta incidenza, si dimostrano con eccessiva reazioni di disinibizione , con euforia ed agitazione, quindi allucinazioni ma si va anche verso l'aggressività, ostilità verso gli altri depressione, intenzioni suicide; effetti paradossi quindi contrari all'effetto specifico del farmaco. Fortunatamente l'incidenza di queste reazioni paradosse è molto rara ed anche legata alla tipologia di farmaco utilizzato. Con il Flurazepam possiamo avere disturbi notturni, irrequietezza ansia, taticardia e sudorazione, cosi come con il tiazolam sono stati descritti stati confusionali,e comportamenti anomali.
Si può presentare Bassa incidenza di abuso e dipendenza in particolare con usi prolungati, si può presentare dipendenza con sindrome di astinenza con ansia insonnia, tremori, che si verificano soprattutto con le benzodiazepine a breve durata d'azione. Comunque è importante nella terapie che utilizzano tali farmaci sospendere bruscamente la somministrazione. ma riducendo la dose ed i tempi di assunzione stessa del farmaco in modo di disabituare lentamente l'organismo a tali farmaci. .
Bassa incidenza di reazione allergica descritte soprattutto per il flurazepam e tiazolam.

BARBITURICI

Acido barbiturico o Malonilurea: 2,4,6, triossiesaidropirimidina. Come tale è privo di attività sedativa, ma la sostituzione in C5 con gruppi alchilici o acrilici determina tale attività. Il sostituente fenolico determina attività anticonvulsivante selettiva ad eccezione del fenobarbital e dei suoi congeneri. I barbiturici possiedono basso grado di selettività e basso indice terapeutico.

AMOBARBITAL, APOBARBITAL, BUTABARBITAL, MEFOBARBITAL, METOEXITAL, PENTOBARBITAL, FENOBARBITAL, SECOBARBITAL, TIOPENTAL.

- *A scoposedativo ipnotico sono somministrati generalmente per os.*
- *Sono acidi deboli e vengono assorbiti a livello dello stomaco.*
- *Data la loro liposolubilità, raggiungono presto il SNC, così come attraversano la placenta (attenzione in gravidanza)(ciò vale anche per le benzodiazepine).*

- *I tiobarbiturici (Toipentale) sono più liposolubili, vengono utilizzati per l'induzione dell'anestesia (i.v.).*
- *Si legano alle proteine plasmatiche (tiopentale 65%).*

BIOTRASFORMAZIONE:

- *Tranne il fenobarbital, vengono metabolizzati e/o coniugati prima dell'escrezione renale.*
- *Ossidazione dei radicali in posizione C5 ad opera degli enzimi microsomiali epatici.*
- *Alcoli, acidi e chetoni che si formano possono poi essere glucuronati.*
- *Altro tipo di biotrasformazione: glicosilazione con attacco di glucosio agli N1 o N3 (fenobarbital 75%) con formazione di metabolici idrosolubili.*
- *I metaboliti sono inattivi.*
- *Emivita relativamente lunga: Secobarbital e Pentobarbital $T_{1/2}$ = 18-48 ore. Fenobarbital $T_{1/2}$ = 4-5 giorni.*
- *Può determinare effetti di accumulo.*

INDUZIONE ENZIMATICA:

- *Terapia a lungo termine con barbiturici (e carbamati - meprobamato), può porare ad induzione enzimatica – autoinduzione, con aumento della velocità di metabolizzazione propria e di altri farmaci e sostanze endogene: ormoni steroidei, colesterolo, sali biliari, vitamina K e D. Farmaci: β-bloccanti, Ca_{2+} antagonisti, fenotiazine-antipsicotici.*
- *L'autoinduzione enzimatica contribuisce allo sviluppo della tolleranza.*

Barbiturici: di numero elevato ma poi sono stati ridotti nel tempo, derivano dall'acido barbiturico fomaldil urea importanti le variazioni di struttura a livello del carbonio 5 come tale è privo di attività sedativo ipnotica ma le sostituzioni al livello del carbonio 5 con gruppi alchilici o altri acilici determina tale attività. Bisogna mettere in evidenza la struttura del barbiturico se il sostituente è un gruppo fenilico abbiamo barbiturici come il fenobarbital o mepobarbital. che hanno proprietà anticonvulsive ed antiepilettiche e questa attività diventa un attività selettiva, che fa diventare tali farmaci come il fenobarbital, come farmaci di scelta come anticonvulsivo e sono questi dei farmaci più sicuri dal punto di vista terapeutico perché tutti gli altri presentano un basso indice terapeutico, oltre al fatto che il fenobarbital possiede una maggiore emivita.
Infatti ad eccezione di quest'ultimo e di tutti i suoi derivati gli altri barbiturici possiedono basso indice terapeutico e grado di selettività. Sostituzione con i gruppi detti BIO come il biopentale o bio amidale sono più liposolubili quindi utilizzati per l'induzione dell'anestesia, perché velocizzano l'effetto. Gli altri barbiturici ~~hanno altri utilizzati~~ oltre quindi ad essere utilizzati come anticonvulsivanti negli attacchi epilettici, ma anche come sedativi ipnotici oppure come ipnotici. Arriviamo a vedere le Caratteristiche: possono essere somministrati per via orale sono acidi deboli e vengono assorbiti a livello dello stomaco (acidi) raggiungono rapidamente il SNC così come possono arrivare al feto, i biobarbiturici sono più liposolubili delle benzodiazepine si legano con proteine plasmatiche. Dobbiamo considerare il metabolismo di tali farmaci che tranne il fenobarbital vengono metabolizzati, e coniugati prima dell'escrezione. Abbiamo meccanismi di ossidoriduzione che vengono metabolizzati dagli enzimi microsiomali epatici in particolare dal sistema citocroma p 450. Successivamente vengono glucoronati e i metaboliti sono in genere inattivi a differenza delle benzodiazepine che formano metaboliti attivi. Il fenobarbital ha una emivita di quattro cinque giorni ed in oltre ha una azione anticonvulsivante selettiva, e quindi diciamo che questione fa un farmaco di scelta e oltretutto ha una lunga emivita ed un più alto indice terapeutico rispetto agli altri barbiturici. I barbiturici inducono la sintesi dei citocromi p 450 attraverso cui poi vengono rilasciati, per cui quando poi facciamo una terapia che ovviamente è a lungotermine sicuramente questa induzione o autoinduzione porta ad una accelerazione del metabolismo, anche di quello delle altre sostanze che usano questi sistemi (citocromo 3a4) altre sostanze endogene possono avere accelerazione del loro metabolismo come gli ormoni steroidei. i

sali biliari,le vitamine questo porta che un affetto avverso dell'uso del fenobarbital antiepilettico porta ad un accelerazione degli ormoni steroidei, si ha una riduzione di efficacia di altri farmaci come i beta bloccanti, i calcio antagonisti, gli antipsicotici. Questa autoinduzione enzimatica contribuisce a quello che viene definito il fenomeno della tolleranza, che è di tipo farmacocinetico legato al problema del suo metabolismo.

FARMACODINAMICA:

- *I barbiturici facilitano le azioni inibitorie del GABA in molti siti del SNC, prolungando le risposte del GABA, perché prolungano il tempo di apertura del canale per il cloro (recettore GABA A).*
- *Ad alte concentrazioni possono comportarsi da GABA mimetici, attivando direttamente i canali per il cloro.*
- *Sono meno elettivi delle benzodiazepine, perché esprimono anche le azioni di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato. A dosi subanestetiche riduce le depolarizzazioni indotte dal glutammato attraverso i subtipi recettoriali AMPA (sensibili all'acido Kainico e quisqualico).*
- *A dosi anestetiche deprimono le scariche neuronali inibendo i canali del sodio-voltaggio dipendenti. A più alte concentrazioni deprimono i canali del potassio-voltaggio dipendenti.*
- *Complessivamente l'attivazione dei recettori GABA A e l'inibizione dei recettori eccitatori AMPA, sono gli effetti principali.*
- *La molteplicità dei siti d'azione può piegare la loro capacità di indurre anestesia chirurgica (Tiopentale) e più pronunciati effetti deprimenti del SNC (basso indice terapeutico), rispetto alle benzodiazepine.*
- *La proprietà selettiva anticonvulsivante del Fenobarbital ed il più alto indice terapeutico, possono spiegarsi con minore capacità di deprimere il SNC rispetto ai barbiturici anestetici.*

Il meccanismo d'azione : interagiscono potenziando il sistema GABA ergico , l'attivazione del recettore di tipo A GABA fa aprire il canale del cloro iperpolarizzando la membrana. Questa azione del barbiturico è bene distinta da quelle della benzodiazepine poiché come gia precisato si ha un aumento del tempo di apertura del canale del cloro. Ad alte concentrazioni si comportano da GABA mimetici ciò però non spiega tutta l'azione farmacologica portata da barbiturico che porta ad effetti non presenti nelle benzodiazepine: forse tutto questo è dovuto all'inibizione dei sistemi eccitatori come quello del glutammato su un recettore di tipo alfa. A dosi anestetiche i barbiturici interagiscono sui canali ionici, si è visto che vanno ad inibire sia i canali del sodio che del potassio, quindi portando una diminuzione di scarica neuronale con depressione generalizzata. Avremo due momenti importanti che sono l'attivazione del recettore GABA a e l'inibizione del recettore alfa eccitatori. Possono essere usati nella anestesia chirurgica. Gli effetti anticonvulsionanti selettivi si esplicano con la presenza di un fenile nel carbonio 5 che ne da una caratteristica più selettiva. Per quanto riguarda la tolleranza l'abbiamo vista in base al fatto della minore risposta terapeutica legata ad una alterata risposta ricettoriale dovuta alla presenza continua del farmaco, che porta ad una minore disponibilità del recettore, ecco perché aumentiamo la dose per avere lo stesso effetto. La tolleranza farmacodinamica è quella legata all'interazione col sistema ricettoriale. Poi abbiamo una tolleranza farmaco cinetica ,con i barbiturici che inducono il proprio sistema enzimatico a sintetizzare più proteine enzimatiche con minore disponibilità del farmaco: Nei barbiturici gli studi hanno permesso di separare quella che è la tolleranza farmaco dinamica da quella farmacocinetica.
Effetti : L'uso convulsivo è legato agli effetti che possono dare. Possono comportare minore difficoltà ad affrontare le difficoltà giornaliere ma l'abuso non è mai positivo fino a quando il soggetto non si addormenta fino a che non prende la pasticca , una altro effetto è la sindrome diascinetica con aumentata eccitabilità. La sintomatologia da astinenza che è più marcata con l'uso

della benzodiazepine. Ma l'interruzione brusca del farmaco è altrettanto pericolosa (provoca un effetto a rimbalzo). Ora vedremo le proprietà : possiamo avere degli effetti paradossi con eccitazione invece della sedazione, come ipnotici avremo stadi di sonno simili alle benzodiazepine, con riduzione del tempo di latenza, riduzione del numero dei risvegli, del sonno REM e dei cicli di sonno quindi sia nel numero che nel tempo dei cicli. Questa riduzione arriva fino al 50% dopo quindi bisogna aumentare la dose. Quando si ritorna se la terapia è sospesa si deve ritornare alla dose dell'inizio perché non c'è più la dipendenza fisica; ovviamente i fenomeni di rimbalzo portano alla sospensione del farmaco. Questi farmaci a dosi ipnotiche deprimono lo stimolo respiratorio a dosi anestetiche si ha una vera depressione dei muscoli respiratori; sull'apparato cardiovascolare ci sono scarsi effetti a parte che se ci sono dosi anestetiche potremmo avere un abbassamento della pressione arteriosa e della gittata. Gli effetti avversi sul SNC in rapporto alla dose e all'associazione con altri farmaci che agiscono sul SNC portano ad un aumento della depressione. Gli effetti postumi portano a disfunzioni dell'umore con eccitazione e aggressività o addirittura perdita della attività motoria fine, con diminuzione dei riflessi. Abbiamo gia parlato degli effetti paradossi che sfortunatamente portano a super eccitazione non si capisce bene il meccanismo, si verifica di più con il fenobarbital e negli anziani. ALtro effetto paradosso e quello di irrequietezza in presenza di un dolore nel caso in cui il barbiturico venga somministrato come analgesico. Gli effetti allergici non sono molto frequenti e si segnalano in soggetti asmatici o comunque predisposti. Infine questi farmaci sono controindicati in soggetti che soffrono di Porfiria malattia metabolica su base genetica con alterazione degli enzimi preposti alla sintesi delle proteine. I barbiturici stimolano anche gli enzimi mitocondriali fra cui l'enzima che sintetizza un acido precursore delle porfirine e l'enzima delle deidrogenasi poiché sono induttori di molti sistemi enzimatici.

Per concludere possiamo usarli nel trattamento dell'epilessia(diazepam, fenobarbital) nella anestesia e meditazione preanestetica (diazepam o benzodiazepine) come anti spastici (SLA, diazepam) per quanto riguarda i vari trattamenti possiamo vedere che per quanta riguarda l'effetto ansiolitico i barbiturici sono poco efficaci per ottenere tale effetto devono essere somministrate a dosi sedative per questo c'è una minore accettazione da parte del paziente a differenza della benzodiazepina. Abbiamo vari ipnotici sia fra i barbiturici sia fra le benzodiazepine che sono maggiormente utilizzate perché non portano agli effetti pericolosi precedentemente descritti.

SEDATIVI-IPNOTICI

-TOLLERANZA E ABITUDINE -DIPENDENZA FISICA E PSICHICA-

TOLLERANZA: Ridotta capacità di risposta ad un farmaco, seguente a somministrazione continuata per cui è necessario aumentare la dose per avere la stessa intensità di risposta. Ciò si può verificare con i sedativi ipnotici. Meccanismo non del tutto chiaro.
Tolleranza metabolica: aumento della velocità dei processi metabolici, come avviene per i barbiturici.
Tolleranza farmacodinamica: riduzione della risposta per alterazione dei targets cellulari, conseguente alla continua esposizione al farmaco.

Gli effetti farmacologici considerati desiderabili: ansiolitico, euforizzante, disinibitorio, ipnotico,hanno portato ad un uso compulsivo di questi farmaci, meno marcato per le benzodiazepine.

DIPENDENZA PSICOLOGICA: Paragonabile a comportamenti nevrotici, come quelli dei fumatori accaniti e bevitori di caffè.

DIPENDENZA FISICA: Alterato stato fisiologico che richiede una somministrazione continua per prevenire la comparsa della sindrome da astinenza; per i sedativi ipnotici si manifesta con aumentata eccitabilità del SNC fino a convulsioni. Una brusca interruzione

della terapia con dosi elevate di questi farmaci può portare a segni di astinenza, più marcata con quelli ad emivita breve, mentre con quelli ad emivita lunga la lenta eliminazione accompagna la graduale sospensione. Triazolam ($T_{1/2}$ = 4 ore) usato a dose ipnotica, può causare ansia durante il giorno.

BARBITURICI
-PROPRIETA' FARMAOLOGICHE-

In rapporto alla dose determinano tutti i gradi di depressione del SNC. Sedazione → anestesia generale. Presentano basso grado di selettività e basso indice terapeutico (tranne il Fenobarbital).
Effetti paradossi.
In presenza di dolore: eccitazione anziché sedazione.

Ipnosi – stadi del sonno
- *Riduzione del tempo di latenza.*
- *Riduzione del numero di risvegli.*
- *Riduzione del tempo del sonno REM.*
- *Riduzione del tempo degli stadi 3 e 4 ad onde lente (incubi).*
- *Somministrazioni ripetute inducono tolleranza agli effetti sugli stadi del sonno e sul tempo totale con riduzione fino al 50% dopo 15 giorni. Fenomeni di rimbalzo dopo sospensione del farmaco.*

Effetti sul respiro:
- *A dosi ipnotiche deprimono lo stimolo respiratorio ed il ritmo.*
- *A dosi anestetiche, depressione respiratoria pericolosa. E' meglio usare barbiturici a $T_{1/2}$ breve.*

Effetti sul cardiovascolare:
- *A dosi sedative o ipnotiche, scarsi effetti sulla pressione arteriosa.*
- *A dosi anestetiche riduzione della pressione arteriosa, riduzione della gittata cardiaca, riduzione flusso ematico renale.*

EFFETTI AVVERSI:
Depressione eccessiva del SNC: depressione respiratoria e cardiovascolare si può verificare più facilmente con barbiturici, ad alte dosi, che con benzodiazepine.
Depressione additiva del SNC: può verificarsi associando più sedativi – ipnotici, o associano ad essi antistaminici , antipsicotici, etanolo.
Effetti postumi: dosi ipnotiche possono causare sonnolenza diurna ed anche distorsione dell'umore. Ma anche perdita di abilità motoria fine (compromissione nei test di destrezza di guida).
Eccitazione paradossa: reazione idiosincrasia con effetti di eccitazione invece che sedazione. Più frequente negli anziani e con il fenobarbital e metilbarbiturici.
Sono stati descritti per mialgie, nevralgie e dolori artritici, con scarso successo. Possono dare irrequietezza, eccitazione e delirio in presenza di sintomatologia dolorosa.

REAZIONI ALLERGICHE:
In soggetti già ipersensibili, si possono manifestare reazioni allergiche (dermatiti, angioderma).
Porfiria: malattia metabolica su base genetica con alterazione degli enzimi preposti alla sintesi dell'eme. I barbiturici sono controindicati nei pazienti affetti da Porfiria acuta intermittente, in quanto potenziano la sintesi delle porfirine. Ciò è dovuto alla loro capacità di induzione enzimatica, non solo degli enzimi microsomiali ma anche di quelli

mitocondriali, tra cui l'enzima ALA (acido-6-aminolevulanico) sintetasi e citoplasmatica, aldeide deidrogenasi.

USI CLINICI DEI SEDATIVI IPNOTICI

- *Terapia dell'ansia.*
- *Ipnosi.*
- *Per sedazione ed amnesia prima di procedure mediche e chirurgiche.*
- *Trattamento dell'epilessia e delle convulsioni.*
- *Nell'anestesia bilanciata con somministrazione e.v.*
- *Trattamento della sclerosi laterale amiotrofica.*
- *Per il controllo dell'astinenza da alcool o altri sedativi ipnotici.*

Trattamento stati d'ansia: ALPRAZOLAM, CLORDIAZEPOSSIDO, CLORAZEPATO, DIAZEPAM, ALAZEPAM, LORAZEPAM, OXAZEPAM.
Trattamento disordini del sonno: FLURAZEPAM, TRIAZOLAM, ESTAZOLAM, QUAZEPAM, TEMAZEPAM, AMOBARBITAL, APROBARBITAL, BUTOBARBITAL, PENTOBARBITAL, SECOBARBITAL.
Trattamento convulsioni: CLONAZEPAM, CLORAZEPATO, AMOBARBITAL, MEFOBARBITAL, FENOBARBITAL.
Trattamento stato epilettico: DIAZEPAM, FENOBERBITAL.
Trattamento spasticità muscolare: DIAZEPAM, CLORAZEPAM.
Induzione e/o mantenimento anestesia: TIOPENTALE, METOESITALE.
Medicazione preanestetica: MIDAZOLAM, LORAZEPAM, SECOBARBITAL, BUTOBARBITAL.

Lezione XXIX
(29 aprile 2002)

Chiodi Riccardo

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il SNA regola le attività delle strutture che non sono soggette al controllo volontario, e che di norma non funzionano al disotto del livello di coscienza. I due sistemi, simpatico e parasimpatico hanno funzioni antagoniste nella regolazione dell'ambiente interno.
SISTEMA SIMPATICO o TORACO-LOMBARE
SISTEMA PARASIMPATICO o CRANIO-SACRALE
Entrambi originano dai nuclei del SNC ed emettono fibre pregangliari che partono dal midollo allungato e midollo spinale.

Sistema simpatico:
I corpi cellulari delle fibre pregangliari sono situati nelle colonne intermedie laterali dal primo segmento toracico al secondo-terzo lombare.
Decorrono con le radici nervose anteriori, formano sinapsi con i neuroni situati nei gangli simpatici all'esterno dell'asse cerebro-spinale.
Fibre pregangliari corte; fibre postgangliari lunghe.
Gangli paravertebrali – 22 paia situate ai lati della colonna vertebrale a formare le catene laterali.
Gangli prevertebrali – situati nell'addome e nella pelvi (superficie ventrale della colonna vertebrale) formano: ganglio celiaco (solare), mesenterico superiore, aortico renale, mesenterico inferiore.
Gangli terminali: poco numerosi, in prossimità degli organi che innervano (vescica, retto, regione del collo).
Altri piccoli gangli: di grandezza intermedia nell'area toraco-lombare.

Sistema parasimpatico:
Le fibre pregangliari originano dal SNC in tre aree:
- *mesencefalo*
- *midollo allungato*
- *parte sacrale del midollo spinale*

Fibre pregangliari lunghe; fibre postgangliari corte.
Efferenza mesencefalica – le cui fibre originano dal nucleo di Edinger-Westphal del III paio di nervi cranici – oculomotore comune – vanno nel ganglio ciliare.
Efferenza midollare – comprende componenti parasimpatiche del
- *VII paio di nervi cranici (faciale) → ganglio sfenopalatino e corda del timpano.*
- *IX paio di nervi cranici (glossofaringeo) → ganglio otico.*
- *X nervo vago, non forma sinapsi fino a che raggiunge gli organi dove costituisce piccoli gangli (visceri, torace, addome).*

Efferenza sacrale – fibre pregangliari che originano da cellule situate nei segmenti 2-3-4 del midollo sacrale. Tali fibre formano i nervi pelvici. I gangli sono vicini o interni alla vescica, retto, organi genitali.

Delle fibre pregangliari che originano da tre aree del SNC in particolare dal mesencefalo, dal midollo allungato e parte sacrale del midollo spinale.
In questo caso il parasimpatico ha fibre pregangliari lunghe e postgangliari brevi, ciò vuol dire che partendo dall'area del sistema nervoso centrale queste fibre pregangliari si portano quasi in prossimità degli organi che vanno ad innervare. Qui formano delle stazioni nei gangli e poi le postgangliari sono più brevi perché sono vicine all'organo da innervare.

Dall'efferenza mesencefalica partono le fibre originano dal nucleo di Edgard-Westfhall del terzo paio dei nervi cranici, oculo motore comune e vanno al ganglio ciliare.
L'efferenza midollare comprende componenti parasimpatiche del VII, IX e X.
L'efferenza pregangliare che originano da cellule situate nei segmenti 2, 3 e 4 del midollo sacrale, formano dei nervi pelvici e i gangli sono vicini o interni alla vescica, al retto o agli organi genitale.
Ora vediamo quali sono i neurotrasmettitori che si trovano nelle varie fibre pre e post-gangliari del simpatico e del parasimpatico e poi i vari tipi di recettori che sono appunto a livello sia gangliare sia sulle cellule effettrici. E questo ci interessa perché sapendo questo possiamo applicare i vari farmaci.
(figura sul libro- qui possiamo vedere come vengono differenziati i sistemi del simpatico e del parasimpatico.
Questo è il simpatico che parte toracolombare fino al II III lombare, e il parasimpatico dove abbiamo un'area dal mesencefalica III poi VII, IX e X con fibre pregangliari lunghe che arrivano a livello e formano sinapsi vicino agli organi e la parte sacrale sempre del parasimpatico – "ndr.").

RECETTORI ADRENERGICI

Ordine di potenza degli agonisti adrenergici
Recettore α
Adrenalina (A o E) ≥ Noradrenalina (NA o NE) >> Isoproterenolo (ISO).

AGONISTI COLINERGICI – COLINOMIMETICI

In base al loro spettro d'azione:

1. *Muscarinici o parasimpaticomimetici: azione su cellule effettrici autonome, muscolatura liscia, cuore, ghiandole esocrine.*
2. *Nicotinici: gangli e giunzioni neuromuscolari dei muscoli scheletrici.*

Stimolanti recettori colinergici

Azione diretta (agonisti recettoriali)			*Azione indiretta (inibitori colinesterasi)*	
Muscarinici		*Nicotinici*	*Reversibili*	*Irreversibili*
Esteri colina	*Alcaloidi*	*Gangliari Neuromuscolari*	*Edrofonio carbamati*	*Fosfati*

Ach:
L'Ach non ha applicazioni terapeutiche, giacchè svolge azioni generalizzate (muscariniche e nicotiniche). Viene rapidamente idrolizzata dalle AchE e butirrilcolinesterasi plasmatici (pseudocilinesterasi). Essendo un composto ammonico quaternario, ha limitata penetrazione nel SNC.
Carbacolo:
Attività muscarinica prevalente sul tratto gastrointestinale e vescica urinaria. Conserva attività nicotinica, in particolare sui gangli autonomi.

FARMACI:

1. *Acetilcolina ed esteri sintetici della colina-metacolina, Carbacolo, betanecolo.*
2. *Alcaloidi colinomimetici naturali, pilocarpina, muscarina.*
3. *Anticolinesterasici – Edrofonio, neostigmina, fisostigmina, organofosfati.*
4. *Stimolanti gangliari – Nicotina.*

ESTERI DELLA COLINA

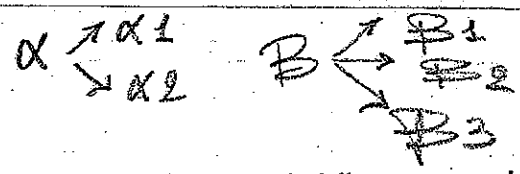
Usi terapeutici
BETANECOLO: ileo post-operatorio e atonia gastrica. Ritenzione urinaria post-operatoria e post-partum.
CARBACOLO: non più utilizzato come stimolante della muscolatura liscia gastrointestinale e vescicole, per la sua componente nicotinica a livello dei gangli autonomi. Preparazione oftalmica per il glaucoma ad angolo aperto.
METACOLINA: maggiore durata e selettività d'azione rispetto all'Ach. Viene idrolizzata più lentamente dalle ChE e pseudoChE. Selettività: lieve azione nicotinica, predominanza azioni muscariniche sul cardiovascolare.
CARBACOLO e BETANECOLO: resistenti alle ChE e pseudoChE. Maggiore durata d'azione.
PILOCARPINA: azione predominante sui recettori muscarinici, ma evoca risposte cardiovascolari anomale. Uso topico: trattamento glaucoma ad angolo aperto. Alcaloide estratto da arbusti di pilocarpus (Sudamerica).
BETANECOLO: attività muscarinica selettiva sul tratto gastrointestinale e vescica urinaria. Privo di attività nicotinica.

MUSCARINA: azione predominante sui siti muscarinici contenuti i n bassa percentuale nella Amanytha muscarya (0,003%) mentre è in più alta percentuale in altri funghi (Inocybhe e Clytocibe).
Intossicazione da muscarina dopo 30/60 minuti dall'ingestione si ha: salivazione, lacrimazione, nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, broncospasmo, cefalea, disturbi visivi, bradicardia, ipertensione e shock. L'atropina blocca questi effetti.
ARELCOLINA: azione anche sui recettori nicotinici. Alcaloide delle noci di Arecha o noci di Bethel (India).

⇒ I lucidi di questa lezione non sono completi! ☹

Per quasi la totalità delle fibre pre-gangliari sia simpatiche che parasimpatiche sono fibre il cui neurotrasmettitore è l'acetilcolina, si differenziano perché le postgangliari del simpatico diventano a livello sinaptico del ganglio avremo il ricettore dell'acetilcolina e anche qui la maggior parte se non la totalità dei recettori a livello gangliare dell'acetilcolina sono recettori di tipo nicotinico. La post-gangliare del simpatico è adrenergica, quindi le cellule effettrici avranno recettori per la noradrenalina e adrenalina e quindi recettori alfa e beta adrenergici mentre invece per quanto riguarda quelle del parasimpatico le post-gangliari sono sempre colinergiche ma si differenziano perché sulla cellula effettrice il ricettore è un recettore di tipo muscarinico. (la professoressa ricapitola mostrando una figura e dice che: il sistema simpatico e parasimpatico le fibre pregangliari sono colinergiche, il recettore è nicotinico sia a livello gangliare del simpatico che gangliare del parasimpatico mentre sulle cellule effettrici che sono innervate dal parasimpatico il recettore è sempre per l'acetilcolina e di tipo muscarinico, sono due tipi differenti di recettori dal punto di vista strutturale; la differenza nel chiamarle muscarinico e nicotinico è venuta dal fatto che entrambi rispondono all'acetilcolina, che è l'endogeno, però poi questi due tipi di recettori e la loro stimolazione è venuta differenziandovi dal punto di vista farmacologico con due sostanze differenti, una la nicotina che viene dal tabacco e l'altra la muscarina che è una sostanza estratta dalla amanita muscaria che è un fungo. Questa è stata la prima differenziazione dal punto di vista farmacologico studiando questi recettori, ma poi con gli studi successivi, i recettori sono stati isolati e si è scoperto che il recettore nicotinico è di tipo ionotropico, cioè forma un canale ionico per sodio e potassio con risposte rapidissime. Tale recettore si trova sia a livello gangliare ma anche nella placca neuromuscolare oltre che nel sistema nervoso centrale perché l'acetilcolina era ritenuta essere un neurotrasmettitore di fibre colinergiche solo a livello periferico in realtà ce ne abbiamo anche a

livello dell'snc. Il muscarinico è invece un recettore accoppiato alle proteine G e quindi metabotropico che comporta la formazione di un secondo messaggero o attraverso l'attivazione di sistemi enzimatici oppure andando a stimolare dei canali ionici. Per il sistema simpatico a livello gangliare è di tipo nicotinico, nelle cellule effettrici è adrenergico dove il neurotrasmettitore è l'adrenalina e in più questi recettori sono di due tipi – alfa e beta – e accoppiati alle proteine G.
Le risposte dei recettori dove abbiamo un'attivazione del simpatico o del parasimpatico nei vari organi:
Nell'occhio muscolo-radiale dell'iride quando attivato il recettore adrenergico di tipo alfa 1 può provocare la contrazione del muscolo, sullo sfintere dell'iride non ci sono innervazioni di tipo simpatico, sul muscolo ciliare invece c'è il recettore di tipo beta 2 che provoca rilassamento per la visione da lontano. Viceversa il parasimpatico provoca una contrazione del muscolo con miosi e mentre sul muscolo ciliare provoca contrazione per la visione da vicino. Tali effetti sull'occhio vengono sfruttati dagli antimuscarinici, con gocce di atropina per provocare midriasi oppure ci danno delle gocce che sono agonisti alfa adrenergici che danno midriasi per un tempo più breve rispetto all'atropina.
Nell'attività cardiaca i due sistemi sono totalmente contrapposti. La stimolazione del simpatico (quando abbiamo una qualsiasi forma di stress) abbiamo tachicardia, aumento della pressione arteriosa, aumento della contrattilità e della velocità di contrazione, quindi inotropo cronotropo dromotropo positivo. Il sistema parasimpatico vagale ha un'azione perfettamente contrapposta e cioè inotropo cronotropo dromotropo negativi. Per quanto riguarda i recettori che predominano nel sistema adrenergico del cuore sono i recettori tipo beta, in particolare il beta 1, anche se vi sono a livello delle cellule pace-maker recettori sia tipo alfa, sia beta 2, ma comunque quelli che predominano, perché poi vedremo che il sistema adrenergico non sempre nei vari organi e visceri è contrapposto dal colinergico ma già come sistema adrenergico stesso la presenza di due recettori - alfa e beta - fa sì che laddove predominano il recettore alfa o il recettore beta si hanno risposte differenti.
Nelle arteriole e nelle vene i recettori alfa 1 e alfa 2, se stimolati, danno costrizione della muscolatura liscia dei vasi, mentre i recettori di tipo beta 2, che sono sui vasi, provocano dilatazione. E' importante da puntualizzare perché quando andiamo a dare dei farmaci che sono o alfa selettivi o beta selettivi, sia agonisti che antagonisti, ci troveremo ad avere delle risposte legate a seconda della attivazione selettiva. Il sistema simpatico invece a livello dei vasi ha un'azione differente in rapporto alla dose. In genere provocano rilasciamento della muscolatura liscia dei vasi, quindi vasodilatazione, per attivazione di quello che veniva chiamato fattore endoteliale di rilassamento dei vasi. Tale fattore, detto EDRF, è stato poi riconosciuto essere nient'altro che l'ossido nitrico che rilasciato provoca rilassamento della muscolatura liscia dei vasi. Con alte dosi si ha contrazione, e non se ne conosce il motivo. Il parasimpatico ha un'azione meno importante rispetto a quella che svolge il simpatico.
A livello polmonare avremo rilasciamento della muscolatura bronchiale per attivazione del simpatico, qui predominano i recettori beta 2 adrenergici. Mentre invece il sistema parasimpatico provoca una broncocostrizione (ad esempio in un soggetto asmatico dovremo dargli un antimuscarinico, oppure un simpatico mimetico che dà rilasciamento – un beta-agonista –. I guai arrivano come effetti avversi se noi diamo un antagonista beta-adrenergico che vengono chiamati beta-bloccanti usati nella ipertensione, oppure come antiaritmici oppure come antianginoso, perché in un soggetto asmatico provocano una broncocostrizione, allora si dovrà scegliere un beta-bloccante che non sia beta 2 attivo ma solo beta 1. Allora non un propanololo che non ha selettività specifica, ma sceglieremo quello che agisce solo sul beta 1 selettivo. Si ricordi però che l'effetto avverso non avviene in un soggetto normale).
Nelle ghiandole bronchiali, il sistema parasimpatico è quello che va ad attivare con un qualsiasi agente muscarinico la secrezione delle ghiandole esocrine e quindi delle ghiandole bronchiali; per esempio quando abbiamo parlato degli anestetici generali inalatori (più vecchi) per ridurre la



secrezione che può avvenire dall'utilizzo di tali anestetici che sono irritanti della mucosa, si dà atropina che riduce la secrezione.
A livello dello stomaco diminuzione della motilità e del tono, inibizione della secrezione per quanto riguarda il simpatico. Viceversa il parasimpatico, quindi l'aumento della motilità e del tono, rilassamento degli sfinteri. Ad esempio nei crampi addominali dovuti alla peristalsi, diamo degli antimuscarinici che agiscono come rilassanti (buscopan) (sul libro vedere azioni sull'apparato urinario).
Sull'utero il simpatico ha due recettori alfa 1 e beta 2 dove nell'utero gravido aumenta alfa 1 che mantengono il tono uterino e beta 2 che controlla il rilassamento. Il bilanciamento dei due controllerà l'utero in gravidanza.
Organi genitali maschili controllati dal sistema simpatico di alfa 1 per la facilità dell'eiaculazione mentre il parasimpatico sui muscoli (...non si capisce la registrazione).
Muscolatura scheletrica, recettori beta 2 con aumento della contrattilità, stimolo alla glicogenolisi e a livello epatico glicogenolisi e gluconeogenesi, a livello del pancreas recettori alfa e beta 2 presenti con azione contrapposta, il sistema parasimpatico controlla molto poco. A livello degli adipociti liposisi con presenza di recettori beta 3 e su questo agiscono i farmaci antiobesità (.....non si capisce la registrazione....).
Per quanto riguarda il sistema adrenergico abbiamo visto recettori alfa e beta, c'è anche una differenza di ordine di potenza. Parliamo di agonisti adrenergici e vediamo che sui recettori alfa ha più potenza l'adrenalina rispetto alla noradrenalina o rispetto ad un composto sintetico che e' l'isoprotrenolo(forse)prototipo dei beta agonisti,infatti si vede bene che il più potente sul beta e' questo poi a seguire adrenalina e noradrenalina e quando andiamo a valutare qual è l'attivazione di questi due recettori sulla muscolatura liscia vedremo che la risposta è contrapposta, un'azione eccitatoria se stimoliamo i recettori alfa e quindi con contrazione, mentre i recettori beta danno rilasciamento. I recettori beta 1 beta 2 e beta 3 sono recettori accoppiati alle proteine G chiamate GS di tipo stimolatorio, le quali vanno ad attivare l'adenilato ciclasi con formazione di AMP ciclico il quale attiverà una protein chinasi A la quale nella cellula darà luogo a una risposta, ad esempio con richiamo del calcio intracellulare.
Per quanto riguarda i recettori alfa 1 e alfa 2. L'alfa 2 accoppiato ad una proteina G di tipo inibitoria cioè si ha una diminuzione dell'adenilato ciclasi, minore AMP ciclico e allo stesso tempo va ad attivare i canali del potassio e inibizione dei canali del calcio e questo mi darà un meccanismo completamente diverso (o iperpolarizzazione della membrana oppure un abbassamento del potenziale). I recettori alfa 1 sono invece accoppiati ad una proteina di tipo G che va a regolare l'attività della fosfolipasi C che va ad idrolizzare gli inositoli di membrana con formazione di inositoli trifosfato e di diecil glicerolo.
Vediamo cosa succede a livello di una vescicola sinaptica quando il sistema simpatico va ad innervare un organo. A livello della terminazione abbiamo la formazione di noradrenalina che si trova immagazzinata nelle vescicole sinaptiche proveniente dal precursore tiroxina con formazione di dopa – dopamina – noradrenalina, questa adrenalina al momento che arriva uno stimolo elettrico viene ad essere liberata con un meccanismo di esocitosi. Quindi arriva lo stimolo che depolarizza la membrana, entra il calcio che va attraverso il sistema delle proteine e va a facilitare il processo di svuotamento delle vescicole che contengono il neurotrasmettitore (meccanismo comune a tutti) con fusione della vescicola alla membrana cellulare che si svuota, nello spazio intersinaptico c'è il neurotrasmettitore che andrà ad attivare il recettore postsinaptico, però poi il segnale dovrà spegnersi. Allora come facciamo, il sistema simpatico a tale livello ha un modo di terminare la sua azione sulla cellula postsinaptica ed è quella della ricaptazione. Quindi la catecolamina viene ricaptata da carrier che la riporta all'interno, potrà essere immagazzinata nuovamente sotto forma di vescicole pronte per l'uso, può subire una biotrasformazione attraverso enzimi mitocondriali (MAO) oppure a livello postsinaptico abbiamo altri enzimi COMT. Poi a livello presinaptico abbiamo un recettore adrenergico, alfa 2, che ha una funzione di autoregolare la liberazione del neurotrasmettitore, in questo caso parliamo della noradrenalina. Che cosa fa questo recettore, se c'è

troppa noradrenaina nello spazio intersinaptico che va ad interagire con tale recettore presinaptico dirà alla cellula di non liberarne più, quindi ha un'azione di controllo. Come possiamo andare ad agire? Ovviamente sui recettori stimolandoli o inibendoli, quindi agonisti ed antagonisti recettoriali, alfa e beta. Ugualmente possiamo andare ad agire su tale recettore alfa 2 e diamo dei farmaci particolari che sono selettivi per gli alfa 2, agonisti alfa 2 che vanno a sostituirsi alla noradrenalina e a bloccare la sua liberazione, in particolare la clonitina che agisce a livello centrale sul controllo dell'efferenza simpatica utilizzato come anti ipertensivo. Poi possiamo avere farmaci che vanno ad agire su questo trasportatore, sul carrier inibitore della ricaptazione, questi inibitori agiscono a livello centrale più che periferico come antidepressivi triciclici, che inibendo la ricaptazione delle catecolamine questo fa si che il neurotrasmettitore permanga più a lungo nello spazio intersinaptico e questo sembra si essere alla base della depressione. Altra strategia sono gli inibitori delle MAO; anche qui andando ad inibire il metabolismo delle catecolamine, vengono sfruttati sia come antidepressivi sia nella terapia della ipertensione.
Sistema parasimpatico: qui abbiamo la acetilcolina, sintetizzata a partire dalla colina e dalla acetil COA che è un enzima mitocondriale (...fine cassetta ....girata cassetta)
...a secondo dove siamo il recettore può essere nicotinico o muscarinico. Comunque quando l'acetilcolina arriva a livello postsinaptico attiva il proprio recettore, in questo caso come si spegne il segnale? Non attraverso la ricaptazione ma attraverso un enzima, l'acetilcolinesterasi. Tale enzima idrolizza l'acetilcolina liberando acido acetico e colina e quest'ultima può essere riassorbita.
Avremo farmaci che agiscono sui due recettori come agonisti ed antagonisti; come agonisti sul recettore nicotinico a livello gangliare l'effetto è generalizzato, per cui gli effetti collaterali sono maggiori dell'effetto fondamentale per cui come farmaci non ce ne sono, come antagonisti sul recettore nicotinico, lasciando da parte quelli della placca neuromuscolare (i curari) a livello gangliare ce ne sono pochi anche perché hanno effetti sui generis. Alcuni di essi detti ganglio plegici usati nelle emergenze delle crisi ipertensive, poi abbiamo colino mimetici che sono quelli che agiscono come l'acetilcolina e infine inibitori delle colino esterasi, che inibendo l'enzima potenziano l'azione dell'acetilcolina a livello postsinaptico, alcuni usati come carbammati, neostigmina e piostigmina in alcune patologie, altri invece quelli irreversibili, organo fosfati sono usati sia come insetticidi nella agricoltura e i gas nervini – usati nelle guerre.
Recettori nicotinici e muscarinici: i recettori muscarinici clonati ben cinque subtipi di cui tre riconosciuti e sono: M1, M2 e M3.
I recettori muscarinici di tipo M2 sono quelli presenti a livello del cuore e a vari livelli, e l'atropina che è l'antimuscarinico prototipo della classe ha un'azione generalizzata sia su M1, M2 che M3. L'atropina usata in unità coronaria in un paziente che ha un blocco cardiaco conseguente ad un infarto, ma ha anche altri effetti così come gli atropinici i primi utilizzati nella terapia dell'ulcera però con poco successo perché l'effetto della riduzione della secrezione gastrica viene dopo altri effetti come la secchezza delle fauci e la tachicardia.
Farmaci colino-mimetici: stimolanti recettori colinergici si differenziano quelli con azione diretta, cioè che vanno ad agire come agonisti recettoriali in muscarinici e nicotinici: i muscarinici esteri della colina e alcaloidi, i nicotinici in gangliari e neuromuscolari.
Quelli ad azione indiretta invece sono inibitori delle colino esterasi i quali a loro volta sono inibitori reversibili (competitivi) perché formano un legame scindibile e abbiamo edrofonio e carbammati (neostigmina) ed irreversibili (non competitivi) cioè organo fosfati e i gas nervini.
Muscarinici M1 pirenzepina con ipotesi di essere un farmaco antiulcera perché ha una selettività di azione antagonista del recettore muscarinico M1.
I colino mimetici quindi in base al loro spettro d'azione sono differenziati in nicotinici e muscarinici. Abbiamo diversi gruppi: 1) acetilcolina non utilizzato come farmaco; 2) esteri sintetici della colina che sono la metacolina, carbacolo e betanecolo; 3) alcaloidi colino mimetici naturali tra cui la muscarina, la pilocarpina; 4) anticolinoesterasici; 5) stimolanti gangliari, tra cui la nicotina.
Per quanto riguarda l'acetilcolina non ha applicazione terapeutica perché ha un'azione generalizzata oltre ad avere una breve vita e non penetra nel SNC.

