

# Appunti di Farmacologia

Scienze Motorie

## CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI

Per classificare i farmaci attualmente in vendita possiamo usare diversi sistemi: il primo è il **sistema** ATC (anatomico-terapeutico- chimico) che è sorto nei Paesi Scandinavi ed è stato successivamente adottato anche dall' OMS. Solo da pochi anni è stato anche introdotto in Italia.

Questo metodo suddivide i farmaci in :

- 14 gruppi anatomici principali, ognuno identificato da una lettera dell'alfabeto (per es. A = farmaci per il sistema digerente; B = farmaci per il sangue; C = farmaci per il sistema cardio-vascolare, ecc.)
- 2 sottogruppi terapeutici indicati da una lettera e da un numero a due cifre.
- 2 sottogruppi chimici indicati da una lettera e da un numero a due cifre.

Possiamo fare il seguente esempio: il Diazepam, un farmaco ansiolitico secondo questo sistema diventa N05BA01 ovvero

N = sistema nervoso.

05 = Psicolettici.

B = Ansiolitici.

A = derivati benzodiazepinici.

01 = Diazepam.

Un'altra classificazione attuabile è quella detta di Pharmaprojects che nasce come semplificazione del Sistema ATC e che viene usata per catalogare i Farmaci in sviluppo. Alla sua base troviamo la relazione Lettera – Numero – Lettera.

Le lettere dei gruppi anatomici diventano allora:

A	SISTEMA ALIMENTARE
B	SANGUE
C	CARDIOVASCOLARI
D	DERMATOLOGICI
F	FORMULAZIONI
G	GENITOURINARI
H	ORMONI
I	IMMUNOLOGICI
J	ANTIINFETTIVI
K	ANTITUMORALI
M	MUSCOLOSCELETRICI
N	NEUROLOGICI
P	ANTIPARASSITARI
R	RESPIRATORI
S	SENSORIALI
T	BIOTECNOLOGICI
V	VARI

Se rifacciamo l'esempio del Diazepam questo diventa N5C.

Un farmaco può essere chiamato o con nomi validi in tutta la comunità scientifica mondiale (ODC) oppure con nomi di fantasia.

In oltre si possono suddividere in:

- **Prodotti Etici:** vengono somministrati per patologie gravi e dietro presentazione di apposita richiesta medica.
- **Farmaci da banco (OTC) :** sono quei farmaci sviluppati per patologie poco gravi e che quindi possono essere acquistati direttamente, senza prescrizione medica.

- **Farmaci Generici:** Che sono quei farmaci per cui è scaduto il brevetto.
- **Preparazioni Galeniche:** preparazioni fatte direttamente dal Farmacista su apposita richiesta del Medico. In genere si tratta di soluzioni alcoliche di sali oppure miscele ad uso esterno.

## FARMACODINAMICA

Definiamo Farmacodinamica lo studio del metabolismo e dell'azione dei farmaci nel tempo.  
 Questi studi sono sempre caratterizzati da quattro parametri o ADME:

A	ASSORBIMENTO
D	DISTRIBUZIONE
M	METABOLISMO
E	ESCREZIONE

Per quanto riguarda l'assorbimento di un farmaco questo può avvenire secondo le seguenti modalità:

- ✓ **ORALMENTE** : è la via di somministrazione più comune e conveniente nonché la più tollerata dall'organismo.
- ✓ **INTRAMUSCOLARE** : è la via di somministrazione da preferirsi quando si ha a che fare con un farmaco gastrolabile oppure la cui azione sia richiesta in breve tempo.
- ✓ **SOTTOCUTANEA** : è la via di somministrazione da preferirsi quando si ha a che fare con farmaci costituiti da soluzioni insolubili.
- ✓ **ENDOVENOSA** : è la via di somministrazione da preferirsi durante le emergenze o quando si voglia scavalcare l'azione del fegato.
- ✓ **SUBLINGUALE** : è la via di somministrazione da preferirsi quando si voglia evitare la metabolizzazione iniziale ( first – pass epatico ).
- ✓ **RETTALE** : è la via da preferirsi quando si ha a che fare con sostanze che possono indurre il vomito oppure quando si voglia una rapida azione.
- ✓ **TOPICO** : è la somministrazione di un farmaco solo per uso locale e non sistemico.

Per quanto riguarda la distribuzione di un farmaco questa può essere condizionata dai seguenti parametri:

- Dal suo legame con le albumine plasmatiche.
- Dalla possibilità di essere accumulato a livello cellulare, nei grassi e nelle ossa.
- Dalla sua lipofilicità (attraversamento delle membrane biologiche )
- Dalla possibilità di diffusione passiva attraverso le membrane o dalla necessità della presenza di appositi **carrier membranari**.

Per quanto riguarda il metabolismo di un farmaco va detto che questo è in stretto rapporto con quello della persona che lo assume. Per l'uomo il metabolismo può considerarsi ottimale fino ai 45-50 anni ma poi inizia la fase di declino.

Il metabolismo di un farmaco è soggetto alle seguenti restrizioni:

- Azione sul farmaco di enzimi che lo possono degradare o ne possono potenziare l'azione.

- Il ruolo del fegato che ne può alterare la struttura. A questo si associa la capacità metabolica dei reni, dell'intestino, della pelle e dei polmoni.
- La presenza, nel corpo del paziente, di naturali reazioni biochimiche quali l'ossidazione, l'idrolisi e le coniugazioni ( glucuronazione, solfazione, acetilazione...)

Tutti questi parametri variano sostanzialmente in dipendenza dell'età, delle malattie pregresse e in atto e delle condizioni genetiche della persona che si accinge a metabolizzare il farmaco.

Per quanto riguarda l'escrezione dobbiamo dire che può avvenire secondo tre vie principali:

- **Attraverso i Reni** nel processo di filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e riassorbimento passivo. (Urine)
- **Attraverso la bile e le feci.**
- **Attraverso il sudore, la saliva e le lacrime.**

## Farmacodinamica

E' la branca della Farmacologia che studia il meccanismo di azione dei Farmaci, e la correlazione fra concentrazione del farmaco e il suo effetto terapeutico o i suoi effetti collaterali.

Per studiare la farmacodinamica vanno presi in considerazione i seguenti parametri:

- **Recettori:** sono delle macromolecole di natura spesso proteica il cui legame con il farmaco mette in opera variazioni conformazionali che innescano meccanismi di trasmissione del segnale. Questi meccanismi sono in genere di natura chiave-toppa.
- **Leganti endogeni:** sono dei composti che, in generale, si legano ai recettori espletando funzioni fisiche sia normali che patologiche. Fanno parte di questa categoria: Ormoni, Fattori di crescita, Neurotrasmettitori, Neuromodulatori.
- **Complessi recettoriali:** sappiamo che molti tipi di recettori sono formati da diverse subunità proteiche, ognuna delegata a una specifica funzione: a) subunità legante; b) Unità di regolazione allosterica; c) Effettori; d) Trasduttori del segnale.

Definiamo effettori le seguenti categorie:

- ✓ Protein-chinasi tiroxina dipendenti ( es. insulina, Growth factor, linfocine...)
- ✓ Protein-chinasi treonina o serina dipendenti.
- ✓ Guanidil-ciclasti.
- ✓ Tirosina fosfatasi.

Definiamo i trasduttori del segnale. Questi attivano sistemi enzimatici a cascata, che hanno come effetto finale la produzione di Secondi messaggeri tipo cAMP, Ca-calmodulina, IP<sub>3</sub>.

Gli effetti finali dell'attivazione dei recettori possono essere così definiti:

- Aumento dei secondi messaggeri.
- Attivazione di specifici enzimi.
- Ingresso di ioni specifici.
- Variazione del pH e del potenziale di membrana della cellula.
- Attivazione delle reazioni di fosforilazione e defosforilazione delle proteine cellulari.
- Possibile internalizzazione di recettori.
- Migrazione del secondo messaggero nel nucleo.
- Legame al DNA e modulazione dell'espressione genica.

I farmaci appositamente per i recettori sono:

- ❑ Farmaci antagonisti.
- ❑ Farmaci agonisti.
- ❑ Farmaci agonisti parziali.
- ❑ Farmaci antagonisti inversi.

Attualmente la ricerca biotecnologia si basa sulla tecnica del DNA ricombinante, della grafica computerizzata e della Computer Chemistry.

**Come funzionano i farmaci:** in genere provocano una variazione della funzione fisiologica interagendo con l'organismo a livello molecolare.

Alcuni farmaci, come per esempio gli anestetici generali e gli antiacidi, hanno un meccanismo d'azione aspecifico perché utilizzano le loro proprietà chimico-fisiche (per esempio gli antiacidi sono delle basi). La maggior parte, invece, modifica un obiettivo ben preciso, che può essere un recettore, un enzima, un sistema di trasporto o un acido nucleico.

Un tipo di farmaco è costituito da i recettori per il DNA:

- ✓ Corticosteroidi.
- ✓ Ormoni tiroidei.
- ✓ Acido retinico.
- ✓ Vitamina D.

Attraversano la membrana cellulare e, all'interno di questa, si legano a recettori che, a livello del nucleo, interagiscono con specifiche sequenze del DNA, provocando un aumento o una diminuzione della sintesi di specifiche proteine.