La metabolica ha una maggiore durata idrolizzata più lentamente però ha un effetto nicotinico per cui può avere una maggiore selettività sul cardiovascolare ma comunque ha un limitato utilizzo.
Il carbacolo e il betanecolo sono più resistenti e hanno una maggiore durata d'azione. Il primo ha un'azione prevalentemente gastrointestinale e sulla vescica pur conservando un'attività nicotinica e quindi lo esclude da un uso sistemico, il secondo invece privo di attività nicotinica e quindi può essere sfruttato a livello gastrointestinale e vescica urinaria.
Il carbacolo non viene più utilizzato come stimolante della muscolatura liscia gastrointestinale e vescicale, viene usato invece nel glaucoma ad angolo aperto.
Tra gli alcaloidi di origine naturale (pilocarpina, muscarina e arecolina) la muscarina non ha attività terapeutica ma è stata utilizzata per l'identificazione dei recettori, contenuta nel fungo amanita muscaria e in caso di intossicazione da questi, abbiamo broncospasmo, salivazione e cefalea, legati all'attivazione del sistema colinergico muscarinico.
La arecolina ha un'attività sui recettori nicotinici, quindi non così selettivo come colino mimetico.
La pilocarpina ha un'azione sui recettori muscarinici, estratta dalla pianta pilocarpus

Lezione XXX "Willy"
(03 maggio 2002)

FARMACI ANTIMUSCARINICI o ATROPINOSIMILI

- *Antagonizzano le azioni muscariniche dell'Ach – vengono detti atropino-simili dal loro prototipo naturale atropina.*
- *Atropina ed analoghi naturali sono esteri alcaloidi dell'acido tropico contenenti un gruppo aminico terziario.*
- *Atropina dell' Atropa Belladonna e Datura Stramonium (Stramonio).*
- *Scopolamina (ioscina) dell' Hyoscyamus-Niger.*
- *Analogo semisintetico – Omatropina, estere della tropina con acido mandelico.*

Altri antimuscarinici (sintetici e semisintetici) contengono gruppi ammonici quaternari che impediscono la penetrazione nel SNC.
Amine quaternarie per applicazioni gastrointestinali: PROPANTELINA, GLICOPIRROLATO (ulcera peptica, ipermobilità).
Amine terziarie per applicazioni periferiche: PIRENZEPINA (ulcera peptica), DICICLOMINA (ulcera peptica, ipermobilità), TROPICAMIDE (midriatico, cicloplegico).
Amine quaternarie per uso topico: IPRATROPIO (asma).
Amina terziaria per uso sistemico: BENZTROPINA (Parkinson).

Antagonisti recettoriali vengono anche detti atropino-simili in quanto l'atropina rappresenta il prototipo di questa classe; atropina che ha una provenienza di origine naturale, proveniente dalle foglie di Stramonio. Per quanto riguarda questa pianta (e l'atropina) era conosciuta già ai tempi dei romani. Il suo estratto era utilizzato per dolori spastici di varia natura. Le proprietà antispastiche erano state notate empiricamente e inoltre si usavano le foglie dello Stramonio per combattere l'asma. Le donne lo usavano per le sue proprietà midriatiche in modo da ottenere una pupilla più bella perché dilatata; per contro si aveva difficoltà a mettere a fuoco. L'altra atropino-simile è la scopolamina e analoghi semisintetici (omatopina) tutti gli altri sono prodotti di sintesi o semisintetici con gruppi ammonici quaternari o terziari; quindi hanno delle strutture con delle amine terminali che sono amine terziarie o quaternarie. Ovviamente un'amina quaternaria è ionizzata e quindi questo rende difficile la penetrabilità a livello del sistema nervoso. Quelle che vengono affrontate con ormoni con ormoni quaternari ovviamente hanno effetti esclusivamente periferici rispetto al sistema nervoso centrale e quindi non abbiamo effetti centrali ad opera di questi antimuscarinici. La propantelina è un antispastico ed è tra i primi ad essere stato usato per la terapia dell'ulcera gastrica con scarsi successi perché gli effetti collaterali sopravanzavano l'effetto fondamentale di riduzione della secrezione gastrica; quindi scarsamente accettato dal paziente e anche scarso successo nella cicatrizzazione dell'ulcera. Amine terziarie per applicazioni periferiche, tra queste la pirenzepina è probabilmente quella che oggi può avere una storia efficace per la terapia dell'ulcera, sovrapponibile a quella degli anti-H_2 (cimitidina, romitidina). Ciò si spiega con selettività d'azione su un tipo recettoriale muscarinico M_1 e quindi scarsi effetti collaterali legati ad interventi sugli altri subtipi recettoriali M_2 o M_3. Da ricordare tra le altre amine terziarie la tropicamide utilizzata ad uso locale. L'ipratropio è usato in spray come broncodilatatore nei soggetti asmatici; il fatto che sia una amina quaternaria permette un uso quasi esclusivamente locale a causa della scarsa liposolubilità. Infine abbiamo, tra gli antimuscarinici, la benztropina che è una amina terziaria utilizzata nel Parkinson per ridurre l'attività colinergica, quindi a livello centrale. E' un antimuscarinico e come tale agisce sui recettori muscarinici delle vie colinergiche. Quando si ha una degenerazione del sistema dopaminergico viene meni il suo controllo sul sistema colinergico e quest'ultimo prevale con conseguente tremore e difficoltà motorie; quindi, nelle terapie inziali del Parkinson, utilizziamo o stimolanti o inibitori della ricaptazione della dopamina. Quando il sistema

dopaminergico è ancora in parte funzionante usiamo ricaptanti che aumentano la dopamina nella giunzione sinaptica; successivamente, quando la degenerazione sarà massima, somministriamo direttamente la dopamina e n più possiamo dare questi farmaci che agiscono sul sistema colinergico. A questo livello, gli antimuscarinici, danno una inibizione dell'attività colinergica con riduzione dell'effetto (tremolio). Queste vie neuronali sono altamente interconnesse tra di loro dove l'una ha le proprie terminazioni sull'altra con effetti di controllo reciproco. C'è anche una implicazione del sistema gabaergico. La differenza nel gruppo amminico terminale (che è quello che caratterizza l'acetilcolina) è di avere una amina terziaria o quaternaria e quest'amina sarà quella che conferirà una più o meno spiccata capacità di attraversare le membrane.

FARMACI ANTIMUSCARINICI o ATROPINOSIMILI

Atropina ed altri alcaloidi con gruppo ammonico terziario sono relativamente liposolubili. Vengono assorbiti a livello intestinale e della membrana congiuntivele. Si distribuiscono nel SNC e ad altri organi.
$T_{1/2}$ = 2 ore.
Durata d'azione = 4-8 ore (eccetto nell'occhi dove gli effetti permangono per48-72 ore). Metabolizzata nel fegato per il 40% - idrolisi e coniugazione – il restante escreto come tale. L'atropina a dosi terapeutiche non ha effetti sul SNC. La scopolamina a basse dosi ha notevoli effetti sul SNC, per cui nella medicazione preanestetica viene preferita la scopolamina (effetto depressivo centrale).
Farmaci muscarinici quaternari poco liposolubili; solo il 10-30% viene assorbito a livello gastrointestinale, non raggiungono il SNC. Vengono utilizzati per le loro azioni antisecretorie ed antispastiche a livello gastrointestinale, tratto genitourinario e bronchi, senza effetti centrali.

MECCANISMO D'AZIONE:

- *Gli antimuscarinici sono antagonisti competitivi.*
- *L'atropina presenta uguale selettività per i recettori M1, M2, M3.*
- *Gli altri antimuscarinici presentano moderata selettività per i vari subtipi recettoriali.*
- *La pirenzepina ed un analogo (terenzepina) mostrano selettività per il subtipo M1, presumibilmente presente a livello gangliare dell'innervazione vagale. Entrambi sono utilizzati nel trattamento dell'ulcera peptica in Europa, Gippone e Canada, ma non negli USA, con efficacia simile a quella degli anti-H2, Cimetidina e Ranitidina. A dosi terapeutiche la pirenzeoina determina bassa incidenza di secchezza della bocca e di visione sfocata. Priva di effetti centrali per mancanza di penetrazione nel SNC. In studio anche per la bronchite ostruttiva cronica.*

Per quanto riguarda le caratteristiche farmacocinetiche abbiamo che l'emivita dell'atropina è breve, tranne che nell'occhio dove gli effetti permangono per molte ore, infatti viene usata come midriatico per lo studio del fondo dell'occhio (svantaggio: l'effetto permane per molto tempo). Viene metabolizzata nel fegato per il 40% e l'escrezione è principalmente per via renale. Anche se è una amina terziaria a dosi terapeutiche l'atropina ha scarsi effetti sul SNC per cui la scopolamina viene preferita perché a dosi terapeutiche nella fase preanestetica. In questa fase tali antimuscarinici vengono usati per due motivi: 1) per ridurre le secrezioni delle vie superiori soprattutto con l'uso degli anestetici gassosi che sono irritanti delle mucose. 2) controllo sul sistema cardiovascolare ed effetto di sedazione. (Tra atropina e scopolamina viene preferita la scopolamina). Per quanto riguarda la lunga durata sull'occhio possiamo vedere la differenza tra l'atropina e le altre la cui durata d'azione nell'effetto midriatico è data dalla paralisi dell'accomodazione. L'effetto midriatico è in genere intorno ai 30 minuti; il fastidio è dovuto alla paralisi dell'accomodazione che ritorna nella normalità dopo 6-12 giorni per l'atropina e molto meno per le altre. Si preferisce la

tropicamide. Oggi come oggi si sceglie in funzione dell'utilizzo che se ne deve fare e della durata dell'effetto richiesto; in genere si sceglie un farmaco che sia simpatico-mimetico, soprattutto un α-antagonista. Gli antimuscarinici quaternari vengono utilizzati soprattutto come antispastici, antisecretori e broncodilatatori. Sono antagonisti competitivi dei recettori muscarinici; di questi recettori ne sono stati individuati 3 (M1, M2 ed M3). L'M2 è presente a livello cardiaco e l'atropina non ha selettività quindi agisce su tutti e tre i recettori. In realtà sono stati identificati 5 recettori ma solo i primi 3 hanno una localizzazione riconosciuta. Sono accoppiati a proteine G e quindi sono recettori di tipo matabotropico. La pirenzepina è un' atropino-simile che ha una selettività verso il subtipo M1 con scarsa affinità verso gli altri due subtipi (M2 ed M3). Questo subtipo M1 si trova anche localizzato a livello postgangliare dell'innervazione parasimpatica; viene implicato nella riduzione dell'attività vagale e quindi a livello gastrointestinale riduce la secrezione gastrica. Per questo la pirenzepina ha dimostrato un'efficacia simile a quella degli anti-H2 per quanto riguarda la riduzione della secrezione gastrica e l'efficacia nella cicatrizzazione della mucosa gastrica in caso di ulcera. A questo si aggiungano i vantaggi quali la riduzione della secchezza delle fauci, l'accelerazione dell'attività cardiaca (tachicardia), visione sfocata. Questo è un farmaco più nuovo che può essere selettivo ed è anche in studio come broncodilatatore. Negli Stati Uniti la pirenzepina non è stata riconosciuta, mentre in Europa è accettata e commercializzata. Ciò che varia il grado dell'effetto è dovuto al fatto che l'innervazione colinergica non è uguale in tutti i distretti (c'è una gerarchia di sensibilità).

GERARCHIA DI SENSIBILITA'

Gli effetti degli atropinici sono dose-dipendenti, dimostrano un diverso grado di regolazione esercitato dal tono parasimpatico sui vari organi.

DOSI BASSE (0,5/1,0 mg): deprimono secrezione salivare, bronchiale e sudorazione.
DOSI MAGGIORI (2,0 mg): midriasi, inibizione accomodazione dell'occhio (cicloplegia) blocco effetti vagali sul cuore con tachicardia.
DOSI PIU' ELEVATE (5,0 mg): intensificazione sintomi precedenti, disturbi del linguaggio, irrequietezza, stanchezza, cefalea, cute secca e calda, inibizione della minzione, diminuzione tono e peristalsi intestinale.
DOSI ANCORA PIU' ELEVATE (≥10 mg): maggiore intensificazione dei sintomi precedenti, forte offuscamento della visione, cute secca, calda e scarlatta, atassia, irrequietezza, allucinazioni, delirio e coma.

USI TERAPEUTICI:
Tratto gastrointestinale:
- *↓ secrezione gastrica e salivare*
- *↓ motilità*
- *ATROPINA, METILSCOPOLAMINA, PROPANTELINA.*
- *Sono stati usati per la terapia dell'ulcera peptica.*
- *Le dosi terapeutiche provocano: secchezza delle fauci, perdita dell' accomodazione visiva, difficoltà di minzione, tachicardia.*
- *PIRENZEPINA ed un analogo: TELENZEPINA.*
- *Per la loro selettività d'azione, inibendo i recettori M1 a livello gangliare, possono essere utilizzati per la terapia dell'ulcera peptica, con pochi effetti collaterali.*

Tratto genito-urinario:
- *↓ tono della parete vescicole.*
- *ATROPINA, METILSCOPOLAMINA nella cistite lieve.*

Tratto respiratorio:
- *↓ secrezione naso, bocca, faringe, bronchi.*

- *Determinano broncodilatazione.*
- *Usati in preanestesia per ridurre il laringospasmo riflesso durante l'anestesia generale.*
- *IPRATROPIO, antimuscarinico quaternario, per inalazione nell'asma.*

SNC:

la trasmissione colinergica è in prevalenza:

- *nicotinica nel midollo spinale.*
- *nicotinica e muscarinica a livello subcorticale e corticale.*
- *Atropina ad alte dosi determina stimolazione seguita da depressione. A dosi terapeutiche è priva di azione centrale.*
- *Scopolamina in preanestesia, a basse dosi causa sedazione, sonnolenza, amnesia, stanchezza.*
- *Benzotropina nel Parkinson, riduce i sintomi extrapiramidali (tremori, rigidità) ovuti ad un eccesso di attività colinergica e deficit di quella dopaminergica.*
- *Scopolamina nella chinetosi** (anche in cerotto transdermico) è il più vecchio rimedio. **Dimenidrinato (Xamamina) è u anti-H1 usato ella chinetosi probabilmente per le sue proprietà anticolinergiche.*

Sistema cardiovascolare:

- *Principale effetto: tachicardia.*
- *Atropina a basse dosi – terapeutiche – 0,4-0,6 mg si può avere bradicardia transitoria, probabilmente blocco dei recettori M1 postgangliari.*
- *Atropina a dosi maggiori blocca effetti vagali sui recettori M2 nel nodo senoatriale, causando tachicardia. Può dare aritmie. Non apprezzabili effetti sulla pressione arteriosa.*

Limitati usi terapeutici – nell'unità coronaria per interventi di breve durata:

- *Atropina come antagonista specifico nel collasso cardiovascolare da dosi tossiche di esteri della colina o di inibitori delle colinesterasi (IchE).*
- *Atropina nel trattamento iniziale dell'infarto cardiaco acuto, in cui vi è tachicardia sinusale o nodale da eccessivo tono vagale a cui segue ipotensione e blocco atrioventricolare.*
- *Atropina a dosi appropriate – 0,6-1,0 mg – dosi troppo basse, bradicardia; dosi troppo alte, tachicardia. Vanno evitate dosi ripetute per tossicità sul SNC e ritenzione urinaria.*

Gli effetti dell'atropina vanno ad interessare in grado diverso i vari organi in rapporto alla dose somministrata. Partendo da una dose 0,5-1,0 mg abbiamo inizialmente una depressione della secrezione delle ghiandole esogene, per cui secrezione salivare, bronchiale, sudorazione; uno dei primi fastidi è quello di avere secchezza delle fauci e questo è di sconforto per il paziente che quindi accetta scarsamente questo tipo di farmaco. Poi, aumentando la dose (2 mg) abbiamo l'effetto sull'occhio (effetto midriatico → cicloplegia) ed effetti a livello cardiovascolare conseguenti al blocco degli effetti vagali sul cuore (accelerazione del ritmo a livello dei nodi → tachicardia). L'atropina o gli atropino-simili vengono usati come gocce per l'effetto midriatico; sono colliri preparati in modo da avere il principio attivo molto concentrato per cui saranno sufficienti poche gocce instillate a distanza di qualche minuto per evitare l'assorbimento sistemico del farmaco e quindi tutti gli effetti a livello cardiaco. A dosi più elevate provoca disturbi del linguaggio (la secchezza delle fauci porta anche a questo). Poi effetti centrali: irrequietezza, sensazione di stanchezza, cefalea, diminuzione del tono e peristalsi intestinale, ecc. A queste dosi abbiamo anche una riduzione ella secrezione gastrica e questo spiega perché prima di avere un effetto antiulcera si avrà tutta una sintomatologia sgradita al paziente. A dosi più elevate (intorno ai 10 mg) abbiamo una maggiore intensificazione della sintomatologia fino ad arrivare ad una maggiore irrequietezza, eccitazione a livello del SNC con allucinazioni, delirio e infine coma. Gli usi terapeutici sono soprattutto come antispastici, riduzione della secrezione gastrica e salivare, induzione della motilità. La pirenzepina è più nuovo e selettivo in quanto agisce sull'M1 a livello gangliare e con scarsi

effetti collaterali quali sono quelli invece a livello cardiovascolare o dell'accomodazione del muscolo ciliare; riduzione del tono della parete vescicale e quindi possono essere utilizzati nella cistite lieve dove chiaramente non devono mascherare la sintomatologia quando questa è dovuta ad una infezione batterica. Per quanto riguarda gli effetti sul tratto respiratorio abbiamo detto riduzione della secrezione delle ghiandole a livello delle vie superiori, determinando broncodilatazione e quindi usati sia per ridurre il laringospasmo riflesso durante l'anestesia generale, sia per ridurre la secrezione dovuta all'irritazione da anestetici gassosi. NB: oggi questi gas non sono più irritanti. L'ipratropio è il broncodilatatore di scelta nel gruppo degli antimuscarinici. Tra i broncodilatatori possiamo scegliere o stimolanti del sistema adrenergico (in particolare un β2 adrenergico) oppure un antimuscarinico. In genere quelli più utilizzati sono i β2 stimolanti. La trasmissione colinergica a livello del SNC, sia nicotinica che muscarinica, si costituisce a livello del midollo spinale, a livello corticale e subcorticale. La scopolamina è preferibile nelle preanestesie; nel mal d'auto è tra i più vecchi presidi terapeutici (chinetosi); anche come gomme da masticare. L'atropina, a livello cardiovascolare, ha un duplice comportamento a seconda che venga utilizzata a basse dosi oppure a dosi elevate. A dosi terapeutiche 0,4-0,6 mg si può avere una bradicardia transitoria per effetto selettivo sui recettori M1 postgangliari del simpatico che innervano il cuore. Mentre a dosi maggiori interessa anche gli altri subtipi recettoriali, soprattutto quelli a livello dei nodi (M2 seno-atriali) quindi questo determina un aumento del ritmo cardiaco (tachicardia fino ad arrivare anche ad aritmie). Non si hanno effetti apprezzabili sulla pressione arteriosa. L'atropina, non essendo un farmaco molto maneggevole, può essere utilizzata principalmente nelle unità coronariche per interventi di breve durata. Si comporta come antagonista nei casi di intossicazione da sovradosaggio di inibitori delle colinesterasi; può essere utilizzato nelle fasi acute dell'infarto dove si può avere un blocco nodale e quindi l'atropina è considerato un salvavita. Tuttavia deve essere utilizzata in un sistema controllato perché il dosaggio dell'atropina deve essere ben misurato in rapporto alle caratteristiche e a quello che è lo stato clinico del paziente (dosi eccessive portano al coma). Vanno evitate dosi ripetute per tossicità sul SNC. La ritenzione urinaria può essere in qualche modo superata.

FARMACI ATTIVI SUI RECETTORI COLINERGICI NICOTINICI

I recettori nicotinici si trovano localizzati :

- *SNC*
- *Gangli autonomi*
- *Giunzione neuromuscolare*

Stimolati da:

- *Ach*
- *Alcaloide nicotina*

Il recettore nicotinico è un recettore ionotropico, identificabile con un canale ionico per il sodio e il potassio.

- *Primi studi sugli organi elettrici (tessuto mioide) di specie acquatiche, TORPEDO.*
- *La scoperta di antagonismo irreversibile della trasmissione neuromuscolare da α-tossine presenti nel veleno dei serpenti BUNGANO e COBRA, hanno rappresentato i markers per l'identificazione del recettore.*

BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI:

Vengono distinti a seconda che provochino o meno depolarizzazione della placca motrice.

1. *bloccanti non depolarizzanti o agenti competitivi. CURARO.*
2. *agenti depolarizzanti. SUCCINILCOLINA.*

Caratteristiche chimiche:

- *strutturalmente simile all'Ach*

- *la succinilcolina è costituita da 2 molecole di Ach legate tra loro*
- *la maggior parte dei farmaci non depolarizzanti mascherano la struttura della doppia Ach in sistemi ciclici voluminosi e rigidi*
- *il gruppo amminico quaternario (tranne il vecuronio) li rende poco liposolubili.*

I recettori nicotinici sono recettori per l'acetilcolina; è un recettore ionotropico, quindi forma un canale ionico per il sodio e per il potassio. Lo troviamo localizzato, oltre che nella giunzione neuromuscolare, anche nel SNC a livello dei gangli (simpatico e parasimpatico). Il neurotrasmettitore è l'acetilcolina. L'alcaloide nicotina distingue bene questo recettore colinergico da quello muscarinico. I primi studi sono stati fatti sugli organi elettrici, cioè su placche elettriche formate da tessuto muscolare che si trovano in una specie acquatica (Torpedo). Avendo una struttura macroscopica queste placche hanno permesso di effettuare studi su questo tipo di recettore (siamo intorno agli anni '20; è stato uno dei primi recettori ad essere studiato). A ciò si aggiunga la scoperta che il veleno di cobra contiene delle particolari tossine che sono in grado di antagonizzare in modo irreversibile la trasmissione neuromuscolare. Queste tossine sono stati i primi markers usati per l'identificazione di questi recettori. Oltre ai farmaci, esistono numerose tossine in grado di bloccare la trasmissione nervosa a livello della placca neuromuscolare. Ovviamente queste tossine trovano impiego anche come farmaci. Il tipico esempio è rappresentato dai Curari. I Curari sono farmaci le cui proprietà sono state studiate intorno agli anni '50 (premio Nobel) e si distinguono, in base al loro meccanismo d'azione, in: bloccanti, non depolarizzanti o competitivi; quindi si comportano come degli antagonisti competitivi il cui prototipo è la tubocurarina o come agenti depolarizzanti il cui prototipo è la succinilcolina che si comporta come acetilcolina; non è altro che due molecole di acetilcolina legate insieme. I Curari hanno una struttura chimica ciclica formata da vari anelli aromatici molto voluminosi nella cui struttura è riscontrabile una analogia con quelle dell'acetilcolina; inoltre molti di questi hanno dei gruppi ammonici quaternari e quindi sono poco liposolubili. Il recettore forma un canale ionico costituito da varie subunità (2 subunità α, β e γ). Il canale ionico si trova a livello della placca neuromuscolare e necessita di sue molecole di acetilcolina per essere attivato. A livello post-sinaptico si trova un addensamento di questi recettori e l'acetilcolina liberata nello spazio intersinaptico va su questi recettori post-sinaptici dove troverà lo spegnimento del segnale dato dalle colinesterasi (gli inibitori delle colinesterasi possono mantenere l'effetto dell'acetilcolina).

BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI

Bloccanti non depolarizzanti (competitivi):
- *TUBOCURARINA*
- *METOCURARINA (dimetil-tubocurarina)*
- *GALLAMINA*
- *PANCURONIO (anello steroideo)*
- *VECURONIO (anello steroideo)*
- *ATRACURIO*
- *ALCURONIO*
- *β-ERITRODINA*

Bloccanti depolarizzanti:
- *SUCCINILCOLINA*
- *DECAMETONIO*

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA DURATA D'AZIONE:

Lunga durata
- *d-tubocurarina*
- *Metocurina*

- *Pancuronio*

Durata intermedia

- *Vecuronio*
- Atraurio

Breve durata

- *Mivacurio*

d-Tubocurarina, Alcuronio, uso clinico ridotto: Vengono oggi usati agenti a durata d'azione breve e mi8nore frequenza di effetti collaterali: blocco gangliare, blocco risposte vagali e rilascio istamina.

CURARO: denominazione generica di vari veleni per frecce usati dagli indigeni del Sud America. La morte avviene per paralisi della muscolatura scheletrica. I curari derivano da piante della specie Sudamericana di Strychnos – alcaloidi quaternari – mentre le specie di Strychnos asiatiche, africane ed australiane contengono alcaloidi terziari stricnino-simili.

Antagonisti competitivi il cui prototipo è il Curaro; poi ce ne sono altri, sempre appartenenti a questi composti competitivi, come la dimetil-tubocurarina, gallamina, alcuronio, atracurio . I depolarizzanti sono: la succinilcolina (prototipo della classe) e il decametonio (questo è oggi il rilasciante della muscolatura scheletrica più utilizzato). Si può fare anche una classificazione in base alla loro durata d'azione. La tubocurarina e l' alcuronio oggi non vengono più utilizzati come rilascianti della muscolatura perché si preferiscono i farmaci a breve durata d'azione per evitare gli effetti su altri recettori nicotinici che possono essere presenti a livello gangliare o a livello del SNC. Il curaro è estratto da alcune piante e viene usato dagli indigeni del Sudamerica come veleno per la caccia. Questo provoca nell'animale la morte per paralisi diaframmatica. La stricnina è un convulsivante che agisce sul sistema di recettori della glicina che è un aminoacido di tipo inibitorio. Queste piante del Sudamerica contengono degli alcaloidi quaternari (curari) che invece agiscono sui recettori nicotinici; quindi è un meccanismo differente. Però questi cacciatori poi la carne è la mangiavano, e perché a loro non succedeva niente? Perché i curari non vengono assorbiti a livello gastrointestinale.

FARMACOCINETICA:

I composti ammonici quaternari, essendo ionizzati, non attraversano facilmente le membrane cellulari. Scarsamente assorbiti per via gastrointestinale. Sodisacente assorbimento per via intramuscolo.

⇨Farmaci non depolarizzanti:

- *Emivita relativamente lunga (da 30 minuti a diverse ore).*
- *Tubocurarina, metocurina e gallamina non vengono metabolizzati e sono eliminati principalmente per via renale.*
- *Pancuronio metabolizzato per il 25% ed escreto con le urine.*
- *Vecuronio a breve durata d'azione (30 minuti) viene escreto con la bile.*
- *Atracurio per breve durata (20-30 minuti) subisce rottura spontanea nel plasma, un suo metabolica, laudanosina, che penetra nell'encefalo può dare ad alte concentrazioni convulsioni.*

⇨Farmaci depolarizzanti:

- *Succinilcolina ha breve durata d'azione (5-10 minuti), poiché viene metabolizzata dalle pseudocolinesterasi* (butirrilcolinesterasi) plasmatiche ed epatiche.*
- *Per ottenere paralisi prolungata va somministrata in infusione continua.*

** anomalie genetiche delle pseudocolinesterasi – apnea da succinilcolina – test numero di dibucaina.*

Per quanto concerne la farmacocinetica di questi composti ammonici quaternari diciamo che sono poco liposolubili perché hanno questi gruppi ionici e quindi non vengono assorbiti a livello gastrointestinale (vedi curaro); l'assorbimento invece è buono per via parenterale. La differenza tra i non depolarizzanti (che sono antagonisti competitivi) e i depolarizzanti sta anche nell'emivita: i primi hanno un'emivita piuttosto lunga (da 30 minuti a qualche ora) mentre i secondi hanno una breve durata d'azione quindi una singola dose può dare un effetto di rilasciamento della muscolatura scheletrica dell'ordine di minuti (dai 15 ai 20 minuti) perché viene metabolizzata dalle colinesterasi plasmatiche e tissutali, cioè quelle che vengono chiamate pseudocolinesterasi (sono delle butirrilcolinesterasi). L'idrolisi avviene più tardivamente rispetto all'acetilcolina e questo spiega anche la sua maggior persistenza rispetto all'acetilcolina; l'effetto provoca una depolarizzazione più prolungata rispetto a quella che può dare l'acetilcolina e quindi l'azione è più lunga. Comunque, l'idrolisi ad opera delle colinesterasi circolanti fa in modo che sia a breve durata d'azione. Inoltre bisogna fare attenzione perché si possono avere reazioni idiosincrasiche (reazioni su base genetica) dovute ad una anomalia genetica delle pseudocolinesterasi. In questi soggetti si verificherà l'apnea da succinilcolina, cioè il paziente a cui in fase di anestesia è stata somministrata la succinilcolina dopo l'intervento non riprende il respiro spontaneo per paralisi diaframmatici. Ciò è appunto dovuto alla mancanza o ad un deficit dell'enzima colinesterasi. Un test che si fa nella fase di preparazione all'intervento chirurgico è il numero di dibucaina, cioè si va a definire la quantità di enzimi presenti.

FARMACODINAMICA:

⇨*Bloccanti non depolarizzanti (antagonisti competitivi).*
Tubocurarina, ecc...
A dosi terapeutiche bloccano l'azione dell'Ach a livello della placca motrice in maniera competitiva. A dosi elevate sembra che penetrino nel canale ionico causandone il blocco in modo non competitivo con l'agonista. Il loro effetto è antagonizzato dagli inibitori delle ChE – neostigmina.
La tubocurarina determina, proporzionalmente all'aumento della sua concentrazione, diminuzione dell'ampiezza del potenziale di placca post giunzionale (EPP), riducendo la frequenza di apertura del canale, senza modificare la conduttanza elettrica o la durata d'apertura del canale.

⇨*Bloccanti depolarizzanti:*
Succinilcolina, il più usato in clinica.
Blocco di fase I (depolarizzazione):

- *La succinilcolina ha effetti sovrapponibili a quelli dell'Ach ad alte dosi.*
- *La succinilcolina permane per più tempo.*
- *Depolarizzazione prolungata, che si propaga in fascicolazioni.*
- *Blocco trasmissione neuromuscolare.*
- *Paralisi flaccida (l'accoppiamento eccitazione – contrazione richiede ripolarizzazione e scariche ripetitive).*
- *Il blocco di fase I è potenziato dagli IchE.*

Blocco di fase II (desensibilizzazione):

- *Esposizione continuata alla succinilcolina determina riduzione della iniziale depolarizzazione e la membrana ripolarizza e non risponde all'Ach. Meccanismo sconosciuto.*
- *Blocco da desensibilizzazione.*
- *I canali sembrano permanere allo stato chiuso. Caratteristiche simili a quelle indotte dai curari.*

- *Gli effetti di fase II possono essere revertiti dalle IchE (studi in vitro).*

Vengono differenziati per due meccanismi di cui uno è quello dei non depolarizzanti che si comportano come degli antagonisti di tipo competitivo verso il recettore nicotinico. La tubocurarina e gli altri sono i rappresentanti di questa subclasse di farmaci i quali danno un blocco della neurotrasmissione in maniera competitiva, quindi possono essere spiazzati dall'acetilcolina. A dosi elevate possono comportarsi come agenti non competitivi, cioè determinare un blocco quasi irreversibile (probabilmente determinano il blocco penetrando attraverso il canale ionico). Il loro effetto viene antagonizzato da inibitori delle colinesterasi come la neostigmina; per esempio, alla fine di un intervento o in casi di sovradosaggio, si può revertire l'effetto dando degli inibitori delle colinesterasi. Proporzionalmente all'aumento della concentrazione della tubocurarina si avrà una diminuzione del potenziale di placca postgiunzionale riducendo la frequenza di apertura del canale; quindi riduce il ritmo ma né influenzando la conduttanza elettrica né il tempo di durata dell'apertura del canale stesso. I depolarizzanti presentano un andamento bifasico (due fasi). Se somministro succinilcolina a dosi terapeutiche con un'unica dose si comporterà con un blocco di fase I (fase di depolarizzazione) in quanto ha un comportamento analogo a quello dell'acetilcolina; ma è come se io dessi tanta acetilcolina che quindi permane più a lungo perché viene idrolizzata più lentamente dall'acetilcolinesterasi (acetilcolina ad alte dosi provoca una depolarizzazione che si prolunga nel tempo che si propaga in una fascicolazione temporanea). Successivamente interviene un blocco della trasmissione neuromuscolare che porta a paralisi; dove l'accoppiamento eccitazione – contrazione richiede ripolarizzazione e scariche ripetitive per aversi. In caso di un blocco di fase I somministrando degli inibitori delle colinesterasi non farei altro che prolungare l'effetto e quindi peggiorare la situazione. Se lo do in maniera continua oppure risomministro la succinilcolina nell'arco di pochi minuti si passa alla seconda fase detta di desensibilizzazione (o blocco di fase II). Si determina una riduzione della depolarizzazione iniziale e pare quasi che il recettore non risponda più; il meccanismo non è chiaro, è probabile un blocco da desensibilizzazione e sembra che i recettori non rispondano, è come se il farmaco si comportasse da antagonista e quindi i canali rimangono allo stato chiuso. Questa seconda fase somiglia a quella degli antagonisti competitivi, cioè blocco del canale; gli effetti di fase II possono essere revertiti dagli inibitori delle colinesterasi; questo perché dando tali inibitori si ha un aumento della concentrazione dell'endogeno per cui il suo effetto può prevalere su quello del farmaco (in vitro). L'agonista funziona aprendo il canale e mantenendolo aperto per un certo periodo di tempo; il bloccante non depolarizzante, cioè l'antagonista competitivo è come la tubocurarina, cioè si comporta come antagonista e quindi agisce sullo stesso sito recettoriale; antagonizza l'acetilcolina e non fa aprire il canale. I depolarizzanti invece fanno in modi che si comportino come nella fase I, cioè come se avessimo dato tanta acetilcolina, quindi lo mantengono aperto e successivamente si avrà una fase di desensibilizzazione del recettore cioè il recettore si chiude e non risponde più. La fase II si può rappresentare come la fase dell'agente non depolarizzante.

USI TERAPEUTICI:
Come coadiuvanti nell'anestesia chirurgica per ottenere rilasciamento muscolatura scheletrica.