**Sistemi di trasporto:** possono essere classificati in Canali ionici e carriers.

**I Canali ionici** sono pori localizzati sulla membrana cellulare, che permettono il trasferimento selettivo di ioni dentro o fuori la cellula. Alcuni tipi di farmaci modulano la funzionalità dei canali legandosi alla proteina. Un esempio di tali farmaci sono gli anestetici locali che operano sui canali del sodio. Altri farmaci agiscono indirettamente, legandosi a subunità attigue.

**I Carriers**, invece, sono trasportatori di molecole specifiche all'interno della cellula, e funzionano o grazie all'apporto di energia via ATP (es. pompe ioniche ATP dipendenti), o per scambio con altre sostanze e quindi non ATP dipendenti.

**Enzimi:** qualsiasi enzima, in via del tutto teorica, può essere il bersaglio dell'azione di un farmaco. Questi farmaci possono agire o come falsi substrati (inibitori competitivi), o legandosi altre parti dell'enzima (inibitori non competitivi). Alcuni farmaci richiedono l'intervento di enzimi prima che questi esplicino il loro effetto (pro-drugs).

**Recettori:** sono molecole proteiche, che si localizzano di solito sulla membrana cellulare e che servono per captare i segnali chimici provenienti dall'esterno e modulare quindi le risposte cellulari. Questi segnali qualora provengano dall'interno dell'organismo si dicono Neurotrasmettitori e Ormoni. Questi legandosi ai propri recettori attivano o inattivano la cellula innescando processi di risposta cellulare.

**I Neurotrasmettitori** sostanze chimiche che sono rilasciate dalle terminazioni nervose che diffondono nella fessura sinaptica andandosi a legare a specifici recettori che possono essere pre- o post-sinaptici. **Gli Ormoni**, invece, sono sostanze chimiche che vengono rilasciate nel torrente circolatorio da parte di cellule specializzate. Possono agire a livello locale o a lunga distanza.

I Neuromodulatori sono sostanze chimiche di natura peptidica che vengono rilasciate insieme ai neurotrasmettitori e che vanno a modulare la capacità che le cellule hanno di rispondere ai neurotrasmettitori anche al di là dei neuroni adiacenti. Questo fenomeno è noto come Volume Trasmission

Ogni cellula esprime solo alcuni tipi di recettori a seconda della funzione svolta all'interno del corpo. Il numero e, la risposta dei recettori possono essere modulati. Questo fenomeno è alla base della teoria dell'apprendimento.

Possiamo dividere i recettori in quattro tipi:

- IONOTROPICI che sono direttamente legati a canali ionici multimerici
- METABOTROPICI o proteine G.
- TIROSINA KINASI-dipendenti.
- DNA-dipendenti.

### **Ionotropici**

Sono coinvolti soprattutto con la **trasmissione sinaptica veloce** ovvero quella che avviene nell'ambito dei millisecondi. Sono tipici recettori ionotropici il recettore colinergico nicotino, quello del GABA A e quello della Glicina. Questo tipo di recettori sono di solito formati da 5 subunità due di tipo alfa, una beta, una gamma e una delta.

### **Metabotropici**

Sono recettori molto comuni e correlati ad una **risposta rapida** ( dell'ordine dei secondi). Sono classificati in:

- ✓ Colinergici muscarinici.
- ✓ Adrenergici.
- ✓ Dopaminergici.
- ✓ Serotonergici.
- ✓ Oppioidi.

Sono formati da un a singola catena polipeptidica di 400-500 residui, con sette domini transmembrana. Il terzo domini transmembrana interagisce con la proteina G. questa può interagire con dei canali ionici o dare vita alla cascata dei secondi messaggeri.

I recettori muscarinici del cuore sono legati ai canali del potassio, che si aprono per interazione con la proteina G e riducono il ritmo cardiaco.

Il sistema della adenilato ciclasi catalizza la conversione dell'ATP a cAMP il quale a sua volta attiva alcune chinasi proteiche, dando origine a sistemi enzimatici a cascata, che globalmente aumentano la lipolisi, che riducono la sintesi del glucosio e aumentano la sua degradazione. Le proteine G di questa serie possono o attivare (es. tossina del colera) o inibire l'adenilato ciclasi. ( es tossina della pertosse).

Fosfolipasi C/ Inositolo fosfato: l'intervento della proteina Gq ( es. recettori M1, M3, 5-HT2,  $\alpha$ 1-adrenergici) attiva la Fosfolipasi C un enzima di membrana che attiva la via degli inositolo fosfati.

- ✓ Diacilglicerolo (DAG).
- ✓ IP3

Che agiscono come secondi messaggeri, il secondo fa rilasciare  $Ca^{2+}$  dai depositi intracellulari mentre il primo agisce sulle chinasi proteiche e sull'acido arachidonico.

Le guanil ciclasi catalizzano la conversione di GTP a cGMP. A sua volta il cGMP attiva la chinasi proteica G che a sua volta fosforica le proteine contrattili e i canali ionici

### **Tiroxina Kinasi-Dipendenti**

I recettori di questo tipo sono coinvolti nella regolazione di crescita e differenziazione e nelle risposte ai segni metabolici. Sono recettori legati alla **trasmissione dei segnali lenti** (ordine dei minuti). Sono i tipici recettori per l'insulina e per i fattori di crescita. L'attivazione della Tiroxina Kinasi porta alla attivazione di vie metaboliche che coinvolgono delle chinasi proteiche.

## DNA – dipendenti

Il tempo di **azione è molto lento** (ordine delle ore). Il segnale deve arrivare al nucleo, dove la sintesi proteica viene permessa o bloccata. Sono un esempio quelli dei corticosteroidi.

## Meccanismo di azione dei Farmaci

Il bersaglio di un farmaco può essere:

- Le **proteine di membrana** ( i complessi recettoriali).
- **Gli enzimi** ( circolanti, di membrana, intracellulari, le proteasi)
- **Gli acidi nucleici e le proteine delegate alla loro biosintesi.**

Più in generale possiamo individuare, quali bersagli più specifici dei farmaci moderni:

### Complessi recettoriali dei neurotransmettitori:

- ✓ Acetilcolina.
- ✓ Adenosina
- ✓ Catecolamine (Dopamina, Adrenalina, Nor-adrenalina).
- ✓ Serotonina e altri indoli (Melatonina)
- ✓ Istamina
- ✓ GABA
- ✓ Glicina e aminoacidi eccitatori quali il Glutammato, l'Aspartato.
- ✓ Prostanoidi ovvero Prostaglandine, prostacicline e trombossani.

### Agonisti o antagonisti di peptidi neurotrasmettitori o neuromodulatori, farmaci peptico-mimetici:

- Angiotensine, ANP, Neurotensina, VIP, Endotelina.
- Gastrina, Bombesina, Colecistochinina.
- Bradichinina, Tachichinina
- Galantina, Neuropeptide Y

### Ormono-simili o ormoni veri e propri:

- CHR, Somatostatina, GF
- Endorfine e peptidi oppioidi (Encefalite)
- Prolattina, Vasopressina, Ossitocina

### Enzimi:

- Proteasi (ACE, ECE, ICE, HIV proteasi, Artriopteridasi, Cascata infiammatoria, Cascata della coagulazione, Matricine....)
- Coinvolti biosintetici neurotrasmettitori ( Acetilcolinesterasi, Dopa-decarbossilasi, COMT, Fosfodiesterasi, GABA-Trasferasi, Fosfolipasi C, PG-sintetasi, Lipossigenasi, MAO)
- Coinvolti dis-metabolismo (Anidrasi Carbonici, Alcol deidrogenasi, HMG-Co-Riduttasi).
- Coinvolti biosintesi dei microorganismi (beta-lattamasi).

Sono ulteriormente prospettabili come bersagli per l'azione dei farmaci:

- Gli intercalanti DNA come antitumorali.
- Attivatori/inibitori dei fattori di trascrizione del DNA

## **Interazioni tra farmaci ed effetti collaterali o indesiderati**

### **Interazioni farmacocinetiche**

In generale si consiglia di non somministrare due o più farmaci assieme in quanto i relativi ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione) potrebbero non essere compatibili potendo portare ad una riduzione o ad una esaltazione dell'effetto di ciascuno dei due farmaci.

Per esempio è noto che l'alcool e composti attivi sul SNC non dovrebbero essere assunti in contemporanea. Altre volte, invece, i farmaci debbono essere somministrati insieme affinché raggiungano simultaneamente un effetto terapeutico. Per esempio Dopa + Carbidopa; Trimetoprim+Sulfametossazolo.

### **Interazioni farmacodinamiche**

È sempre sconsigliabile la somministrazione di farmaci che hanno effetti opposti sullo stesso bersaglio molecolare. Ne sono esempio i beta-bloccanti (antiipertensivi) e i beta-stimolanti (antiasmatici), MAO-I ed efedrina.