⇨*Farmaci non depolarizzanti:*

- *Tubocurarina 0,12/0,4 mg/Kg i.v.*
- *Iniziale stato di debolezza cui segue paralisi flaccida, dapprima interessati i muscoli a contrazione rapida delle dita, occhi, mascelle; poi arti, tronco ed infine i muscoli intercostali, diaframma – ventilazione controllata.*
- *Il recupero segue andamento inverso.*
- *Durata d'azione dopo singola dose: 30-60 minuti.*

⇨*Farmaci depolarizzanti:*

- *Succinilcolina 0,5/1,0 mg/Kg i.v.*
- *Iniziali transitorie fascicolazioni muscolari di guance, addome, torace (attenuate dall'anestesia generale). Segue paralisi dei muscoli delle braccia, colo, gambe e poi d quelli facciali, faringei e respiratori.*
- *Il blocco neuromuscolare si raggiunge in 1 minuto.*
- *L'effetto dura 5-10 minuti (per rapida idrolisi delle pseudoChE plasmatiche ed epatiche).*

TOSSICITA':

- *Apnea prolungata.*
- *Collasso cardiovascolare, mediato dal SNA e dal sistema istaminergico.*
- *Tubocurarina e matocurarina inducono ipotensione dovuta a liberazione di istamina (vasodilatazione periferica) e blocco dei gangli simpatici.*
- *Succinilcolina a basse dosi può dare effetti inotropi e cronotropi negativi (antagonizzati dall'atropina).*
- *Ipertermia maligna:*
  - *su base genetica si può scatenare in seguito alla somministrazione di anestetici idrocarburi alogenati e di agenti miorilassanti.*
  - *Insorge per rilascio eccessivo di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico.*
  - *Miopatia caratterizzata da: ipertermia, acidosi metabolica, tachicardia, metabolismo muscolare accelerato, contratture.*
  - *Trattamento: rapido raffreddamento, controllo acidosi, O_2.*

Entrambi i tipi di farmaci hanno una certa rapidità di effetti, nell'arco di 1 minuto determinano blocco neuromuscolare. Per la succinilcolina però l'effetto dura 5-10 minuti perché viene idrolizzata. Per cui se vogliamo prolungare questo effetto sulla muscolatura dobbiamo somministrare in maniera continuata o risomministrare. Dato che l'effetto è così breve in previsione della fine dell'intervento si può sospendere (sempre con ventilazione assistita). Si sospende anche la ventilazione assistita nel momento in cui si ha la ripresa spontanea. Per quanto riguarda la tossicità possono subentrare problemi di interferenza trattandosi di recettori nicotinici presenti in altre strutture, come a livello gangliare (SNA) e a livello del sistema istaminergico. Ciò avviene con meccanismi ancora non chiari; la tubocurarina provoca ipotensione per liberazione di istamina, la succinilcolina può dare effetti di depressione cardiaca che possono essere antagonizzati dall'atropina. Un effetto avverso che abbiamo già visto con gli anestetici gassosi (alotano, ecc.) e con la succinilcolina è l'ipertermia maligna; se con viene effettuata una corretta anamnesi può manifestarsi nelle fasi iniziali dell'anestesia dovuta ad una liberazione di calcio dal pool intracellulare in maniera esagerata. Questo comporta un innalzamento della temperatura corporea (> 40°) e quindi bisognerà raffreddare e svegliare il paziente. Il farmaco di scelta per cercare di ridurre questa liberazione di calcio è il dantrolene? E poi supporto con altri farmaci.

BLOCCANTI GANGLIARI (GANGLIOPLEGICI)

- *Bloccano l'azione dell'Ach a livello dei recettori nicotinici presenti nei gangli autonomi parasimpatici e simpatici.*
- *La mancanza di selettività determina molti effetti indesiderati, per cui sono stati quasi completamente abbandonati nella pratica clinica.*
- *Sono stati usati principalmente nel trattamento dell'ipertensione.*
- *Sono amine di sintesi ed antagonisti competitivi.*
- *TETRETILAMINA (TEA) a brevissima durata – il 1° utilizzato.*
- *ESAMETONIO (C6) 1° farmaco efficace nell'ipertensione.*

- *MECAMILAMINA assorbito per os.*
- *TRIMETAFANO ad azione breve, inattivo per os, si utilizza per i.v.*

TRIMETAFANO:
- ♪ *a breve durata d'azione*
- ♪ *trattamento crisi ipertensive*
- ♪ *poiché riduce il tono venoso, l'effetto antipertensivo è dovuto in gran parte ad accumulo di sangue in periferia*
- ♪ *l'ipotensione ortostatica, conseguente, può essere un effetto avverso importante per i pazienti trattati ambulatorialmente.*

I gangliolegici rientrano nei farmaci per la terapia della ipertensione. Agiscono sui recettori nicotinici a livello gangliare però, dato che questi farmaci non hanno efficacia selettiva, gli effetti avversi possono prevalere sull'effetto fondamentale, cioè andare a ridurre l'efferenza simpatica (quindi utilizzabile come antiipertensivo). Sono ammine di sintesi; il trimetafano ha una durata d'azione molto breve e per questo può essere utilizzato in caso di emergenza (crisi ipertensiva) ovviamente in ambito ospedaliero. Si somministra per via endovenosa ed ha un effetto quasi immediato. L'unico problema è che si può creare ipotensione ortostatica, effetto avverso che va sicuramente valutato quindi non rimettere subito il paziente in piedi ma aspettare.

FARMACI ANTICOLINESTERASICI
(azione colinomimetica indiretta)

Gli anti-ChE determinano accumulo di Ach a livello dei siti recettoriali colinergici. Potenzialmente equivalenti ad una eccessiva stimolazione di detti recettori a livello del SNC e periferico. Hanno trovato applicazione principalmente come agenti tossici:
- *Insetticidi agricoli e gas nervini.*
- *Alcuni come agenti terapeutici.*

In base alla loro natura chimica:
- *Alcoli semplici con gruppo ammonico quaternario EDROFONIO.*
- *Esteri dell'acido carbammico con alcoli che portano gruppi ammonici quaternari. CARBAMMATI: es. NEOSTIGMINA.*
- *Derivati organici dell'acido fosforico ORGANOFOSFATI: es. ISOFLUOROPATO.*

Inibitori delle ChE reversibili: EDROFONIO e CARBAMMATI. (NEOSTIGMINA)
Inibitori delle ChE irreversibili: ORGANOFOSFATI. (INSETTICIDI e GAS NERVINI)
**Sarin (GB) – gas nervino estremamente tossico.*

I carbammati con gruppo ammonico quaternario sono scarsamente assorbiti così come l'edrofonio. Gli organofosforici, ad eccezione dell'ecotiopato, sono molto liposolubili e vengono assorbiti per molte vie.

Colinomimetici, cioè quelli che vanno a potenziare l'azione dell'acetilcolina in quanto inibiscono la colinesterasi. Il loro effetto è quello di potenziare l'acetilcolina a livello postsinaptico in quanto, andando ad inibire l'enzima, la fanno permanere più a lungo. Questo è ovviamente un effetto generico. I più importanti sono i carbammati (neostigmina) utilizzati o per revertire gli effetti dei bloccanti della placca neuromuscolare o per altri utilizzi, quando per esempio si vuole aumentare l'acetilcolina nello spazio intersinaptico. Infine i derivati organici dell'acido fosforico detti oragnofosfati; per l'uso terapeutico citiamo l'isofluoropato. Questi inibitori delle colinesterasi si possono classificare come reversibili e irreversibili; quelli reversibili bloccano l'enzima in maniera reversibile (cioè competitiva) e quindi possono essere spiazzati dall'enzima e revertire l'effetto.

Quelli irreversibili, come gli organofosfati, si legano in maniera forte (legami covalenti) e non possono essere scissi per cui l'enzima rimane inibito. Insetticidi o gas nervini usati a scopo bellico sono organofosforici. Gli insetticidi possono essere tossici anche per gli agricoltori perché sono molto liposolubili; casi di intossicazione di agricoltori che distribuivano questo tipo di insetticida a cute scoperta e senza maschere; infatti essendo molto liposolubili vengono assorbiti non solo per via inalatoria ma anche attraverso la cute. I carbammati sono scarsamente assorbiti. La pirostigmina che ha un gruppo ammonico terziario penetra abbastanza facilmente; gli organofosforici sono molto liposolubili e quindi sono assorbiti con estrema facilità.

MECCANISMO D'AZIONE

Inibitori AchE reversibili (edrofonio e carbammati).
Inibitori AchE irreversibili (organofosfati).
Processo:
l'enzima presenta due siti di legame, sito anionico e sito esterasico. Ach viene idrolizzata a colina libera e l'enzima acetilato viene successivamente rotto con l'addizione di acqua e si libera acido acetico. Processo che dura 150 microsecondi.
EDROFONIO: Alcol quaternario si lega reversibilmente ed impedisce all'Ach di accedere. Non forma legami covalenti. Azione 2-10 minuti.
ESTERI CARBAMMATI: NEOSTIGMINA e FISOSTIGMINA; stesso processo ma l'enzima carbammato forma legami covalenti più resistenti. Processo che dura 30 minuti – 6 ore.
ORGANOFOSFATI: formano legami covalenti tra fosforo ed enzima molto resistenti che si idrolizzano in acqua con molta difficoltà. L'enzima fosforilato può subire un processo di invecchiamento con rottura dei legami ossigeno – fosforo che dà ulteriore rafforzamento del legame. Sostanze fortemente nucleofile – PRALIDOSSINA – sono in grado di scindere il legame fosforo-enzima se non è invecchiato.

Il meccanismo d'azione è quello di andare ad inibire l'enzima, cioè sono degli inibitori enzimatici dalla colinesterasi (con meccanismo reversibile ed irreversibile). Il mediatore chimico endogeno si lega con residui ammonici acidi dell' enzima esterasi. I due siti di legame per l'enzima (Sito anionico e sito esterasico) possono essere bloccati da vari inibitori; questi inibitori si legano in maniera reversibile o irreversibile a seconda che il legame sia più o meno forte. L'acetilcolina viene idrolizzata, cioè l'enzima gli cede il gruppo acetilico e successivamente questo legame (reversibile) può essere scisso addizionando acqua con formazione di acido acetico e colina. Quindi l'enzima funziona da catalizzatore su questo processo di idrolisi del legame estereo. La durata del processo è nell'ordine dei 160 microsecondi nel caso dell'acetilcolina.

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

EFFETTI DA DOSI TOSSICHE:
1. *Stimolazione della risposta dei recettori muscarinici negli organi effettori autonomi.*
2. *Stimolazione seguita da depressione o paralisi di tutti i gangli autonomi dei muscoli scheletrici (azioni nicotiniche).*
3. *Stimolazione, seguita talvolta da depressione dei recettori colinergici del SNC.*

La fisostigmina ha anche un'azione diretta sui recettori nicotinici bloccandoli.

USI TERAPEUTICI DEGLI anti-ChE

- *Atonia muscolatura liscia gastrointestinale e vescicole.*
- *Glaucoma.*
- *Miastenia grave.*

- *Interruzione degli effetti dei bloccanti neuromuscolari competitivi.*

La fisostigmina è utile nel trattamento dell'intossicazione da atropina, fenotiazine ed antidepressivi triciclici. Inoltre nel trattamento dell'atassia di Friedreich.
Edrofonio può essere usato per stroncare attacchi di tachicardia parossistica.
** sclerosi delle colonne posteriori e laterali del midollo spinale (ereditarie).*
NEOSTIGMINA: ileo paralitico ed atonia vescica urinaria (aumento efficienza trasmissione colinergica muscolatura liscia gastrointestinale e vescicole).
FISOSTIGMINA ed ECOTIOPATO: glaucoma (aumento efficienza trasmissione colinergica nel muscolo ciliare dell'occhio).
NEOSTIGMINA e PIRIDOSTIGMINA: miastenia grave (aumento efficienza trasmissione colinergica a livello della placca neuromuscolare).
AMBENONIO ed EDROFONIO: inversione del blocco neuromuscolare.

Effetti da dosi tossiche; stimolazione della risposta dei neuroni muscarinici negli organi effettori autonomi, quindi abbiamo una interferenza non solo su quelli che possono essere gli effetti a livello gangliare, ma l'effetto dell'inibizione dalla colinesterasi è generico quindi va a colpire anche gli organi interessati dall'azione vagale. Stimolazione seguita da depressione a livello dei recettori del SNC sia nicotinici che muscarinici. Usi terapeutici: vengono utilizzati nei casi di atonia della muscolatura liscia gastrointestinale e vescicole, nel glaucoma e nella miastenia grave. Interruzione degli effetti dei bloccanti neuromuscolari, atassia di Fiedreich che è una malattia degenerativa a livello delle colonne posteriori laterali del midollo spinale; questi inibitori delle colinesterasi possono in qualche modo cercare di sopperire a questo effetto di degenerazione. La miastenia grave è una malattia immunitaria in cui si ha una riduzione del numero di recettori colinergici quindi c'è una mancanza di potenza della muscolatura scheletrica con notevole stanchezza da parte del paziente che non riesce a camminare per molto tempo. A lungo andare completa perdita dell'attività muscolare.

Lezione XXXI
(06 maggio 2002)

CATECOLAMINE E SIMPATICOMIMETICI

Il SNS svolge un ruolo nella regolazione omeostatica si molte funzioni.

- *Frequenza cardiaca, forza di contrazione cardiaca, tono vasomotorio, pressione sanguigna, tono muscolatura bronchiale, metabolismo acidi grassi e carboidrati.*
- *La sintomatologia simpatica è mediata dal rilascio di Noradrenalina (NA) o di Norepinefrina (NE) dalle terminazioni nervose, la quale attiva i recettori postsinaptici.*
- *In risposta allo stress, la midollare del surrene rilascia Adrenalina (A) anche detta Epinefrina (E), che trasportata nel sangue va ad agire negli organi bersaglio.*

I farmaci simpaticomimetici possono agire:

a) direttamente sui recettori adrenergici.
b) Indirettamente sul rilascio di catecolamine (CA) endogene.

RECETTORI ADRENERGICI

Ahlquist 1948.
I recettori adrenergici furono divisi in base all'ordine di potenza dell'Adrenalina, Noradrenalina ed Isoproterenolo (ISO) sulla muscolatura liscia.

Recettori α: $A \geq NA >> ISO$
Recettori β: $ISO > A \geq NA$

Differenti risposte tra recettori α e β, quando stimolati, sulla muscolatura liscia.
Recettori α - azione eccitatoria – contrazione
Recettori β - azione inibitoria – rilasciamento

Successiva suddivisione in subtipi α1, α2, β1, β2, β3.

Regola tutte le funzioni che sono al di sotto del livello di coscienza, tra cui l'attività cardiaca, respiratoria, la pressione arteriosa. La stimolazione simpatica ha come mediatore chimico la noradrenalina che viene rilasciata a livello delle terminazioni nervose. Un altro mediatore chimico è l' adrenalina liberata dalla midollare del surrene in rapporto allo stress.e' considerato un ormone perché una volta liberato viene trasportato attraverso il sangue e va ad agire sui recettori postsinaptici delle cellule inibitrici innervate dal sistema simpatico. La differenza tra l'attivazione di recettori postsinaptici dell'adrenalina e quelli della noradrenalina è riguardo la differente affinità di legame, di potenza nelle risposte conseguenti ad attivazione dei vari recettori del sistema adrenergico. -Noradrenalina (NA) detta anche norepinefrina (NE); adrenalina (A) detta anche epinefrina (E)- i farmaci che possono agire sul sistema simpatico saranno innanzitutto quelli che possono agire direttamente sui recettori adrenergici. Dal punto di vista farmacologico abbiamo due grossi tipi di recettori suddivisi in α e β. Oppure esistono farmaci che agiscono direttamente sulla trasmissione adrenergica stimolando il rilascio del neurotrasmettitore, o inibendo la sua ricaptazione, o andando ad inibire la sua degradazione; quindi agendo come inibitore degli enzimi preposti al metabolismo delle catecolamine. I recettori adrenergici sono stati suddivisi da un punto di vista farmacologico in α e β confrontando l'ordine di potenza conseguente alla stimolazione dei recettori sulla muscolatura liscia. Per i recettori α: il più potente è l'adrenalina; poi la noradrenalina, segue l'isoproterenolo, composto sintetico che rappresenta il prototipo della classe dei

simpaticomimetici. Per i recettori β: l'isoproterenolo è il più potente (ed è infatti classificato come agonista β-adrenergico); poi l'adrenalina e la noradrenalina che sui recettori β mostrano quasi una equipotenza. Quando questi recettori sono stati isolati sono stati anche suddivisi in subtipi in base alla sequenza amminoacidica e alla differente localizzazione: 2 subtipi alfa (α1 e α2) e tre beta (β1, β2 e β3). Un probabile β4 è stato indicato a livello del miocardio, però non lo si conosce bene. Si hanno risposta diverse sulla muscolatura liscia se si stimolano recettori α o β. Quando si stimola l'alfa si ha una risposta eccitatoria, quindi contrazione; quando si stimola il beta si ha una risposta inibitoria e quindi rilascio della muscolatura liscia. Quindi dobbiamo valutare che tipo di risposta otteniamo dalla stimolazione del simpatico o con un simpaticomimetico sulla muscolatura liscia; in rapporto alla densità di recettori che prevalgono in quel determinato distretto (riferendoci alla muscolatura liscia di una vaso si avrà che se prevale alfa otterremo vasocostrizione, se prevale beta si avrà vasodilatazione). Già questa azione contrapposta mostra come non si può avere una diversa risposta anche in rapporto al tipo di farmaco che è stato somministrato; per esempio se usiamo un β-agonista (quindi attività prevalente sui recettori beta) potremmo avere rilasciamento della muscolatura in rapporto alla dose del farmaco e al numero di recettori presenti in quel distretto. A quale livello possiamo andare ad interagire con i farmaci? Possiamo interagire con i simpaticomimetici direttamente (cioè quelli che mimano l'adrenalina e la noradrenalina) a livello postgiunzionale, quindi a livello dei recettori, che possono essere alfa o beta. Non va dimenticato che esiste anche un cosiddetto autorecettore a livello della terminazione nervosa (sia nel simpatico che nel SNC), che controlla la liberazione di neurotrasmettitore in rapporto a quanto se ne trova nello spazio intersinaptico; è un recettore alfa di tipo 2. Questo autorecettore ci permette di andare a controllare l'eventuale rilascio di un antiipertensivo (clonidina) che è un alfa 2 agonista. Questa clonidina funziona limitando l'efferenza simpatica, quindi è un controllo a livello centrale sull'attività simpatica, che poi controlla la pressione arteriosa. Possiamo andare ad interagire con farmaci che hanno sempre la funzione di ridurre l'efferenza simpatica, cioè andando con un meccanismo indiretto a sostituirsi all'endogeno (NA endogena) a livello della vescicola sinaptica. Quindi, questi farmaci si sostituiscono in maniere covalente in questa vescicola le quali non sono più in grado di liberare NA perché non può essere immagazzinata (abbiamo svuotamento di queste vescicole con riempimento da parte di questi composti, ad esempio la fenilefrina) per cui si ha riduzione dell'efferenza simpatica. Questo è stato uno dei primi farmaci ad essere utilizzato nella terapia dell'ipertensione. Sempre nella terapia dell'ipertensione abbiamo gli inibitori delle monoaminossidasi (enzima preposto ad una delle prime tappe del catabolismo delle catecolamine). Questi inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO) sono stati utilizzati come antiipertensivi perché dopo un iniziale aumento della NA segue una sua diminuzione. COMT (enzima catecol-orto-metil-trasferasi) si trova anche a livello periferico, nel fegato. Nei farmaci che agiscono sul sistema di ricaptazione (che è quello che dà poi lo spegnimento a livello postgiunzionale): sono stati utilizzati inibitori della ricaptazione per aumentare la concentrazione, la permanenza del neurotrasmettitore a quel livello e sono utilizzati come antidepressivi. Questi antidepressivi sono tali sia per quanto riguarda il SNC, sia per quanto riguarda la NA o le altre catecolamine. I recettori alfa e beta adrenergici sono tutti accoppiati alle proteine G. Le proteine G con cui interagiscono possono essere di diverso tipo: di tipo stimolatorio, di tipo inibitorio o altre che vanno ad attivare diversi sistemi effettoriali, cioè diversi enzimi; per esempio β1, β2, eβ3 hanno proteine G di tipo stimolatorio, quindi sono delle Gs, con cui vanno ad attivare gli effettori che sono le adenilato ciclasi. Tutti danno luogo alla sintesi del cAMP, quindi l'attivazione della proteinchinasi A. Per gli alfa invece ci sono delle differenze: l'alfa 1, la cui proteina G si chiama Gq, dà luogo all'attivazione della fosfolipasi C o D e alcune anche alla fosfolipasi A2. comunque queste fosfolipasi (ed in particolare la C) danno luogo ad idrolisi di fosfoinositoli con formazione di composti intermedi che danno luogo alla liberazione di Ca^{2+} citoplasmatico. L'alfa 2 invece è legato ad una proteina G inibitoria che determina una inibizione della sintesi del cAMP (inibisce l'adenilato ciclasi) e nello stesso tempo aumenta l'attivazione dei canali K^+ o l'inibizione dei canali del Ca^{2+} di tipo L o N. Questo

RECETTORI ADRENERGICI E LORO SISTEMI EFFETTORI

Recettore	Proteina G	Effettori
β1	Gs	↑adenil ciclasi
		↑canali Ca_{2+} tipo L
β2	Gs	↑adenil ciclasi
β3	Gs	↑adeninil ciclasi
α1	Gq	↑fosfolipasi C
	Gq	↑fosfolipasi D
	Gq,Gi,Go	↑fosfolipasi A2
	Gq	↑canali Ca_{2+}
α2	Gi	↓adenilil ciclasi
	Gi (βγ)	↑canali K_+
	Go	↓canali Ca_{2+} tipo L ed N

porta ad una risposta che può essere diversa da quella del recettore. Quindi: attivazione alfa1 →attivazione di Gq → attivazione di fosfolipasi C → idrolisi di fosfoinosidili con formazione di diacilglicerolo e inositoltrifosfato → il diacilglicerolo attiva la proteina C che insieme all'inositoltrifosfato permette la liberazione del Ca_{2+} citoplasmatico.
Attivazione di alfa 2 → proteine G inibitorie → riduce la concentrazione di cAMP. Nella muscolatura liscia abbiamo recettori alfa e beta che danno una risposta diversa. Per esempio l'α1 attiva la fosfolipasi C la quale da come secondo messaggero il Ca_{2+} intracellulare che viene liberato, calmodulina che va ad attivare le sinapsi della miosina con l'actina e quindi una volta attivata si ha la contrazione. Se invece abbiamo l'attivazione dei β perché c'è rilasciamento? Abbiamo sempre la formazione di cAMP, il quale va ad attivare una proteina (SIA?) la quale va a fosforilare un enzima della chinasi della miosina a catena leggera, che così fosforilata diventa inattiva. Questo spiega l'effetto contrario rispetto alla stimolazione dell'α1. (Nella muscolatura scheletrica il calcio implicato per l'accoppiamento miosina/actina deriva da un pool intracellulare piuttosto che dal calcio che viene ad entrare da canali del calcio attivati dalla proteina SIA o dal cAMP). Abbiamo differenziato i vari subtipi recettoriali in base ai vari agenti che li caratterizzano; agonisti, antagonisti. Poi abbiamo ancora una differente localizzazione dei vari subtipi di recettori con diverse risposte conseguenti a dove si trovano e a come sono suddivisi.

CARATTERISTICHE DEI RECETTORI ADRENERGICI

Recettore	Agonisti	Antagonisti	Tessuti	Risposta	Meccanismo
β1	ISO>A=NA DOBUTAMINA	METOPROLOLO	Cuore Cellule iuxtaglomerulari	Inotropo+ Cronotropo+ Dromotropo+ ↑secrezione renina	↑adenilil ciclasi ↑canaliCa++
β2	ISO>A>>NA TERBUTALINA	ICI118551	Muscolatura liscia (vascolare, bronchiale, GI, genitourinaria) Muscolatura scheletrica Fegato	Rilasciamento Glicogenolisi Glicogenolisi, gluconeogenesi	↑adenilil ciclasi

β3	*ISO=NA>A* *BRL 37344*	*ICI 118551* *CGP 20712A*	*Adiposo*	*Lipolisi*	*↑adenilil ciclasi*
α1	*A≥NA>>ISO* *FENILEFRINA*	*PRAZOSINA*	*Muscolatura liscia vasale* *Muscolatura liscia genitourinaria* *Fegato* *Muscolatura liscia intestinale* *Cuore*	*Contrazione* *Contrazione* *Glicogenolisi* *Gluconeogenesi* *Rilasciamento* *↑forza contrazione*	*↑PLC* *↑canali K Ca_{2+} dipendenti* *Inibizione canali K_+*
α2	*A≥NA>>ISO* *CLONIDINA*	*YOHIMBINA*	*Muscolatura liscia vasale* *Isole di Langerhans (cellule β)* *Piastrine* *Terminazioni nervose*	*Contrazione* *↓secrezione insulina* *Aggregazione* *↓liberazione di NA*	*↓adenilil ciclasi* *↑canali K_+*

Nel confronto tra adrenalina, noradrenalina ed isoproterenolo è sempre più potente l'isoproterenolo cui segue l'adrenalina, poi la noradrenalina (quasi equipotenti sui β1). Come agonista selettivo β1 → abbiamo la Dobutamina (rientra tra i farmaci classificati come salva vita ed utilizzati in caso di arresto cardiaco). Come antagonista selettivo β1 abbiamo il Metoprololo. Questi beta 1 prevalgono a livello della muscolatura cardiaca, però ciò non toglie che a questo livello ci siano anche degli alfa1 o beta2. l'attivazione di beta 1 che sono accoppiati alle proteine G attiva l'adenilato ciclasi → ↑ cAMP. Come risposta si ha una attivazione di tutta l'attività cardiaca, quindi sulla forza di contrazione, sulla frequenza, ritmo cardiaco (sulle cellule pacemaker) e sulla velocità di conduzione atrioventricolare; quindi attiva tutte le risposte inotrope, cronotrope e dromotrope positive per contrastare l'attività del vago che è inotropa, cronotropa e dromotropa negativa). A livello delle cellule iuxtaglomerulari si trovano i recettori β1 che stimolano la secrezione di renina e anche questo avrà una certa importanza sulla regolazione dell'ipertensione. β2: Isoproterenolo, adrenalina e noradrenalina (molto meno). L'adrenalina è tra i farmaci d'elezione come broncodilatatore; la NA è invece scarsamente efficace. Poi abbiamo i β2 selettivi, che sono stati ricercati per avere un effetto selettivo sui recettori β2 e non β1. β2 si trova principalmente a livello della muscolatura liscia (vascolare, bronchiale, gastrointestinale, genitourinaria). La muscolatura liscia bronchiale è quella per cui sono stati ricercati i β2 selettivi, perché i β2 quando attivati danno luogo ad un rilasciamento della muscolatura liscia; la ricerca di un β2 selettivo permette di avere effetti più mirati a livello della muscolatura bronchiale con minori effetti collaterali tra cui una

attivazione cardiaca. (per esempio se prendo l'adrenalina come broncodilatatore ha, come effetto collaterale, la tachicardia). A livello della muscolatura scheletrica stimola la glicogenolisi; a livello epatico la glicogenolisi e la gluconeogenesi. β3 → caratteristici a livello degli adipociti; stimolano la lipolisi, infatti uno stress prolungato nel tempo può portare al dimagrimento della persona. α1 → l'adrenalina è quella con maggiore affinità di legame rispetto alla noradrenalina . l'isoproterenolo ha un'attività scarsa o nulla (tant'è che l'isoproterenolo viene classificato come un β-agonista). Abbiamo degli agonisti ed antagonisti selettivi α1, tra cui la fenilefrina (α agonista che può essere usato come decongestionante nasale); la Prazosina è una antagonista α1 selettivo ed è utile come gli altri antagonisti α nella terapia dell'ipertensione. Gli α1 si trovano a livello della muscolatura liscia dei vasi, genitourinaria (determinano la contrazione di questa muscolatura che è mediata dalla fosfolipasi C). nel fegato determinano glicogenolisi e gluconeogenesi. Muscolatura liscia intestinale → rilasciamento. A livello cardiaco ci sono ma sono meno numerosi. La loro attivazione porta come secondo messaggero il calcio intracellulare o l'inibizione dei canali del potassio che porta ad aumento della forza di contrazione. α2 → clonidina (farmaco antiipertensivo, agisce con un meccanismo centrale). Yohimbina è un antagonista, non ha utilizzo terapeutico. (Tornando ai β2, quelli che sono sulla muscolatura liscia dei vasi che irrorano i muscoli scheletrici; questo è importante perché nel momento di stress in cui liberiamo adrenalina, questa provoca vasodilatazione a livello della muscolatura scheletrica e porta più sangue ed ossigeno; ciò consente al muscolo di lavorare meglio). Gli α2 si trovano sulla muscolatura liscia dei vasi (contrazione). A livello del pancreas abbiamo inibizione della secrezione di insulina. A livello delle terminazioni nervose è quella che si trova come autorecettore e che determina, una volta attivato, una riduzione della liberazione di sodio.

SIMPATICOMIMETICI

Regolazione recettoriale.
Si può avere desensibilizzazione dei recettori adrenergici, dopo esposizione per un certo tempo alle catecolamine e ai simpaticomimetici.
TOLLERANZA, REFRATTARIETA' e TACHIFILASSI.
Il tessuto diventa meno responsivo alla successiva stimolazione. Sembrano esistere tre diversi meccanismi:

1. *Sequestro del recettore all'interno della cellula; evento rapido e transitorio.*
2. *Down-regulation; scomparsa dei recettori dalla cellula per azione di enzimi sul recettore o per ridotta sintesi.*
3. *Fosforilazione del recettore nel lato citoplasmatico da parte di BARK che impedisce l'accoppiamento del recettore β con la proteina Gs.*

DESENSIBILIZZAZIONE OMOLOGA
DESENSIBILIZZAZIONE ETEROLOGA

1) Fenomeno che avviene quando facciamo una terapia con agonisti adrenergici: ogni volta che esponiamo i recettori ad un composto endogeno o ad un farmaco che si comporta come l'endogeno la continua esposizione di questi recettori all'agonista porta ad una desensibilizzazione dei recettori. Questa riduzione della risposta conseguente alla continua esposizione è un fenomeno che può esserci già dopo la prima attivazione, il recettore va poi in una fase di refrattarietà, cioè il recettore attivato trasmette il segnale all'interno della cellula, dopodiché ha un momento di refrattarietà perché a sua volta subisce una modificazione chimica che è legata ad una fosforilazione del lato citoplasmatico che gli impedisce una successiva interazione con la proteina G. questo affinché il segnale si spenga e la cellula non sia continuamente sovraesposta a questo agonista. Quindi abbiamo una fase iniziale in cui il recettore è fosforilato e successivamente può essere anche internalizzato; questo è un evento transitorio, infatti successivamente ritorna in superficie. Se

2) l'esposizione è invece continua nel tempo, il turnover recettoriale viene superato dalla continua esposizione all'agonista; abbiamo che la cellula si autoregola in basso, quindi si ha una riduzione del numero di recettori chiamata down regulation. Questo sistema omeostatico è messo a punto da ogni cellula affinché non subisca una continua sovraesposizione. Il meccanismo di fosforilazione è legato ad un proprio enzima β adrenergico chinasico (chiamato con l'acronimo BARK) che dà luogo a questa desensibilizzazione temporanea.

Figura 6.6 pag 131

3) E' illustrato il recettore. Nel lato citoplasmatico ci sono due tipi di legame: in uno si lega la chinasi propria del recettore, la cosiddetta chinasi BARK, che porta alla fosforilazione del recettore; dall'altra vi sono siti di legame ben differenziati che sono invece fosforilati dalla proteinchinasi A (cioè cAMP dipendente). La differenza è che in questo caso abbiamo la desensibilizzazione omologa, cioè è il recettore stimolato dal proprio agonista che dà luogo alla risposta, fosforica nel lato citoplasmatico, viene sequestrato all'interno... Però possiamo avere sulla membrana cellulare anche il secondo messaggero cAMP / proteinchinasi A (PKA) che tuttavia può essere attivato anche da altri recettori; per esempio immaginate di avere un recettore per le prostaglandine accoppiato ad una proteina Gs, il secondo messaggero è il cAMP e un secondo recettore β adrenergico. Tutte e due vanno a formare il secondo messaggero e attivano la PKA. Se uno dei due è stato attivato produrrà PKA che andrà a fosforilare sia il recettore da cui è stato formato sia l'altro e questo può comportare la cosiddetta desensibilizzazione eterologa. Questo, da un punto di vista clinico, si esprime con un aumento di risposta dell'attività adrenergica per esempio conseguente all'assunzione di un farmaco che è andato a stimolare un altro tipo di recettore che ha come meccanismo comune la formazione dello stesso secondo messaggero e della PKA. Questo può avere importanza o meno a seconda della prevalenza di questa risposta. Comunque come effetto conseguente alla continua o prolungata terapia con un agonista adrenergico si ha anche dopo pochi giorni la desensibilizzazione. Quindi dopo qualche giorno si può avere tolleranza, per cui le indicazioni sono quelle di non fare terapie per tempi lunghi a meno che non sia strettamente necessario (questo spiega l'inefficacia, dopo un certo tempo, dei broncodilatatori β agonisti). La riduzione graduale nella terapia (non interromperla bruscamente, ma ridurre la dose per qualche giorno in modo che la cellula riprenda il suo ritmo normale) nel riprodurre quel certo numero di recettori; viceversa quando parliamo degli antagonisti recettoriali si ha l'effetto opposto, cioè con l'antagonista la cellula va in up-regulation, cioè regola in alto il numero de recettori che esprime, per compensare la continua inibizione, e anche qui dobbiamo fare attenzione (forse anche di più) nell'interrompere la terapia, perché abbiamo cellule con un numero di recettori aumentato e la brusca interruzione di questo antagonista può dare un effetto molto aumentato (una crisi ipertensiva improvvisa conseguente all'attivazione di recettori adrenergici).

CATECOLAMINE e SIMPATICOMIMETICI

1. *Azione eccitatoria periferica: muscolatura liscia vasi cute, mucose, ghiandole esocrine salivari, sudoripare.*
2. *Azione inibitoria periferica: muscolatura liscia parete intestinale, bronchi, vasi della muscolatura scheletrica.*
3. *Azione eccitatoria cardiaca: aumento frequenza cardiaca, forza di contrazione, velocità di conduzione.*
4. *Azione metabolica: aumento glicogenolisi fegato e muscolatura, liberazione acidi grassi da adipociti.*
5. *Azione endocrina: modulazione secrezione insulina, renina, ormoni ipofisari.*
6. *Azione sul SNC: stimolazione respirazione, aumento stato di veglia ed attività psicomotoria, riduzione appetito.*

7 Azione presinaptica: inibizione o facilitazione librazione neurotrasmettitore.

FISIOLOGIA:
La risposta fisiologica delle cellule o di un organo alle catecolamine o ai farmaci simpaticomimetici è in rapporto alla densità dei recettori α o β presenti.
Esempi:

- *Muscolatura liscia bronchiale: prevalgono i β2, A ed ISO sono potenti broncodilatatori, mentre NA ha scarsa attività.*
- *Vasi sanguigni cutanei: recettori α, NA e A determinano vasocostrizione.*
- *Muscolatura liscia vasi dei muscoli scheletrici: recettori α e β2, attivazione alfa → vasocostrizione – attivazione beta 2 → vasodilatazione; da cui A a bassa concentrazione attiva i recettori beta 2 e non gli alfa ed alte concentrazioni attivano entrambi con predominanza di riposta dei recettori alfa.*

NB: uno degli effetti più rimarchevoli di molti simpaticomimetici è l'aumento della pressione arteriosa, per stimolazione degli alfa vasali, con conseguenti riflessi barorecettoriali carotidei e aortici compensatori (riduzione tono simpatico ed aumento tono vagale, bradicardia).

La NA è più potente sugli alfa e beta1 ed ha scarsa attività sui beta2.
NA e A sono equipotenti nello stimolare i beta1 cardiaci.
NA ed A stimolano il miocardio.
NA provoca vasocostrizione dei vasi che irrorano la pelle, mucose e reni.
A provoca vasocostrizione dei vasi che irrorano la muscolatura scheletrica.

Soprattutto a livello cardiaco:

- Azione eccitatoria periferica → la muscolatura liscia di vasi che irrorano la cute, le mucose.
- Attivazione delle ghiandole esocrine salivari e sudoripare.
- Azione inibitoria periferica sul rilasciamento della muscolatura liscia gastrointestinale, della muscolatura bronchiale e dei vasi della muscolatura scheletrica (legata soprattutto a recettori beta2).
- Azione eccitatoria cardiaca con aumento della frequenza, del ritmo e della velocità di conduzione.
- Azioni metaboliche: aumento della glicogenolisi nel fegato e nei muscoli; liberazione di acidi grassi dagli adipociti.
- Azioni endocrine: modulazione della secrezione di insulina. Abbiamo due recettori, sia gli alfa che i beta, che hanno un'azione contrapposta sulla liberazione di renina, sulla liberazione di enzimi ipofisari.
- Azioni a livello del SNC: azione stimolante la respirazione; aumento dello stato di veglia e dell'attività psicomotoria. Riduzione dell'appetito (le amfetamine si comportano come simpaticomimetici o catecolaminosimili con azione prevalentemente centrale).
- Azioni presinaptiche: inibizione o facilitazione della liberazione dei neurotrasmettitori. Gli α2 hanno un'azione inibitoria sulla liberazione della NA. Però esistono anche i beta2 che sono invece di tipo facilitatorio che una volta attivati possono trovare i recettori presinaptici di tipo beta2 che sono suscettibili all'adrenalina e quindi funzionano nel momento in cui c'è uno stress. Sono facilitatori in quanto stimolano l'attività simpatica.

La risposta varia in funzione della densità dei recettori presenti in quel dato distretto. Nella muscolatura liscia bronchiale prevalgono i beta2 e A e ISO sono i più potenti broncodilatatori (NA scarso effetto). Vasi sanguigni cutanei recettori di tipo alfa (NA e A determinano vasocostrizione). Muscolatura liscia dei vasi dei muscoli scheletrici sia alfa che beta2.
ⓘ: *la registrazione della lezione si ferma qui(?!) continuano i lucidi*

CATECOLAMINE e SIMPATICOMIMETICI

Sistema cardiovascolare

Vasi sanguigni:

- *Recettori α aumentano la resistenza arteriosa.*
- *Recettori β rilasciano la muscolatura liscia.*
- *Nei vasi della cute e splancnici predominano i recettori α-vasocostrittori.*
- *I vasi dei muscoli scheletrici possono costringersi o dilatarsi in rapporto all'attivazione dei recettori α e β.*

Cuore:

- *L'azione diretta sul cuore è determinata dai recettori β1.*
- *Effetti inotropi, cronotropi e dromotropi positivi.*

Pressione sanguigna:

- *Gli effetti dei simpaticomimetici si possono spiegare in base ai loro effetti sul cuore, resistenza vascolare e ritorno venoso.*

FENILEFRINA α ANTAGONISTA

↑ resistenza periferica, ↓ capacità venosa, per cui ↑ pressione arteriosa (con normali riflessi cardiovascolari) → ↑ tono vagale → ↓ frequenza cardiaca (però la gittata cardiaca può non diminuire proporzionalmente alla frequenza, in quanto l'aumentato ritorno venoso aumenta il volume d'eiezione).

ISOPROTERENOLO β AGONISTA

Stimola i recettori β1 cardiaci → aumentano gittata cardiaca. Riduce resistenza periferica dilatando alcuni letti vascolari (muscolatura scheletrica prevalenza β2). Effetto netto: mantenimento o debole incremento pressione sistolica con caduta della diastolica.

ADRENALINA

Risposta bifasica in rapporto alla dose. Maggiore potenza sui β2 rispetto agli α, sui β1 potenza uguale a quella della NA.
A dosi molto basse si può avere: riduzione pressione sanguigna perché la sensibilità dei β2 vasodilatatori all' adrenalina è maggiore di quella degli α-vasocostrittori.

Somministrata rapidamente i.v. determina: aumento pressione arteriosa con aumento maggiore della pressione sistolica rispetto alla diastolica → pressione differenziale aumentata.
MECCANISMO TRIPLICE:

1. *Stimolazione diretta del miocardio.*
2. *Costrizione vasi precapillari di resistenza della cute, mucose, rene.*
3. *Costrizione vene.*

Ad un aumento iniziale della frequenza del polso, segue rallentamento per scarica compensatoria vagale.

Effetti infusione venosa lenta:
ADRENALINA: maggiore potenza sui β2 rispetto agli α, sui β1 potenza uguale a quella della NA. Resistenze periferiche ridotte (predomina azione sui beta 2 vasi muscolatura scheletrica). Pressione diastolica ridotta. Pressione sistolica → stimolazione diretta

miocardio con ↑frequenza cardiaca, ↑gittata cardiaca, ↑lavoro cardiaco ventricolo sx. La pressione sanguigna media non subisce rilevante aumento, per cui non entrano in gioco riflessi vagali compensatori.
NOREDRALINA: scarsa azione sui beta2, potente azione sugli alfa, equipotente all'adrenalina nello stimolare i beta-cardiaci. ↑Resistenza periferica, ↑resistenza sistolica e diastolica, ↑resistenza sanguigna media per cui l'attività compensatoria riflessa tende a superare gli effetti cronotropi positivi diretti (↓frequenza polso) mentre permangono gli effetti inotropi positivi.
ISOPROTERENOLO: antagonista beta-adrenergico non selettivo. Potente azione sui beta, scarsa o nulla attività sui recettori alfa. ↓resistenza periferica vascolare, ↓pressione diastolica, ↑pressione sistolica per effetto diretto sul miocardio, cronotropo positivo, inotropo positivo, ↑gittata cardiaca.

ADRENALINA

Effetti cardiaci:
potente cardiostimolante – agisce direttamente sui recettori beta1-AR che predominano nel miocardio, cellule pacemaker e tessuto di conduzione (presenti anche beta2 ed alfa).
L'adrenalina determina:
- *↑frequenza cardiaca*
- *↑forza contrattile*
- *↑automaticità e velocità di conduzione (↓del periodo refrattario).*

Il ritmo può subire modificazioni:
- *sistole cardiaca più breve e potente*
- *↑la gittata cardiaca*
- *↑lavoro cardiaco e consumo di ossigeno*
- *↓efficienza cardiaca (rapporto tra lavoro compiuto e consumo di ossigeno)*

Effetti respiratori:
potente broncodilatatore
- *Agisce sui recettori beta2-AR presenti sulla muscolatura liscia bronchiale causando miorilassamento.*
- *Inibisce anche la secrezione dei mediatori dell'infiammazione dai mastociti.*

Effetti sulla pressione arteriosa
- *A concentrazioni elevate ha effetto vasocostrittore per la sua azione agonista sui recettori alfa-AR.*

Effetti sulla muscolatura liscia:
- *Rilasciamento delle muscolatura gastrointestinale con riduzione del tono intestinale, frequenza ed ampiezza contrazioni spontanee, per attivazione di entrambe i recettori alfa e beta.*
- *Muscolatura uterina umana (recettori alfa e beta2). La risposta all'adrenalina varia nell'utero gravido e no. Durante l'ultimo mese e in prossimità del parto l'A inibisce il tono uterino e le contrazioni. Agonisti beta2-selettivi; RITRODINA, TERBUTALINA utilizzati per ritardare il parto.*
- *Vescica urinaria. L'A rilascia muscolo detrusore per attivazione dei beta e contrae erigono e sfintere per attivazione degli alfa. Ritenzione urinaria.*

Effetti metabolici:

- *↑concentrazione plasmatici di glucosio e lattato.*
- *La secrezione di insulina è inibita dall'attivazione degli alfa2 ed è inibita dall'attivazione dei recettori beta2 (?). Effetto dell'A è inibizione.*
- *La secrezione di glucagone è ↑per azione sui recettori beta delle cellule alfa delle isole pancreatiche.*
- *Stimola la glicogenolisi in molti tessuti attraverso i recettori beta.*
- *Aumenta gli acidi grassi liberi nel sangue per lipolisi dagli adipociti.*

USI TERAPEUTICI:

Broncodilatatore:

- *Difficoltà respiratoria dovuta a broncospasmo in reazioni da ipersensibilità ad allergeni-anafilassi.*

Vasocostrittore:

- *Associato ad anestesia locale.*
- *Emostatico topico su superfici sanguinanti.*

Stimolante cardiaco:

- *Arresto cardiaco per varie cause.*

EFFETTI AVVERSI:

come le altre catecolamine ha limitata capacità di penetrazione nel SNC, con scarsi effetti centrali. In periferia gli effetti avversi sono estensioni delle azioni farmacologiche sui recettori alfa e beta adrenergici.

- *Eccessiva vasocostrizione: (per dosi elevate o accidentale entrata in vena):*
  1. *emorragia cerebrale*
  2. *segnalati casi di emorragie subaracnoidea ed emiplegia dopo s.c. di 0,5 ml di 1:1000 di adrenalina*
  3. *terapia con nitriti, nitroprussiato sodico, antagonisti alfa adrenergici.*
- *Eccessiva cardiostimolazione:*
  1. *aritmie cardiache ventricolari*
  2. *fibrillazione in casi di associazioni dell'adrenalina con anestetico generali alogenati o in pazienti cardiopatici*
  3. *dolore anginoso può essere indotto in pazienti con coronaropatia*

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI:

Crisi ipertensive e/o emorragie cerebrali possono essere indotte per interazioni tra A e terapia con beta-bloccanti. Ciò è dovuto all'azione sui recettori alfa-AR non contrapposta.

(vedi tabella pagina seguente)

Terapia farmacologia primaria per il trattamento dell'anafilassi da iniziare il più presto possibile, con eventuali altre terapie:

Farmaco	*Dose*	*meccanismo*	*Indicazioni terapeutiche*
Adrenalina	*Reazioni lievi 0,3-0,5mg s.c. Reazioni intense 5-10µg/min i.v. raddoppiare la dose ogni 5 minuti oppure 1 ml di 1:10000 (100µg) i.v. in 5-10 min oppure 100 µg/10ml s.f. via endotracheale*	• *inibisce la liberazione dei mediatori dai mastociti basofili* • *broncodilatazione* • *vasocostrizione ad alte dosi*	• *Ipotensione primaria* • *Angioedema* • *Edema delle vie respiratorie superiori* • *Broncospasmo*
Antagonista β2-AR inalatorio (Salbutamolo)	*2,5-5mg ogni 1-2 ore*	*Broncodilatatore*	*Broncospasmo*
Antistaminici (Difenidramina)	*25-30mg i.v.*	*Antagonizza le azioni dell'istamina a livello dei recettori H1*	*Come per l'adrenalina. Terapia supplementare non efficace da sola*
Corticosteroidi (idrocortisone o equivalenti)	*200-300mg i.v.*	*Non chiaro* *Insorgenza d'azione ritardata in 12-14 ore*	*Broncospasmo* *Ipotensione (?)* *Edema*

Lezione XXXII
(10 maggio 2002)

Vincenzo Calderini

ISOPROTERENOLO

Potente agonista beta-adrenergico non selettivo. Scarsa o nulla selettività sui recettori alfa. Resistenza vascolare periferica ridotta. Pressione diastolica ridotta. Pressione sistolica aumentata per effetto diretto sul miocardio

Cronotropo+
Isotropo+
↑ gittata cardiaca

Determina rilasciamento muscolatura bronchiale ed intestinale. Inoltre ha un'azione aggiuntiva sull'asma (come gli altri beta-agonisti) inibendo la liberazione dell'istamina ed altri mediatori dell'infiammazione.
USI TERAPEUTICI:
asma, broncodilatatore. Stimolatore cardiaco delle emergenze (bradicardia, blocco cardiaco, shock cardiogeno).
EFFETTI AVVERSI:
minori rispetto a quelli dell'A; palpitazioni, tachicardia, cefalea, arrossamento cutaneo, ischemia del miocardio ed aritmie.

Non selettivo nell'ambito dei beta, quindi agisce su tutti e tre i subtipi recettoriali e con scarsa o nulla attività verso gli alfa. Ovviamente qui sono riportati gli effetti soprattutto al livello del cardiovascolare per quanto riguarda l'Isoproterenolo; si vede che la resistenza vascolare periferica diminuisce e questo avviene per un interessamento dei recettori β2 che si trovano nei letti vascolari dei vasi che irrorano la muscolatura scheletrica, quindi conseguentemente la pressione diastolica diminuisce mentre la sistolica aumenta per un'attività diretta sul cuore, quindi con un effetto cronotropo e inotropo che...
Per quanto riguarda la muscolatura liscia, in particolare quella bronchiale, determina un rilasciamento sempre per l'interessamento dei recettori beta2 e quindi può essere utilizzato come broncodilatatore.
Inoltre determina il rilasciamento della muscolatura liscia gastrointestinale e per quanto riguarda la sua attività nella terapia dell'asma, come per gli altri agonisti adrenergici (soprattutto parliamo dei beta), si vede che determina una inibizione della liberazione di quelli che sono i mediatori dell'infiammazione con un meccanismo non del tutto chiarito.
Quindi quale può essere l'uso dell'Isoprotenerolo? Come quello degli altri beta agonisti e poi vedremo che ci sono dei beta2 selettivi che possono essere utilizzati con minori effetti collaterali soprattutto quelli riguardanti gli effetti sul cardiocircolatorio. Infatti negli effetti avversi dell'Isoprotenerolo (che abbiamo detto essere un beta agonista ma non selettivo) abbiamo come tutto ciò che riguarda l'attivazione cardiovascolare quindi soprattutto dell'attività cardiaca, per cui palpitazioni, tachicardia, poi cefalea o rilassamento cutaneo possono essere conseguenti a una diminuzione... periferiche e poi ischemia del miocardio e aritmie che possono essere un'esacerbazione di questo aumento dell'attività cardiaca.

DOPAMINA (DA)

Neurotrasmettitore centrale.
Recettori D1 sono stati trovati nei vasi renali, mesenterici e coronarici.
Recettori D1 → attivano adenilciclasi → ↑cAMP → vasodilatazione.
Infusioni di basse dosi di DA → ↑velocità filtrazione glomerulare, flusso ematico renale ed escrezione di sodio.

USI TERAPEUTICI:
è utile nel trattamento di stati di bassa gittata cardiaca associata a compromissione della funzione renale.
Shock cardiogeno ed ipovolemico.
A dosi molto più alte ha effetto inotropo+ , ag3ndo sui recettori beta1 e causa rilascio di NA dalle terminazioni simpatiche.

DOBUTAMINA

- *Struttura chimica complessa, simile alla DA, ma con un voluminoso sostituente aromatico sul gruppo amminico.*
- *Miscela racemica con effetti farmacologici complessi. Sul miocardio l'effetto inotropo è più pronunciato rispetto a quello cronotropo; nessun effetto sulle resistenze periferiche.*

USI TERAPEUTICI:
trattamento di breve durata per infusione endovenosa continua dello scompenso cardiaco conseguente a: intervento chirurgico sul cuore, nello scompenso cardiaco, infarto cardiaco acuto.
EFFETTI AVVERSI:

- *Aumento pressione arteriosa e frequenza cardiaca.*
- *Cautela nei pazienti ipertesi.*
- *Facilita la conduzione atrioventricolare, a rischio i pazienti con fibrillazione striale.*
- *Inoltre, come gli altri farmaci inotropi positivi, aumenta il rischio di infarto cardiaco,per aumento di domanda di ossigeno da parte del miocardio.*

Tra i simpatico mimetici anche se poi non possiamo considerarli come veri e propri simpaticomimetici (comunque che possono avere un effetto diretto o indiretto sull'attività simpatica) abbiamo la Dopamina e la Dobutamina.
Questi inotropi positivi possono essere utilizzati soprattutto nei casi di uno shock (shock cardiogeno) oppure quando abbiamo un arresto cardiaco. La scelta va fatta a secondo del quadro patologico e questi farmaci rientrano in questo ambito perché comunque sappiamo che sono dei neurotrasmettitori soprattutto al livello del sistema nervoso centrale dove ci sono appunto delle vie Dopaminergiche ben definite. Si trovano però dei recettori, ora non entrando in merito alla suddivisione dei vari subtipi recettoiali Dopaminergici, che sono stati individuati e caratterizzati nell'ambito dell'encefalo quindi nell'ambito del sistema nervoso centrale; però ce ne sono anche di periferici che possono essere presenti al livello soprattutto renale; non sono stati dimostrati delle vie Dopaminergiche. Sono stati trovati nei vasi renali mesenterici e anche a livello delle coronarie. Sono accoppiati a proteine G di tipo stimolatorio dove arriva l'adenilatociclasi (quindi cAMP) con conseguente vasodilatazione. Si è visto che se si fanno delle infusioni di basse dosi di Dopamina si ha un aumento della velocità di filtrazione glomerulare, quindi un aumento del flusso ematico renale. Quando può essere utile la Dopamina? La Dopamina, come tutte le catecolamine, non attraversa la barriera ematoencefalica se assunto come farmaco intatto quindi il suo effetto è esclusivamente periferico; comunque hanno tutti una brevissima vita perché vengono ad essere idrolizzate dalle .... che si trovano anche al livello epatico e quindi l'effetto è sicuramente di breve durata. E' utile nel trattamento di bassa gittata cardiaca associata a quando vi è compromissione della funzione renale e quindi un'insufficienza renale con una diminuzione di quella che è la velocità di filtrazione, dare la Dopamina può essere utile; quindi shock cardiogeno e shock ipovolemico questo diciamo è l'uso terapeutico principale della Dopamina.
Poi è riportato che a dosi più elevate può avere un effetto diretto in quanto come inotropo positivo va a stimolare i recettori adrenergici quindi parliamo di recettori beta 1 che si trovano a livello cardiaco con un effetto appunto inotropo positivo perché stimola il rilascio della Noradrenalina

dalla terminazione simpatica. La Dobutamina è un analogo propriamente sintetico ed è dal punto di vista chimico una struttura caratteristica; come se si avesse la fusione di due dopamine insieme, quindi è una doppia dopamina; è una miscela racemica che ha effetti farmacologici complessi. Sul miocardio è più pronunciato l'effetto inotropo rispetto a quelli di aumento sulla frequenza oppure sulla velocità di conduzione, quindi possiamo classificarlo come un farmaco inotropo positivo. E' utilizzato nei casi appunto dove abbiamo un arresto cardiaco .... un rallentamento dell'attività cardiaca possono questi essere conseguenti anche ad un intervento chirurgico sul cuore quindi sono trattamenti di brevissima durata si fanno in genere per via endovenosa, perché comunque deve essere un intervento breve e controllato e nei casi di un scompenso cardiaco oppure quando si può creare blocco, un arresto cardiaco in seguito ad un infarto. Gli effetti avversi sono conseguenti a questa sua attività inotropa positiva che va appunto ben controllata, monitorata in base anche al dosaggio quindi va utilizzata con molta cautela nei soggetti ipertesi (questo tende chiaramente ad aumentare la pressione arteriosa). Facilita la conduzione atrio ventricolare a rischio per i pazienti con fibrillazione striale. Inoltre, come negli altri farmaci inotropi positivi, aumenta il rischio di infarto cardiaco per aumento della domanda di ossigeno.

AGONISTI β2 SELETTIVI

Selettività non assoluta, che si perde ad alte concentrazioni di questo farmaco.

- *Lo sviluppo di questi farmaci si è richiesto per la terapia dell'asma, on scarsi effetti sugli altri distretti.*
- *Inoltre somministrando questi farmaci a piccole dosi sottoforma di aerosol permette di raggiungere l'effetto in pochi minuti (tranne il Salmeterolo che ha un effetto ritardato), con concentrazioni sistemiche molto basse.*
- *Via di somministrazione: os, inalatoria o parenterale*

Broncodilatatori:
Metaproterenolo o Orciprenalina, Terbutalina, Albuterolo o Salbutamolo.
Più nuovi: Pirbuterolo; Bitolterolo (profarmaco), Fenoterolo, Formoterolo, Procaterolo, Salmeterolo.

Ritodrina – rilasciante uterino – agonista β2 selettivo, sviluppato per ritardare o prevenire parto prematuro.
EFFETTI AVVERSI:

- *tremore della muscolatura scheletrica per eccessiva stimolazione dei recettori beta2 nelle fibre muscolari striate. Tolleranza si sviluppa per questo effetto.*
- *Irrequietezza, apprensione, ansia, dopo trattamento orale o parenterale.*
- *Tachicardie, dopo trattamento per via sistemica.*
    - *Tuttavia durante un attacco asmatico acuto il trattamento con beta-adrenergici può ridurre la frequenza cardiaca, per miglioramento della funzionalità polmonare con conseguente diminuzione della stimolazione simpatica.*
    - *Down-regulation o desensibilizzazione dei recettori beta dopo trattamento prolungato (non superare i dosaggi consigliati ed il periodo di trattamento).*
    - *Dosi elevate possono provocare: aumento concentrazione plasmatici di glucosio, acido lattico, acidi grassi liberi, riduzione potassiemia pericolosa per pazienti in terapia con digitale e/o diuretici.*

Agonisti beta2 selettivi sono stati trovati soprattutto per una terapia mirata ovviamente su quegli organi dove i recettori beta2 sono prevalenti e in particolare a livello bronchiale e quindi sono principalmente utilizzati nella terapia dell'asma come broncodilatatori, possono essere utilizzati sia

per uso topico come forme inalatorie, come aerosol oppure per via sistemica (esistono entrambe le possibilità). Come bronco dilatatori abbiamo (li vedete elencati) quelli che sono i più classici, i più vecchi, quali il Metaproterenolo la Terdutalina o l'Albuterolo e accanto a questi trovate anche il nome alternativo perché la nomenclatura è differente in Europa o negli Stati Uniti, per esempio in Europa usiamo più chiamarlo Salbutamolo piuttosto che Albuterolo oppure Orciprenalina invece di Metaproterenolo; poi i più nuovi che sono qui elencati tra cui gli ultimi che pare abbiano un meccanismo più selettivo quindi hanno ovviamente minori effetti avversi, quindi possiamo ricordare il Salmeterolo oppure il Formoterolo e il Fenoterolo che sono quelli tra i più recenti. La Ritodrina che è ugualmente un beta 2 selettivo è invece utilizzata soprattutto come rilasciante uterino. Sappiamo che abbiamo dei recettori beta 2 presenti al livello dell'utero (nel muscolo uterino). Quindi questa Ritodrina tra i vari beta 2 agonisti è quella più selettiva per sfruttarla nelle fasi di un parto prematuro o quando ci sono delle minacce di aborto nella fase terminale, allora per prevenire questo si può utilizzare questo rilasciante uterino. Non è molto potente, ma è comunque un possibile approccio terapeutico. Effetti avversi di questi beta 2 selettivi ~~ce ne sono~~ il primo tra questi è un tremore che si può sviluppare già dopo i primi dosaggi, tremore legato ad una eccessiva stimolazione di questi recettori beta 2 al livello della muscolatura scheletrica, che però va a tolleranza, quindi dopo un po' di giorni dall'inizio della terapia, questo effetto avverso tende a scomparire. Per quanto l'attività o la potenza possano essere rivolte soprattutto verso i recettori beta 2 altri effetti collaterali si hanno perché questa selettività non è mai assoluta, per cui possiamo avere anche gli effetti su altri tipi di recettori. Effetti al livello del sistema nervoso centrale con segni di irrequietezza, ansia, apprensione quindi probabilmente c'è un effetto centrale. Poi tachicardia dopo trattamento per via sistemica. Durante una fase di un attacco asmatico ovviamente c'è un'esitazione dell'attività cardiaca, quindi il trattamento con i beta adrenergici può ridurre la frequenza cardiaca per il miglioramento di quella che è la funzionalità polmonare, con conseguente riduzione della stimolazione simpatica, quindi anche se come effetti avversi possono dare un'accentuazione dell'attività cardiaca, il fatto di ridurre il broncospasmo, sicuramente può portare ad un miglioramento dell'attività cardiaca. Ricordiamo che essendo degli agonisti possono dare una desensibilizzazione dei recettori beta, quindi dopo un trattamento prolungato portano a tolleranza e quindi riduzione della risposta; nello stesso tempo bisogna stare attenti a non prolungare oltre il necessario il trattamento, fare dei periodi di sospensione perché comunque l'effetto si riduce nella risposta con il proseguo della terapia e quindi si perde la sua funzione. Poi dosi elevate possono provocare alterazioni del quadro metabolico, soprattutto con aumenti della concentrazione plasmatica di glucosio, di acido lattico e acidi grassi liberi e anche una ipopotassemia che può essere importante e pericolosa per soggetti che già possono andare incontro a ipopotassemia quando fanno una terapia ad esempio con digitale.

AGONISTI α1 ADRENERGICI SELETTIVI

Usi clinici limitati: trattamento di alcuni casi di ipotensione e shock.
Fenilefrina e Metoxamina: attivatori alfa1 selettivi, vasocostrittori diretti.
Mefentarmina e Metaraminolo: effetti diretti e indiretti, mediante liberazione di NA endogena.

Fenilefrina:

- *Non è un derivato catecolico, e quindi non è inattivato dalle COMT, a lunga durata d'azione.*

Usi terapeutici:

- *Midriatico, vasocostrittore sistemico, decongestionante nasale, trattamento stati ipotensivi; tachicardia parossistica sopraventricolare.*

Metossamina:

- *Proprietà farmacologiche simili a quelle della fenilefrina.*

- *Determina aumento della pressione arteriosa per vasocostrizione periferica accompagnata da bradicardia riflessa.*

Usi terapeutici:

- *Stati ipotensivi, tachicardia parossistica striale che si accompagna ad ipotensione.*

Agonisti alfa adrenergici selettivi, ne abbiamo come agonisti alfa 1 i quali hanno un uso terapeutico molto limitato, possono essere utilizzati in casi di shock o in casi di ipotensione e abbiamo Metossamina e Fenilefrina che vengono ad essere degli agonisti diretti, cioè agiscono direttamente sui recettori alfa, quindi sono dei vasocostrittori diretti, la Mefentarmina e il Metaraminolo hanno degli effetti sia diretti sui recettori alfa 1 ma anche indiretti in quanto vanno a stimolare il rilascio di Noradrenalina endocrina. La Fenilefrina è un composto che viene utilizzato soprattutto come midriatico quindi alternativo agli atropinosimili. Quando abbiamo fatto l'Atropina e gli Atropinosimili abbiamo visto che sono utilizzati soprattutto per uso topico e oftalmologico come midiatrici, però poi lo svantaggio è che hanno una lunga durata d'azione, quindi con sconforto da parte del paziente. Allora l'alternativa è un antagonista alfa in particolare la Fenilefrina che è appunto un midriatico; poi lo possiamo trovare anche nei decongestionanti nasali quindi nei vari spray nasali in quanto ha un'attività vasocostrittiva oppure per uso sistemico nei trattamenti d'emergenza nei casi di ipotensione, o ancora in caso di uso più particolare; anche se poi quando faremo gli antiaritmici vedremo che ci sono farmaci molto più potenti nella tachicardia parossistica sopraventricolare. Per l'appunto proprietà di rallentamento della conduzione atrio ventricolare che al livello dei nodi, soprattutto atrio ventricolari, presentano recettori del tipo alfa 1. La Metossamina ha ugualmente caratteristiche simili a quelle della Fenilefrina e viene ad essere utilizzata soprattutto per uso sistemico nei casi di tachicardia parossistica atriale.

AGONISTI α2 ADRENERGICI SELETTIVI

- *Vengono impiegati principalmente per il trattamento dell'ipertensione.*
- *Azione sorprendente, perché molti vasi sanguigni contengono recettori alfa2 postsinaptici che determinano vasocostrizione.*
- *L'azione ipotensiva è dovuta all'attivazione dei recettori α2 presinaptici nei centri cardiovascolari del SNC (regione troncoencefalica – nucleo del tratto solitario) efferenti del simpatico provenienti dall'encefalo.*

CLONIDINA, GUANFACINA, GUANABENZ, METILDOPA

Clonidina:

- *Dato per via endovenosa, determina elevazione della pressione arteriosa, per attivazione dei recettori alfa2 postsinaptici della muscolatura liscia vasale. Ipertensione transitoria, a cui segue prolungata risposta ipotensiva dovuta centrale.*
- *Dato per via orale non si osserva la risposta ipertensiva transitoria. F = 100% dopo somministrazione orale, effetto massimo entro 1-3 ore, T1/2medio 12 ore.*

Effetti indesiderati:

- *Relativi alla dose e sensibilità del soggetto. Si possono presentare nel 50% dei pazienti: sedazione, bradicardia, secchezza delle fauci. Preparazioni transdermiche sono meglio tollerate.*

Uso terapeutico:

- *Trattamento ipertensione.*

Agonisti alfa 2 sono un po' più importanti soprattutto parliamo della Clonidina perché era utilizzata come farmaco antiipertensivo. Ha la peculiarità di .....un agonista di recettori alfa, in particolare di alfa 2, per la terapia dell'ipertensione; diciamo che se uno non riflette un attimo o non si ricorda della presenza di questi recettori alfa 2 al livello pre-sinaptico non si capisce come

possano essere appunto dei farmaci antiipertensivi perché sappiamo che quando andiamo a stimolare un recettore alfa, sia alfa 1 che alfa 2 postsinaptico, abbiamo a livello dei vasi una vasocostrizione; qui invece l'effetto è principalmente legato a questi recettori alfa 2 presinaptici. Vengono impiegati per il trattamento dell'ipertensione azione sorprendente perché molti di questi nei vasi sanguigni di molti letti presentano recettori alfa 2 che sono appunto vasocostrittori. L'azione ipotensiva è invece legata a questa azione su recettori alfa 2 presinaptici che si trovano al livello del sistema nervoso centrale in particolare al livello del tronco encefalico dove hanno questo recettore alfa 2. Questo è presente come autorecettore perché va a controllare il rilascio della Noradrenalina nello spazio intersinaptico e diciamo fa da interruttore o trasmettitore del comando; rilascia o no altra Noradrenalina a seconda della concentrazione della Noradrenalina presente nello spazio intersinaptico. Allora abbiamo che la Clonidina e gli altri possono essere utilizzati nella terapia dell'ipertensione. Vediamo che caratteristiche ha questa Clonidina, qui è riportato l'effetto che essa determina se io la do per via endovenosa quindi con un attacco, con una concentrazione piuttosto elevata arriva in circolo e il primo effetto che si ha e che se io dovessi darla per via endovenosa avrei un aumento della pressione arteriosa, proprio per andare ad attivare direttamente questi recettori alfa 2 postsinaptici della muscolatura liscia dei vasi, quindi una ipertensione transitoria a cui poi segue (se la do sempre per via endovenosa e continuo nella terapia) una prolungata risposta ipotensiva dovuta a diminuzione di quelli che sono gli impulsi efferenti al sistema simpatico. Se io invece la somministro per via orale così come si fa normalmente nella terapia dell'ipertensione si osserva un effetto di depressione dell'efferenza simpatica quindi manca quel primo momento di ipertensione transitoria non si nota assolutamente mentre invece si nota una diminuzione della pressione arteriosa. Sono riportati caratteristiche di farmaco cinetica F, cioè la biodisponbilità, del 100% l'effetto massimo si ha in 1-3 ore e l'emivita è circa 12 ore. Allora quali sono gli effetti avversi: gli effetti avversi sono abbastanza rimarchevoli soprattutto perché sono di fastidio di sconforto per il paziente. Si possono presentare nel 50% dei pazienti: sedazione, bradicardia e secchezza delle fauci, questa sedazione dà molta sonnolenza quindi nell'attività lavorativa questo dà fastidio e la secchezza delle fauci dà ugualmente fastidio; per quanto riguarda l'attività bradicardica anch'essa è un segno che può manifestarsi, essere più o meno presente ma poi bisogna considerare anche la situazione cardiovascolare del paziente e quindi nella scelta dei farmaci antiipertensivi va guardato globalmente il paziente non solo se è un soggetto iperteso. Preparazioni transdermiche sono meglio tollerabili. Questi tre effetti sedazione, bradicardia e secchezza delle fauci si presentano nel 50% dei pazienti.Questa Clonidina che è stata tra i farmaci antiipertensivi più utilizzati circa una ventina di anni fa, oggi è un po' superata perché ne abbiamo degli altri che sono migliori e con minori effetti avversi quindi è stata messa un po' da parte. Comunque è interessante dal punto di vista farmacologico il suo meccanismo d'azione, ed è importante perché questo dà anche informazioni sulla regolazione centrale della pressione arteriosa.

AGONISTI ADRENERGICI VARI

AMFETAMINE ed AMFETAMINO-SIMILI.

- *Azione simpaticomimetica indiretta, mediata dal rilascio delle catecolamine dalle terminazioni nervose.*
- *Potente stimolante del SNC dove arriva rapidamente.*
- *Efficace per os, con effetti di lunga durata.*
- *L'isomero destro-amfetamina è il più potente della forma levo.*
- *Potenti effetti stimolanti sull'umore, sull'attenzione, sulla capacità di concentrazione, riduzione senso di stanchezza e di sonno, sensazione di gioia ed euforia, aumento dell'attività motoria e del linguaggio.*
- *Effetti inibenti sull'appetito. Il sito d'azione è nell'ipotalamo,dove il probabile meccanismo è dovuto all'incrementato rilascio di NA e/o DA.*
- *La necessità di sonno può essere posposta, ma non evitata indefinitivamente.*

- *Stimola il centro respiratorio, aumenta la frequenza cardiaca e la profondità del respiro. A dosi terapeutiche non mostra effetti rilevanti sul respiro.*

Tolleranza e dipendenza:

- *Con l'uso prolungato si sviluppa dipendenza, soprattutto psicologica. Tolleranza si sviluppa per l'effetto anoressizzante, con necessità di aumentare la dose.*

Effetti avversi:

- *Gli effetti tossici sono un'estensione di quelli terapeutici.*
- *Accentuazione della stimolazione centrale, cui segue stanchezza e confusione, aggressività, ansia, allucinazioni, stati di panico, tendenza al suicidio o omicidio (attenzione ai malati di mente).*
- *Effetti sul cardiovascolare possono andare da palpitazioni, aritmie, dolori anginosi, ipertensione o ipotensione.*
- *Sul gastrointestinale: secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, crampi addominali.*
- *Dosi molto alte portano a convulsioni, come ad emorragie cerebrali.*

Usi terapeutici:

obesità, narcolessia, disturbi da deficit dell'attenzione con iperattività.

Tra i vari altri agonisti che possono avere una funzione di attivazione, qui parliamo di simpaticomimetici ma anche di attivazione del sistema adrenergico, sono da riportare alcuni agonisti che agiscono in maniera indiretta cioè non direttamente sui recettori stimolandoli o attivandoli. Agiscono in maniera indiretta perché vanno a stimolare il rilascio delle Catecolamine endogene dalle terminazioni nervose. Per la "maniera" indiretta riportiamo come esempio l'amfetamina, ma ne abbiamo anche altri come la cocaina che agisce sulle Catecolamine non stimolando il rilascio ma invece inibendo la ricaptazione quindi il risultato è lo stesso. (parliamo di Catenolamine perché queste agiscono su tutte e tre le Catecolamine ossia Adrenalina Noradrenalina e Dopamina). Cosa fa l'amfetamina? Penetra a livello della terminazione sinaptica va a spiazzare per similarità, nella molecola con il neurotrasmettitore, la Catecolamina endogena dalle vescicole sinaptiche e questa viene ad essere liberata. Viceversa l'inibitore della ricaptazione come può essere ad esempio la cocaina va ad inibire la ricaptazione della Catecolamina una volta che è stata liberata nello spazio intersinaptico e quindi ne impedisce la sua ricaptazione ed è per questo che la Catecolamina permane più tempo al livello dei recettori postsinaptici. L'Amfetamina è un potente stimolante del sistema nervoso centrale ed è in grado di passare la barriera ematoencefalica quando assunto per via sistemica; può essere assunto anche per via orale perché ha una buona biodisponibilità. L'amfetamina ha due isoforme, quindi può essere un racemo di cui la forma destro è quella più potente. Quali sono gli effetti? gli effetti sono di stimolazione del sistema nervoso centrale. Questi effetti possono conseguentemente dare un miglioramento di quelle che possono essere le attività lavorative con una migliore attenzione, una migliore concentrazione, un migliore stato dell'umore, ancora, una riduzione del senso della stanchezza quindi si sopporta meglio la fatica anzi non si avverte la fatica! Un minore senso di bisogno di sonno, questo porta a lungo andare all'insonnia in quanto il soggetto tende a non sentire più il bisogno del sonno e quindi non dorme. C'è un miglioramento dell'umore e quindi disinibizione, accettazione migliore dell'ambiente esterno, migliore capacità di affrontare le situazioni avverse esterne nell'ambiente e anche un aumento della capacità motoria e aumento dell'attività della parola del linguaggio, quindi si tende a parlare di più. Tutti effetti che possono ovviamente poi portare ad un uso improprio della amfetamina .... Tutti sono tentati di provarne un po' specialmente nella fase di studio però poi per la mancanza di capacità di potersi regolare e per il fatto che è uno stupefacente comunque comporta che il soggetto non avvertendo più il senso di stanchezza e il bisogno di sonno ad un certo punto crolla e poi altri effetti sono quelli che inibiscono l'appetito e quindi sono usati anche in maniera impropria per l'obesità cioè per ridurre il senso di fame; il sito d'azione qui riportato pare che sia nella regione ipotalamica dove va ad aumentare il rilascio delle Catecolamine,

Noradrenalina o forse Dopamina. La necessità di sonno può essere posposta ma non evitabile definitivamente, stimola il centro respiratorio aumentando la frequenza e la profondità del respiratorio ..... a dosi terapeutiche non si avverte questo effetto. L'altro effetto che esse determinano è che gli effetti che esso produce vanno a tolleranza; si ha anche uno sviluppo di dipendenza che può essere di tipo psicologico soprattutto ma anche fisico. Questa continua stimolazione del rilascio di Catecolamina ad un certo punto porta ad autoregolazione delle cellule. Tolleranza si sviluppa con effetto anoressizzante con necessità di aumentare la dose; gli effetti avversi sono ovviamente effetti prodotti da una estensione di quelli che sono gli effetti fisiologici, cioè di quello che è la normale dose. Può produrre accentuazione della stimolazione centrale a cui segue stanchezza e depressione .... Però poi ci sono anche segni che possono essere di pericolo, in quanto la irrequietezza oppure l'irritabilità, l'insonnia o sensazioni di continua stimolazione del sistema nervoso centrale possono portare ad ansia, aggressività, allucinazioni fino ad arrivare anche a tentazioni suicide o anche omicide questo è stato riportato in alcuni casi; effetti di questo genere si riscontrano soprattutto in pazienti psicopatici che soffrono di psicosi e questo chiaramente non può fare altro che incrementare tali effetti. Effetti anche sul cardiovascolare ovviamente per un aumento dell'attività simpatica si avrà aumento dell'attività cardiaca, della gittata, ipertensione a cui può seguire un effetto compensatorio e quindi si possiamo avere tutti i vari casi. Per quanto riguarda il gastrointestinale possiamo andare da secchezza della mucosa buccale delle vie aeree superiore fino a nausea, vomito, diarrea, crampi addominali e a dosi molto elevate convulsioni, coma e anche casi di emorragia celebrale. Allora quale può essere il suo uso? Nei casi di una obesità però ovviamente questo effetto anoressizzante va data sotto stretto controllo medico. Abbiamo le amfetamine e le amfetaminosimili cioè delle molecole che hanno attività simile; un po' di tempo fa alcune di queste amfetaminosimili potevano essere vendute liberamente come prodotti da banco perché queste anfetaminosimili si diceva che mancassero di effetti centrali per l'incapacità di passare la barriera ematoencefalica però poi sono stati tolti dal commercio e dall'uso libero, anche perché l'effetto anoressizzante non vedo come non possa essere un effetto centrale. Comunque è stato poi vietato; poi ha un uso terapeutico nella narcolessia su cui esercita effetti stimolanti (per soggetti che appunto soffrono di narcolessia cioè quelle patologie dove il soggetto è preso da improvviso sonno, si addormenta, non si conosce l'eziologia quale sia il sistema neurotrasmettitoriale implicato). Si danno questi stimolanti perché si possa migliorare le sue capacità lavorative. Oppure nei disturbi dei deficit dell'attenzione, nei casi di iperattività; ci sono delle patologie particolari che si riscontrano soprattutto nei bambini che sono ipercinetici; sono in continuo movimento ma hanno mancanza di concentrazione quindi l'attività scolastica è scarsa. Adesso andiamo agli antagonisti.

ANTAGONISTI ADRENERGICI

Antagonisti α-adrenergici

I recettori α- adrenergici mediano molte importanti azioni delle catecolamine endogene.

Risposte conseguenti alla loro stimolazione.

Recettori α1: contrazione muscolatura liscia vasi arteriosi e venosi.

Recettori α2: soppressione efferenza simpatica. ↑ tono vagale. Facilitazione aggregazione piastrinica. Inibizione liberazione NA e Ach dalle terminazioni nervose. Soppressione secrezione dell'insulina. Contrazione di alcune arterie e vene.

CLASSIFICAZIONE ANTAGONISTI αADRENERGICI

Classificazione basata sull'attività selettiva alfa1 e alfa2, sulla loro durata d'azione e reversibilità.