### **Effetti collaterali**

Non esiste un farmaco privo di qualche effetto collaterale dovuto a qualche interazione con tessuti o organi che non costituiscono il bersaglio previsto. Questi effetti collaterali sono dovuti a:

- Natura chimica del farmaco.
- Risposta al farmaco dell'organismo (allergie specifiche che portano ad ipersensibilità individuale; epatotossicità, nefrotossicità)
- Meccanismo d'azione proprio di un farmaco e caratteristico della famiglia farmacologica a cui questo appartiene. (gastrolesività per NSAID ovvero un antinfiammatorio non steroideo; emorragie per gli anticoagulanti, tosse per gli ACE-I).

Tutti questi effetti collaterali sono particolarmente pericolosi per categorie di pazienti che per natura, status, sesso e quant'altro rientrano nella categoria dei soggetti a rischio:

- ✓ Donne in gravidanza per pericolo di effetto teratogeno sul feto.
- ✓ Donne in allattamento in quanto il farmaco può essere trasmesso con il latte.
- ✓ Pazienti con ridotta capacità epatica o renale per difficoltà di smaltimento dei cataboliti farmacologici.
- ✓ Pazienti con altre patologie in atto
- ✓ Anziani con ridotto metabolismo in cui la dose iniziale è ridotta al 50%
- ✓ Pazienti con difetti ereditari di alcuni enzimi.

Per ovviare a tutti questi rischi prima di registrare un farmaco per poi immetterlo sul mercato vanno attuate delle prove di tossicità obbligatorie:

- LD<sub>50</sub> per varie vie di somministrazione.
- Tossicità subacuta (4 settimane) in due specie animali di cui una non deve essere un roditore.
- Tossicità sub-cronica (13 settimane) o cronica (26 o 52) settimane sempre in due specie.
- Mutagenesi
- Teratogenesi
- Eventuale cancerogenesi.
- Sorveglianza continua post-vendita (fase clinica IV) che si attua ad autorizzazione avvenuta.

## Neurotrasmissione

Dobbiamo, prima di considerare i farmaci che operano in questi campo fare dei brevi cenni anatomico-funzionali.

Il Sistema nervoso autonomo (SNA) ha le seguenti proprietà:

- ❖ Innerva il cuore, i vasi sanguigni, le ghiandole, intestini e la muscolatura liscia.
- ❖ Regola le funzioni autonome ovvero tutte quelle che avvengono senza che il paziente sia vigile come il respiro, la digestione, l'escrezione, il metabolismo basale, la temperatura del corpo, la sudorazione ...
- ❖ La sua trasmissione è, di regola, da neurone a muscolo.
- ❖ Usa i seguenti neurotrasmettitori: **adrenalina** (con i suoi recettori Nicotinici e Muscarinici) e la **noradrenalina** (con i suoi recettori  $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2, \beta 3$ .)

Il Sistema Nervoso centrale (SNC) ha le seguenti caratteristiche:

- ❖ Il segnale passa da un neurone all'altro
- ❖ I Neurotrasmettitori sono molto più numerosi e spesso associati a Neuromodulatori

Le fasi di una tipica trasmissione dell'impulso nervoso possono essere così schematizzate:

Biosintesi e Vescicolazione del neurotrasmettitore → Rilascio a seguito dell'arrivo del potenziale d'azione → arrivo del neurotrasmettitore sulla membrana post-sinaptica con conseguente apertura di canali ionici e quindi induzione di un potenziale elettrotonico che poi diventa potenziale d'azione post-sinaptico → Ricaptazione dei Neurotrasmettitori e loro degradazione.

Esistono dei sistemi farmacologici che interferiscono con i neurotrasmettitori operando in diversi modi:

- ❑ Interferenza con la biosintesi del trasmettitore (es. inibitore Dopa Decarbossilasi)
- ❑ Biosintesi di falsi trasmettitori (es. alfa-metildopa).
- ❑ Effetto diretto sul recettore (Agonisti e Antagonisti)
- ❑ Blocco dei canali ionici (es: Calcio antagonisti)
- ❑ Blocco della ricaptazione (es: Fluoxetina e simili).
- ❑ Blocco del catabolismo (es: MAO-I e COMT)

## Il sistema nervoso autonomo

È il sistema che innerva tutti i tessuti ad esclusione della muscolatura scheletrica. Gli assoni lasciano il SNC come fibre pre-ganglio che afferiscono sui gangli, e da questi si proiettano sulle cellule effettrici. Nelle fibre del pre-ganglio il neurotrasmettitore è sempre l'acetilcolina a cui corrisponde un recettore di tipo nicotico.

Due sistemi compongono il SNA ovvero:

- Il Sistema del Simpatico.
- Il Sistema del Parasimpatico

### Il Simpatico

Il neurotrasmettitore tipico di questo sistema è la Noradrenalina che possiede i suoi recettori specifici nei recettori adrenergici  $\alpha 1, \alpha 2, \beta 1$  e  $\beta 2$ . Alcuni recettori post-ganglionici che sono localizzati nel midollo adrenergico, rilasciano nel torrente ematico una miscela di ormoni di cui l'80% è costituito da adrenalina e il 20% da noradrenalina.

I recettori:

1.  $\alpha 1$ : sono tipici recettori post-sinaptici. Quando vengono attivati fanno rilasciare la muscolatura liscia e il tratto GI. La traduzione all'interno della cellula è di tipo proteina G e successivo aumento dell'IP3 e DAG.
2.  $\alpha 2$ : sono recettori sia pre- che post-sinaptici (in fegato, piastrine e muscolatura liscia vasale). Quando vengono attivati in maniera pre-sinaptica si ottiene una inibizione del rilascio di noradrenalina. Quando vengono attivati in maniera post-sinaptica si ottiene una vasocostrizione e una aggregazione piastrinica. La traduzione del segnale è via proteina G con diminuzione di cAMP.
3.  $\beta 1$ : sono recettori prevalentemente post-sinaptici localizzati sul cuore, sulle piastrine e sul tratto GI. Per attivazione si aumenta la frequenza e la forza di contrazione del cuore, il rilassamento del GI e aggregazione delle piastrine. La traduzione è via proteina G con aumento di cAMP.
4.  $\beta 2$  sono recettori post-sinaptici. La loro attivazione porta al rilassamento della muscolatura liscia e inibizione del rilascio di istamina da parte delle mast-cellule. La traduzione è via proteina G con aumento di cAMP.

## Il Parasimpatico

È caratterizzato dal fatto che i gangli sono localizzati all'interno degli stessi organi che innerva. Il maggiore trasmettitore è l'acetilcolina che va ad attivare dei recettori muscarinici di quattro tipi:

1. Recettore M1 o neuroparietali: si trovano nelle cellule parietali gastriche, oltre che nel SNC e nei neuroni periferici. Quando vengono attivati provocano l'eccitazione generale e la secrezione acida gastrica. La traduzione è via proteina G che stimola la fosfolipasi C e il rilascio di IP3 e DAG.
2. Recettori M2 o neurocardiaci si trovano nel cuore e nei neuroni periferici. La loro attivazione provoca la diminuzione della frequenza e della forza della contrazione cardiaca. La traduzione è via proteina G con diminuzione di cAMP.
3. recettori M3 o muscolo liscio-ghiandolari: si trovano sulla muscolatura liscia e sulle ghiandole. Quando vengono attivati provocano la secrezione ghiandolare ( saliva, sudore) e la contrazione della muscolatura liscia. La traduzione è via proteina G con aumento di IP3 e DAG. Sono recettori che si trovano anche nell'endotelio dei vasi dove provocano la vasodilatazione per rilascio di EDRF (NO).
4. Recettori M4 dovrebbero essere esclusivi dell'occhio. Quando attivati fanno contrarre la pupilla. La traduzione è via proteina G con diminuzione di cAMP

## I farmaci per il Sistema Nervoso Autonomo

Sono farmaci per il Simpatico:

- ✓ Gli agenti pre-sinaptici.
- ✓ Gli agenti post-sinaptici.
- ✓ Gli agenti sul sistema di in attivazione

Tra gli agenti pre-sinaptici ricordiamo:

- I precursori della noradrenalina come la tiroxina.
- Gli inibitori del metabolismo della noradrenalina come i Monoamino Ossidasi inibente o MAO-I
- Gli inibitori del rilascio della noradrenalina es le anfetamine, la tiroxina, l'efedrina.

Tra gli agenti post-sinaptici abbiamo (ovvero agiscono sui recettori).

- Agonisti degli adrenorecettori sia alfa che beta.
- Antagonisti degli adrenorecettori sia alfa che beta

Tra gli agenti sul sistema di in attivazione ricordiamo:

- Il sistema uptake 1 che gioca all'interno del neurone e si attua con l'uso di cocaina, amfetamina e degli antidepressivi.

- Il sistema uptake 2 che agisce fuori dal neurone e che si attua bloccando tutti i corticosteroidi.
- Metabolismo dovuto a Monoamino Ossidasi che viene bloccato da MAO-I
- Metabolismo dovuto a COMT che viene bloccato da inibitori enzimi specifici.

#### **Sono farmaci per il sistema parasimpatico:**

- Agenti pre-sinaptici.
- Agenti post-sinaptici
- Agenti sulla acetilcolinesterasi.