Agenti alchilanti: FENOSSIBENZAMINA prototipo di α-bloccante irreversibile, a lunga durata d'azione, lievemente α1 selettivo.

Imidazoline: FENTOLAMINA non selettivo, antagonista competitivo. TOLAZOLINA lievemente α2 selettivo, antagonista competitivo.

Piperazinil-chinazoline: PRAZOSINA, TERAZOSINA e DOXAZOSINA α1 selettivi, reversibili.
Indoli: YOHIMBINA e INDORAMINA α2 selettivi, antagonisti competitivi.

Gli antagonisti adrenergici sono ovviamente o alfa o beta, quindi, dal punto di vista classificativo, si distinguono in antagonisti alfa adrenergici e antagonisti beta adrenergici. Sono utilizzati soprattutto gli alfa adrenergici nella terapia dell'ipertensione; gli antogonisti beta adrenergici sono usati sempre nel trattamento dell'ipertensione come antianginosi e come antiaritmici quindi li possiamo poi ritrovare in tutte e tre le patologie. Gli antagonisti beta adrenergici sono più noti come beta bloccanti.
Allora vediamo prima questi antogonisti alfa adrenergici, non sono molti ed hanno uso soprattutto nella terapia dell'ipertensione quindi nella prima parte sono riportate le attività che abbiamo quando stimoliamo i recettori alfa 1 e alfa 2; alfa 1 determina una contrazione della muscolatura liscia dei vasi arteriosi e venosi, gli alfa 2 sopprimono l'efferenza simpatica per un effetto come di autorecettori, quindi aumento del tono vagale; poi un'azione diretta con facilitazione dell'aggregazione piastrinica o inibizione della liberazione della Noradrenalina e anche Acetilcolina dalle determinazioni nervose poi un effetto sulle isole di Langherans dove sono presenti i recettori tipo alfa che regolano l' inibizione della secrezione dell'insulina. Poi abbiamo i vari beta 2 che sono invece stimolatori .....contrazione contrapposta alfa e beta al livello del pancreas; contrazioni di alcune arterie e vene questi sono più particolari e poi noi sappiamo che gli effetti che essi determinano nei vari distretti dipenderanno dalla prevalenza dei vari subtipi recettoriali adrenergici.
Chi sono questi alfa 1 antagonisti? Questi vengono ad essere subclassificati a seconda se hanno una selettività fra i recettori alfa 1 e alfa 2 oppure no. Dipende dal tipo di antagonismo: se è un antagonismo competitivo o non competitivo (cioè reversibile o irreversibili) cioè formano dei legami covalenti o legami invece facilmente scindibili; sono la Fenossibenzamina che è il prototipo di un antagonista alfa adrenergico non selettivo quindi va ad agire su tutte e due e può avere una maggiore attività di legame verso l'alfa1 ma agisce anche sull'alfa2 ed è a lunga durata d'azione perché è un'antagonista di tipo non competitivo quindi irreversibile, forma dei legami covalenti legami forti e questa sua prerogativa fa si che venga ad essere utilizzato in certe particolari patologie di crisi ipertensive dove è molte utile. Poi abbiamo la Fentolamina e la Tolazolina che sono delle imidazoline. La Fentolamina non è selettivo la Tolazolina è tendenzialmente alfa2 selettivo. Infine il gruppo della Prazosina, Terazosina Doxazosina che sono tutti alfa1 selettivi e sono degli antagonisti di tipo competitivo. Poi la Yohimbina che qui viene riportata come alfa2 selettivo Quindi quelli che poi adesso vedremo in particolare sono la Fenossibenzamina la Fentolamina come rappresentativo diciamo di questo gruppo di imidazoline e poi la Prazosina come rappresentativi degli alfa1 selettivi. Queste sono le proprietà farmacologiche.

ANTAGONISTI α-ADRENERGICI
-PROPRIETA' FARMACOLOGICHE-

Antagonisti α1-adrenergici.
Inibiscono vasocostrizione delle arteriose e venule, indotta dalle catecolamine endogene, diminuendo la resistenza periferica e quindi la pressione arteriosa. L'entità dell'effetto dipende dall'attività del simpatico (minore in posizione supina che in quella eretta), maggiore in caso di ipovolemia. Tale diminuzione viene contrastata dai riflessi barorecettoriali → aumento frequenza cardiaca e gittata cardiaca e ritenzione idrica.
Effetti degli α1 bloccanti su:

- *Soppressione delle risposte pressorie alla fenilefrina (α puro).*
- *Quelle alla noradrenalina non completamente bloccate , per stimolazione residua sui recettori β1 cardiaci.*

- *Quelle all'adrenalina possono essere trasformate in risposte depressorie per stimolazione residua dei recettori β2 dei vasi, con risultante vasodilatazione, "inversione dell'adrenalina".*

Effetti degli α2 bloccanti su:

- *I recettori α2 svolgono un ruolo importante nella regolazione dell'attività simpatica sia in periferia che nel SNC.*
- *Il blocco dei recettori α2 presinaptici con antagonisti selettivi – Yohimbina – può far aumentare l'efferenza simpatica (regione ponto-midollare), attivando i β1 cardiaci e α1vsi periferici, con aumento delle pressione arteriosa.*
- *Ruolo fisiologico non chiaro degli α2 presenti in alcuni letti vascolari, sulla pressione arteriosa. In alcuni distretti sono stimolati preferenzialmente dalle catecolamine circolanti, determinando vasocostrizione . In alcuni distretti vasodilatazione per liberazione i EDRF.*
- *Gli effetti dominanti sul cardiovascolare degli α2 antagonisti sono quelli provenienti dal SNC.*
- *Altri effetti:*
    1. *Blocco della contrazione della muscolatura liscia non vasale;*
    2. *Inibizione della contrazione del muscolo del erigono e sfintere della vescica. Diminuzione resistenza al flusso dell'urina.*
    3. *Riduzione tono dilatatore pupilla.*
    4. *Riduzione sudorazione adrenergica (palmo mani e d altre aree).*
    5. *Stimolazione liberazione insulina dalle cellule β-pancreatiche.*

Antagonisti alfa 1 adrenergici sono quelli che vanno ad inibire tutto quello che provoca invece la stimolazione degli alfa1 cioè inibiscono la vasocostrizione arteriole e delle vene indotta dalle catecolamine endogene, quindi diminuiscono la resistenza periferica e di conseguenza la pressione arteriosa. L'entità dell'effetto dipende dall'attività simpatica e questa è una delle caratteristiche da cui possiamo avvertire questo effetto: se ci troviamo in posizione eretta uno degli effetti avversi è appunto l'ipotensione ortostatica conseguente all'utilizzo di questi farmaci. Questa diminuzione ovviamente può essere contrastata dai riflessi barorecettoriali laddove sono funzionanti, quindi con aumento dell'attività cardiaca soprattutto frequenza cardiaca e gittata e tendenza poi a ritenzione idrica. Questi effetti dell'alfa1, quindi antagonisti, possono dare, rispetto alla stimolazione dei recettori alfa adrenergici con un'alfa agonista puro quale la Felinefrina, completa soppressione degli effetti; se invece andiamo a guardare con i due endogeni noradrenalina e adrenalina dove sappiamo esservi una diversa selettività di azione alfa o beta le risposte che abbiamo possono essere differenti. Se noi utilizziamo un alfa1 bloccante lo somministriamo dopo aver somministrato un agonista alfa adrenergico quale la Felinefrina avremo il completo blocco. Se lo diamo dopo una somministrazione di noradrenalina gli effetti che essa produce non sono completamente bloccabili, perché? Perché rimane comunque un'azione della noradrenalina sui recettori beta1 cardiaci; noi sappiamo che la noradrenalina ha un'azione sui recettori alfa equipotente a quella dell'adrenalina sui recettori beta1 scarsa sui beta2 quindi quello che rimane e la stimolazione residua sui beta1. Quello che invece avviene dopo aver somministrato adrenalina se gli diamo un'alfa1 bloccante possiamo avere che le risposte possono trasformarsi in risposte depressorie perché sappiamo che l'adrenalina che agisce sugli alfa è un vasocostrittore ma anche classificabile come un broncodilatatore ma anche recettori beta2 si trovano al livello dei vasi che irrorano la muscolatura scheletrica dove si ha vasodilatazione; questa vasodilatazione si viene ad evidenziare se vado ad inibire l'azione alfa sugli alfa adrenergici, quindi la risultante è una vasodilatazione ovviamente solo in certi distretti e l'effetto è quello che viene chiamato inversione dell'adrenalina Questo ci serve sempre a mettere a fuoco bene i diversi meccanismi che possiamo determinare quando troviamo un alfa adrenergico o agonista o antagonista o viceversa. Effetti sugli alfa 2 bloccanti: I recettori alfa 2 si trovano al livello presinaptico e quindi regolano quella che è l'efferenza simpatica.

Poi blocco di alfa 2 presinaptico con antagonisti selettivi come Yohimbina può fare aumentare l'efferente simpatico soprattutto nell'area che abbiamo detto centrale che è appunto midollare. Questo aumento dell'efferente simpatico non fa altro che andare ad aumentare l'attività cardiaca oppure l'attività sui vasi periferici e quindi determina un aumento della pressione arteriosa. Il ruolo fisiologico non chiaro degli alfa2 presenti su alcuni letti vascolari sulla pressione arteriosa quindi anche qui in alcuni distretti abbiamo dei recettori alfa 2 postsinaptici che possono avere un'azione non del tutto chiara in alcuni casi possono determinare vaso costrizione in altri invece stimolare il rilascio del fattore di rilasciamento epiteliale quello che voi chiamate TRF quindi il ruolo non è ben specificato. Gli effetti dominanti sui cardiovascolari degli alfa2 antagonisti sono quelli provenienti dal sistema nervoso centrale quindi si aumenta l'efferente simpatico se dovessi utilizzare Yohimbina avrei nient'altro che un aumento dell'attività simpatica.
Altri effetti su altri distretti: il blocco della contrazione della muscolatura liscia basale quindi questo può essere sia al livello per esempio gastrointestinale ma anche al livello dei muscoli della vescica quindi muscoli dello sfintere quindi diminuzione della resistenza al deflusso di urina quindi incontinenza, riduzione del tono al livello pupillare riduzione della sudorazione adrenergica. Poi stimolazione alla liberazione dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche perché abbiamo dei recettori alfa che come abbiamo hanno una funzione di inibizione della liberazione dell'insulina. Ci sono anche delle note di farmacocinetica:

FARMACOCINETICA:
Attivi sia per os che per via parenterale.
Fenossibenzamina, lunga durata d'azione (circa 48 ore) perché si lega covalentemente al recettore.
Fentolamina e tolazolina, durata d'azione 2-4 ore per os, 20-40 minuti per via parenterale.
Prazosina durata d'azione 8-10 ore.
Meccanismo d'azione: fenossibenzamina si lega covalentemente determinando un blocco irreversibile; è debolmente α1 selettivo. Gli altri antagonisti sono competitivi.

FENOSSIBENZAMINA e congeneri:
- *Antagonista α1 e α2 – lieve selettività α1*
- *Antagonista irreversibile*
- *Inibisce il reuptake di NA dalle terminazioni nervose presinaptiche adrenergiche*
- *Inoltre blocca anche i recettori per l'istamina (H1), Ach e 5HT, con ruolo non chiaro*
- *Determina riduzione resistenza periferica → diminuzione notevole pressione arteriosa. Riduzione nei pazienti in posizione eretta, quando il tono del simpatico è alto*
- *Aumento gittata cardiaca per stimolazione riflessa e blocco recettori α2 presinaptici dei nervi simpatici cardiaci.*

Effetti avversi: ipotensione posturale e tachicardia riflessa

Usi terapeutici: feocromocitoma – in preparazione all'intervento chirurgico (1-3 settimane prima). Trattamento a lungo termine dell' inoperabile. Iperplasia benigna della prostata- riduzione sintomi ostruttivi (recettori α)

Possono essere assunte sia per via orale sia per via parenterale; la Fenossibenzamina è quella che abbiamo definito come antagonista irreversibile o non competitivo perché si forma con un legame covalente con un recettore per cui è a lunga durata d'azione; gli altri hanno più breve durata come la tolazolina che ha durata d'azione dalle due alle quattro ore. Se dati per via parenterale possiamo avere una fine dell'azione nell'arco di un'ora. La Prazosina ha una maggiore durata d'azione. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione ovviamente vanno ad agire sui recettori alfa1 e alfa2 oppure non selettivi e la differenza e che uno si lega covalentemente l'altro in maniera diversa e

quindi la differenza si ha soprattutto nella durata d'azione ma il differente tipo di antagonismo di legame fa si che queste vengano ad avere una scelta diversa.La Fenossibenzamina è un antagonista non selettivo alfa e abbiamo detto irreversibile però ha anche un'altra azione e cioè inibisce la ricaptazione di noradrenalina dalle terminazioni presinaptiche adrenergiche ed inoltre va ad inibire, antagonizzare e bloccare i recettori che non sono adrenergici quali quelli dell'istamina tipo H1 ma anche della Serotonina e dell'Acetilcolina; il ruolo non è chiaro comunque l'effetto è stato dimostrato.Che cosa determina? La Fenossibenzamina abbiamo detto che va ad agire sui recettori alfa e questo determina una vasodilatazione periferica quindi diminuzione delle resistenze periferiche e quindi diminuzione della pressione arteriosa. Questa diminuzione della pressione arteriosa è molto più marcata quando un soggetto ha un'attività simpatica e quindi in posizione eretta rispetto a quando è in posizione supina. A questa diminuzione della pressione arteriosa segue un' attivazione della stimolazione para recettoriale con aumento dell'attività cardiaca quindi aumento della gittata cardiaca, si può avere anche un blocco dei recettori alfa 2 presinaptici. Gli effetti avversi sono: ipotensione posturale e tachicardia. Per ovviare a questo si può utilizzare soprattutto nei primi dosaggi solamente alla sera quando il paziente va a letto e quindi rimane in posizione supina durante la notte e non avverte questo segno, poi successivamente questo segno può andare a tolleranza e quindi c'è un'autoregolazione della pressione e questo segno può scomparire per sempre. Gli usi terapeuti di questa Fenossibenzamina sono un po' particolari ed è farmaco di scelta nel Feocromocitoma, soprattutto nella preparazione all'intervento. E' un tumore del surrene e del sistema simpatico e quindi dei cancri simpatici, che provoca scariche adrenergiche improvvise e quindi delle crisi ipertensive improvvise che possono anche essere mortali. Ovviamente il trattamento è un trattamento difficile e dipende da quando si interviene; comunque richiede un trattamento chirurgico. L'intervento farmacologico può essere solamente nella fase di preparazione all'intervento durante la fase intraoperatoria o nei casi in cui ormai il tumore è progredito e il trattamento può essere solo un palliativo nel paziente non più operabile. In questi casi l'utilizzo della Fenossibenzamina che è un'antagonista non competitivo quindi antagonista irreversibile fa si che si vadano a bloccare i recettori e li blocca in maniera permanente per tutto il tempo di durata di vita dei recettori stessi. Questo è il vantaggio perché la scarica adrenergica è improvvisa e anche se l'Adrenalina endogena è molto elevata i recettori non possono essere spiazzati dall'endogeno. Inoltre come per gli altri alfa antagonisti può esser utilizzata nell'iperplasia benigna della prostata per ridurre quelli che sono i sintomi dovuti alla presenza dei recettori di tipo alfa e quindi possono essere di miglioramento nella sintomatologia, nella patologia nell'iperplasia prostatica.

FENTOLAMINA

- *Antagonista competitivo α1 e α2*
- *Sul cardiovascolare effetti simili a quelli della fenossibenzamina*
- *Riduzione resistenze periferiche*
- *Stimolazione cardiaca, in parte riflessa ed in parte per blocco degli α2 presinaptici*
- *Inoltre liberazione di istamina dai mastociti, blocco dei recettori 5HT.*

Usi terapeutici:
Nel feocromocitoma per breve periodo – controllo crisi ipertensive – per alleviare la pseudo-ostruzione intestinale (conseguente agli effetti delle catecolamine sulla muscolatura liscia intestinale). Trattamento crisi ipertensive seguenti a brusca interruzione di clonidina.

Effetti avversi:
- *Ipotensione ortostatica*
- *Tachicardia riflessa*
- *Aritmie*
- *Stimolazione gastrointestinale con crampi addominali*

- *Esacerbazione ulcera peptica (per aumento secrezione acida gastrica)*

TOLAZOLINA

Limitati usi clinici. Simile alla fentolamina, ma meno potente

La Fentolamina è un antagonista di tipo competitivo, sia alfa1 che alfa2 e gli effetti sono quelli già descritti sul cardiovascolare quindi riduzione della resistenza periferica, con stimolazione dell'attività cardiaca riflessa per attivazione del sistema barorecettoriale, e anche per un blocco degli alfa 2 presinaptici, quindi con un eventuale aumento delle efferenze simpatiche; c'è questo aumento dell'attività cardiaca che è descritto come un effetto avverso della tachicardia riflessa in parte avviene per una compensazione della vasodilatazione periferica quindi all'attivazione barorecettoriale e in parte per il blocco degli alfa2 presinaptici che regolano le efferenze simpatiche. Inoltre liberazione d'Istamina dai mastociti e blocco dei recettori della Serotonina. Può essere anch'essa utilizzata nel Feocromocitoma per un periodo breve e oltre che nel controllo delle crisi ipertensive può essere anche utilizzata per alleviare un eventuale effetto di pseudo-ostruzione intestinale conseguente ad un aumento delle Catecolammine endogene. Ancora un altro utilizzo è nelle crisi ipertensive.

PRAZOSINA e congeneri – TERAZOSINA, DOXAZOSINA, TRIMAZOSINA

- *Antagonista α1 adrenergico selettivo e molto potente (1000x più potente rispetto agli α2)*
- *Potente inibitore delle fosfodiesterasi per i nucleotidi ciclici*
- *Determina blocco degli α1 a livello delle arterie e vene con riduzione resistenza vascolare periferica e reflusso venoso verso il cuore*
- *Relativa assenza di tachicardia (in parte dovuta a mancanza di effetti sui recettori α2: presinaptici a livello cardiaco, non promuove rilascio di NA dalle terminazioni simpatiche del cuore)*
- *Riduzione del precarico cardiaco e quindi aumento della gittata cardiaca e frequenza cardiaca*

Effetti avversi: fenomeno della prima dose → ipotensione ortostatica che può portare a sincope per rapido blocco dei recettori α1 arteriosi e venosi senza tachicardia riflessa compensatoria. Non sono chiari i meccanismi responsabili di questa esagerata risposta, così come dello sviluppo di tolleranza a questi. Iniziale dose bassa – 1mg – prima di coricarsi, ed aumentando la dose lentamente fino a 20 mg/die.

Usi terapeutici:

- *Trattamento ipertensione sistemica moderata*
- *Iperplasia benigna della prostata (riduzione sintomi ostruttivi)(recettori α1 presenti a livello del erigono e sfintere, gli antagonisti α1 selettivi rilasciano la muscolatura liscia della vescica e dell'uretra)*
- *Insufficienza cardiaca congestizia come vasodilatatore.*

La Prazosina come altri farmaci può dare, se interrotta bruscamente, effetti di rimbalzo e in questo caso la Prazosina, anche se agonista, va a determinare una riduzione delle efferenze simpatiche, quindi questo comporta che i recettori post-sinaptici localizzati nelle cellule effettrici sono portati ad aumentare di numero. Se si interrompe bruscamente la terapia con la Prazosina chiaramente l'Adrenalina avrà una maggiore disponibilità di risposta è quindi si potranno avere delle crisi ipertensive non controllabili. Quindi un modo è quello di ridurre la terapia gradualmente e questo vale per tutti gli altri antagonisti e l'altro è che possiamo cercare di controllare queste crisi

ipertensive con altri farmaci tra cui anche questa Prazosina. Gli effetti avversi, l'ipotensione ortostatica, la tachicardia riflessa, possiamo avere accentuazione dell'attività cardiaca fino ad arrivare a delle aritmie; poi stimolazione gastro-intestinale con crampi addominali o ancora esacerbazione dell'ulcera peptica perché va a stimolare ed aumentare la secrezione acida. La tolazolina ha delle indicazioni terapeutiche simili a quelle della Fentolamina. Infine la Prazosina e gli altri congeneri che sono antagonisti alfa1 selettivi. Questa Prazosina ha selettività e potenza di gran lunga maggiore verso gli alfa2 e rispetto agli alfa1, inoltre ha anche altre attività; inibisce le fosfodiesterasi quindi può andare ad avere altri tipi di azioni farmacologiche. Determina un blocco; è un'antagonista di tipo competitivo, quindi la durata d'azione è reversibile in rapporto alla quantità di endogeno presente (catecolamine endogene presenti); va a bloccare l'azione dei recettori alfa1 soprattutto a livello dei vasi arteriosi e delle vene e quindi determina riduzione delle resistenze periferiche e aumento della capacità venosa. L'effetto di avere una mancanza o quasi di tachicardia riflessa, in parte può essere spiegato con la mancanza degli effetti sugli alfa2 presinaptici, quindi mentre per gli altri, per esempio, con la Fentolamina abbiamo visto esserci un interessamento anche ad inibire gli alfa2 presinaptici questa selettività di alfa1 fa si che gli alfa2 non vengano toccati. Diminuzione del precarico cardiaco e quindi aumento della gittata e frequenza cardiaca. Effetti avversi: In questo caso abbiamo come per gli altri un'ipotensione ortostatica che si riscontra soprattutto alle prime dosi, quindi quello che viene detto fenomeno della prima dose, dove questa caduta di pressione, se il paziente rimane in posizione eretta, può portare fino alla sincope per rapido blocco dei recettori alfa1. Mancando la tachicardia, questo sistema compensatorio, non può funzionare. Non sono chiari i meccanismi responsabili di questa esagerata risposta, così come nello sviluppo di tolleranza a questi effetti. Però comunque che cosa si può fare? Si può intanto iniziare con dosaggi molto bassi informando il paziente di prenderlo alla sera quando va a coricarsi o quando è a letto, quindi di non alzarsi successivamente. Poi lentamente, siccome queste effetto va a tolleranza, si tende poi dopo due tre o quattro giorni ad aumentare la dose fino ad arrivare a quella finale con il controllo della pressione arteriosa. Quindi per il trattamento dell'ipertensione sistemica moderata; anche qui il trattamento dell'iperplasia benigna della prostata per riduzione dei sintomi ostruttivi, sono descritti i recettori alfa1 presenti a livello del trigono dello sfintere e nei casi di insufficienza cardiaca congestizia come vasodilatatori periferici. Come vasodilatatore, tra i tanti che si possono associare nello scompenso cardiaco, insieme alla digitale o ai diuretici.

PROPANOLOLO

- *Miscela racemica di 4 diastereoisomeri (2 centri di asimmetria), antagonista competitivo beta1, beta2 e alfa1. agonista parziale beta2.*
- *Proprietà farmacologiche complesse, azione antiipertensiva, accompagnata da minore tachicardia, che invece si ha con gli alfa-bloccanti.*

Il propanololo è il capostipite della classe, è un antagonista beta non selettivo privo di attività intrinseca, quindi possiamo classificarlo come antagonista puro, privo di attività sugli alfa. La farmacocinetica è da tenere presente e si può estendere a quasi tutti gli antagonisti beta adrenergici sono dei farmaci o delle sostanze molto liposolubili quindi attraversano facilmente le membrane cellulari, possono essere somministrati per o.s., hanno un ottimo assorbimento gastroenterico, però il problema viene fuori dal fatto che a livello del fegato vengono metabolizzati in maniera piuttosto estensiva. La biodisponibilità è di circa 30% o 35%, cioè a livello circolante ne arriva solo questa quantità. Questa percentuale chiaramente può aumentare man mano in base alla terapia per saturazione dei sistemi microsomiali epatici cioè sono dei sistemi saturabili per cui con la prosecuzione della terapia si riesce ad avere un aumento della biodisponibilità del farmaco, quindi quest'effetto di primo passaggio dove non vediamo subito gli effetti del farmaco è perché noi abbiamo una biodisponibilità bassa. Eventualmente si può fare una posologia mirata come prime somministrazioni con dosi più elevate per poi arrivare a dosi più basse in modo da arrivare a condizioni ottimali di biodisponibilità. Ampio volume di distribuzione poichè che si lega alle proteine nel 90% dei casi. Malgrado l'emivita relativamente breve cioè dalle 3 alle 5 ore, il suo effetto dura per lungo tempo e questo consente di fare due somministrazioni al giorno. Bisogna stare attenti agli effetti avversi: riduce l'attività cardiaca e quindi avremo bradicardia perciò bisogna evitare di determinare quest'effetto collaterale; si può partire con dosi basse, da 40 a 80 mg al giorno, poi la dose si può aumentare, andrà titolata, in modo da ottenere un controllo della pressione ottimale, fino a 3 o 4 vv la dose iniziale, quindi fino a 300 mg al giorno. Questi dosaggi possono essere divisi in 2 dosi, al mattino e alla sera. Va bene per l'ipertensione e per l'angina stabile. Per il trattamento per l'ipertensione ci vuole un controllo di più settimane, invece per il controllo dell'angina esso si può raggiungere anche nel giro di poche mattinate. Può essere usata nelle aritmie, soprattutto quelle sopraventricolari, e in questi casi gravi può essere data per via endovenosa a dosaggi molto bassi, infusioni lente perché va monitorata l'attività cardiaca, la pressione arteriosa, e non può essere utilizzata a cuor leggero, soprattutto l'infusione endovena che provoca l'arrivo immediato dell'intera dose a livello cardiaco, può comportare bradicardia o un blocco atrioventricolare fatale. In caso di bradicardia eccessiva il farmaco che può contrastare questo è l'atropina (è un antimuscarinico). Gli altri del gruppo sono il nadololo, che è un antagonista non selettivo, privo d'attività intrinseca, oppure il timololo, che è un farmaco alternativo, farmaco di 1 scelta per il glaucoma, tra gli antagonisti β adrenergici. Il Labetololo è una miscela racemica presenta 4 diastereoisomeri perché ha due centri di simmetria, e ha un'attività varia sui diversi subtipi recettoriali, sia sui β che sugli a, quindi sui beta2 ha una certa attività intrinseca (agonista parziale), un antagonista β1 ma anche α1, la somministrazione d'abetololo è piuttosto complessa, perché ha attività farmacologiche varie. Il vantaggio è che può dare un'azione antipertensiva con minore tachicardia riflessa che invece si ha con gli altri antipertensivi α che avevano tutti (tranne la prazosina) un'attività antipertensiva con tachicardia riflessa, che era quella compensatoria. In questo caso l'abetololo che è borderline, perché è tra i β gli α ha il vantaggio di avere minore tachicardia.

ANTAGONISTI BETA1 SELETTIVI (METOPROLOLO...)

Sono antagonisti beta1 selettivi privi di attività intrinseca. Sono da preferirsi nei pazienti asmatici e diabetici.

METAPROLOLO

Farmacocinetica:

- *Riduzione biodisponibilità (40%) per effetto di primo passaggio*

- *$T_{1/2}$ = 3-4 ore*
- *Disponibile una preparazione a rilascio prolungato per singola somministrazione giornaliera.*

Usi terapeutici:

- *Trattamento dell'ipertensione, dose iniziale 100mg/die refratta in due dosi. Si aumenta il dosaggio settimanalmente fino al completo controllo della pressione. Trattamento dell'angina stabile , dosaggi simili.*
- *Trattamento iniziale dell'infarto cardiaco acuto, disponibili formulazioni per i.v., controindicato nei casi i n cui il battito cardiaco è inferiore a 45 battiti/min, pressione arteriosa sistolica meno di 100 mmHg, PR è uguale o superiore a 0,25 sec.*

ESMOLOLO:

- *Beta-bloccante selettivo ultrabreve*
- *Caratteristico per la sua breve durata d'azione, $T_{1/2}$ = 10 minuti in quanto contiene un legame estere che viene rapidamente idrolizzato dalle esterasi dei globuli rossi.*
- *Per infusione continua si raggiunge rapidamente lo steady-state e l'effetto finisce al termine dell'infusione.*
- *Per infusioni terapeutiche: aritmie sopraventricolari, ischemia miocardia nel paziente acuto.*

ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI CON PARZIALE ATTIVITA' INTRINSECA

PINDOLO(beta-bloccante non selettivo), ACEBUTOLOLO(beta-bloccante selettivo), CARTEOLOLO(beta-bloccante non selettivo):

- *Antagonisti beta-adrenergici con parziale attività intrinseca*
- *Efficaci nelle prime applicazioni dei beta-bloccanti , quali ipertensione ed angina stabile*
- *La parziale attività intrinseca riduce la possibilità di bradicardia ed aumento dei trigliceridi.*

I β1 selettivi sono stati sintetizzati per poter avere un effetto più diretto verso i recettori β1 che predominano a livello cardiaco con riduzione degli effetti avversi conseguenti al blocco dei recettori β2, Quindi da preferirsi nei soggetti asmatici e diabetici, anche se questa selettività d'azione non è assoluta. Il metoprololo subisce una trasformazione di primo passaggio, quindi biodisponibilità bassa, esiste una forma a rilascio prolungato, che consente di ridurre il numero delle dosi anche 1 al giorno, giornaliere; viene utilizzato nel trattamento dell'ipertensione, le varie dosi, da 100 mg al giorno per poi aumentare a dosi più alte; trattamento dell'angina stabile con dosaggi simili. Somministrare antagonisti β adrenergici nelle fasi iniziali dell'infarto cardiaco. In questo caso vi sono disponibili delle forme farmacologiche (per quanto riguarda il metaprololo) somministrate per via endovenosa però è controindicato nei casi di bradicardia, al di sotto dei 45 battiti al minuto se la pressione sistolica scende al di sotto dei 100 battiti al minuto, se il periodo refrattario è superiore alla norma, un intervallo più ampio della conduzione atrioventricolare, ovviamente questi sono tutti fattori che fanno sì di non dare un antagonista β adrenergico perché potrebbe peggiorare la situazione. Esmololo, β1 selettivo, β-bloccante, ha un'emivita di circa 10 minuti, questo tipo di farmaco tende ad essere idrolizzato in circolo e ciò spiega la sua vita breve. Però può essere usato in certe condizioni terapeutiche d'emergenza e quindi la sua azione è facilmente controllabile perché breve, è usato nelle aritmie sopraventricolari, oppure nei casi d'infarto cardiaco. Dato l'effetto di 10 minuti se vogliamo intervenire su un'aritmia va bene, però ha un effetto limitato. Infine dobbiamo ricordare degli antagonistiβ adrenergici, alcuni selettivi, e alcuni non selettivi, 2 es. pindololo che

non è selettivo, oppure l'acebutololo, che è un bloccante selettivo sono quelli che hanno una parziale attività intrinseca, quindi definibili agonisti parziali e simpatico mimetici, permettono un controllo sull'ipertensione o nell'angina stabile, con minori effetti bradicardici. Ciò riduce gli effetti avversi. Ovviamente questi β bloccanti li ritroveremo nei capitoli del trattamento dell'angina; nel cap. della farmacoterapia dell'ipertensione essenziale, i β bloccanti rientrano nel protocollo terapeutico, insieme ad 1 vasta lista di farmaci che possono essere utili per controllare la pressione arteriosa; gli antagonisti α adrenergici, agonisti α 2, alcuni possono essere ipertensivo."ganglioplegici" (il metafano è usato nelle emergenze perché ha vita breve); poi si possono dare diuretici, simpatico litici α antagonisti o β, dipende dal quadro patologico, dai sintomi. Vengono utilizzati da soli o insieme ad altri farmaci nel controllare la pressione art., o vasodilatatori che agiscono a livello periferico che possono essere utilizzati come antipertensivi.

BETA-BLOCCANTI
-USI TERAPEUTICI-

IPERTENSIONE:
vengono largamente usati da soli o associati ad un diuretico o ad un vasodilatatore
ANGINA:
riducono la frequenza di episodi anginosi e migliorano la tolleranza all'esercizio fisico nei pazienti con angina da sforzo, perché riducono il lavoro cardiaco e la richiesta di ossigeno.
INFARTO DEL MIOCARDIO:
numerosi trials hanno dimostrato che la somministrazione di beta-bloccanti nella fase iniziale e continuata per lungo tempo riduce la mortalità del 25%. Meccanismo non conosciuto, probabilmente dovuto ad una riduzione della richiesta di ossigeno da parte del miocardio, migliore distribuzione del flusso sanguigno coronario. In trials di prevenzione secondaria, propanololo, metaprololo e timololo riducono il tasso di mortalità.
INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA:
sebbene è comunemente ritenuto che i beta-bloccanti possono precipitare l'insufficienza cardiaca congestizia, studi clinici hanno dimostrato che possono migliorare la funzione cardiaca e prolungare la vita dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca lieve-moderata. Meccanismi da chiarire.
ARITMIE:
efficaci nel trattamento delle aritmie sopraventricolari e ventricolari
GLAUCOMA:
riducono la pressione intraoculare nei pazienti con glaucoma, per riduzione della produzione di umor acqueo dal corpo ciliare, che viene attivato fisiologicamente dal cAMP. Timololo è preferito perché è un antagonista puro e privo di attività anestetiche locali. Efficacia paragonabile all'adrenalina (per riduzione produzione umor acqueo o aumento dell'efflusso) e pilocarpina (colinomimetico).
ALTRI USI TERAPEUTICI:
IPERTIROIDISMO: molti sintomi sono dovuti ad u aumento dell'attività simpatica.
Propanololo, timololo e metaprololo sono efficaci nella profilassi dell'emicrania. Meccanismo sconosciuto. Efficaci, a basse dosi, nel ridurre le manifestazioni dell'ansia.

Nell'angina riducono la frequenza degli episodi anginosi, migliorano la tolleranza all'esercizio fisico specialmente nei pazienti affetti da angina stabile, perché riducono il lavoro cardiaco e la richiesta di O_2 . Nell'infarto del miocardio questi β bloccanti sono stati studiati e hanno dimostrato di ridurre la mortalità se dati nella fase iniziale e per un tempo prolungato; questi studi hanno portato ad una riduzione della mortalità di circa il 25%. Il meccanismo non è chiaro, dovuto forse nella fase iniziale dove c'è una sofferenza da parte del miocardio che non riesce a compensare, data la presenza di un'area di necrosi, questa richiesta di O_2 e di ridurla. Inoltra migliora il flusso sanguigno coronarico, e quindi una ridistribuzione del flusso. Quando invece vengono utilizzati, a

scopo profilattico, per impedire un nuovo infarto, questi antagonisti hanno dimostrato una certa efficacia nel ridurre un nuovo infarto. Ci sono dati contrastanti rispetto all'utilizzo di questi antagonisti β adrenergici che da molti clinici invece vengono visti con timore: "perché dare un antagonista β adrenergico ad un cuore sofferente che può essere già bradicardico?" Dare questi farmaci può peggiorare la situazione; vanno dati con cautela e con dosaggi bassi. Nell'insufficienza cardiaca congestizia, quindi una riduzione della forza contrattile del miocardio, anche se è normalmente ritenuto che i β bloccanti possono peggiorare ciò, studi clinici hanno dimostrato che possono migliorare la vita del paziente. Nella terapia del glaucoma sono tra i farmaci di prima scelta in quanto si è visto che riducono la formazione di umor acqueo dal corpo ciliare, vanno a bloccare la produzione che è mediata da cAMP ed essendo antagonisti β adrenergici vanno ad inibire la sintesi del 2° messaggero. Il timololo è quello preferito rispetto ad altri, usato per via topica, localmente; l'efficacia sul glaucoma è paragonabile a quella che si ottiene con l'adrenalina, altri usi sono nel trattamento dell'ipertiroidismo dove abbiamo un'accentuazione dell'attività simpatica o ancora efficaci nell'uso profilattico dell'emicrania, e inoltre a basse dosi possono essere considerati degli ansiolitici (da oratori, chi sta davanti ad un pubblico), persone ansiose.

EFFETTI INDESIDERATI

La maggior parte di essi sono conseguenti alla loro azione farmacologia.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE:
possono esacerbare l'insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca compensata. Bradicardia è la risposta normale ai beta-bloccanti. Nei pazienti con difetti della conduzione atrioventricolare essi possono causare bradiaritmie pericolose. Va usata cautela se contemporaneamente vengono usati altri farmaci che compromettono la conduzione atrioventricolare o la funzione del nodo seno-atriale (esempio: Verapamil). La sospensione brusca, dopo somministrazione di lunga durata, può esacerbare l'angina. Supersensibilità (up-regulation) è dimostrata dall'aumento del numero di recettori beta-adrenergici nei linfociti circolanti, dopo somministrazione per lungo tempo di propanololo.
APPARATO BRONCOPOLMONARE:
particolare cautela va usata nei pazienti con affezioni broncospastiche. Sono da preferirsi i beta1 selettivi, anche se la selettività non è assoluta per cui è meglio evitare nei pazienti asmatici.
SNC:
sedazione, stanchezza, disturbi del sonno, depressione.
METABOLISMO:
rendono difficile il riconoscimento dell'ipoglicemia determinata dall'insulina da parte dei pazienti diabetici IDDM. I beta-bloccanti mascherano la tachicardia che si osserva in caso di ipoglicemia.

Parlando degli effetti collaterali degli antagonisti β adrenergici (in parte già detti), se il dosaggio supera certi valori possiamo avere una riesacerbazione dell'azione farmaceutica. Quindi in questi casi può peggiorare un'insufficienza cardiaca anche compensata; diminuisce la forza contrattile, sia inotropa che cronotropa, l'insufficienza cardiaca è uno dei primi segni di tossicità. Vanno usati con cautela con farmaci che possono intervenire sempre riducendo la conduzione atrioventricolare. Qui è citato il verapamil che è un calcio antagonista che svolge il suo ruolo sulla conduzione atrioventricolare. Un altro effetto a cui bisogna fare attenzione è che la sospensione della terapia deve essere fatta gradualmente perché sappiamo che l'antagonista recettoriale stimola le cellule a produrre più recettori per compensare il blocco dei recettori di membrana, quindi la cosiddetta up-regulation o ipersensibilità. La stessa cosa vale per i pz asmatici, preferirsi i β1 selettivi; sul metabolismo del glucosio, quindi i pazienti diabetici insulino-dipendenti. Infine sul SNC determinano un effetto di depressione generalizzato, stanchezza, sonno.

Lezione XXXIV Gabriele Stirpe
(17 maggio 2002)

✂Mancano i primi 15 minuti di lezione... ma come al solito ci sono i lucidi!