Gli agenti pre-sinaptici sono:

- Gli inibitori della sintesi della acetilcolina come l'emicolinio
- Gli inibitori del rilascio dell'acetilcolina ovvero tutte quelle sostanze che provocano la paralisi. Ne abbiamo esempi nella tossina botulinica, nella bungarotossina, nella streptomina e nei suoi analoghi.

Gli agenti sulla acetilcolinesterasi sono:

- Anticolinesterasi come neostigmina, fisostigmina, insetticidi organo-fosforici.

Gli agenti post-sinaptici sono:

- Agonisti muscarinici quali la muscarina.
- Antagonisti muscarinici quali l'atropina.

Il loro uso deve essere cauto perché provocano molti effetti collaterali.

### **I neurotrasmettitori del Sistema nervoso centrale**

- 1) Glutammato: ovvero il principale neurotrasmettitore eccitatorio, i suoi recettori sono NMDA. Potrebbe avere un ruolo nella genesi delle psicosi e nella degradazione neurocerebrale che spesso si osserva dopo ictus cerebrale e morbo di Alzheimer.
- 2) Glicina: è necessaria per attivare i recettori NMDA del glutammato.
- 3) GABA: è il principale neurotrasmettitore inibitorio. Una sua deficienza o ipoattività potrebbe essere alla base delle convulsioni.
- 4) Acetilcolina: è presente nella corteccia e nel limbico. Nell'Alzheimer è carente mentre nel Parkinson è in eccesso.
- 5) Serotonina: molto diffusa e sembra in molte patologie avere un ruolo; tra queste depressione (carente), ansia (carenza o eccesso), mania (eccesso), nausea (eccesso), cefalee (eccesso o carenze), insonnia (eccesso), fame (carenza).
- 6) Noradrenalina: nel ponte è coinvolta forse in alcuni tipi di depressione.
- 7) Dopamina: molto diffusa. Se è il difetto → Parkinson, se è in eccesso → schizofrenia.
- 8) Opioidi: i più noti sono le endorfine, encefaline e le dinorfine che si trovano sui neuroni noradrenergici e serotonergici. Sono regolarmente coinvolti nella regolazione del dolore, dello stress e dell'umore.
- 9) Tachichinine: ne fa parte la sostanza P e la neurochina che sono peptidi associati ai neuroni colinergici e serotonergici. Sono coinvolti nel dolore, nella Corea di Huntington e nei disordini affettivi.
- 10) Colecicocochinina: nei neuroni dopaminergici e GABA-ergici è coinvolta nella schizofrenia, nel panico e nei disordini alimentari.
- 11) Neurotensina: può essere coinvolta nella schizofrenia.

## Farmaci ansiolitici ed ipnotici

Questo tipo di farmaci sono potenzialmente in grado di curare l'insonnia in quanto l'uno può essere la diretta conseguenza dell'altra. La massima parte dei farmaci usati come ansiolitici o ipnotici esercitano la propria azione sul recettore GABA A.

- Primo caso: BENZODIAZEPINE: potenziano il GABA; sono indicati in casi di insonnia, ansia, epilessia e nei casi di astinenza. Le controindicazioni sono: effetti sinergici con alcool e antistaminici; hanno effetti collaterali quali la sonnolenza associata a ridotta funzionalità psicomotoria. Possono dare dipendenza e astenia. A seconda della loro azione (breve o lunga) sono utili per insonnia (breve come LORAZEPAM) o per l'ansia (lunga come MITRAZEPAM).
- Secondo caso: ipnotici e ansiolitici NON BENZODIAZEPINICI zopiclone, alpidem.
- Terzo caso: agonisti del 5-HT<sub>1A</sub> sono gli azopironici, il sumatriptan che diminuiscono il tono serotoninergico. Sono indicati per ansia generalizzata o cefalea ma danno, come effetti collaterali, nervosismo e vertigini.
- Quarto caso: antagonisti 5-HT<sub>3</sub> come ondansetron hanno effetti ansiolitici perché sono antagonisti sul recettore post-sinaptico 5-HT<sub>3</sub>
- Quinto caso: beta-bloccanti alleviano le manifestazioni somatiche dell'ansia quali tremori, palpitazioni, sudorazioni es: Propanolol.
- Sesto caso: antidepressivi tricyclici. Danno sonnolenza Amitriptilina.
- Settimo caso: antistaminici: come tutti danno sonnolenza ne è un esempio il Difenidramina.

## Farmaci ansiolitici

Sono farmaci usati nel trattamento delle forme ansiose e negli attacchi di panico. Si definisce ansia una serie di risposte psico-fisiologiche che anticipano situazioni di pericolo non reale o immaginario. I sintomi più frequenti sono:

- ✓ Aumentata frequenza cardiaca.
- ✓ Sudorazione intensa.
- ✓ Affaticamento.

Durante un tipico attacco di panico il paziente soffre di ansia acuta accompagnata da disorganizzazione della personalità.

La terapia di queste affezioni si basa sull'uso di:

- Benzodiazepine (le più usate) che hanno effetto GABA mimetico.
- Carbamati che sono meno efficaci e più tossici delle benzodiazepine.
- Beta-bloccanti che riducono le palpitazioni, i tremori e i disordini gastrointestinali associati.
- Azapironi che agiscono selettivamente sul 5-HT<sub>1A</sub> e che hanno il vantaggio, rispetto alle Bz, di non indurre dipendenza.

I prodotti più venduti sono: LEXOTAN e XANAX.

## Farmaci ipnotici

Inducono la sonnolenza o il sonno. Quando invece si parla di sedativi si indica una classe di farmaci usati per calmare i pazienti ansiosi e nervosi; essi inducono il sonno senza esserne gli agenti diretti.

N.B. in piccole dosi gli ipnotici agiscono da sedativi.

Chi sono?

- ✓ Benzodiazepine che danno bassa incidenza di effetti collaterali. Indicate in insonnie severe dato che il loro uso può indurre dipendenza. Si legano al recettore del GABA.
- ✓ Barbiturici: quasi tutti abbandonati perché danno abuso, tolleranza e dipendenza. Rischio di interazione con altri farmaci.
- ✓ Ciclopirroloni: di recente scoperta si legano al recettore per il GABA in modo diverso dalle Bz.

Sono tra i farmaci più prescritti anche se non sono in genere rimborsati dal S.S.N. i più venduti nel mondo sono:

- Zolpidem.
- Zopiclone.
- Triazolam.

In Italia:

- Tavor
- Halcion.
- En.

## I disordini affettivi

Sono estremi patologici di un comportamento normale che possono andare da una estrema eccitazione fino all'euforia (Mania) a forme depressive. I disordini affettivi si dividono in:

- ✓ Unipolari.
- ✓ Bipolari.

Sono disordini unipolari:

- La Mania caratterizzata da aumentata attività motoria, distonia e autostima.
- Depressione caratterizzata da infelicità, sonnolenza, disperazione, senso di colpevolezza, apatia, indecisione, scarsa energia, insonnia e pensieri suicidi.

A sua volta la depressione è divisibile in REATTIVA ovvero quando c'è una chiara causa psicologica. Ha sintomi meno severi.

Depressione ENDOGENA che non ha una chiara causa e i sintomi sono più severi (ipotesi suicide). Sono quelle che rispondono meglio alle terapie farmacologiche.

Sono Bipolari quei disordini che si presentano con umore e comportamento oscillante fra depressione e mania (disordini maniaco/depressivi). Possono essere ereditari.

Secondo la teoria monoaminergica della depressione questo dovrebbe essere il risultato di fattori genetici e di eventi che agiscono durante la vita associati allo stress ambientale. Tutti questi fattori dovrebbero attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene facendo rilasciare cortisolo nonché provocando una variazione dell'ambiente cerebrale che si tradurrebbe in un deficit funzionale della dopamina, della noradrenalina e della serotonina.

Questa teoria è suffragata dai seguenti dati sperimentali:

- ✓ I farmaci che provocano l'abbassamento della sintesi di monoamine possono causare la depressione.
- ✓ Farmaci che provocano l'elevamento della sintesi di monoamine migliorano l'umore dei depressi.
- ✓ Nei depressi la concentrazione delle monoamine è ridotta nel flusso cerebrospinale.

## Farmaci antidepressivi

La depressione è uno stato mentale di umore depresso che si caratterizza con sensazioni di tristezza, disperazione e scoraggiamento. Può essere frequente la bassa autostima, senso di colpevolezza, rifiuto del contatto inter-personale con disturbi dell'appetito e del sonno.

È un processo che spesso si associa allo sbilanciamento di neurotrasmettitori quali la noradrenalina, dopamina e serotonina.

Terapia:

- Antidepressivi triciclici quali AMITRIPTILINA che bloccano il reuptake di noradrenalina e serotonina nei neuroni e può avere effetti collaterali anticolinergici.
- Antidepressivi tetraciclici quali MIANSERINA che aumentano il rilascio di noradrenalina e impedisce il reuptake di serotonina.
- MAO-inibitori quali ISOCARBOSSAZIDE che prolungano l'azione delle catecolamine e della serotonina
- Inibitori del reuptake della serotonina quali FLUOXETINA.
- Sali di LITIO carbonato di litio. Tipici antimaniacali che fanno diminuire il rilascio della noradrenalina e ne aumentano il suo reuptake.