NITRATI ORGANICI
-MECCANISMO D'AZIONE-

Nitrati, nitriti ed altri farmaci contenenti NO2 come il nitroprussiato sodico portano alla liberazione del radicale reattivo monossido d'azoto – NO – il quale attiva la guanilil ciclasi con aumento della sintesi del cGMP nella muscolatura liscia → formazione di proteinchinasi cGMP-dipendente che catalizza la formazione di molte proteine del muscolo liscio. Attraverso meccanismi da definire si ha fosforilazione della catena leggera della miosina, non permettendo l'accoppiamento della miosina a catena leggera con l'actina.
Gli effetti farmacologici dei nitrovasodilatatori sembrano identici all'EDRF, detto vasodilatatore endogeno.

Effetti benefici e deleteri dei nitrati nel trattamento delle angine:

Effetti benefici	
Riduzione pressione arteriosa. Riduzione tempo di eiezione	*Riduzione richiesta di ossigeno del miocardio*
Vasodilatazione delle arterie coronariche epicardiche	*Sollievo dello spasmo dell'arteria coronarica*
Aumento del flusso collaterale	*Migliore per fusione miocardio ischemico*
Riduzione della pressione diastolica ventricolare sx	*Migliore per fusione subendocardica*
Effetti deleteri	
Tachicardia riflessa. Aumento riflesso in contrattilità	*Aumento richiesta di ossigeno del miocardio*
Riduzione tempo per fusione diastolica dovuto a tachicardia	*Riduzione per fusione del miocardio*

Parliamo dei nitrati, aumento dell'apporto di ossigeno ed effetti sul fabbisogno di ossigeno del miocardio. Questi sono i due punti fondamentali per capire come si fa per poter riequilibrare il lavoro cardiaco dove c'e' una compromissione, perché in una certa zona manca il flusso sanguigno per una ischemia coronarica, quindi o aumentiamo l'apporto di ossigeno con una vasodilatazione coronarica oppure diminuiamo la richiesta di ossigeno da parte del miocardio riducendo il fabbisogno di ossigeno e facendo lavorare di meno il cuore. Tra le due strategie a seconda del tipo di farmaco potremo avere la prevalenza dell'uno o dell'altro, vasodilatazione coronarica o vasodilatazione periferica, come fanno i nitrati che sono vasodilatatori che hanno un effetto generico sulle arteriole e sulle venule, provocando una diminuzione delle resistenze periferiche e un aumento della capacità arteriosa. Questi due fattori che incidono su pre e postcarico, fanno si che il cuore richieda meno ossigeno. Per quanto riguarda gli effetti con cui i nitrati riducono l'ischemia del miocardio, per quanto riguarda l'angina tipica, e' la capacità di ridurre il fabbisogno di ossigeno. Nell'angina

variante l'effetto principale e' la vasodilatazione coronarica. Pero' questo effetto di rilassamento della muscolatura liscia può avvenire anche in altri organi, a livello bronchiale, gastrointestinale, colecisti e delle vie biliari, questi effetti sono di minore importanza, ma devono essere tenuti in considerazione, anche se dipende dal dosaggio: a dosi terapeutiche questi effetti sono di scarsa importanza da un punto di vista clinico, ma se si superano le dosi terapeutiche, questi effetti devono essere considerati. L'intenzione e' quella di andare a determinare questi composti, sia i nitrati che nitriti e anche altri farmaci che sono vasodilatatori e che determinano la liberazione di monossido di azoto dalla molecola libera integra, il quale va ad attivare la guanilatociclasi, la quale e' un enzima che a livello citoplasmatico determina l'aumento di sintesi del GMP-ciclico, questo a sua volta a livello della muscolatura liscia da luogo all'attivazione di chinasi dipendenti dal GMP-ciclico, queste fosfochinasi vanno a fosforilare varie sostanze a livello cellulare e determinano, attraverso un passaggio intermedio non conosciuto, la defosforilazione della catena leggera della miosina, quindi questo passaggio non fa avvenire l'accoppiamento fra actina e miosina e quindi si inibisce la contrazione muscolare. Questo monossido di azoto era stato identificato precedentemente come fattore di rilasciamento endoteliale, quindi vasodilatatore endogeno, attivato direttamente dal sistema colinergico. Le cellule endoteliali liberano il monossido d'azoto. Quindi il comportamento e' lo stesso sia se deriva dal farmaco sia se deriva in maniera endogena. Effetti benefici dei nitrati nel trattamento dell'angina, sono nella riduzione del volume ventricolare, riduzione della pressione arteriosa, riduzione del tempo di eiezione e riduzione di richiesta di ossigeno da parte del miocardio, vasodilatazione delle coronarie, e questo e' utile nell'angina vasospastica, aumento di flusso collaterale, riduzione della pressione diastolica ventricolare sinistra. Effetti deleteri sono una tachicardia riflessa conseguente alla vasodilatazione periferica dove ci sono sistemi barorecettoriali integri, viene ad essere stimolato il sistema simpatico questo può portare ad un aumento di richiesta di ossigeno del miocardio. Altri effetti deleteri sono riduzione del tempo di perfusione diastolica dovuti a tachicardia. Questi effetti sono dovuti ad eccessiva concentrazione del farmaco.

TOLLERANZA

L'esposizione ripetuta a dosi elevate, porta ad una diminuzione degli effetti farmacologici, che si verifica con i prepararti a cessione prolungata. Brevi periodi di sospensione, ore o intera notte, sono sufficienti.

"Malattia del lunedì":

- *si manifesta con debolezza posturale, capogiri, grave cefalea;*
- *successivamente tolleranza durante la settimana lavorativa;*
- *perdita di tolleranza durante il week-end, con casi di morte improvvisa per ischemia miocardia, per insorgenza di dipendenza fisica.*

Meccanismi della tolleranza: sembra essere dovuta ad un'alterazione del sistema guanilil-ciclasi (cGMP).

Questi nitrati possono determinare tolleranza nella risposta, cioè nel proseguo della terapia si può ottenere una minore risposta, che pero' può tornare alla normalità sospendendo la somministrazione anche per poche ore durante l'arco delle 24 ore, di solito la notte. Questo vale per le terapie con cerotti transdermici utilizzati a scopo profilattico. Questo effetto di tolleranza e' stato visto soprattutto negli operai che lavoravano nelle industrie dove si utilizzava nitroglicerina e la polvere era presente nell'aria, descritta come malattia del lunedì con sintomi caratteristici dell'effetto della

nitroglicerina, debolezza posturale, ipotensione, cefalea, capogiri, conseguenti alla vasodilatazione periferica. Nel week-end quando non erano esposti alla nitroglicerina, erano soggetti ad attacchi ischemici, con infarti e morti improvvise. Da un punto di vista della posologia, non ci preoccupa il paziente che assume nitroglicerina per attacchi anginosi sporadici ma il paziente che e' in terapia con cerotti transdermici i quali rilasciano la dose in 8-12 ore e vengono cambiati ogni 24 ore quindi abbiamo il momento notturno in cui non c'è rilascio di farmaco e cosi' si evita la tolleranza.

EFFETTI AVVERSI

Sono secondari alle azioni sul sistema cardiocircolatorio
- *ipotensione posturale (debolezza – capogiri)*
- *tachicardia riflessa*
- *cefalea pulsante (vasodilatazione meningea)*

I nitrati non aumentano la pressione intraoculare (possono essere usati in presenza di glaucoma)

Gli effetti avversi sono conseguenti all'azione che si determinano dal punto di vista farmacologico, ipotensione posturale, tachicardia riflessa e cefalea pulsante. Nitrati possono essere somministrati anche in soggetti che hanno un aumento della pressione oculare, come nel glaucoma, perché non ci sono interazioni pericolose.

USI TERAPEUTICI

ANGINA PECTORIS:
- *Attacco anginoso; nitroglicerina capsule sublinguale 0,3 mg effetto entro 1-2 minuti;*
- *Durata d'azione 15-30 minuti;*
- *Profilassi: prima di uno sforzo fisico o uno stress psichico;*
- *Nitroglicerina compressa sublinguale alla dose minima efficace ;*
- *Profilassi episodi ischemica: somministrazioni orali di preparazioni a cessione;*
- *Protratta;*
- *Preparazioni terapeutiche: pomata nitroglicerina 10-25 mg ogni 24 ore, durata d'azione 8-10 ore.*

INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA:
- *Glicosidi cardioattivi;*
- *Obiettivo è aumentare la frequenza cardiaca e ridurre l'edema polmonare e periferico;*
- *Terapia con farmaci inotropi positivi e diuretici;*
- *Terapia con vasodilatatori: idralazina, nitroglicerina, nitroprussiato nell'insufficienza acuta.*
- *I nitrati possono essere utili nel ridurre la pressione di riempimento ventricolare e migliorare la congestione polmonare.*

INFARTO DEL MIOCARDIO:
Dati contraddittori sull'utilità terapeutica dei nitrati. In passato erano controindicati per la loro capacità di indurre ipotensione e tachicardia riflessa. Possono essere di beneficio nel ridurre il dolore e il fabbisogno di ossigeno, ma non dimostrano vantaggi sulla sopravvivenza.

Sono stati saggiati in due ampi trias:

1. *circa 20000 pazienti con infarto miocardico acuto, randomizzati per ricevere o nitroglicerina TTS 10 mg/die con intervallo notturno libero da farmaco, o placebo per 6 settimane; non sono stati evidenziati significativi benefici effetti sulla mortalità, reinfarto, rivascolarizzazione o disfunzione renale. Debole riduzione del dolore anginoso postinfartuale.*
2. *Circa 58000 pazienti , randomizzati per ricevere o isosorbide mononitrato, forma orale a rilascio controllato 60 mg/die o placebo per 28 giorni. Non è stato evidenziato beneficio sulla mortalità.*

Usi terapeutici sono: per l'angina sia tipica che variante, nell'attacco anginoso si utilizzano compresse sublinguali molto piccole con dosaggio 0,3mg con tempo d'azione molto breve perché va direttamente in circolo, la durata d'azione va dai 15-30minuti, ma può essere presa anche in presenza di uno sforzo fisico o di uno stress. Per quanto riguarda la profilassi di eventuali episodi ischemici, possiamo avere 2 preparazioni: cerotti transdermici (dosaggio tra 10-25mg) o pomate (2%). Poi esistono anche delle preparazioni orali a lento rilascio. Altri usi terapeutici sono nell'insufficienza cardiaca congestizia (scompenso) con riduzione della pressione di riempimento ventricolare, sono coadiuvanti, ma non farmaci di prima scelta. Nella fase acuta dell'infarto del miocardio i nitrati hanno un utilizzo un po' contraddittorio perché si ritenevano pericolosi, in quanto la loro capacita' di indurre ipotensione e tachicardia riflessa può peggiorare la situazione; dall'altra parte anche se abbiamo il beneficio nella riduzione del dolore anginoso e il fatto di far lavorare di meno il cuore, pur tuttavia non si hanno miglioramenti nella sopravvivenza. Due studi clinici, uno su 20000 persone e un altro su 60000 persone, hanno dimostrato che sia l'effetto dei cerotti transdermici, sia le preparazioni orali non miglioravano la mortalità dell'infarto del miocardio. Questi farmaci li possiamo ritrovare anche come antiipertensivi, però possiamo scegliere altri farmaci , come quelli che agiscono sul sistema simpatico, colinergico, gli antagonisti alfa-adrenergici, beta-adrenergici, ma i primi che vengono utilizzati sono i diuretici, che vanno inquadrati nell'ambito della terapia dell'ipertensione.

BLOCCANTI DEL CANALE DEL CALCIO o CALCIO-ANTAGONISTI

Diidropiridine:

- *NIFEDIPINA*
- *NICARDIPINA*
- *NIMODIPINA*
- *NITRENDIPINA*
- *NISOLDIPINA*
- *FELODIPINA*
- *AMLODIPINA*

Diarilaminopropilamina etere:

- *BEPRIDIL*

Fenilalchilamina:

- *VERAPAMIL*

Benzotiazepina:

- *DILTIAZEM*

VERAPAMIL: il primo entrato nell'uso clinico, è stato sintetizzato in uno studio di ricerca al fine di trovare un analogo più attivo della papaverina (alcaloide vasodilatatore presente nella capsula dell'oppio).
NIFEDIPINA: prototipo delle diidropiridine.

FARMACOCINETICA:
- buon assorbimento orale
- biodisponibilità ridotta per metabolismo di primo passaggio in particolare per Verapamil e Diltiazem. Dopo somministrazione orale ripetuta, la biodisponibilità aumenta in seguito a saturazione del metabolismo epatico.
- si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (70-90%)
- dopo somministrazione orale effetti dopo 60 minuti
- molti dei calio-antagonisti usati per os, per il trattamento dell'angina sono attivi entro 30 minuti ed hanno emivita plasmatica di varie ore.
- effetti massimi entro 15 minuti. Dopo i.v. di Verapamil
- metaboliti attivi, ma meno potenti del diltiazem e verapamil
- metaboliti inattivi delle diidropiridine

I Ca-antagonisti e i bloccanti dei canali del calcio sono un'altra importante classe di farmaci che vengono utilizzati nella terapia dell'angina, ma si ritrovano anche nella terapia ipertensiva e come antiaritmici. Il primo gruppo è quello delle diidropiridine dove i più noti e utilizzati sono la nifedipina, la nicardipina, la nimodipina, poi abbiamo il bepridil che è molto nuovo come farmaco, che ha caratteristiche farmacologiche molto simili al verapamil e al diltiazem. Questi sono i gruppi principali su cui poi vanno fatte distinzioni terapeutiche ed effetti. Il verapamil é stato il primo ad entrare nell'uso terapeutico come Ca-antagonista , è un prodotto di sintesi che é venuto fuori con l'intento di cercare un analogo della papaverina, che fosse più attivo di questa, la quale è un alcaloide estratto dall'oppio, che è un vasodilatatore pero' con effetti blandi. La nifedipina è il prototipo delle diidropiridine. Come farmacocinetica possono essere assunti per os perché c'è un ottimo assorbimento per via orale. Anche questi subiscono un effetto di primo passaggio e vengono metabolizzati piuttosto estensivamente, in particolare il verapamil e il diltiazem, per cui la strategia se preso per os è quella di effettuare all'inizio somministrazioni ripetute in modo da ottenere una saturazione del sistema enzimatico, dopodiché si vedrà che aumenta la biodisponibilità. Si legano in elevata percentuale con le proteine plasmatiche , gli effetti si hanno dopo circa mezz'ora e l'emivita è piuttosto lunga, quindi gli effetti sono prolungati nel tempo. Il verapamil ha effetti entro 15 minuti se somministrati per e.v., verapamil e diltiazem hanno dei metaboliti attivi mentre le diidropiridine danno dei metaboliti che non sono attivi.

FASI CHE CARATTERIZZANO LE VARIAZIONI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE:

1. *Rapido aumento della permeabilità del sodio*
2. *aumento della permeabilità del calcio*
3. *aumento della permeabilità del potassio*
4. *ritorno all'equilibrio ionico iniziale*

PROPRIETA' GENERALI DEI CANALI IONICI:

1. *conduttanza (g)*
2. *selettività ionica*

3. *meccanismo di controllo dell'apertura dei canali*
   a) *canali ligando dipendenti*

TIPO	*PS (CONDUTTANZA)*	*PROPRIETA'e FUNZIONE (localizzazione)*	*BLOCCANTI*
L (long)	*25*	*Attivato ad alto voltaggio. Correnti di lunga durata sensibili a diidropiridine. Lenta attivazione (cervello, muscolatura cardiaca, liscia e striata, secrezione di cellule endocrine)*	*Antagonisti delle diidropiridine. Fenilalchilamine. Benzodiazepine.*
N (neuronal)	*12-20*	*Attivato ad alto voltaggio. Voltaggio-dipendente. Inattivazione intermedia (terminali neuronale, liberazione dei neurotrasmettitori)*	*Omega (anatosina potente) Ione gaddinio (no diidropiridine)*
P (modulati da proteinchinasi)	*10-12*	*Attivato da voltaggio medio alto*	
T (transient)	*8*	*Attivato a basso voltaggio. Correnti transitorie e voltaggio-dipendenti. Inattivazione più lenta dei canali L ed N.*	*Octanolo. Flumarizina.*

Le variazioni ioniche che avvengono durante un potenziale d'azione nel nodo senoatriale, danno un rapido picco dovuto dall'apertura dei canali del sodio, il potenziale soglia é di –60 mV , parte questo picco si aprono i canali del sodio molto velocemente e si portano a quello che é l'equilibrio per il sodio che è intorno ai 20-40 mV, a questo subentra una fase di rapida ripolarizzazione per uscita del potassio a cui poi segue l'apertura dei canali del calcio. Questa apertura dei canali del calcio o fase 2 o fase lenta del calcio porta mano a mano una ripolarizzazione verso il negativo dove poi si aprono i canali del potassio e riportano a ripolarizzazione della membrana (fase 3), infine c'è la fase 4 che é quella di riposo, dove si riporta la membrana a –90 mV. I canali del calcio sono di vario tipo, il primo é il canale lento L che viene attivato ad alto voltaggio con correnti di lunga durata (la conduttanza ci da le dimensioni del canale ionico e viene espressa in siemens), sensibili alle diidropiridine. Sono a lenta inattivazione e si trovano a livello del SNC, a livello della muscolatura liscia e cardiaca, e a livello della muscolatura striata, ma anche a livello di alcune cellule endocrine. Esistono bloccanti che sono gli antagonisti delle diidropiridine, come molecole alcune possono attivare e altre inattivare, quelle che attivano non hanno avuto sviluppo perché non hanno attività terapeutica, gli antagonisti e i bloccanti si, quindi antagonisti delle diidropiridine e le benzodiazepine. Poi ci sono alcune tossine animali che hanno differenziato questi subtipi di canali ionici del calcio in studi sperimentali. Poi abbiamo gli altri differenziati canali per il calcio tipo N=neuronali che sono ad alto voltaggio e che hanno una localizzazione a livello della sinapsi, dove

regolano il potenziale d'azione per la neurotrasmissione. I Ca-antagonisti agiscono su questi canali, ma solo sui canali di tipo L.

MECCANISMO D'AZIONE

Diidropiridine, Verapamil e Diltiazem bloccano i canali del calcio di tipo L, predominanti nel muscolo cardiaco e muscolatura liscia, particolarmente abbondanti nei miociti, tessuto nodale SA ed AV, nella muscolatura liscia arteriolare;
i siti di legame per questi farmaci sono posti nel lato citoplasmatico del canale, ma quelli delle diidropiridine sono distinti da quelli del Verapamil e Diltiazem;
i calcio-antagonisti non hanno rilevanti effetti sui canali calcio di tipo L del muscolo scheletrico (> importanza del pool di calcio intracellulare);
azione sul tessuto vascolare- vasodilatazione arteriolare. I calcio-antagonisti rilasciano la muscolatura liscia arteriolare. Scarsi effetti sui distretti venosi (non influenzano il precarico cardiaco).

AZIONI SUL MIOCARDIO:

1. *i meccanismi dell'accoppiamento eccitamento-contrazione del miocardio sono diversi da quelli della muscolatura liscia.*
2. *nel miocita il calcio si lega alla troponina, rimuovendone il suo effetto inibitorio sulla contrazione, cosicché actina e miosina possono interagire.*
3. *il blocco dei canali del calcio tipo L determina effetto inotropo negativo a livello del miocita; questo è valido per tutti i calcio-antagonisti. In particolare le diidropiridine determinando maggiormente vasodilatazione periferica con attivazione riflessa tono simpatica che si contrappone all'effetto inotropo negativo.*
4. *a livello delle cellule pacemaker nodo SA e AV e conduzione atrioventricolare, la depolarizzazione dipende dai canali del calcio tipo L e dalla loro velocità di recupero.*
5. *nifedipina diminuisce la corrente calcica senza influenzare la velocità di recupero.*
6. *Verapamil e diltiazem diminuiscono la corrente calcica e rallentano il recupero funzionale del canale. Per cui determinano riduzione conduzione AV e riduzione frequenza pacemaker SA. Verapamil e tildiazem sono indicati nella terapia delle tachiaritmie sopraventricolari.*

Quindi diidropiridine e il verapamil bloccano i canali del calcio di tipo L, tramite una attività selettiva che non si ha sui canali del sodio e potassio. Questi canali si trovano soprattutto nei miocardiociti, nelle cellule del nodo seno-atriale e atrio-ventricolare, e a livello della muscolatura liscia arteriolare e non nelle venule. I siti di legame per questi farmaci sono posti sul lato recettoriale citoplasmatico, però già dal punto di vista dei siti di legame c'è da fare una differenziazione. I calcioantagonisti agiscono a livello della muscolatura striata ma in modo molto relativo, poiché nella miocontrazione scheletrica, il calcio che entra in azione e' soprattutto quello del pull intracellulare del reticolo sarcoplasmatico, e non quello presente sui canali ionici del sarcolemma. A livello arteriolare l'azione sulla muscolatura liscia determina vasodilatazione e vanno quindi ad influenzare il post-carico. Questo perché nella muscolatura liscia il calcio entra e forma un complesso con la calmodulina, la quale a

sua volta va ad attivare la chinasi per la catena leggera della miosina, la quale fosforila la catena leggera della miosina cosicché può avvenire l'accoppiamento actomiosinico e può avvenire la contrazione. I beta-bloccanti, agendo sui recettori beta-2 e attivando l'AMP-ciclico determinano l'attivazione della stessa chinasi che agisce sempre sulla catena leggera della miosina, determinando anche essi con la loro azione, vasodilatazione. Sul miocardio i meccanismi sono differenti, poiché nel miocita il calcio si lega alla troponina-C, che ha la funzione di rimuovere il suo effetto inibitorio sulla contrazione e quindi il complesso actomiosinico può interagire e dare luogo alla contrazione. Il blocco dei canali del calcio di tipo L determina una inibizione di questo meccanismo perché il calcio non entra e quindi hanno un effetto inotropo negativo perché non c'è la contrazione e questo fenomeno vale per tutti i calcioantagonisti. Le diidropiridine hanno un maggiore effetto a dosi terapeutiche sulla muscolatura liscia dei vasi arteriolari, per cui questo maggiore effetto di vasodilatazione porta ad una diminuzione della pressione arteriosa, tachicardia riflessa e questa attivazione del simpatico compensa l'effetto inotropo negativo. A livello dei nodi seno-atriale, atrio-ventricolare, la conduzione dipende sempre dai canali del calcio di tipo L e la velocità di depolarizzazione e' anche dipendente dalla velocità di recupero del canale, poiché c'è una fase in cui non risponde più, e questa e' interessata dai calcioantagonisti. La nifedipina diminuisce la corrente calcica a questo livello ma non influenza la velocità di recupero del canale. Determinano una diminuzione della velocità di conduzione atrio-ventricolare, una diminuzione della frequenza del nodo seno-atriale e il verapamil e il diltiazem li possiamo utilizzare come antiaritmici nelle aritmie sopraventricolari, proprio perché prolungando il tempo di conduzione portano al rallentamento quindi della trasmissione dell'impulso nervoso.

EFFETTI EMODINAMICI:
I bloccanti dei canali del calcio riducono la resistenza vascolare coronarica e quindi fanno aumentare il flusso coronarico; nifedipina e congeneri sono vasodilatatori arteriolari più potenti del Verapamil e del Diltiazem.

Effetti della NIFEDIPINA:
essa determina vasodilatazione arteriolare a concentrazioni molto pi basse di quelle necessarie per indurre effetti sul miocardio. Di conseguenza, alla vasodilatazione arteriolare, segue riduzione pressione arteriosa--> aumento attività simpatica riflessa --> tachicardia --> aumento forza contrattile (che può aggravare l'angina).

Effetti del VERAPAMIL, DILTIAZEM e BEPRIDIL:
effetti diretti inotropo , cronotropo e dromotropo negativi, che in parte vengono compensati dall'aumento riflesso del tono simpatico. Vasodilatatori arteriolari meno potenti delle diidropiridine e scarsi effetti sul tono venoso.

Vediamo ora gli effetti emodinamici. I calcioantagonisti riducono la resistenza vascolare coronarica e fanno quindi aumentare il flusso, quindi le diidropiridine sono usate prevalentemente come vasodilatatori arteriolari, con effetti minori rispetto al berafabil e videnzen, quindi la nifedipina presa come prototipo delle diidropiridine determina vasodilatazione arteriolare a concentrazioni che sono molto più basse di quelle necessarie a ridurre gli effetti sul miocardio. Quindi segue che a questa vasodilatazione arteriolare diminuzione della pressione arteriosa, attivazione

simpatica riflessa, tachicardia, aumento della forza contrattile. Questo potrebbe peggiorare l'angina perché porterebbe ad un aumento di richiesta dell'ossigeno, quindi potrebbe essere un effetto avverso legato al dosaggio. Il verapamil come il diltiazem e il bepridil hanno degli effetti diretti sul cuore, sia sui miociti che sulle cellule pace-maker, quindi effetti inotropo, cronotropo e dromotropo negativi, e questi prevalgono rispetto a quelli che si hanno nella fase della vasodilatazione arteriolare. Gli effetti sul tono venoso sono scarsi, cosi' come lo sono le diidropiridine. Questi effetti inotropo, cronotropo e dromotropo negativi possono essere in parte compensati da un aumento del tono simpatico. Gli effetti avversi sono conseguenti agli effetti farmacologici.

EFFETTI AVVERSI

La maggior parte degli effetti avversi sono un'estensione delle loro azioni terapeutiche.

- per eccessiva inibizione dell'influsso di calcio i possono avere effetti più gravi che sono relativamente rari:

- *depressione della contrattilità ed insufficienza cardiaca*
- *bradicardia*
- *blocco AV*
- *arresto cardiaco*

Le diidropiridine a breve durata d'azione sono state associate con una aumentata incidenza di morte improvvisa (aritmie) forse per incremento del tono simpatico.

- Tossicità minore include:

- *ipotensione*
- *vertigini*
- *edema*
- *vampate*
- *cefalee*

CONTROINDICAZIONI:

1. *Verapamil e Diltiazem possono peggiorare le prestazioni fisiche nei pazienti con insufficienza cardiaca manifesta.*
2. *Verapamil e Diltiazem possono deprimere la contrattilità e produrre blocco atrioventricolare nei pazienti che assumono beta-bloccanti*

ANTAGONISTI BETA ADRENERGICI:

Ampia varietà di betabloccanti con diverse caratteristiche farmacologihe.

Il propanololo è il prototipo.

Hanno effetti cronotropi negativi e riducono il postcarico determinando:

- *diminuzione del consumo di O_2, specialmente durante l'esercizio*
- *perfusione miocardica per abbassamento frequenza cardiaca.*

CONTROINDICAZIONI:

Riducono le performances dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Deprimono la contrattilità e producono blocco atrio-ventricolare nei pazienti che assumono contemporaneamente calcio-antagonisti.

Usati da soli o combinati nell'angina tipica.

Non vanno usati nell'angina vasospastica, perché potrebbero aggravare i sintomi, in quanto i recettori alfa adrenergici non vengono contrastati e quindi aumenta la resistenza periferica.

Per eccessive inibizioni del flusso di calcio, a dosi elevate si possono avere effetti piuttosto gravi, come depressione della contrattilita' cardiaca , bradicardia, blocco atrioventricolare, un arresto cardiaco. Le diidropiridine a breve durata di azione sono state associate con un aumento di incidenza di morte improvvisa forse per un eccesso del tono simpatico. Tossicità minore con ipotensione, vertigini, edema, rush cutanei, vampate. Ci sono anche controindicazioni: verapamil e diltiazem possono peggiorare le condizioni fisiche nei pazienti che hanno una insufficienza cardiaca congestizia, perché manca la forza contrattile e in più c'è l'effetto inotropo, cronotropo negativo, quindi tende a peggiorare. Cosi' come non vanno dati insieme ad altri farmaci che possono ritardare la conduzione atrioventricolare, ossia i beta-bloccanti, ed anche insieme alla digitale, che ha anche essa un effetto inotropo negativo oltre che positivo.

(Qui descrive uno schema dal Goodman)

Il terzo gruppo sono i beta-bloccanti, gli antagonisti beta-adrenergici hanno effetto inotropo e cronotropo negativo e riducono il post-carico. Abbiamo anche dei beta-1 selettivi e a secondo delle caratteristiche dei pazienti possiamo utilizzare vari tipi di antagonisti. Dobbiamo fare attenzione su quale tipo di angina vengono utilizzati: poiché diminuiscono il consumo di ossigeno specialmente durante l'esercizio fisico, per cui questa può portare ad una maggiore perfusione miocardica ed un abbassamento della frequenza cardiaca e quindi si può ridurre l'attacco anginoso. Sono controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca deprimono la contrattilita' e producono un blocco atrio-ventricolare. Possono essere utilizzati da soli o combinati con altri farmaci per l'angina da sforzo, mentre sono controindicati nell'angina variante e vasospastica, perché li' abbiamo un vasospasmo delle coronarie, in quanto andiamo a bloccare solo i recettori beta e non quelli alfa che se stimolati determinano vasocostrizione a livello periferico e quindi a livello coronarico, se non contrastati dai beta provocano vasocostrizione.

TERAPIE DELL'ANGINA PECTORIS

ANGINA TIPICA(stabile o da sforzo):
terapia di mantenimento con nitrovasodilatatori, calcio-antagonisti o betabloccanti.
Negli ipertesi, monoterapia con calcio-antagonisti o beta-bloccanti.
Nei normotesi moterapia con nitrovasodilatatori a lunga durata d'azione.
Per pazienti con ipertenione persistente, bradicardia sinusale, o disfunzione nodo AV, nifedipina e diidropiridine a lunga durata d'azione sono di scelta.
TERAPIA COMBINATA: beta-bloccante con diidropiridina (esempio: propanololo e nifedipina)
due calcio-antagonisti con differente selettività (esempio diidropiridina e verapamil)
bypass coronarico o angioplastica per pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica.

ANGINA VASOSPASTICA (variante o di Prinzmetal):
nitrati e calcio-antagonisti sono più efficaci dei beta-bloccanti nel dare sollievo o prevenire gli episodi ischemici.
Attacchi anginosi vengono completamente aboliti nel 70% dei pazienti trattati con calcio-antagonisti più nitrati
Tutti i calcio-antagonisti hanno uguale efficacia nell'angina variante
I beta-bloccanti possono peggiorare l'angina per aumentata resistenza coronarica secondaria ad effetti non contrapposti delle catecolamine sui recettori alfa adrenergici.
Non sono indicati bypass coronarici o angioplastica.

ANGINA INSTABILE:
Verapamil è più efficace del propanololo nel controllare l'angina instabile.
Nifedipina da sola è più efficace dei nitrati e dei beta-bloccanti nel ridurre in frequenza gli attacchi anginosi.
TERAPIA COMBINATA: nifedipina, beta-bloccanti e nitrati possono ridurre l'angina a riposo, l'incidenza di infarto miocardio o l'emergenza di rivascolarizzazione.
L'Aspirina® può ridurre l'incidenza di infarto.
In alcuni casi sono indicati i farmaci trombolitici o eparina i.v.

Indicazione: nell'angina tipica, possiamo dare sia i nitrati, sia i calcioantagonisti e i beta bloccanti. Nella terapia possono essere utilizzati tutti e tre. Si può fare una terapia con una singola classe oppure una terapia combinata. Nei soggetti con ipertensione si può fare una terapia sia con i calcioantagonisti che con i beta-bloccanti. In soggetti normotesi terapia con nitrati organici. Per i pazienti con ipertensione persistente o con disfunzioni dei nodi seno-atriali e atrio-ventricolari, possiamo dare una diidropiridina, che non ha influenza sui nodi. Terapie combinate per l'angina da sforzo uso betabloccante + diidropiridina oppure due calcioantagonisti che hanno differente selettività. diidropiridina e verapamil. Nell'angina variante si usano nitrati e calcioantagonisti che risolvono gli attacchi nel 70% dei pazienti. Nell'angina instabile che ha sia il vasospasmo che la placca ateromatosa, il verapamil e' il più efficace quindi calcioantagonisti più efficaci rispetto agli altri, si può fare una terapia combinata anche con tutti e tre i farmaci(nell'angina instabile).Aspirina® per la terapia di mantenimento e trombolitici per la fase acuta anginosa.

Lezione XXXV
(24 maggio 2002)

...Auguriiiii!!!

GLICOSIDI CARDIOATTIVI-DIGITALE
Farmacoterapia per lo scompenso cardiaco congestizia

Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca congestizia

- *Il difetto fondamentale è un ↓ della contrattilità cardiaca.*
- *Il risultato di questo difetto è una inadeguata gittata cardiaca.*
- *Risposte omeostatiche dell'organismo ad una GC↓ (mediate dal sistema simpatico)↑ il carico del cuore, ciò contribuisce ad un successivo declino della funzione cardiaca.*

Risposte omeostatiche

- *Tachicardia-risposta compensatoria precoce, mediata da un↑ del tono simpatico.*
- *↑ della resistenza vascolare periferica- risposta compensatoria precoce, mediata da un↑ del tono simpatico*
- *ritenzione di sale ed acqua da parte del rene-risposta compensatoria precoce, mediata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dall'aumento dell'efferenza simpatica con conseguente edema periferico e congestione polmonare.*
- *Cardiomegalia-risposta strutturale compensatoria*
- *Respiro superficiale e ridotta tolleranza all'esercizio.*

STRATEGIE TERAPEUTICHE

- *Farmaci inotropi positivi-trattamento diretto del cuore depresso*
- *Diuretici-rimozione della ritenzione di acqua*
- *Vasodilatatori-per ridurre il precarico ed il postcarico nell'insufficienza cardiaca congestizia o complicata*
- *Ace-inibitori- nell'insufficienza cardiaca cronica*

Vediamo la farmacoterapia della insufficienza cardiaca congestizia.Dobbiamo parlare della digitale, anche se è un farmaco vecchio. La fisiopatologia dell'insufficienza congestizia deriva da un insufficienza della forza contrattile del miocardio, ovvero sia la miofibrilla perde la forza di contrazione. Conseguentemente vi e' una inadeguata gittata cardiaca che dà luogo agli effetti di compensazione che derivano da questa depressa gittata cardiaca. Questo determina edemi localizzati, periferici e polmonari e a questa insufficienza cardiaca l'organismo cerca di compensare, con una risposta omeostatica o attivazione del simpatico. Attraverso i riflessi barorecettoriali porta a tachicardia, aumento delle resistenze vascolari periferiche, con liberazione di noradrenalina, che va ad agire sui recettori alfa. Conseguentemente si ha ritenzione di sali ed acqua da parte del rene, mediato dal sistema renina-angiotensina, edemi periferici e congestione polmonare. Il cuore per compensare, si ingrossa e così si ha cardiomegalia, respiro superficiale e ridotta tolleranza all'esercizio. Strategie terapeutiche: I primi farmaci che si danno sono i diuretici.Oggi sapendo che si tratta di una mancanza della forza contrattile, si danno dei farmaci intropi positvi, come

prima scelta. Farmaci coadiuvanti possono essere vasodilatatori, per ridurre il pre-carico o il post-carico od entrambi, oppure gli ace-inibitori, che agiscono sull'enzima di conversione dell'angiotensina. Altri sono i beta-bloccandi, che vanno a ridurre la risposta del simpatico.

DIGITALE

- *Digitale officinale dalle foglie di digitalis purpuracea*
- *Altre preparazioni di digitale estratte dalle foglie di digitalis lanata*
- *Strofanto dai semi di Strophantun Kombé*
- *Ovabaina da Strophantus gratis*

CHIMICA:

- *Glicoside costituito da un nucleo steroideo ed un anello lattonico, che formano la porzione aglicone o genina. Alla porzione aglicone sono legate delle molecole glucidiche (1-4 molecole)*
- *La porzione aglicone determina le proprietà farmacologiche*
- *I residui glucidici modificano il grado di liposolubilità del composto e le caratteristiche di farmacocinetica del glucoside*
- *Gli agliconi cardioattivi vengono chiamati digitale perché quelli usati in clinica sono frequentemente provenienti da tale pianta:*

DIGOSSINA *DIGITOSSINA*

Inoltre

OVABAINA- glucoside a breve durata d'azione, di diversa origine.

La digitale è inquadrata tra i farmaci inotropi positivi. E' di origine naturale, il nome deriva dai principi attivi: digossina, digitossina e ovabaina. Tutti e tre i principi attivi, tranne la ovabaina, sono considerati glicosidi cardioattivi. Hanno una struttura molecolare composta da un nucleo steroideo a cui hanno legato un anello lattonico (parte aglicone) a cui sono legate tre o quattro molecole di zuccheri. La porzione aglicone e' quella con le caratteristiche farmacologiche e i residui glucidici sono quelli che modificano le caratteristiche di liposolubilità e quindi danno le caratteristiche di farmacocinetica. L'annello lattonico è simile agli steroidi e agli acidi biliari e si possono avere delle interazioni con altri farmaci in caso di terapie combinate. La digitale era nota per i suoi effetti indesiderati da dosi eccessive che erano effetti diuretici, oggi sappiamo che la sua capacità diuretica deriva dal fatto di essere un inotropo positivo, cioè di aumentare la forza contrattile cardiaca. Questi farmaci hanno un basso indice terapeutico, ovvero e' molto facile passare dalla dose terapeutica a quella tossica, per cui devono essere monitorati perché c'e' tendenza ad accumulo per la lunga emivita del farmaco.

FARMACOCINETICA
(basso indice terapeutico)

DIGOSSINA:

- *Assorbimento variabile in rapporto al tipo di preparazione farmaceutica con diversa capacità di dissoluzione. In veicolo idroalcolico (elisir o capsule) è del 100%.in compresse del 40-75%*
- *Coefficiente di partizione olio/acqua medio*

- *Per os assorbito a livello dell'intestino tenue, interazione con riduzione di assorbimento in presenza di neomicina e resine sequestranti gli steroidi ed acidi biliari (colestiramina)*
- *Biodisponibilità os 75%*
- *Picco ematico per os 2-3 ore. Effetto max 4-6 ore*
- *Legame proteine plasmatiche 20-40%*
- *$T_{1/2}$ = 40 ore (36-48 ore). Vd = 6,3 L/Kg*
- *Scarso metabolismo (>20%)*
- *Eliminazione renale del composto pressoché immodificato.*

Dose media di digitalizzazione
x os 0,75-1,25 mg
x i.v. 0,5-1,0 mg

Dose media di mantenimento
x os 0,125-0,5 mg
x i.v. 0.25 mg

[] plasmatica terapeutica 0,5-2,0 mg/ml
[] plasmatica tossica > 2 mg/ml

DIGITOSSINA:
- *Alta liposolubilità*
- *Biodisponibilità orale >90%*
- *$T_{1/2}$ = 168 ore (7 giorni) Vd = 0,6 L/Kg*
- *Metabolizzata nel fegato (>80%) con formazione di metaboliti cardioattivi, tra cui digossina. Escrezione biliare, circolo enteroepatico, da cui lunga emivita.*

Dose media di digitalizzazione
x os 0,8-1,2 mg

Dose media di mantenimento
x os 0,05-0,3 mg

[] plasmatica terapeutica 10-35 mg
[] plasmatica tossica > 35 mg/ml

OVABAINA:
- *Scarsa liposolubilità. Non viene assorbita per os. Può essere somministrata per via parenterale*
- *Non si lega alle proteine plasmatiche*
- *Non viene metabolizzata*
- *Escrezione renale*
- *$T_{1/2}$ =21 ore Vd= 18 L/Kg*

Uso terapeutico limitato all'attacco acuto e per poche dosi (non è più in uso negli USA).

La digossina che oggi è la più utilizzata è riportata con un coefficiente medio di partizione olio/acqua , e la sua capacità di assorbimento dipende dal preparato farmaceutico, per os a basso dosaggio, capsule idroalcoliche con assorbimento totale, in compresse può oscillare dal 40%-60%, è assorbita prevalentemente a livello dell'intestino tenue, ma ci possono essere delle interazioni dell'assorbimento soprattutto con l'uso di resine che sequestrano gli acidi biliari e gli steroidi. Abbiamo una biodisponibilita del 75% il picco ematico si ha dopo due o tre ore e l'effetto

massimo dopo 4/6 ore, l'emivita della digossina e' di circa 40 ore e la digitossina ha un'emivita di 7 giorni. Per la digossina abbiamo un volume di distribuzione molto grande, viene eliminata a livello renale. Nelle emergenze non possiamo aspettare 4/5 emivite per raggiungere lo stato stazionario, quindi diamo una dose di attacco, o di digitalizzazione, si tratta di una dose superiore che può essere data per os o i.v. in 4-5 somministrazioni che permettono di arrivare allo stato stazionario. Questo della digitale e' un esempio importante di emivita di stato stazionario. Quindi la digitossina e' un farmaco che ha un'elevata solubilità, biodisponibilità, si lega molto alle proteine plasmatiche e viene metabolizzata nel fegato e i metaboliti che si formano sono ancora cardioattivi, e questo spiega la sua lunga emivita. La ovabaina ha una scarsa liposolubilità non viene assorbita per os non si lega alle proteine e non viene metabolizzata, l'emivita e' di 20 ore e il volume di distribuzione è ancora più ampio e viene utilizzato per le emergenze.

FARMACODINAMICA:
la digitale è impiegata:

- *Nell'insufficienza cardiaca congestizia per migliorare la circolazione*
- *Nei flutter e fibrillazioni striali per rallentare la frequenza ventricolare*

PROPRIETA':

1. *aumenta la forza di contrazione del miocardio: azione inotropa positiva con aumento gittata cardiaca e diuresi, riduzione volume cardiaco, riduzione pressione arteriosa, riduzione massa ematica, riduzione edemi.*
2. *rallenta la frequenza ventricolare nei pazienti con flutter o fibrillazioni striali*

effetti complessivi sul sistema cardiovascolare:
azione inotropa + e cronotropa –

MECCANISMO D'AZIONE:
inibizione della Na+, K+-ATPasi
la digitale si lega alla Na+,K+-ATPasi di membrana , bloccando l'entrata del potassio e la fuoriuscita del sodio
ciò porta ad un aumento del sodio intracellulare
tale aumento determina a sua volta, una riduzione dello scambio del sodio extracellulare con in calcio intracellulare, con conseguente maggiore attivazione della forza contrattile ad ogni potenziale d'azione. Effetto inotropo positivo.

Un'altro uso terapeutico e' nelle aritmie, flutter e fibrillazione atriale rallentando la frequenza. Il meccanismo molecolare è quello di andare ad inibire la pompa sodio-potassio ATPasi, che è uno dei sistemi che servono a riequilibrare le variazioni ioniche ai lati della membrana che sono avvenute durante la fase 4 di riposo del potenziale d'azione. La digitale inibisce la pompa sodio-potassio che funzione contro gradiente di concentrazione, che blocca l'entrata del potassio e l'uscita del sodio. Conseguentemente a questo segue che lo scambiatore sodio-calcio, dove per 4 sodio che entrano esce 1 di calcio, essendo aumentato il sodio intracellulare, lo scambiatore non funziona ed aumenta anche il calcio intracellulare. Il vantaggio è che abbiamo più calcio per il potenziale d'azione successivo e abbiamo più forza di contrazione. Sono stati fatti studi in cui si vedeva il coinvolgimento dei canali del calcio ma oggi questo non si accetta, in quanto l'aumento del calcio intracellulare e' un meccanismo

indiretto. Questo è l'effetto diretto, ma abbiamo anche effetti indiretti, conseguenti ad azioni sul sistema nervoso autonomo, azioni elettrofisiologiche.

AZIONI ELETTROFISIOLOGICHE:

- *La diossina, a dosi terapeutiche, 1,0-2,0 ng/ml determina:*
  1. *riduzione automaticità ed aumento potenziale di membrana max diastolico nel tessuto nodale, striale e AV, per aumento del tono vagale e riduzione dell'attività del sistema simpatico.*
  2. *si ha: prolungamento periodo refrattario effettivo e riduzione della velocità di conduzione nel tessuto nodale AV.*
- *La diossina, a dosi più elevate, può causare:*
  1. *bradicardia sinusale o arresto e/o prolungamento conduzione AV o blocco*
  2. *aumento dell'attività sistema simpatico con aumento automaticità, generando aritmie striali e ventricolari*
  3. *aumento del calcio e del tono simpatico può aumentare la velocità di depolarizzazioni diastolica (fase4) spontanee e comparsa post depolarizzazioni ritardate.*
  4. *simultaneo aumento in automaticità e depressione conduzione fascio di Hiss-Purkinje predisposto ad aritmie con tachicardie ventricolari e fibrillazione.*

REGOLAZIONE DELL'ATTIVITA' DEL SISTEMA SIMPATICO:

- *l'aumento dell'attività del sistema simpatico è una delle risposte compensatorie precoci, conseguenti al declino della funzione cardiaca*
- *inizialmente aiuta a mantenere la pressione arteriosa e la gittata cardiaca, incrementando la frequenza cardiaca, la contrattilità, la resistenza vascolare sistemica, e riduce l'escrezione di sali ed acqua dai reni.*
- *Però quando questa sovrattività è sostenuta cronicamente, contribuisce alla progressione della malattia*

La digitale sembra ridurre la responsività baroriflessa carotidea.

A dosi terapeutiche si vede una riduzione della frequenza nell'automaticita' delle cellule pace-maker, aumento del potenziale di membrana massimo diastolico nel tessuto nodale e tutto ciò è conseguente ad un aumento del tono vagale e diminuzione del tono simpatico, che comporta un prolungamento del periodo refrattario ed una riduzione della velocità di conduzione atrio-ventricolare. Gli effetti di tossicità per una terapia cronica sono una bradicardia sinusale, per cui si può arrivare fino all'arresto, o un prolungamento della conduzione atrio-ventricolare, fino ad arrivare al blocco della conduzione. Si possono generare anche delle aritmie a vari livelli, sia ventricolari che atriali per un aumento dell' automaticità o alla presenza di troppo calcio intracellulare che porta a depolarizzazioni spontanee con predisposizioni ad extra-sistole ecc. Un altro meccanismo della digitale sembra essere l'inibizione del riflesso barorecettoriale, quindi riduce l'attività del sistema simpatico.

USI TERAPEUTICI:

Insufficienza cardiaca congestizia:

la digitale è il farmaco inotropo+ tradizionale.

Altri agenti inotropi+ possono essere utilizzati:

- *Agonisti beta-adrenergici (Dopamina, dobutamina, prenalterolo, xamoterolo)*
- *Inibitori delle fosfodiesterasi (PDE-III, cGMP-PDE)*

Altri farmaci farmaci sono utilizzati con pari efficacia:

- *Diuretici, ACE-inibitori, vasodilatatori*

A causa della lunga emivita i glucosidi digitatici si accumulano nell'organismo per cui devono essere attentamente monitorati e definita la posologia.

Fibrillazione striale:

- *In condizione patologica è necessario ridurre la velocità di conduzione o aumentare il periodo refrattario del nodo AV.*
- *Le azioni parasimpatiche della digitale svolgono effettivamente questa funzione.*

Flutter striale:

- *Come nella fibrillazione striale, l'effetto primario è quello di aumentare il periodo refrattario AV*

Tachicardia parossistica (striale e AV nodale)

- *La digitale può essere utile per i suoi effetti vagali*
- *L'intossicazione digitale grave può determinare tachicardia parossistica sopraventricolare, con blocco parziale AV.*

Tra i farmaci inotropi positivi, oltre alla digitale, abbiamo gli agonisti beta adrenergici, dopamina, xamoterolo, prenalterolo (beta 1 agonisti), inibitori delle fosfodiesterasi (enzimi che degradano l'AMPciclico e GMPciclico), agiscono aumentando il pull di calcio intracellulare, diuretici, gli ACE-inibitori (inibiscono il sistema renina-angiotensina) e vasodilatatori.

TOSSICITA':

CUORE

- *Disturbi del ritmo cardiaco e della conduzione AV, fino al blocco AV completo.*
- *Tachicardia sopraventricolare, con blocco AV.*
- *Extrasistoli ventricolari – bigeminismo*
- *Si può avere bradicardia sinusale e blocco SA completo, associati ad una aumentata attività vagale*
- *Disturbi del ritmo dovuti ad iperkaliemia*

ALTRI ORGANI

- *Anoressia, nausea, vomito, diarrea.*
- *Effetti neurologici: cefalea, vertigini, malessere, disturbi della visione dei colori, aloni, confusione, delirio, allucinazioni (delirio digitalico), raramente convulsioni.*

TRATTAMENTO DIGITALICA

- *CORREZIONE DEFICIENZA DI POTASSIO che è conseguente all'uso di diuretici nell'intossicazione digitalina cronica. Nella tossicità lieve è sufficiente sospendere la somministrazione per 1-2 volte e dare supplementi di potassio. L'intossicazione acuta e grave, da sovradosaggio, causa iperkaliemia.*
- *CORREZIONE DI AUTOMATICITA' INCREMENTATA: vengono dati antiaritmici come la lidocaina o FENITOINA che non danneggiano la contrattilità cardiaca. Nei casi di sovradosaggio grave vengono usati anticorpi anti-digossina (frammenti Fab).*

Per quanto riguarda gli effetti avversi,possiamo avere: disturbi del ritmo, rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, fino al blocco, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli ventricolare, bradicardia sinusale e blocco seno-atriale completo e disturbi del ritmo dovuti ad iperkaliemia (per sovradosaggio di digitale). Se abbiamo un'ipokaliemia e' dovuta ai diuretici. L'iperkaliemia può portare ad aritmie da rientro. Altri disturbi del sistema nervoso centrale, possono dare: anoressia, nausea, vomito, diarrea, cefalea, vertigini, malessere, disturbi della visione, con visione colorata e aloni nella visione delirio alucinazioni, il cosiddetto delirio digitalico, raramente convulsioni. In caso di aritmie gli antiaritmici di scelta sono: la lidocaina e la fenitoina.

... la cassetta si interrompe prematuramente!!! ☹

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CON LA DIGOSSINA

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

FARMACO	*MECCANISMO*	*VARIAZIONE LIVELLI PLASMATICI*	*TRATTAMENTO*
Colestiramina Neomicina Sufasazolina	*↓ assorbimento*	*↓ 25%*	*Somministrare diossina 8h prima dei farmaci*
Antiacidi	*sconosciuto*	*↓ 25%*	*Somministrazione distanziata*
Chinidina Verapamil Amiodarone	*↓Cl renale ↓Vd digossina*	*↑ 70-100%*	*↓ dose di diossina del 50% e monitorare*
Eritromicina Omeprazolo Tetracicline	*↑ assorbimento digossina*	*↑ 40-100%*	*Monitorare*
Albuterolo	*↑ Vd*	*↓ 30%*	*Monitorare*
Captoril Diltiazem Nifedipina	*Lieve ↓ Cl e Vd digossina*	*↑ variabile*	*Monitorare*

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

FARMACO	*MECCANISMO*	*VARIAZIONE LIVELLI PLASMATICI*	*TRATTAMENTO*
β-bloccanti *Verapamil* *Diltiazem* *Flecainide*	*↓ conduzione giunzione SA e AV*		*Monitorare con ECG, effetto additivo di blocco SA e/o AV*
Diuretici Kaliuretici	*Ipokaliemia che ↑ l'automatismo e favorisce l'azione inibitoria diossina sulla pompa Na+K+ATPasi*		*Monitorare con ECG per aritmie conseguenti a dosi tossiche di digossina*
Simpaticomimetici	*↑ automatismo*		*Monitorare con ECG, per aritmie*
Ca^{2+}– antagonisti *β-bloccanti*	*↓ contrattilità cardiaca*		*Ridurre la dose o sospendere i farmaci*

Gismondi Simone

Lezione XXXVI
(27 maggio 2002)

Le aritmie cardiache richiedono trattamento, perché contrazioni troppo rapide, troppo lente o asincrone riducono la gittata cardiaca.
Alcune aritmie possono portare ad alterazioni del ritmo gravi o letali (es. depolarizzazioni ventricolari premature possono provocare fibrillazione ventricolare)
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO:
TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO:

PACEMAKERS
CARDIOVERSIONE
CHIRURGIA

INCIDENZA:
Le aritmie cardiache si manifestano:

80% dei pazienti con infarto cardiaco acuto
50% dei pazienti anestetizzati
25% trattati con digitale

Le aritmie sono di vario genere ed origine. Il medico deve quindi definire il tipo d'aritmia che ha il paziente, per impostare una giusta terapia. Sono varie le classi di farmaci e possiamo classificarle sull'azione che essi hanno sulla trasmissione dell'impulso, agendo sui vari canali ionici, ma ora inquadriamo il problema. Le aritmie possono essere o aritmie che si basano su dei battiti che nascono su di un ritmo cardiaco lento, come bradiaritmie fino al blocco atrioventricolare, o su un ritmo accelerato ed inoltre alcune possono essere gravi fino ad arrivare a depolarizzazioni ventricolari (situazione a rischio) e in genere quando abbiamo tachiaritmie sopraventricolari dobbiamo fare in modo, che non sia portata a termine la conduzione. I trattamenti delle aritmie sono vari, quasi sempre farmacologici fino ad arrivare al pacemaker, una cardioversione. Le incidenze sono elevate soprattutto negli infartuati (circa l'80%) un 25% rientra nella tossicità della digitale. La figura riferisce ad ogni area cardiaca il proprio elettrogramma, che varia su quello che è il potenziale legato all'apertura dei canali ionici voltaggio dipendenti, dove vediamo il potenziale d'azione del potenziale di His. Con un andamento a quattro fasi avremo: a) una fase zero con apertura dei canali del sodio vi è un rapido incremento di sodio il potenziale soglia è intorno ad un potenziale transmebrana di -75 millivolt si porta ad un potenziale di equilibrio +40 a cui segue l'apertura dei canali del calcio; nel fascio di His si registra questa breve e rapida ridiscesa dovuta ai canali di potassio che ripolarizzano in breve tempo la membrana. Tenete conto che questa rapida ascesa avviene nell'ordine dei millisecondi, b) poi segue l'apertura dei canali del calcio con la fase 2. La descriviamo perché questo andamento è ben visibile con canali del calcio a lunga durata d'azione, che sono simili al voltaggio alto arriviamo così c) alla fase di plateau alla quale segue la ripolarizzazione con flusso di potassio che ripolarizza la membrana d) al quale segue una fase quattro che è la fase di riposo dove il potenziale di equilibrio per il potassio arriva –90 millivolt e questo è importante perché si discosta dal potenziale soglia. Più l'onda di ripolarizzazione tende a non ritornare a –90 millivolt maggiore sarà il rischio di una ulteriore depolarizzazione. Questo andamento cambia a seconda dell'area. Sappiamo che uno stimolo elettrico si genera con un ritmo costante e regolare a livello del nodo del seno atriale e da qui si propaga a tutta la superficie striale con notevole rapidità, dopodiché convoglia questo stimolo sul nodo atrio ventricolare e da qua attraverso il fascio di His avremo un andamento più lento (circa 250 millisecondi) molto più lento di quello delle cellule del nodo del seno. Si propaga poi ai ventricoli attraverso il fascio di His; noi vediamo che l'andamento dell'elettrocardiogramma rappresenta l'andamento dell'onda cardiaca dove l'onda P rappresenta la fase della depolarizzazione a livello del nodo del seno atriale, poi

segue il tratto QRS . I vari tratti possono essere modificati da aritmie. Allora come si possono determinare aritmie?

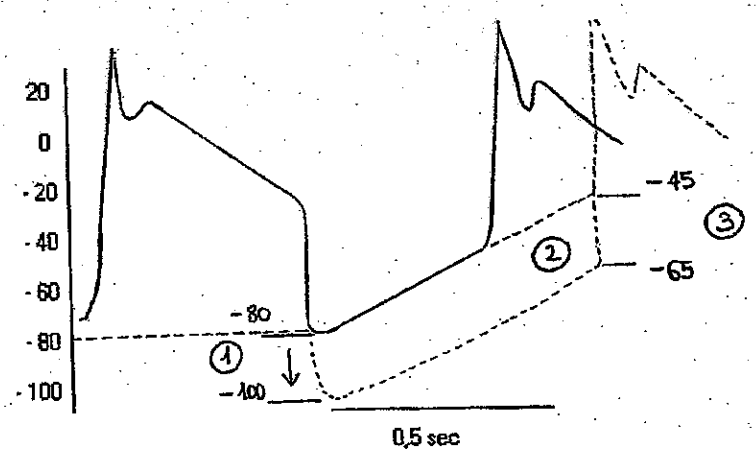
ARITMIE

Vengono definite aritmie quelle depolarizzazioni cardiache che si discostano dalla normale generazione degli impulsi e conduzione di essi per anormalità o del sito di origine dell'impulso o della frequenza o della regolarità oppure per disturbi della conduzione (tali da alterare la normale sequenza di attivazione degli atri e dei ventricoli)
Le aritmie possono generarsi da:
anomalie dell'insorgenza dell'impulso:
alterazioni della normale automaticità
insorgenza anormale di impulsi
anormalità della conduzione dell'impulso:
aritmie da rientro
o da entrambi

Molti fattori possono precipitare o esacerbare le aritmie. Anormalità degli elettroliti , ipossia, acidosi e alcalosi, esposizione eccessiva alle catecolamine, tono del SNA, tossicità di farmaci (digitale, farmaci antiaritmici) presenza di tessuto cicatriziale in seguito ad infarto, ecc.

ARITMIE CLINICAMENTE IMPORTANTI:
FLUTTER ATRIALI
FIBRILLAZIONE ATRIALE
Rientro nodale atrioventricolare (tachicardia sopraventricolare)
Battiti ventricolari prematuri
Tachicardia ventricolare
Fibrillazione ventricolare

Le aritmie sono quelle depolarizzazioni che si discostano dalla normale generazione e conduzione degl'impulsi o per anormalità dell'automaticità, oppure per insorgenza di impulsi in cellule che non sono cellule pacemaker (battiti ectopici), oppure con una anormalità nella conduzione dell'impulso (aritmie da rientro). Quindi possiamo catalogarle in anomalie nell'insorgenza degli impulsi e anomalie nella conduzione dell'impulso. Molti fattori possono dare aritmie come: *anormalità di elettroliti, ipossia, acidosi , alcalosi, esposizione eccessiva alle catecolammine o assunzione di farmaci che agiscono sul simpatico o tossicità da farmaci (digitale),* ma attenzione anche i farmaci antiarirmici sono aritmogenici o per esempio la presenza di tessuto cicatriziale in una area infartuata. Le aritmie importanti sono il flutter atriale e la fibrillazione dove il muscolo cardiaco a causa di vibrazione sembra quasi mosso dalla presenza di vermi sottostanti, poi il rientro nodale atrio ventricolare e qui abbiamo la situazione più grave con battiti irregolari prematuri taticardia ventricolare e fibrillazione ventricolare.



Determinanti della frequenza del pacemaker
Meccanismi che possono rallentare le frequenza del pacemaker

1. *potenziale diastolico max più negativo*
2. *riduzione della pendenza della fase diastolica*
3. *potenziale soglia più positivo*
4. *(non mostrano perché poco comune) prolungamento della durata del potenziale d'azione*

DISTURBI DELLA FORMAZIONE DELL'IMPULSO:
L'intervallo tra due depolarizzazioni successive = somma durata del potenziale d'azione + durata dell'intervallo diastolico.

L'accorciamento di uno dei due determina un aumento della frequenza del pacemaker. Il più importante è l'intervallo diastolico che è determinato da tre fattori:

1. *potenziale diastolico max*
2. *riduzione della pendenza della fase 4*
3. *potenziale soglia*

RALLENTAMENTO DELLA SCARICA DEL PACEMAKER:
Scarica vagale rallenta il ritmo del pacemaker perché determina un potenziale distolico max più negativo e riduce la pendenza della fase 4.
I beta-bloccanti riducono la pendenza fase 4.

ACCELERAZIONE DELLA SCARICA DEL PACEMAKER:
aumento pendenza della fase 4 causata da ipokaliemia, stimolazione adrenergici, acidosi, distensione delle fibre, ecc.
L'iperkaliemia aumenta la permeabilità al potassio e stabilizza la membrana a Vm = EK = -96MV e riduce la frequenza di scarica. Nell' ipokaliemia la membrana è meno permeabile al potassio e il VM è più lontano dal potenziale di equilibrio per il potassio e ciò facilita la scarica spontanea.

Qui abbiamo un quadro del potenziale d'azione i punti uno due e tre sono quelli che segnalano la differenza del potenziale diastolico massimo per esempio negativo da meno 80 a meno 100 dove possiamo avere in queste situazioni delle determinanti che possono farci sbagliare la frequenza; 1) è il potenziale diastolico massimo, che è fondamentale per la eventuale fase di riposo della cellula, oppure quando è più vicino al potenziale di soglia dove si aprono i canali di sodio 2) la pendenza

della fase quattro: più la fase quattro e rettilinea tanto più è lontano il momento in cui può partire una ulteriore depolarizzazione 3) il potenziale che si avvicina al più positivo tanto più facilmente parte la depolarizzazione. I disturbi nella formazione dell'impulso: una seconda depolarizzazione si genera fra l'intervallo di due depolarizzazioni che sono date dalla somma del potenziale d'azione più la durata del potenziale diastolico, quindi l'accorciamento di uno dei due porterà poi un aumento della frequenza della cellula. L'accorciamento nella fase del potenziale d'azione è il fattore meno importante rispetto a quello che è l'intervallo della fase diastolica, nel generare quella che è la frequenza della cellula stessa. I fattori che determinano accelerazioni o ritardi di un secondo potenziale rispetto al primo è determinato soprattutto dall'intervallo della fase quattro. Allora abbiamo citato che nell'intossicazione acuta da digitale possiamo avere iperkaliemia dove succede che il potenziale di riposo (la fine della fase tre) arriva a un potenziale di equilibrio per il potassio, che è molto negativo e molto distante dal potenziale soglia (-95millivolt) e quindi questo è un fattore importante. La fase quattro sarà più o meno tendente al negativo o al positivo in rapporto a quelli che sono l'equilibrio ionico intra ed extra cellulare. Quindi questa fase quattro più tende ad essere negativa, tanto più sarà ritardata la depolarizzazione, mentre più tende a risalire tanto più velocemente potrà avvenire una nuova depolarizzazione. La cellula pacemaker può essere rallentata sia dall'azione vacale, sia dai beta bloccanti riducendo la pendenza della fase quattro e rallentare la scarica. Una accelerazione può dipendere da una ipokaliemia, una stimolazione adrenergica, acidosi distensione delle fibre ci sono tutti i problemi che fanno avvicinare questa fase quattro, renderla più ripida ed avvicinarla al potenziale con apertura dei canali del sodio. L'importanza delle concentrazioni ioniche è fondamentale per la generazione della frequenza della scarica a livello cellulare.

Anomalie insorgenza dell'impulso:

- *alterazioni normale automaticità*
- *insorgenza anormale di impulsi :*
  automaticità anormale
  attività innescata

Automaticità anormale:
Depolarizzazione diastolica spontanea che si ha ad un Vm meno negativo in una cellula che normalmente ha un Vm distolico più elevato.
Postdepolarizzazioni precoci
Postdepolirizzazioni ritardate
Attività intrinseca:
insorgenza di impulsi per postdepolarizzazioni ritardate che raggiungono valori soglia. Traggono origine da un potenziale d'azione dove la ripolarizzazione non si completa. L'attività innescata non può autogenerarsi ma automantenersi. Si possono verificare in seguito alla terapia con digitale, catecolamine, ad ipokaliemia, ecc.
Entrambi si possono verificare in cellule incapaci di normale automaticità (striali, venticolari, cellule purkinje.

RITMI INDOTTI o ATTIVAZIONE INNESCATA

I ritmi indotti si verificano quando un normale potenziale può essere interrotto o essere seguito da una depolarizzazione anormale che se raggiunge un livello soglia, dà a sua volta origine a potenziali secondari e quindi un ritmo anormale.
I ritmi indotti sono di due tipi:

- *postdepolarizzazioni tardive DAD*
- *postdepolarizzazioni precoci EAD*

DAD si possono verificare per sovraccarico del miocardio di calcio dovuto a

1. *ischemia del miocardio*
2. *stress adrenergico*
3. *intossicazione da digitale*

Se raggiungono valori soglia si hanno battiti secondari, queste extrasistoli da DAD si manifestano più frequentemente quando il ritmo di base è più rapido.

EAD- postdepolarizzazioni precoci- si notano per un marcato aumento del potenziale d'azione. Si innescano durante la fase 3 di ripolarizzazione . La EAD rappresenta un aumento della corrente netta verso l'interno durante la fase di ripolarizzazione.
Si possono verificare quando:

1. *ritmo sottostante è lento*
2. *ipokaliemia*
3. *in seguito all'uso di antiaritmici che prolungano il potenziale d'azione.*

TORSIONI DI PUNTA-sindrome del QT lungo:

- *l'intervallo QT rappresenta la durata del potenziale d'azione ventricolare*
- *nella sindrome del QT lungo, difetti di ripolarizzazioni prolungate (EAD), possono instaurare una tachicardia ventricolare prolungata polimorfa, con lungo intervallo QT (difetto genetico causato da alterazioni della proteina d' inattivazione dei canali del sodio o da un difetto dei canali del potassio).*

RIENTRI:

- *Sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW); presenza di un circuito ben definito.*
- *Eterogeneità della refrattarietà tra zone del circuito.*
- *Conduzione lenta in una parte del circuito.*

RIENTRI ANATOMICAMENTE DEFINITI:

- *Tachicardia da rientro nodale AV*
- *Flutter striale.*

Tachicardia parossistica sopraventricolare : include sia il rientro AV che il rientro nodale AV.

Rientri funzionalmente definiti: infarto acuto del miocardio può causare tachicardia ventricolare da rientro (cicatrice post-infartuale).

Avremo post depolarizzazioni precoci e post depolarizzazioni ritardate l'attività innescata non si autogenera, ma si possono automantenere entrambe si possono verificare in cellule che non sono pacemaker, quindi negli atri o nei ventricoli o nel fascio di His. In questa prima parte del lucido vediamo i ritmi indotti, che si verificano quando un normale potenziale può essere interrotto o essere seguito da una depolarizzazione anormale, che se raggiunge un valore soglia può a sua volta dare origine a potenziali secondari. Questi due ritmi si dividono in postdepolarizzazioni tardive dove la depolarizzazione si è completato e sono quelle in cui il potenziale d'azione si è completato ma la fase quattro può rimanere molto vicino al potenziale soglia o tendere a risalire, quindi partire una seconda post depolarizzazione dove l'intervallo diastolico è molto più breve perché la fase quattro tende a risalire e quindi a dare una seconda post depolarizzazione, che da un ritmo accelerato o magari un secondo battito che si somma a quello normale (extrasistole). Le post depolarizzazioni precoci avvengono durante la fase di ripolarizzazione, il quadro è caratterizzato da un potenziale d'azione molto prolungato e una fase di ripolarizzazione lenta e molti fattori possono addizionarsi nella fase tre dando luogo ad un andamento anomalo che non si completa ma si somma e si prolunga e ovvio che la strategia terapeutica sarà differente. Le postdepolarizzazioni tardive si verificano per sovraccarico di calcio nel miocardio, con extrasistole che si manifestano

con i ritmi di base rapidi. Le post depolarizzazioni si notano per un marcato prolungamento del potenziale d'azione e rappresentano un aumento della corrente emessa verso l'interno durante la fase di ripolarizzazione. In genere si verificano quando il ritmo è lento o all'uso di antiaritmici che prolungano il potenziale d'azione. Un'altra situazione è quella delle torsioni di punta la sindrome del VT lungo (il tratto VT rappresenta la fase di ripolarizzazione) dove si possono verificare post depolarizzazioni precoci che determinano tachicardie ventricolari prolungate e polimorfe dovuta ad un difetto genetico dei canali del sodio, a livello della proteina di inattivazione che forma una chiusura al canale stesso. Una anomalia di tale proteina determina un prolungamento della sindrome del VT lungo. Un altro problema sono le aritmie da rientro se noi abbiamo una area in fase refrattaria del fascio di His a livello della biforcazione solo uno dei due rami può condurre, ma può avvenire l'aritmia da rientro in cui se la fase in cui la branca non ha condotto quando l'altra si è propagata e non si trova più in fase di refrattarietà, possiamo avere un rientro dell'impulso. Se ci sono sue rami e uno conduce e l'altro no quando quello che conduce è arrivato a valle può rientrare perché quell'area non è più in fase di refrattarietà e si verifica quando il periodo refrattario e più breve nel tempo rispetto al tempo di conduzione. Un' altra situazione è per esempio la sindrome di Wolff Parkinson White dove alcuni soggetti presentano vie accessorie al fascio di His che conducono più velocemente con propagazione alla via accessoria. Se abbiamo dei battiti prematuri e prevalgono le vie precoci accessorie possiamo avere un rientro attraverso queste vie accessorie (quindi in questo caso il difetto è proprio di tipo strutturale). Tale sindrome ha un circuito definito con velocità di conduzione superiore al fascio di His con aritmie da rientro che possono avvenire attraverso il nodo atrioventricolare o rientri nodali possono scatenarsi in aree infartuate o nei casi di iperkaliemie dove possiamo avere aritmie da rientro, con aree di refrattarietà che possono ripropagarsi in senso contrario.

MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI

Le aritmie sono causate da :

- *Attività pacemaker anormale*
- *Propagazione dell'impulso anormale*

Scopo della terapia:

- *Ridurre attività pacemaker ectopico*
- *Modificare la conduzione compromessa*

Per raggiungere tali scopi:

1. *blocco dei canali del sodio*
2. *blocco degli effetti del simpatico sul cuore*
3. *prolungamento del periodo refrattario (PRE)*
4. *blocco dei canali del calcio*

I farmaci antiaritmici:

RIDUCONO

- *l'automaticità dei pacemaker ectopici, + del nodo SA*
- *la conduzione ed eccitabilità*

AUMENTANO

- *il periodo refrattario maggiormente nel tessuto depolarizzato che in quello normalmente polarizzato.*

Gli antiaritmici che agiscono sui canali del sodio o calcio (classe I e IV) si legano (bloccandoli) selettivamente con alta affinità ai canali attivati (fase 0) o inattivati (fase 2), mentre hanno bassa affinità per i canali in fase di riposo; per cui bloccano l'attività elettrica quando vi è una attivazione ed in attivazione di molti canali/unità di tempo (tachicardia).

Nelle cellule normali, durante la fase di riposo, i canali perderanno il farmaco che si era legato durante i cicli di attivazione/inattivazione.

I due meccanismi in cui si originano aritmie sono o una autonomaticità anormale o propagazione dell'impulso anomala. Lo scopo della terapia è o ridurre la frequenza delle cellule pacemaker o modificare la conduzione. Possiamo bloccare i canali del sodio o l'effetto del simpatico o prolunghiamo il periodo refrattario o prolunghiamo i canali del calcio: abbiamo praticamente riassunto le quattro classi dei farmaci antiaritmici. I farmaci agiscono riducendo conduzione ed eccitabilità o aumentano il periodo refrattario nel tessuto depolarizzato, rispetto a quello depolarizzato. Mettiamo in evidenza anche che questi due classi di farmaci agiscono quando i canali del calcio e del sodio si trovano nella fase di attivazione o inattivazione; in queste due fasi le due classi di farmaci hanno disponibilità di adattarsi ai recettori. Quindi il blocco dei canali avviene quando c'è notevole attività elettrica (accelerazione del battito).

I farmaci possono aumentare l'automatismo alterando uno dei 4 parametri della scarica pacemaker spontanea:

- *adenosina ed Ach aumentano il potenziale diastolico massimo*
- *i beta-bloccanti riducono pendenza fase 4*
- *i bloccanti dei canali del sodio e calcio alterano il post-soglia*
- *i bloccanti dei canali del potassio prolungano la durata del potenziale d'azione.*

Aritmie causate da postdepolarizzazioni ritardate (DAD) e precoci (EAD)

- *inibizione sviluppo delle postdepolarizzazioni*
- *interferenza con le correnti verso l'interno (Na^+ e Ca^{2+}, responsabili della depolarizzazione).*

Aritmie da EAD possono essere bloccate

- *riducendo il potenziale d'azione*
- *accelerando il ritmo con infusioni di isopropenolo o elettrostimolazione*
- *gli EAD possono essere inibiti da Mg^{2+}.*

Nel QT lungo, le torsioni di punta si instaurano in seguito a stress adrenergico, come prevenzione, si utilizzano i beta-bloccanti.

RIENTRO

Nel rientro, anatomicamente definito, i farmaci possono interrompere l'aritmia bloccando la propagazione del potenziale d'azione. Usualmente, la conduzione si blocca in un "punto debole".

Aritmia correlata alla sindrome di Wolff Parkinson White (WPW); occorrono farmaci che prolungano la conduzione del nodo AV:

- *calcio-antagonisti*
- *beta-bloccanti*
- *digitale*

I farmaci possono rallentare l'automatismo, rallentando una delle quattro fasi del potenziale d'azione (adenosina che aumentano il potenziale diastolico i betabloccanti che riducono la pendenza della fase quattro, i bloccanti dei canali del calcio alterano il potenziale soglia, i bloccanti dei canali del potassio prolungano la durata d'azione della fase di ripolarizzazione. Le aritmie da post depolarizzazioni si curano o interferendo con le correnti ioniche, bloccando con dei calcio antagonisti o la timidina come bloccanti del sodio. Oppure se sono aritmie da postdepolarizzazioni precoci possono essere bloccate o riducendo il potenziale o accelerando il ritmo somministrando un agonista beta adrenergico o con elettrostimolazione o ancora somministrando magnesio. Nelle torsioni di punta si possono somministrare beta bloccanti. Nel rientro la strategia è dare dei farmaci

che bloccano la propagazione del potenziale, si possono utilizzare antiaritmici che prolungano la fase di conduzione atrioventricolare in modo da impedire che passi tra atrio e ventricolo. Nelle aritmie di rientro i farmaci prolungano anche il periodo di refrattarietà.

(vedi pag. 330 → Classificazione dei farmaci antiaritmici)

Classificazione dei farmaci antiaritmici suddivisi in

1. bloccanti dei canali del sodio (sono farmaci suddivisi in tre sottogruppi che vengono definiti in base all'azione sul potenziale d'azione). Avremo
   a. il gruppo1a: appartengono la timidina, la procainammide, disopiramide, bloccano tutti i canali del sodio determinano accorciamento fase 0 rallentano la conduzione ed in genere prolungano la fase di ripolarizzazione
   b. il gruppo2a: appartengono lidocaina, fentioina, tocanimide, mensinilina danno minima depressione fase 0 e sul rallentamento della conduzione non hanno quasi effetto e accorciamento fase di ripolarizzazione. Nei casi delle aritmie da digitale questi sono antiaritmici di scelta perché non danno nessun effetto sulla conduzione atrioventricolare mentre la digitale rallenta la conduzione addirittura fino al blocco
   c. Il gruppo3c: danno una marcata depressione fase 0 notevole rallentamento conduzione atrioventricolare, non hanno effetto sulla ripolarizzazione
2. antagonisti beta adrenergici (beta bloccanti)
3. Prolungano la fase della ripolarizzazione: prolungano la durata del periodo refrattario e del potenziale d'azione avremo il bretilio il sodarolo che in realtà è un beta bloccante
4. Bloccanti dei canali del calcio: avremo una azione specifica sui nodi di conduzione determinando un rallentamento nella fase di recupero del canale e vengono usati nelle aritmie sopraventricolari sono verepamin ed il dilchiazen e prolungano il periodo refrattario anche la timidina prolunga iol tempo della velocità di conduzione
5. Farmaci per il flatter atriale; il più usato è la diossina
6. Farmaci in tachioaritmie ventricolari: viene utilizzata la lidocaina e l'endocaina alternativi quelli della prima classe ed i beta bloccanti
7. Farmaci per la fibrillazione ventricolare: risuscitazione cardiopolmonare, cardioversione la terapia si basa con adrenalina e lidocaina

ADENOSINA
Nucleoside endogeno coinvolto in molti processi biologici. Agisce come antiaritmico rallentando la conduzione attraverso il nodo AV. Inibisce il nodo SA e AV ed è vasodilatatore. Viene utilizzato come bolo endovena per la tachicardia parossistica sopraventricolare inclusa la sindrome di Wolff Parkinson White.
Effetti avversi transitori (meno di 1 min). Data la breve emivita plasmatici (nausea, arrossamenti, dolori toracici anginosi, dispnea, esacerbazione dell'asma) come gli antiaritmici può peggiorare le aritmie, controindicata nei paziente con blocco AV di 2° e 3° grado.

TOSSICITA'
Tutti gli antiaritmici possono deprimere la contrattilità e possono causare aritmie.
CHINIDINA: può causare cinconismo (emicrania, tinnito, vertigini), depressione cardiaca, disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche (porpora trombocitopenica).
PROCAINAMIDE: può causare una sindrome reversibile simile al lupus eritematoso.
DISOPIRAMIDE: ha effetti antimuscarinici e può precipitare l'insufficienza cardiaca congestizia.
LIDOCAINA: effetti avversi degli anestetici locali (stimolazione del SNC incluse le convulsioni) depressione cardiovascolare, ed allergia.