I farmaci attualmente più venduti sono:

- ✓ PROZAC.
- ✓ ZOLOFT.
- ✓ SEROXAT.

## Tossicità ed effetti collaterali

**Antidepressivi triciclici (TCA).** Possono dare effetti collaterali quali blocco istaminico, muscarinico e alfa-drenergico ed in particolare: sedazione ed acquisto di peso, bocca secca, costipazione, ritenzione urinaria, disturbi visivi e della memoria. Sono anche frequenti ipotensione ortostatica, tachicardia, delirio. Per quanto riguarda gli effetti collaterali possiamo avere prostatismo, glaucoma, infarto, epilessia.

In dosi provocanti overdose si assiste a convulsioni, ipertensione e come. La dose letale rappresenta 10-20 volte la dose terapeutica. È stato notato che il 20% dei suicidi si verifica in soggetti trattati con TCA

Per quanto riguarda la teratogenicità si dispongono in classe C (si hanno cioè pochi dati). Alcuni come Imipramina, Amitriptilina e Nortriptilina sono in classe D cioè a possibile effetto teratogeno.

**Mao Inibitori (MAO-I).** come effetti collaterali possono dare ipotensione anche fatale dovuta a tiratina presente nei cibi quali i formaggi, la birra, i vini rossi. È quella che si dice "cheese reaction". Sono epatotossici. Possono interagire con i simpatomimetici, gli stimolanti, TCA, SSRI, DOPA, Etanolo, Barbiturici, Anestetici. Tutto questo porta a dire che i MAO-I si devono somministrare solo in depressioni resistenti ad altri trattamenti

**Inibitori del reuptake della serotonina (SSRI):** come effetti collaterali danno vomito, nausea, diarrea e sonnolenza. Potrebbero anche dare disfunzioni sessuali, insonnia, nervosismo e ansia (specie Fluoxetina). In caso di overdose non danno pericolo di vita. Per quanto riguarda la teratogenicità sono in fascia B ovvero tra i farmaci che non dovrebbero essere teratogeni. Possono dare interazioni fatale con MAO-I. quando assunti con Triptofano o con "extasy" si può avere una sindrome serotoninergica con ipertermia, brividi, aggressività, ipomania e coma.

**Litio:** come effetti collaterali danno polidipsia, poliuria, ipotiroidismo, acquisto di peso, nausea, diarrea, sonnolenza, reazioni allergiche come l'acne, le dermatiti, le vasculiti. Una overdose di 2meq/l dà perdita di coscienza, iperriflessia e convulsioni. Non dovrebbe essere teratogeno ma viene escreto con il latte. Interagisce con gli antipsicotici aumentandone la neurotossicità, con NSAID (diminuita escrezione), con i diuretici (aumentandone i livelli ematici) e con i farmaci cardiovascolari.

## Analgesici

Sono i farmaci usati per togliere il dolore e si dividono in due categorie:

- 1) Farmaci che hanno anche effetti antinfiammatori (NSAID) e che agiscono sul sistema delle prostaglandine.
- 2) Farmaci che agiscono sulla percezione del dolore a livello del SNC; sono usati contrastare dolori severi e continui provenienti dalle viscere, dalle ferite, ustioni o neoplasie.

Gli analgesici agiscono su uno o più recettori specifici per gli oppioidi sul SNC. Tutti questi tipi di analgesici inducono dipendenza. La CODEINA e la PENTAZOCINA sono abbastanza potenti e danno scarsa dipendenza. La MORFINA è un potente analgesico che può facilmente indurre dipendenza.

Il PARACETAMOLO è un composto che ha effetti sia analgesici che antipiretici ma non antinfiammatori.

## Farmaci anti mal di testa

La cefalea è una malattia caratterizzata da un insieme di attacchi periodici sui vasi cerebrali. La condizione è spesso associata a nausea e vomito con ipersensibilità alla luce e irritabilità. L'attacco è preceduto da costrizione delle arterie poi seguita da vasodilatazione che è la responsabile degli attacchi dolorifici.

Il trattamento deve:

- I. Attenuare i sintomi di un attacco.
- II. Ridurre profilatticamente il numero e l'intensità degli attacchi.

Per gli attacchi acuti:

- A. ANALGESICI come ASPIRINA, PARACETAMOLO E ANTIEMETICI spesso in combinazione
- B. ERGOTAMINA e i suoi derivati. Sono vasocostrittori dell'arteria carotidea senza alterare il flusso cerebrale. Si può aggiungere CAFFEINA per migliorare l'assorbimento.
- C. SUMATRIPTAN è l'antagonista per i recettori 5-HT<sub>1</sub> e provoca costrizione della arteria carotidea.

Per la profilassi:

- A. BETA-BLOCCANTI non cardioselettivi (es: Propranololo) che agiscono ribilanciando vaso dilatazione e vaso costrizione dei vasi cranici.
- B. PIZOTIFENE e METISERGIDE: antagonisti specifici della serotonina che è forse coinvolta negli attacchi di cefalea.

I farmaci più venduti:

SUMATRIPTAN

## DEMENZE

MORBO DI ALZHEIMER (AD) si divide in:

- 1) Senile che evolve progressivamente in 5-10 anni.
- 2) Pre-senile con sintomatologia a progressiva perdita della memoria, della capacità di orientamento, mancanza di iniziativa, depressione, ansia, aggressività, labilità emotiva, agitazione. Si cura con LECITINE, HYDERGINE, TACRINE, VELNACRINE (inibitori acetil-colinaesterasi). Possono però dare crampi addominali, nausea, poliuria, diarrea.

DEMENZA MULTIFUNZIONALE: comune in soggetti con cardiovasculopatie. Ha insorgenza acuta e procede in tappe. La sintomatologia presenta deficit cognitivi a chiazze, arteriosclerosi, confusione notturna, depressione, ipertensione. Si cura con antiipertensivi, Aspirina a basse dosi.

COREA DI HUNTINGTON: è una malattia ereditaria che porta a movimenti irregolari. A lungo termine porta a demenza progressiva. Sintomi: aumento dell'attività dopaminergica e conseguente abbassamento dell'attività DOPA-ergica e colinergica. Si tratta con RESERPINA e TETRABENZAMINA che danno però ipotensione e depressione secondaria nonché disturbi gastrici. Si può dare anche FENOTIAZIDE (Perphenazide) e BUTIROFENONI (Haloperidol) che riducono l'attività Dopaminergica dando però irrequietezza e Parkinsonismo.

PARKINSON'S: disordine neurologico caratterizzato da ridotti movimenti volontari, inizio lento dei movimenti, tremore alle mani, rigidità delle gambe, postura anormale, difficoltà nel parlare. Può talora evolvere nella demenza. È dovuta alla degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Questo processo di degenerazione ha causa ignota ma potrebbero entrare in gioco tossine ambientali si tratta con Dopa inibitori della Dopa decarbossilasi, inibitori COMT, Selegilina, Bromocriptina, Amantadina, Antagonisti colinergici muscarinici.

## DROGHE ED ABUSO

Definiamo tolleranza una riduzione della risposta al farmaco causato da somministrazione ripetuta. Definiamo sensibilizzazione un aumento abnorme della risposta fisiologica al farmaco.

Definiamo dipendenza la necessità che l'organismo acquisisce alla somministrazione di un farmaco, in genere è il gradino successivo della tolleranza e si traduce in una incapacità dell'organismo stesso ad avere una normale attività senza livelli adeguati del farmaco. La dipendenza può essere sia fisica che psicologica.

Etanolo: la dipendenza da questa sostanza non è chiara forse deriva da una alterazione del sistema GABA ergico. Si ha riduzione della sonnolenza, disinibizione. La tolleranza letale si ha con le Bz. L'abuso porta a deficit cognitivi, depressione, tossicità epatica e cardiovascolare.

Nicotina. È un agonista del recettore colinergico nicotinico che stimola il sistema cardiovascolare e il SNC. Fa scaricare adrenalina da diversi organi, stimola i recettori sensoriali. Provoca una dipendenza duratura. Quando si va in astinenza si ha irritabilità, ostilità, ansia, depressione e aumento dell'appetito.

Eroina. È un oppioide non usato come analgesico che stimola i recettori oppioidi cerebrali e che ha un effetto simile ad un orgasmo, induce euforia per alcuni minuti seguita da profonda sedazione. Per uso cronico si ha alterazione dell'asse ipotalamo-pituitaria-surrene, irregolarità mestruale, problemi di performance sessuale, alterazione dell'umore. Per astinenza si ha irritabilità e aggressività, sensibilità al dolore, nausea, crampi, ansia, insonnia.

Cocaina: aumenta la trasmissione dopaminergica in alcune aree cerebrali dato che blocca il reuptake del neurotrasmettitore, provoca allerta cerebrale, senso di fiducia in sé stessi nonché un senso di benessere interiore e un aumento della frequenza cardiaca. Ad alte dosi provoca euforia di breve durata. Quali effetti

indesiderati:attività motoria involontaria,paranoia,può dare abuso frequente. In dosi tossiche dà aritmie cardiache,ischemia miocardica,vasocostrizione cerebrale,scariche epilettiche,ansia,depressione,psicosi.

**Anfetamine:** stimolano il rilascio pre-sinaptico di dopamina,l'effetto è simile a quello della cocaina. Tolgono lo stimolo dell'appetito.

**Caffeina:** inibisce la fosfodiesterasi,cAMP, aumenta la secrezione di noradrenalina e agisce come antagonista dei recettori dell'adenosina. Fa rilasciare la muscolatura liscia e bronchiale,stimola il SNC e il cuore,ha effetto diuretico. Gli effetti indesiderati sono: insonnia,nervosismo,eccitazione,convulsioni,tachicardia. Tolleranza agli effetti stimolatori. Per astinenza affaticamento e sedazione.

**Cannabinoidi:** è stato dimostrato un recettore cerebrale per i cannabinoidi che sono derivati dell'acido arachidonico ma la sua funzione è sconosciuta. Aumentano la concentrazione e il piacere sessuale,l'appetito,il panico e le allucinazioni. Possono accentuare gli stimoli schizofrenici,inducono sindrome amotivazionale ovvero poco interesse per le attività sociali. Sono stati proposti quali anti-nausea e anti-convulsivi.

**Agenti psichedelici:** inducono distorsioni percettive come le allucinazioni,le illusioni e distorsioni del pensiero come la paranoia. Sono derivati indolcici (LSD,Psilocibina),fenetilaminici(Messalina e MDMA o "extasy").

Hanno alta affinità per il recettore serotoninergico 5-HT<sub>2</sub>. L'LSD si lega anche ad altri recettori serotoninergici. Alterazione delle percezioni visive,con colori più intensi,risveglio cerebrale talvolta spinto fino al panico,variazione dell'umore fino a paranoia e depressione, dilatazione della pupilla,aumento della pressione,della salivazione e della lacrimazione.MDMA induce aumento dell'introspezione e dell'autocoscienza,tachicardia e dolori muscolari,allucinazione.

La tolleranza è rara per l'LSD mentre è frequente per PCP.

### Farmaci antipsicotici

Sono detti narcolettici o tranquillanti maggiori si usano per schizofrenia,paranoia e delirio. Controllano i sintomi acuti della schizofrenia. Questa è un disordine mentale che coinvolge disturbi della personalità,dei sentimenti e del comportamento.

La terapia:fenotiazide(Cloriprimazina) che hanno attività antidopaminergica centrale e presentano effetti collaterali extrapiramidali e iper-prolattinemici. Tioxanteni (Flupentixal),Difenilbutilpiperidina,Butirrofenoni.

## Il sistema circolatorio e i suoi farmaci

Gli organi coinvolti sono:

- Il cuore.
- I vasi sanguigni.
- I reni.
- Il sangue medesimo.

Le patologie che ci interessano sono.

- Per il cuore: scompenso cardiaco,aritmie.
- Per i vasi:arteriosclerosi.
- Per i reni: nefropatie,edemi,ascite,diete squilibrate.
- Per il sangue:adesività piastrinica e disturbi della coagulazione.

Sistemi per il controllo fine della circolazione:

- ✓ VASOPRESSINA.
- ✓ RENINA-ANGIOTENSINA.
- ✓ ALTRI (Noradrenalina, aldosterone, atrial natriuretic peptide, endotelina)

I principali farmaci del sistema cardiovascolare sono ANTIIPERTENSIVI :

- diuretici, alfa-adrenergici centrali come la alfa-metildopa, la clonidina, reserpina).
- I BETA-BLOCCANTI quali atenololo, metoprololo.
- Vasodilatatori (che inibiscono l'ingresso degli ioni calcio nelle cellule) quali minoxidil
- I CALCIO ANTAGONISTI
- GLI ACE INIBITORI
- GLI INIBITORI DELL'ANGIOTENSINA II

Altri tipi di farmaci sono :

- I CARDIOSTIMOLANTI.
- GLI ANTIARITMICI.
- GLI IPOLIPEMIZZANTI

## II CUORE

È una pompa che rifornisce di sangue i tessuti tramite questo i tessuti sono riforniti di ossigeno, glucosio, ormoni e metaboliti. Nello stesso tempo il sangue rimuove dai tessuti i materiali di scarto. Quando l'organismo è a riposo il cuore è influenzato dal SNA simpatico e dal parasimpatico. Il simpatico agisce attivando i recettori beta1-adrenergici che a loro volta stimolano l'adenilato ciclasi e questa fa aumentare il calcio intracellulare. Il parasimpatico attiva i recettori M2 che inibisce l'adenilato ciclasi e quindi fa diminuire il calcio intracellulare.

Funzione	Simpatico	Parasimpatico
Battito	+	-
Forza della contrazione	+	-
Automatismo	+	Ridotto
Conduzione al nodo	Facilitato	Inabilitato
Efficienza	-	+

La contrazione è attivata dall'aumento di calcio nel citoplasma, il calcio è preso dall'esterno via canali L poi la depolimerizzazione innesca un più importante rilascio di calcio da altri depositi.

Il calcio si lega alla troponina C che regola la posizione dell'actina e dei filamenti di miosina facendoli scivolare l'uno sull'altro e causando la contrazione. Dopo la contrazione il calcio è di nuovo sequestrato nei depositi attraverso una pompa ATP dipendente oppure all'esterno delle cellule attraverso uno scambio sodio-calcio.

### Farmaci ACE inibitori

Sono farmaci che inibiscono la conversione del peptide poco attivo angiotensina I nel potente vaso costrittore Angiotensina II. Esercitano quindi importanti effetti sulla pressione e sulla funzionalità cardiaca. Stanno diventando farmaci di prima scelta sia nelle ipertensioni ( in associazione con i diuretici) che negli scompensi cardiaci. È stato introdotto in commercio il CAPTOPRIL ottenuto sulla base di un peptide rinvenuto nei veleni dei serpenti e da questo sono derivati una ventina di altri prodotti che si differenziano per la loro biodisponibilità e la localizzazione nei diversi tessuti.

I farmaci più venduti sono:

- ENALAPRIL.
- CAPTOPRIL.

- LISINOPRIL.

### Farmaci antagonisti dell'angiotensina II

Agiscono bloccando il recettore dell'angiotensina II e quindi impediscono al peptide di esercitare i suoi effetti vasocostrittori e ipertensivanti.

Come profilo farmacologico vedi ACE-inibitori anche se sono privi degli effetti collaterali.

Il farmaco più venduto è il LOSARTAN

### I calcio antagonisti

Bloccano l'ingresso degli ioni calcio all'interno della cellula riducendo la contrazione della muscolatura vasale e del cuore che si riflette in una diminuzione della resistenza delle arteriose periferiche e in un calo della pressione sanguigna.

Divisibili in due categorie in base alla struttura chimica e del meccanismo attraverso cui inibiscono gli effetti del calcio:

- Classe degli inibitori diretti del canale del calcio (nifedipina e derivati)
- Altri (verapamil, diltiazem, amlodipina)

Vasodilatatori che agiscono inibendo l'ingresso degli ioni calcio nelle cellule; il loro uso è estremamente diffuso per tutte le malattie cardiache e anche per le ipertensioni (preferire gli ACE inibitori). È in declino il loro uso nelle malattie cerebrovascolari e nelle degenerazioni del SNC poiché restano sequestrati nel sangue e, altresì, possono dare effetti extrapiramidali.

I farmaci più venduti sono: AMIDOPINA, NIFEDIPINA.

### DIURETICI

Aumentano il volume di urina escreta. Erano considerati di prima scelta nelle ipertensioni, ora sono dati in associazione con altri farmaci. Sono di fondamentale importanza negli edemi, asciti. Attualmente si trovano:

■ **inibitori dell'anidasi carbonica** (acetozalamide) vecchi ed obsoleti indicati per diuresi moderate deprimendo il riassorbimento dei carboidrati.

■ **tiazidi** (idrocortiazide) adatte per moderata diuresi inibendo il trasporto attivo degli ioni Na<sup>+</sup> nel segmento corticale del distale.

■ **Diuretici dell'ansa (Furamide)** molto potenti da preferirsi in caso di diuresi veloce e forte in caso di scompenso renale e cardiaco grave bloccano il trasporto di cloro nella parte ascendente dell'ansa.

■ **risparmiatori di potassio (spirinolattone)**. Bloccano l'azione dell'aldosterone promovendo moderata diuresi che non coinvolge escrezione del potassio.

I farmaci più usati sono:

- ✓ Furosenide (losix)
- ✓ Amiloride

### Ipolipemizzanti

Si usano per ridurre i livelli sierici di grassi che possono essere causati da malattie genetiche, disfunzioni d'organo o per cause esterne (dieta).

Alti livelli di colesterolo sono propedeutici a malattie coronariche. Il colesterolo presente nel sangue è associato alle proteine LDL che sono anche usate come indicatore del rischio.

**Terapia:** si usano resine che sequestrano gli acidi biliari. **Derivati dell'Acido nicotinico** (effetto collaterale: arrossamento). **CLOROFIBRATO** e i suoi derivati (bezafibrato) hanno avuto un grande impiego ma ora sono stati quasi del tutto eliminati. Attualmente sono in commercio gli **INIBITORI DELLA HMG-CoA riduttasi** ovvero un enzima chiave nella biosintesi del colesterolo.