FLECAINIDE: può esacerbare le aritmie (effetto proaritmico).
AMIODARONE: può causare disfunzioni tiroidee (iper o ipotiroidismo), parestesie, tremori, depositi microcristallini nella cornea e nella pelle, fibrosi polmonare.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI
(VAUGHAN WILLIAMS E MODIFICATA DA HARRISON)

I CLASSE – BLOCCO DEI CANALI DEL Na^+

IA -	MODERATA DEPRESSIONE FASE 0 RALLENTAMENTO CONDUZIONE (++) PROLUNGAMENTO RIPOLARIZZAZIONE (generalmente)	**CHINIDINA** **PROCAINAMIDE** **DISOPIRAMIDE**
IB -	MINIMA DEPRESSIONE FASE 0 RALLENTAMENTO DELLA CONDUZIONE (0,+) ACCORCIAMENTO RIPOLARIZZAZIONE (generalmente)	**LIDOCAINA** **FENITOINA** **TOCAINIDE** **MEXILETINA**
IC -	MARCATA DEPRESSIONE FASE 0 RALLENTAMENTO CONDUZIONE (++++) SCARSO EFFETTO SULLA RIPOLARIZZAZIONE	**ENCAINIDE** **FLECAINIDE** **PROPAFENONE** **INDECAINIDE**

II CLASSE – BLOCCO β-ADRENERGICO
RIDUZIONE ATTIVITA' ADRENERGICA — **PROPRANOLOLO**, **ESMOLOLO**, **ACEBUTOLOLO**

III CLASSE – PROLUNGAMENTO FASE RIPOLARIZZAZIONE
PROLUNGAMENTO DURATA POTENZIALE D'AZIONE E DEL PERIODO REFRATTARIO EFFETTIVO — **BRETILIO**, **AMIODARONE**, **SOTALOLO**

IV CLASSE – BLOCCO DEI CANALI DEL Ca^{2+} — **VERAPAMIL**, **DILTIAZEM**

SCELTA FARMACI ANTIARITMICI

PREREQUISITO PER LA SCELTA DEL FARMACO E' UNA DIAGNOSI PRECISA DEL TIPO DI ARITMIA.

TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI IA, II, III, IV

VERAPAMIL (IV CLASSE)	ATTACCO ACUTO E TRATT. A LUNGO TERMINE
AMIODARONE (III CLASSE)	ALTERNATIVI ATTACCO ACUTO
β-BLOCCANTI (IICLASSE)	TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE
DISOPIRAMIDE (IA) PROCAINAMIDE (IA) CHINIDINA (IA)	

LA SCELTA TRA QUESTI FARMACI DIPENDE DAL TIPO DI ARITMIA DA TRATTARE E LA POTENZIALE TOSSICITA' O PRECAUZIONI DA OSSERVARE IN RELAZIONE AL PAZIENTE.

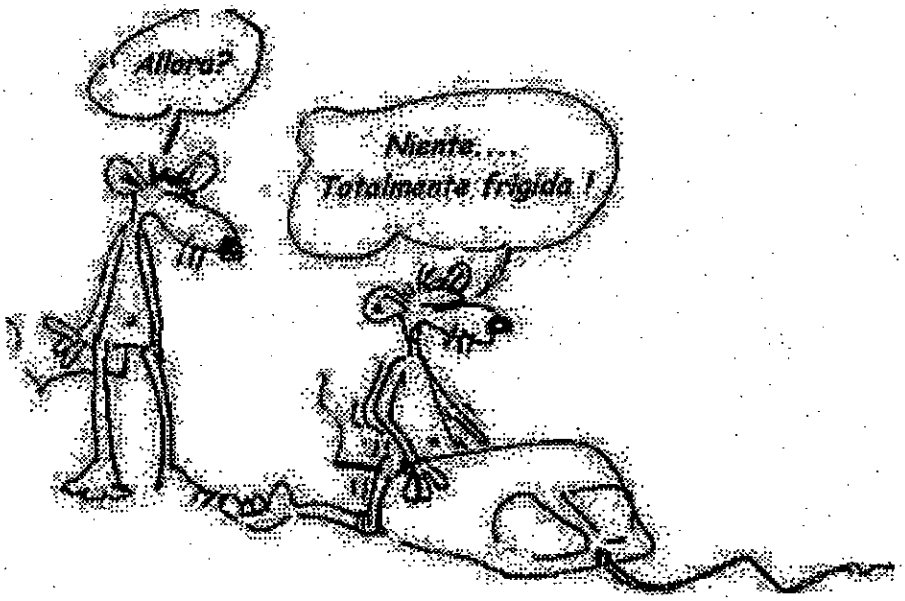
FLUTTER ATRIALE E FIBRILLAZIONE ATRIALE IA, II, IV, DIGOSSINA

DIGOSSINA	DI SCELTA NELL'ATTACCO ACUTO E TRATT. A LUNGO TERMINE, PERCHE' RITARDA LA RISPOSTA VENTRICOLARE
II β-BLOCCANTI IV VERAPAMIL	ALTERNATIVI O ADDITIVI ALLA DIGOSSINA IN RAPPORTO ALLA SEVERITA'. NELL'ATTACCO ACUTO E NEL TRATT. A LUNGO TERMINE
DISOPIRAMIDE IA PROCAINAMIDE CHINIDINA	PER SOPPRESSIONE A LUNGO TERMINE

TACHICARDIA RIENTRANTE ATRIOVENTR. (TACHICARDIA SOPRAVENTRICOLARE PAROSSISTICA) IA, II, IV, ADENOSINA

ADENOSINA	ATTACCO ACUTO
β-BLOCCANTI VERAPAMIL	ALTERNATIVI PER ATTACCO ACUTO
β-BLOCCANTI VERAPAMIL DISOPIRAMIDE CHINIDINA	TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

I CALCIO-ANTAGONISTI QUALI IL VERAPAMIL SONO EFFICACI NELLE ARITMIE CHE COINVOLGONO IL NODO AV CHE E' DIPENDENTE DAL TRASPORTO DI CALCIO PER LA FASE DI DEPOLARIZZAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE.


Allora?
Niente...
Totalmente frigida!

TACHIARITMIE VENTRICOLARI (INCLUSE LE ARITMIE VENTRICOLARI SEGUENTI INFARTO MIOCARDIO) I A, I B, I C, II, III

LIDOCAINA	I.V. DI SCELTA NELL'ATTACCO ACUTO
LIDOCAINA FENITOINA	ATTACCO ACUTO INDOTTO DA DIGOSSINA

β–BLOCCANTE	ALTERNATIVI ALL'ATTACCO ACUTO O TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE
DISOPIRAMIDE IA PROCAINAMIDE CHINIDINA	
IC FLECAINIDE	
IB MEXILETINE	
III AMIODARONE BRETILIO	

NELLE ARITMIE INDOTTE DA DIGITALE CON IPOMAGNESIA O SEGUENTI AD INFARTO MIOCARDIO. SUPPLEMENTI DI MAGNESIO.

NON VI SONO INDICAZIONI CHE UNA PROLUNGATA SOPPRESSIONE CON F. ANTIARITMICI NEI PAZIENTI POSTINFARTO PREVENGANO IL RE-INFARTO.

LA TERAPIA COMBINATA DI PIÙ F. ANTIARITMICI, PUÒ MEGLIO CONTROLLARE LE ARITMIE RISPETTO ALLA MONOTERAPIA. ATTENZIONE ALLE EVENTUALI INTERAZIONI.

FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE

- IMMEDIATE MISURE DI RISUSCITAZIONE CARDIOPOLMONARE
- TERAPIA FARMACOLOGIA: - ADRENALINA
  - LIDOCAINA

ISBN 88-408-0940-6

Tabella 13.1 Farmaci antiaritmici (classificazione di Vaughan Williams).

Classe	Esempi	Meccanismo	Effetti cardiaci* MRD	APD	ERP	Conduzione AV	Contrattilità	Utilizzi	Punti speciali
Ia	Chinidina	Blocco dei canali del sodio	↓↓	↑	↑	↓↓	↓		Interesse storico. Effetti collaterali atropino-simili
	Procainamide		↓↓	↑	↑	↓↓	↓		Interesse storico Reazioni di ipersensibilità
	Disopiramide		↓↓	↑	↑	↓↓	↓↓↓	Tachicardia atriale e ventricolare	Riduce fortemente la contrattilità ventricolare Effetti collaterali atropino-simili
Ib	Lidocaina	Blocco dei canali del sodio (dissoc. veloce)	↓	↓	↑↑	–	–	Aritmie ventricolari conseguenti ad attacchi cardiaci	Utilizzate e.v.; MRD ↓↓↓ nelle cellule depolarizzate
Ic	Flecainide	Blocco dei canali del sodio (dissoc. lenta)	↓↓↓	–	–	↓↓	↓↓	Principalmente tachicardie ventricolari a rischio di morte	Può causare aritmie ventricolari
II	Propranololo	Antagonisti del recettore β-adrenergico	–	–	–	– o ↓	↓↓	Tachicardie da stress	Si veda cap. 7
	Metoprololo		–	–	–	–	↓↓		
III	Amiodarone	Sconosciuto	–	↑↑↑	↑↑↑	↓	–	Tachiaritmie ventricolari e atriali	Azione a sviluppo lento, durata lunga. Molti effetti collaterali. Può causare la cosiddetta «torsades de pointes»
	Sotalolo		–	↑↑↑	↑↑↑	↓	↓↓	Tachiaritmie	In aggiunta agli effetti della classe II
IV	Verapamil	Bloccante dei canali del calcio	–	↓↓	–	↓↓	↓↓↓	Tachiaritmie atriali	Può causare bradicardia grave e ipotensione. Pericoloso se somministrato in associazione con i β-bloccanti

* MRD = velocità massima di depolarizzazione; APD = durata del potenziale d'azione; ERP = periodo refrattario effettivo

Table 7. Adverse Extra-Cardiac Effects of Selected Antiarrhythmic Drugs (Adapted from The Medical Letter 33:55-60 and Katzung, 6h ed.)

Drug (Class)	Adverse Extra-Cardiac Effects and Toxicities
Quinidine (IA)	• GI disturbances in 30-50% of patients: diarrhea, nausea, vomiting • Cinchonism • Hypotension (due to alpha-adrenergic blocking activities) • Can elevate serum digoxin concentrations, resulting in digitalis toxicity • Hypersensitivity reactions: rashes, fever, angioneurotic edema, hepatitis • Reversible thrombocytopenia
Procainamide (IA)	• Hypotension (due to ganglionic blocking activity) • Long-term use results in a lupus-like syndrome in 15-30% of patients consisting of arthralgia and arthritis (pleuritis, pericarditis, parenchymal pulmonary disease also occur in some patients) • GI symptoms in 10% of patients • Adverse CNS effects: giddiness, psychosis, depression, hallucinations • Hypersensitivity reactions: fever, agranulocytosis (can lead to fatal infections), Raynaud's syndrome, myalgias, skin rashes, digital vasculitis
Lidocaine (IB)	• **Lowest incidence of toxicity of currently used antiarrhythmic drugs** • CNS depression: drowsiness, disorientation, slurred speech, respiratory depression, nausea • CNS stimulation: tinnitus, muscle twitching, psychosis, seizures • Concurrent use of tocainide or mexiletine can cause additive CNS toxicity, including seizures (seizures respond to i.v. diazepam)
Tocainide (IB) **Mexiletine (IB)**	• GI effects: nausea, vomiting • CNS effects: dizziness, disorientation, tremor • Hematological effects (0.2%) with tocainide: agranulocytosis, bone marrow suppression, thrombocytopenia; can lead to death • Concurrent use of either of these drugs and quinidine in combination may be effective at lower doses than either drug alone and thereby minimize adverse effects of both drugs
Flecainide (IC)	• CNS effects in 10-15% of patients: dizziness, tremor, agitation, headache, visual disturbances • GI upset
Amiodarone (III)	• Although this drug is highly effective in treating many arrhythmias, its large number adverse effects limits its clinical use • **Adverse effects are common** (more than 75% of patients receiving drug) and increase after a year of treatment; some toxicities result in death • **Half-life of 25-110 days** can prolong toxicity • Pulmonary toxicity and fibrosis (10-15%, can cause death in 10% of those affected); can be irreversible • Constipation in 20% of patients) • Hepatic dysfunction; can be irreversible

	• Asymptomatic corneal deposits occur in all patients • CNS effects (ataxia, dizziness, depression, nightmares, hallucinations) • Hypothyroidism or hyperthyroidism (5% of patients) • Cutaneous photosensitivity (25% of patients) and blue-grey discoloration of skin (less than 5% of patients) • Peripheral neuropathy • Substantial increases in LDL-cholesterol concentrations often seen; phospholipidosis • Enhances the effect of warfarin and increases the serum concentrations of digoxin, quinidine, procainamide, flecainide, theophylline and other drugs
Digitalis (Misc.)	• Many adverse non-cardiac effects (anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, confusion, abnormal vision) • Adverse effects may indicate digitalis toxicity
Adenosine (Misc.)	• **Short half-life in blood (less than 10 seconds)** minimizes problems • Causes hypotension, flushing in 20% of patients • Transient dyspnea, chest discomfort (non-myocardial) in more than 10% of patients • Metallic taste • Headache, hypotension, nausea, paresthesias are less common

Cinchonism: a syndrome associated with quinidine toxicity characterized by nausea, vomiting, diarrhea and a variety of CNS effects (tinnitus, headache, auditory and visual disturbances, and vertigo)

Table 5. Drugs of Choice for Cardiac Arrhythmias (Adapted from The Medical Letter (1996) 38, 75-82)

Arrhythmia (Links point to ECGs)	**Drug of Choice (Non-drug therapy)**	**Alternatives (Non-drug therapy)**
Atrial fibrillation/flutter	• (Cardioversion) • Verapamil, diltiazem, or beta-blocker to slow ventricular response	• Digoxin to slow ventricular response • Class IA, IC drugs for long-term suppression • Ibutilide for termination • Low dose amiodarone for prevention • (RF ablation)
Other supraventricular tachycardias	• Adenosine, verapamil, or diltiazem for termination • (RF ablation)	• Class II drugs or digoxin for termination • (Cardioversion or atrial pacing) • Class IA, IC, II, or IV drugs or digoxin for long-term suppression
PVCs or non-sustained ventricular tachycardia	• No drug therapy for asymptomatic patients	• Class II drugs for symptomatic patients
Sustained ventricular tachycardia	• (Cardioversion or chest thump is the safest and most effective treatment) • Lidocaine for acute treatment	• Procainamide, bretylium or amiodarone for acute treatment • Sotalol, amiodarone, Class IA, IB, II, III can be used for long-term suppression • (RF ablation or ICD)
Ventricular fibrillation	• (Defibrillation is treatment of choice) • Lidocaine to prevent recurrence	• Amiodarone, procainamide or bretylium to prevent recurrence • (RF ablation or ICD)
Digitalis-induced ventricular tachyarrhythmia	• Digibind for life-threatening toxicity	• Lidocaine • Phenytoin • Avoid cardioversion except for ventricular fibrillation • Potassium (if hypokalemic)
Torsades de pointes	• Magnesium sulfate	• Remove causative agents • Isoproterenol • Potassium (if hypokalemic) • (Cardiac pacing)

Lezione XXXVII A.C.
(31 maggio 2002)

NB1: Non ci sono tutti i lucidi!
NB2:manca anche l'80% della sbobinatura!

FARMACI ANTIPERTENSIVI

DIURETICI

1. *TIAZIDI Idroclortiazide, Clortalidone, ecc.*
2. *DIURETICI DELL'ANSA Flurosemide, Bumetanide, acido Etacrinico*
3. *DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO Spironolattone , Triamterene, Amiloride.*

SIMPATICOLITICI

1. *agenti ad azione centrale: Clonidina, Metildopa, Guanainbenz, Guanfacina*
2. *ganglioplegici: Trimetafano*
3. *bloccanti del neurone adrenergici: Guanetidina, Guanadrel, Resurpina*
4. *antagonisti β-adenergici: Propranololo, Metaprololo, Nadololo, Timololo, Pindololo, Brontolo, Pisolo, Cucciolo, Eolo, Mammolo, Dotto e...*
5. *antagonisti α-adrenergici: Prazosina, Fenossibenzamina, Fentolamina*
6. *antagonisti misti: Labetololo*

VASODILATATORI

1. *ARTERIOSI: Idralazina, Minoxidil, diazossido*
2. *ARTERIOSI e VENOSI: Nitroprussiato*

BLOCANTI DEL CANALE DEL Ca^{2+} : Verapamil, Diltiazem, Nifedipina, Nicadipina, Nitrendipina.

INIBITORI DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA II: Saralasin, Lasortan.

Nella terapia dell'ipertensione possiamo seguire vari schemi terapeutici. Una delle prime cose che deve essere ritoccata è la dieta. Viene detto al paziente di fare una dieta priva o povera di sodio. Successivamente si può cominciare a dare dei farmaci (uno o più farmaci in combinazione) per cercare di regolare la pressione arteriosa. Si può partire con un diuretico e poi, anche in base alle condizioni del paziente soprattutto dal punto di vista cardiovascolare, si possono associare altri farmaci. I diuretici li possiamo classificare in 5 gruppi: inibitori dell'anidrasi carbonica, diuretici osmotici, tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio. Gli ultimi tre diuretici sono quelli impiegati nella terapia dell'ipertensione. Poi abbiamo un gruppo abbastanza ampio che va ad interessare il sistema simpatico inibendo la sua attività in vario modo, i cosiddetti simpaticolitici. Nell'ambito dei simpaticolitici abbiamo quelli con azione centrale (la clonidina è uno dei più vecchi; è un agonista alfa 2 adrenergico. I recettori alfa 32 adrenergici sono presenti a livello presinaptico quindi va a diminuire l'afferenza simpatica). Poi abbiamo i bloccanti del neurone adrenergici che sono farmaci che hanno la peculiarità di andare a sostituirsi al neurotrasmettitore immagazzinato nelle vescicole sinaptiche, le svuota e si lega fortemente a questo livello. Quindi svuota le terminazioni simpatiche dal neurotrasmettitore (NA) per cui abbiamo ugualmente una diminuzione dell'efferenza simpatica. Altre due classi importanti sono i beta-bloccanti e gli alfa-boccanti. I ganglioplegici sono poco utilizzati e vanno a funzionare a livello gangliare come il trimetafano che ha la particolarità di avere

una brevissima emivita per cui viene utilizzato nelle emergenze. Vasodilatatori. I bloccanti del canale del calcio; vengono preferite le nitropiridine perché hanno un'attività sulla muscolatura liscia vasale arteriolare mentre il verapamil e il dialtiazem hanno un effetto a livello cardiaco (canali di tipo L). ACE-inibitori ovvero inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; sono farmaci più nuovi. Antagonisti dell'angiotenina II.

DIAGNOSI DELL'IPERTENSIONE

La diagnosi è generalmente basata su ripetute e riproducibili misure di pressione elevata e non sui sintomi .
La compliance del paziente è il maggior ostacolo alla terapia.
Classificazione di pressione arteriosa elevata negli adulti con età > ai 18 anni.

CATEGORIA	*SISTOLICA mmHg*	*DIASTOLICA MmHg*	*RACCOMANDAZIONI DA SEGUIRE*
NORMALE	*< 130*	*<85*	*Ricontrollare dopo 2 anni*
NORMALE-ALTA	*130-139*	*85-89*	*Controllare dopo 1 anno: modificare alcuni stili di vita.*
IPERTENSIONE STADIO I	*140-159*	*90-99*	*...*
IPERTENIONE STADIO II	*160-179*	*100-109*	*Valutare e/o riferire al medico entro 1 anno*
IPERTENSIONE STADIO III	*>180*	*>110*	*Valutare o riferire al medico immediatamente o entro 1 sett. In rapporto alla situaz. Clinica*

CLASSIFICAZIONE DELL'IPERTENSIONE IN BASE AL DANNO ORGANICO

STADIO I nessun segno di cambiamento organici
STADIO II è presente uno dei seguenti segni di coinvolgimento organico:

- *Ipertrofia ventricolo sx*
- *Restringimento generalizzato o focale delle arterie retinali*
- *Proteinuria e/o debole aumento creatinina plasmatica*
- *Evidenza radiologica o radiografica di placche aterosclerotiche.*

STADIO III segni e sintomi appaiono come risultato di danno organico . Essi includono:

- *Cuore: angina pectoris, infarto miocardio, insufficienza cardiaca.*
- *Cervello. Attacco ischemica transitorio, encefalopatia ipertensiva, ischemia.*
- *Reni.*
- *Occhi. Emorragie.*

La diagnosi dell'ipertensione si basa su misurazioni ripetute non basta misurare una volta, casualmente, un PA elevata per poter parlare di ipertensione.

TIAZIDI - seguono debolmente DELL'ANSA DEL TUBO DISTALE — IPERTENSIONE

RUOLO DEL NEFRONE

- *il rene controlla il volume del liquido extracellulare aggiustando l'escrezione di NaCl e H_2O.*
- *in ogni minuto si formano circa 125 ml di ultrafiltrato, ma l'urina prodotta è solo 1 ml/min. quindi il 99% dell'ultrafiltrato viene riassorbito*
- *la quantità di Na+ filtrata per minuto è di 18-125 μeq, la quantità riassorbita pe minuto è di 18060 μeq (riass. 99,6%)*
- *l'organismo mantiene la pressione arteriosa a spese del volume del liquido extracellulare*
- *quando l'entrata di NaCl supera l'uscita, come nell'insuff. cardiaca congestizia o insuff. renale, si sviluppa l'edema.*
- *Il riassorbimento del sodio avviene principalmente per opera della Na+/K+ ATPasi localizzata sulla membrana basolaterale (lato sangue)delle cellule epiteliali di ogni parte del neurone*
- *La Na+/K+ ATPasi è una pompa energia dipendente che scambia 1 sodio per 2 potassio mantenendo nella cellula una bassa concentrazione di sodio ed un'alta concentrazione di potassio.*
- *Dal lato luminale esistono vie cellulari specifiche per il movimento passivo di sodio sotto il suo gradiente elettrochimico dal lume alla cellula.*

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE DEI DIURETICI

- *Lo scopo principale è di diminuire l'edema riducendo il volume dei liquidi extracellulari*
- *Per fare ciò occorre che l'uscita di NaCl superi la sua entrata*
- *Principalmente i diuretici prevengono l'entrata di Na+ nella cellula tubulare.*
- *Una volta che un diuretico entra nel fluido tubulare, il sito del neurone su cui agisce determina il suo effetto. Inoltre il sito d'azione determina anche che altri elettroliti oltre al sodio possono essere influenzati*
- *Tutti i diuretici, eccetto lo spironolattone, esercitano i loro effetti da lato luminale del neurone.*
- *Per essere efficaci è necessario che i diuretici raggiungano il fluido tubulare:*
  - *Il mannitolo per filtrazione glomerulare*
  - *Gli altri diuretici (eccetto lo spironolattone) sono fortemente legati alle proteine e poco soggetti a filtrazione . raggiungono le urine attraverso la secrezione a livello del tubulo prossimale (via secretoria per acidi e basi organiche)*
  - *Un ridotto flusso sanguigno renale o una insufficienza renale possono ridurre l'efficacia dei diuretici. Ciò si può verificare anche con i farmaci che competono con la pompa secretoria (il Probenecid che compete per i farmaci acidi e la Cimetidina per quelli basici)*

LUCIDI MANCANTI:

1. *DIURETICI CHE AGISCONO A LIVELLO DEL TUBULO CONVOLUTO DISTALE (MECCANISMO D'AZIONE – FARMACOCINETICA – TOSSICITA' – INDICAZIONI TERAPEUTICHE)*

2. *DIURETICI DELL'ANSA*

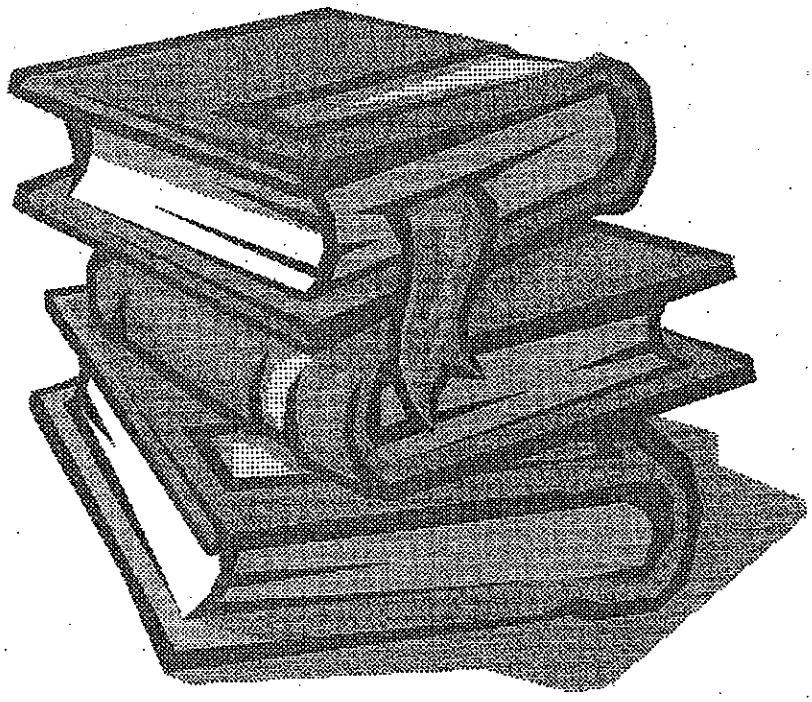
3. *DIURETICI DEL DOTTO COLLETTORE*
4. *DIURETICI RISPARMIATORI DI POTASSIO*
5. *ACE-INIBITORI*

"Abbiamo fatto 76 ore di lezione"

COMMENTO DELLA PROF.SSA AL PROPRAMMA PER L'ESAME:

Tutto su:

- *farmacocinetica*
- *farmacodinamica*
- *principi di terapia: curve dose-risposta quantali*
- *tossicologia*
- *farmaci attivi sul SNA*
- *farmaci attivi sul SNC (no uso dell'ossigeno – no farmaci di uso psichiatrico – cenni su antiMAO e inibitori triciclici)*
- *analgesici oppioidi*
- *farmaci antiH1 e antiH2 (cenni)*
- *antinfiammatori FANS*
- *farmacoterapia dell'asma*
- *antinfiammatori corticosteroidi*
- *cardiovascolare (tutto). Diuretici, ACE-inibitori, antipertensivi, vasodilatatori, antianginosi, digitale, antiaritmici.*
- *terapia dell'ulcera peptica (cenni)*
- *chemioterapia antibatterica (tutto)*
- *chemioterapia antineoplastica (leggere solo capitolo iniziale)*
- *Basta!*



IN BOCCA AL LUPO!

Farmacologia

Farmacologia generale:

Farmacocinetica: Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche.
Assorbimento e vie di somministrazioni dei farmaci.
Biodegradabilità.
Distribuzione e legami con le proteine plasmatiche tissutali.
Ridistribuzione.
Escrezione.
Modelli farmacologici: modelli ad uno, due compartimenti.
Volume di distribuzione.
Semivita plasmatica.
Dosi singole ripetute.
Deficit di eliminazione e semivita plasmatica.

Farmacologia biochimica: Metabolismo dei farmaci.
Sistema microsomiale epatico.
Biotrasformazioni indipendenti dal sistema microsomiale.

Farmacodinamica: Interazioni farmaco-recettore.
Relazione attività struttura.
Relazioni dose-risposta.
Effetto massimo.
Affinità, attività intrinseca.
Antagonismo, somma, sinergismo.
Inibizione competitiva e non competitiva.
Dose efficace 50 (ED/50) e cenni di statistica.

Principi di terapia: Sviluppo di nuovi farmaci.
Vaglio di nuove molecole e prove richieste per l'immissione in commercio.

Tossicologia generale:

Tossicità acuta.
DL50.
Metodi di valutazione della DL50.
Tossicità subacuta e metodi di valutazione.
Tossicità cronica.
Tossicità fetale.
Attività mutagena e cancerogena.
Immunotossicità.

Farmacologia speciale- Farmaci del sistema nervoso autonomo:

Fisiologia della trasmissione neuro-umorale.
Fisiologia del sistema nervoso autonomo.

Agonisti del sistema colinergico: Esteri della colina.
Alcaloidi naturali colinomimetici e analoghi di sintesi.
Inibitori delle colinesterasi.
Inibitori reversibili.
Inibitori organofosforici.
Riattivatori delle colinesterasi.

Agenti muscarinici: Alcaloidi della Belladonna (Atropina, Scopolamina).
Composti di sintesi e derivati semisintetici degli alcaloidi della Belladonna.

Amine simpaticomimetiche: Catecolamine: Adrenalina, Noradrenalina, Isoproterenolo, Dopamina, Dobutamina.
Non catecolamine: Anfetamine, Efedrina, Fenilefrina, Metossamina.
Beta-stimolanti selettivi: Metaproterenolo, Terbutalina.

Inibitori del sistema adrenergico: Alfa-bloccanti: Fentolamina, Prazolamina, Prazosina, Alcaloidi della segale cornuta.
Beta-bloccanti.
Antiadrenergici centrali: Clonidina, Metildopa.
Inibitori della trasmissione adrenergica post-gangliare: Guanetidina, Bretilio, Reserpina.
Inibitori delle monoaminoossidasi (MAO).

Agenti attivi a livello gangliare: Stimolanti gangliari: Nicotina.
Bloccanti gangliari: Esametonio, Mecamilamina, Pentolinio, Trimetafan.

Bloccanti della trasmissione neuromuscolare: Fisiologia della trasmissione neuromuscolare riguardante i mm scheletrici.
Agenti competitivi.
Agenti depolarizzanti.

Farmacologia speciale- Farmaci del sistema nervoso centrale periferico:

Fisiologia della trasmissione a livello del SNC: Neurotrasmettitori, Neuroormoni, neuromodulari, neuromediatori.

Principi di anestesiologia : Anestesia generale: Generalità, anestetici gassosi, livelli di anestesia, medicazione pre-anestesia,
Anestetici generali: Halotane, Enflurane, Methoxiflurane, Protossido d'Azoto, Isoflurane, Barbiturici.

Anestetici locali: Generalità.
Singoli agenti: Cocaina, procaina, lidocaina, bupivacaina, dibucaina, endocaina, mepivacaina, prilocaina tetracaina, ciclometicaina, dimethysoquin, dyclonine, hexylcaine, benzocaina, butamben.
Modalità di anestesia locale e tecniche: superficiale, infiltrazione, blocco di area, blocco tronculare, regione IV, spinale.
Rischi collegati all'anestesia locale: cardiovascolari, respiratori, epatici, neurologici.
Dosaggio e durata dell'anestesia.

Gas terapeutici: Uso dell'ossigeno.

Ipnotici e sedativi: Benzodiazepine, farmacologia, fisiologia del sonno, meccanismo d'azione, effetti sulla respirazione, apparato Gastrointestinale e cardiovascolare. Interazione con altri farmaci e tossicologia.

Barbiturici.
Alcool.

Farmaci di uso psichiatrico: Generalità sulle psicosi.
Fenotiazine, farmacologia, tossicologia, usi nella psicosi, usi come antiemetici.

Antidepressivi triciclici.
Anti-MAO.
Litio.
Antiansia: Benzodiazepine.
Antiepilettici, idantoine,barbiturici: Principi generali e scelta degli antiepilettici (con cenni ad altri antiepilettici).
Anti-Parkinson: L-DOPA Carbidopa, amantadina, bromocriptina.
Analgesici stupefacenti: Morfina e derivati, eroina.
Meperidina, metadone,propossifene.
Antagonisti della morfina: naloxone, pentazocina, nalorfina.
Generalità sulle tossicodipendenze: tolleranza, dipendenza psichica, dipendenza fisica, sindrome da astinenza.
Marijuana, LSD, Anfetamina, cocaina, nicotina.

Stimolanti del SNC: Stricnina, pentilenetetrazolo, metilfenidato.
Teofillina, caffeina, teobromina.

Istamina e antistaminici:

Ruolo fisiologico dell'istamina: recettori H1, H2.
Cromoglicato
Anti-H1. Alcuni esempi, meccanismi d'azione, usi.
Anti-H2. Cimetidina, ranitidina, usi clinici.

Serotonina e antiserotoninici:

Ruolo fisiologico della serotonina.
Antiserotoninici: ciproeptadina, alcaloidi della segale cornuta.

Sistema renina-angiotensina

Prostaglandine prostacicline, tromboxano, dati generali e ruolo fisiologico.

Antinfiammatori analgesici: Generalità.
Salicilati.
Pirazolonici.
P-aminofenoli.
Indometacin.
Fenamati.
Tolmetin.
Derivati dell'acido propionico.
Antigottosi: colchicina, allopurinolo.

Cardiovascolari: Shock e terapia dello shock.
Digitalici.
Aritmetici.
Antianginosi (Ca-antagonisti, nitriti, nitrati, ecc.).
Farmaci antiperlipemia.

Vasodilatatori

Diuretici

Antiipertensivi

Antisettici e disinfettanti: Generalità.
Fenoli, cresoli, resorcinoli.
Alcoli, aldeidi, acidi.
Alogeni e derivati.
Clorexidina.
Metalli pesanti.
Sali di ammonio quaternario.
Coloranti: violetto di genziana, blu di metilene.
Antifungini: Proprionati, acido undecilenico, miconazonolo, clotrimazolo, tonaltato, acido Benzoico e salicilico.

Chemioterapia anti-batterica: Generalità sugli antibatterici.
Metodi di studio.
Chemioresistenza.
Strategia generale nell'uso di antibiotici chemioterapici.
Sulfamidici.
Trimethoprin, sulfametoxazole.
Antisettici urinari, acido malidixico, acido oxolinico, nitrofurani.
Penicillina.
Penicilline semisintetiche.
Cefalosporine.
Aminoglicosidi: Streptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacin, neomicina, kanamicina.
Tetracicline.
Tetracicline di sintesi.
Cloramfenicolo.
Macrolidi: Eritromicina, Lincomicina.
Clindamicina.
Polimixine.
Antitubercolari: generalità e strategie.
Isoniazide, rifampicina, etanbutolo, streptomicina.
Antitubercolari di seconda scelta: PAS, Pirazinamide, etionamide, cicloserina.

Chemioterapia anti-fungina: Nystatin.
Amfotericina B.
Griseofulvina.

Chemioterapia anti-virale: Amantadina, Methisazone, Vidarabina, Interferon.

Chemioterapia anti-neoplastica: Generalità.
Alchilanti; mostarde azotate, nitrosuree, etilenimmine, sulfonati, triazenoderivati.
Antimetaboliti: antifolici (methotrexate), antipirimidinici (5-fluorouracile), Ara-C antipurinici (6-mercaptopurina tioguanince, azatiopirina, ecc.).
Alcaloidi: vinca (vincristina, vinblastina), podofillo.
Antibiotici: actinomicina D, antracicline (daunomicina,adriamicina), bleomicina, mitomicina.
Altri anti-tumorali: Cis-platino, idrossiurea, procarbazina.
Ormono-terapia, androgeni ed anti-androgeni, estrogeni ed anti-estrogeni..

Anticoagulanti: Eparina, cumarinici

Estrogeni e progestinici.

Androgeni e steroidi anabolizzanti.

ACTH.

Corticosteroidi.

Farmaci regolatori della funzione tiroidea.

Insulina, ipoglicemizzanti orali.

Farmaci regolatori della motilità uterina.

Anticoncezionali.

Immunofarmacologia.

SCELTA FARMACI ANTIARITMICI

PREREQUISITO PER LA SCELTA DEL FARMACO È UNA DIAGNOSI PRECISA DEL TIPO DI ARITMIA.

TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI

VERAPAMIL (IV CLASSE)	ATTACCO ACUTO E TRATT. A LUNGO TERMINE
AMIODARONE (III CLASSE) β–BLOCCANTI (II CLASSE) DISOPIRAMIDE (IA) PROCAINAMIDE (") CHINIDINA (")	ALTERNATIVI ATTACCO ACUTO TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

LA SCELTA TRA QUESTI FARMACI DIPENDE DAL TIPO DI ARITMIA DA TRATTARE E LA POTENZIALE TOSSICITÀ O PRECAUZIONI DA OSSERVARE IN RELAZIONE AL PAZIENTE.

FLUTTER ATRIALE E FIBRILLAZIONE ATRIALE

DIGOSSINA	DI SCELTA NELL'ATTACCO ACUTO E TRATT. A LUNGO TERMINE, PERCHÉ RITARDA LA RISPOSTA VENTRICOLARE
II β–BLOCCANTI IV VERAPAMIL	ALTERNATIVI O ADDITIVI ALLA DIGOSSINA IN RAPPORTO ALLA SEVERITÀ. NELL'ATTACCO ACUTO E NEL TRATT. A LUNGO TERMINE
DISOPIRAMIDE IA PROCAINAMIDE CHINIDINA	PER SOPPRESSIONE A LUNGO TERMINE

TACHICARDIA RIENTRANTE ATRIOVENTRICOLARE
(TACHICARDIA SOPRAVENTRICOLARE PAROSSISTICA)

ADENOSINA	ATTACCO ACUTO
β–BLOCCANTI VERAPAMIL	ALTERNATIVI PER ATTACCO ACUTO
β–BLOCCANTI VERAPAMIL DISOPIRAMIDE CHINIDINA	TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE

I CALCIO- ANTAGONISTI QUALI IL VERAPAMIL SONO EFFICACI NELLE ARITMIE CHE COINVOLGONO IL NODO AV CHE È DIPENDENTE DAL TRASPORTO DI CALCIO PER LA FASE DI DEPOLARIZZAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE.

NTOTATRTA [illegible] FARMACO 99/5/00

TACHIARITMIE VENTRICOLARI (INCLUSE LE ARITMIE VENTRICOLARI SEGUENTI INFARTO MIOCARDIO)

LIDOCAINA	I.V. DI SCELTA NELL'ATTACCO ACUTO
LIDOCAINA FENITOINA	ATTACCO ACUTO INDOTTO DA DIGOSSINA

β–BLOCCANTE	ALTERNATIVI ATTACCO ACUTO O TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE
DISOPIRAMIDE IA PROCAINAMIDE CHINIDINA	
IC FLECAINIDE	
IB MEXILETINE	
III AMIODARONE BRETILIO	

NELLE ARITMIE INDOTTE DA DIGITALE CON IPOMAGNESIA O SEGUENTI AD INFARTO MIOCARDIO. SUPPLEMENTI DI MAGNESIO.

NON VI SONO INDICAZIONI CHE UNA PROLUNGATA SOPPRESSIONE CON F. ANTIARITMICI NEI PAZIENTI POSTINFARTO PREVENGANO IL RE-INFARTO.

LA TERAPIA COMBINATA DI PIÙ F. ANTIARITMICI, PUÒ MEGLIO CONTROLLARE LE ARITMIE RISPETTO ALLA MONOTERAPIA. ATTENZIONE ALLE EVENTUALI INTERAZIONI.

FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE

- IMMEDIATE MISURE DI RISUSCITAZIONE CARDIOPOLMONARE
- TERAPIA FARMACOLOGIA: - ADRENALINA
  - LIDOCAINA

APPEL : 16/06/2004

14/07/2004

22/09/2004

13/10/2004

9/02/2005

23/02/2005