Sono in studio **inibitori dell' ACAT** ( Acetil-CoA colesterolo trasferasi) e **della squalene sintetasi**:

I Farmaci più venduti nel mondo sono :

- LOVASTATIN

- ✚ PRAVASTATIN.
- ✚ FLUVASTATIN.

Mentre in Italia abbiamo:

- SIMVASTATIN (Sivastatin e Sivacor)
- Pravastatin (Pravaselect).

## PRINCIPALI MALATTIE DL SISTEMA MUSCOLO SCHELETRICO

### INFIAMMAZIONE

È una risposta che l'organismo attua contro un patogeno qualunque esso sia. È un processo conservativo che tende a riportare l'organismo nella sua condizione di partenza. I suoi segni sono:

- Arrossamento.
- Calore.
- Tumefazione.
- Dolore.

Volendo fare uno schema del processo infiammatorio avremmo: Vasodilatazione locale (arrossamento e calore) → aumentata permeabilità vasale (edema) → dolore → uscita dai vasi di neutrofili e monociti → rilascio dei mediatori solubili → richiamo dei macrofagi → distruzione del tessuto lesa e sua riparazione.

Mediatori della risposta infiammatoria:

- ✘ **ISTAMINA**: dalle mast-cellule in seguito a stimolo IgE. Causa dilatazione dei capillari. Può dare ipersensibilità immediata e risposta allergica. Può dare broncospasmo, aumento della acidità gastrica e insonnia.
- ✘ **BRADICHININA**: a partire dal Chininogeno via enzimi della coagulazione. Provoca il dolore sia per effetto diretto RecB2 che per liberazione di sostanza P. aumenta la permeabilità dei microvasi.. provoca la tosse da broncospasmo (tosse da ACE-I). vasodilatazione cardio vascolare.
- ✘ **EICOESANOIDI**: precursore:acido arachidonico. Tra i tanti Prostaglandine, prostacicline, trombossani, leucotrieni e PAF. Hanno molteplici effetti sulla muscolatura liscia, emostasi, trombosi, parto GI. Sull'infiammazione agiscono con PGE2 e PG12 (edema e dolore), Leucotrieni (permeabilità), LTB4 (chemiotassi) e PAF (edema).
- ✘ **CITOCHINE**: importanti IL-1 e TNF alfa; origine: monociti e macrofagi. Vasorilasciate a seguito di LPS e altri stimoli. Possono indurre febbre, sonno, anoressia e biosintesi di eicosanoidi. Attivano i PMN

### Antinfiammatori

Sintomatici hanno lo scopo di abolire o attenuare i sintomi da infiammazione aspecifica. Dato che tutte le fasi vedono l'impiego di acido arachidonico o dei suoi derivati i farmaci tendono ad inibire le prostaglandine, i trombossani e i leucotrieni.

La terapia:

- ◆ **ANTIINFIAMMATORI STEROIDEI** che inibiscono la fosfolipasi A2 ovvero l'enzima che libera acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.
- ◆ **ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI O NSAID**

questi ultimi sono divisi in:

- Salicilati (es: aspirina) che bloccano la genesi dell'acetilcolina.
- Indometocina derivati che agiscono sulla biosintesi delle prostaglandine ma hanno molteplici effetti collaterali.

- Derivati dell'acido propionico( ibuprofen,naproxen) blandi ma maneggevoli.
- Fenamati(es:acido flufenamico) molto potenti come analgesici.
- Oxicam (piroxicam) a lunga emivita plasmatici ma grandi effetti collaterali.

I farmaci più venduti nel Mondo:

- VOLTAREN
- RELIFLEX.

IN ITALIA:

- ✓ Aulin.
- ✓ Voltaren
- ✓ Feldene(Piroxicam)
- ✓ Acudis

**OSTEOPOROSI:** è un assottigliamento delle ossa causato da invecchiamento,menopausa,uso di particolari farmaci quali i corticosteroidi,abuso di alcool e fumo. **I farmaci** attualmente in uso sono: estrogeni,ERT(Estrogen Replacement Therapy) nelle donne in menopausa. Questi inibiscono l'attività degli osteoclasti. Si hanno anche benefici effetti sulla funzionalità cardiovascolare per riduzione di LDL. Possono però causare tumore all'endometrio. Altri farmaci sono la Calcitonina,i bifosfonati e il Calcio.

**OSTEOARTRITE** comune malattia delle articolazioni che si caratterizza per la distruzione delle cartilagini,rimodellazione del tessuto e ipertrofia. Sembrano essere coinvolte proteasi lisosomiali, IL-1 e metalloproteasi di matrice. **I farmaci** da usare sono i NSAID

**ARTRITE REUMATOIDE:** malattia infiammatoria cronica delle articolazioni con dolore,rigonfiamento e distruzione del tessuto. Ne è colpito l'1% della popolazione quando progredisce porta a distruzione delle articolazioni,deformità e disabilità. È una patologia a chiara causa autoimmune in quanto sono coinvolti i PMN che rilasciano proteasi,prostaglandine,tromboossani e agenti ossidanti. **Si cura** con aspirina,NSAID,corticosteridi,sali di oro,penicillamina e ciclosporina.

**GOTTA.** Patologia causata dalla precipitazione dei sali di acido urico nei tessuti. Colpisce soggetti dopo i 40 anni e le donne in post-menopausa ;vi può essere associata obesità,diabete,ipertensione,insufficienza renale che può trasformarla in artrite infiammatoria e dare origine a calcolosi renale. **Farmaci:**NSAID,colchicina,corticosteroidi,agenti uricosurici quali Probenecid e Sulfinpirazone;allopurinolo.

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:** malattia autoimmune che colpisce 1 persona su 1000 prevalentemente donne giovani. Causata da una reazione dei linfociti B contro agenti self ed non-self. Patologia a carico della pelle e dell'apparato muscolo-scheletrico. Possono dare complicanze a livello renale e neuronale. **Farmaci:**corticosteroidi,antimalarici,azatioprinam,agenti alchilanti.

## **L'APPARATO GASTROINTESTINALE**

### **Farmaci anti-ulcera**

Lesioni della membrana della mucosa dell'esofago,stomaco o duodeno che sono causate dal succo gastrico. Sono molto più comuni a carico dei primi centimetri del duodeno o nella curva inferiore dello stomaco La loro comparsa è spesso dovuta allo sbilanciamento tra secrezione di acido o pepsina nello stomaco e fattori protettivi come quelli che stimolano la produzione di muco.

Si cura con:

- ✓ H2 antagonisti che inibiscono la secrezione di acido a sua volta stimolata dalla istamina. Bloccano in maniera minore la secrezione di gastrina. Abbassano la secrezione basale di acido e quella notturna,possano essere usati sia per le gastriche che per le duodenali. CIMETIDINA,RANITIDINA,FAMOTIDINA NIZATIDINA.

- ✓ Inibitori della pompa protonica: inibiscono la secrezione gastrica interferendo con la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi che secerne acido nello stomaco. Molto potenti e usati nelle gastrinemie. OMEPRAZOLO.
- ✓ Antagonisti muscarinici. Sono vecchi prodotti ancora sul mercato PIRENZEPINA.
- ✓ Prostaglandine E2 e I2 inibiscono la secrezione di acido ma potenziano quella di muco e bicarbonato. Questo si attua, forse, bloccano la produzione di cAMP nelle cellule parietali. ALPROSTADIL; MISOPROSTOL vengono usati per curare ulcere dovute ad un eccessivo uso di NSAID.

Ricordiamo che a questa categoria appartiene il farmaco con più alto fatturato al mondo OMEPRAZOLO (20.000 mld di lire).

I **farmaci** più venduti sono Omeprazolo (Losec), Ranitidina (Zantac) Femotidina (Pepcidine), Nizatidina (Axid), Cimetidina (Tagamet).

### Altri farmaci della categoria A ovvero per il sistema digerente

- I. STOMATOLOGICI: per malattie dei denti, lingua, palato, sono antibiotici e antibatterici.
- II. ANTISPASTICI: per spasmi neurologici che provocano errata motilità esofagea: si danno antimuscarinici.
- III. ANTIEMETICI: contro emesi, nausea e vomito sono antagonisti della %-HT3 (Ondansetron e Granisetron)
- IV. GASTROPROKINETICI: aumentano la motilità gastrica e sono antagonisti dopaminergici (metacloropramide, Domperidone) oppure sono agonisti muscarinici (Cisapride).
- V. LASSATIVI: usate fibre vegetali che trattengono acqua, sali di sodio, magnesio poco assorbiti oppure agenti che aumentano la motilità intestinale (bisacodyl).
- VI. ANTIDIARROICI: agonisti oppioidi come Loperamide e Difenoxylate che riducono l'aquantità di fluido richiamata nel colon.
- VII. ANTI OBESITA': anfetamine e simili riducendo il senso di fame del SNC.
- VIII. DIGESTIVI: si usano enzimi pancreatici.
- IX. ANTIDIABETICI: insulina (diabete di tipo I) o ipoglicemizzanti (tipo II).
- X. ADDITIVI ALIMENTARI: sono vitamine e sali.

## *Gli antibatterici e i chemioterapici*

La chemioterapia mira ad essere selettivamente tossica solo verso i batteri e a non interferire con il metabolismo dell'ospite. Per fare questo i farmaci vanno ad agire sugli steps metabolici diversi tra batterio e ospite

Con il termine antibiotico si intendono gli agenti antibatterici che sono sottoprodotti naturali di un organismo (es: penicillina dal fungo).

Lo spettro di attività indica verso quale tipo di batteri è attivo un antibiotico. Questo può essere ampio o ristretto. Se un batterio è insensibile ad un antibiotico si dice che è resistente. Questa può essere innata oppure (più normalmente) essere acquisita. L'acquisizione di una resistenza può derivare da.

- ❖ Produzione di enzimi che inattivano il farmaco (beta-lattamasi).
- ❖ Alterazione della conformazione di un sito di ancoraggio per il farmaco (ribosomi per l'eritromicina).
- ❖ Riduzione di uptake e concentrazione del farmaco nella cellula (tetracicline).
- ❖ Sviluppo di vie metaboliche alternative (diidrofolato redattasi per il trimetoprim).

Caso particolare sono i Micobatteri che vivono da parassiti intracellulari a lenta crescita e che sono responsabili della tubercolosi e della lebbra. Questi hanno una farmacopea specifica:

- a) Per la Tubercolosi: Isoniazide che inibisce la produzione di acido micolico; la Rifampicina che inibisce la RNA polimerasi; etambutolo che è un batteriostatico il cui meccanismo è incerto. Streptomina. Come farmaci di seconda scelta a causa degli effetti collaterali si usano Chinolonici e Macrolidi.

- b) Per la lebbra si sa Dapsone che inibisce la sintesi dei folati, Rifampicina e cofazina che agiscono sul DNA.

Sito	Differenze sfruttabili	Antibatterici
Peptidoglicani della parete	Sono caratteristica che non esiste negli Eucarioti	Penicilline Cefalosporine Glicopeptidi
Membrana citoplasmatica	Nei Batteri la membrana non contiene steroli	Plimixine
Sintesi proteica	Le subunità ribosomiali dei batteri sono diverse da quelle degli Eucarioti	Aminoglicosidi Tetracicline Cloamfenicolo Macrolidi
Acidi nucleici	Il genoma batterico è formato da un unico filamento di DNA	Antifolati Chinolonici Rifampicina

### Gli antibiotici (classificazione)

- 1) **Penicilline:** Benzilpenicillina, Flucloxacillina, Amoxicillina e Ampicillina. Contengono un anello tiazolidinico legato ad un anello beta lattamico. Inibiscono la sintesi del peptidoglicano e attivano gli enzimi autolitici.
- 2) **Cefalosporine:** Cefahoxil e Cefradina, Cefuroxima e Cefamandolo, Cefixima e Cefataxima. Contengono un anello beta-lattamico e uno diidrotiazinico. Azione simile alle penicilline.
- 3) **Tetracicline:** Tetraciclina, minociclina e doxiciclina; sono batteriostatici che si legano reversibilmente alla subunità 30S del ribosoma batterico interferendo con l'attacco del tRNA all'mRNA.
- 4) **Chinolonici:** ciprofloxacina, Acido nalidixico e Ofloxacina; sono battericidi che inibiscono l'attività della DNA girasi essenziale per la replicazione e riparazione del DNA.
- 5) **Antifolati:** Sulfamidina, Treimethoprim e cotrimoxazolo; sono cofattori essenziali per la sintesi di purina e quindi di DNA. I batteri devono sintetizzare folati dall'acido para-aminobenzoico. Questa via si può inibire in due maniere. La prima prevede l'utilizzo di solfonamidi che inibiscono la diidrofolato sintetasi. La seconda via prevede l'utilizzo di trimethoprim che inibisce la diidrofolato riduttasi.
- 6) **Macrolidi:** eritromicina e derivati che si legano reversibilmente alla subunità 50S del ribosoma batterico impedendone il movimento lungo l'mRNA.
- 7) **Aminoglicosidi:** gentamicina, streptomycin, netilmicina e amicacina che si legano irreversibilmente al 30S del ribosoma batterico inibendone la traslocazione.
- 8) **Glicopeptidi:** vancomicina e derivati che inibiscono la sintesi di peptidoglicani
- 9) **Polimixine:** polimixina B e E interferiscono con i fosfolipidi distruggendo le strutture della membrana.

### Penicilline

Sono tutti i derivati sia naturali che sintetici dell'acido Penicillanico che hanno in comune un anello beta-lattamico a quattro elementi con un gruppo acilamminico in posizione 6. Sono tutte battericide e inibiscono la formazione di legami crociati fra le catene peptidiche nello stato finale della sintesi della parete cellulare.

Si dividono in diverse categorie a seconda dello spettro di attività:

- ✓ Sensibili alla penicillasi (Penicillina G e V) attive contro i Gram+ ma facilmente attaccabili dalla beta-lattamasi.
- ✓ Resistenti alla penicillasi (Cloxacillina, Fluoxacillina) resistenti ma meno potenti.
- ✓ Penicilline ad ampio spettro (Amoxicillina, Pivampicillina) sono efficaci sia contro i Gram+ che contro i Gram - come H. influenzae, C. coli, P. mirabilis, ma sono beta-lattamasi sensibili. Vanno quindi somministrate in associazione ad inibitori di questi enzimi.
- ✓ Antipseudomonas (Azlocillina, Ticarcillina) indicate in forti infezioni da Gram -
- ✓ Amicino penicilline (Mecillina) usate contro klebsiella

## Cefalosporine

Antibiotici semisintetici derivati dalla cefalosporina C e furono introdotti quali antibiotici da dare a pazienti allergici alle penicilline. Sono resistenti alle beta lattamasi e battericide perché interferiscono nella sintesi della parete batterica.

Le Cefamicine sono prodotte da alcuni ceppi di streptomiceti e hanno struttura simile alle cefalosporine.

Indicate in ogni trattamento in cui i batteri sono resistenti alle penicilline, nelle infezioni delle vie urinarie, e per via iniettiva, nelle infezioni ospedaliere.

Si dividono in “generazioni” e per la via di somministrazione:

- ✓ Orali: Cephalexin (prima generazione), Cefuroxime (seconda), Cefaclor (seconda)
- ✓ Iniettive: Cefoxitin (seconda), Cefamandole (seconda), Cefizoxime (terza)

I farmaci più venduti sono:

Ceftriaxone (Roche fin), cefuroxime (Zinnat), cefalor (Ceclor), ceftazidime (Fortun).

## Tetracicline

Batteriostatici inibendo la sintesi della parete inibendo la sintesi della parete legandosi al 30S del ribosoma: hanno quattro anelli aromatici condensati. Sono ad ampio spettro con buona tollerabilità e lunga emivita plasmatica; possono essere anche usati come antimalarici e per le terapie prolungate (in asma). Si usano in infezioni del tratto urinario, nelle bronchiti e nelle rickettsiosi e nelle clamidie. L'uso nei bambini è sconsigliato per l'ingiallimento dei denti e possono interferire con la crescita ossea.

Le più usate sono Doxiciclina e Minociclina. Doxiciclina è usata in poeridontiti in formulazione in pasta dentifricia. La terapia di combinarle con antiulcera è proposta per eradicare H.pilori.

### Chinolonici

Caratterizzati da struttura chinonica o naftidinica, inibiscono la DNA girasi che srotola il DNA prima della duplicazione.

Sono facilmente eliminabili per via renale e quindi usati per le infezioni dell'apparato urinario e genitale.

Ciproxacin; attiva ad ampio spettro sia contro Gram- che Gram + inclusi i resistenti a penicilline, cefalosporine e aminoglicosidi.

Acido Nalidixico. Fu la prima tetraciclina trovata.

Derivati del 4-F chinolonici (Ofloxacin): sono attivi contro un più ampio spettro di microrganismi.

Il farmaco più venduto:

CIPROFLOXACIN (Cipro-Bayer).

## Immunosoppressori

Servono per due funzioni terapeutiche:

- ✦ trattamento del rigetto a seguito del trapianto d'organo.
- ✦ terapia delle malattie autoimmuni

Terapia

- ✦ Glucorticoidi (es: metilprednisolone) usati per prevenire il rigetto dei trapianti e nella terapia delle malattie autoimmuni. Possono però dare residui di tossicità qualora vengano usate per molto tempo.
- ✦ antimetabolici citotossici: azatioprina e ciclofosfamida usati per reazioni immuni causate dai linfociti t. il loro effetto non è specifico e quindi danno notevoli problemi di tossicità agendo soprattutto sulle cellule in fase di divisione.
- ✦ Ciclosporine che agiscono sulla proliferazione e sulla attivazione dei Linfociti T e non interagisce con il midollo osseo. È però un farmaco nefrotossico.
- ✦ anticorpi monoclonali contro i T: si usano con discreto successo nel trapianto di rene.
- ✦ Irradiazione. In pazienti con leucemia prima del trapianto di midollo.

## Immunostimolanti

Aumentano l'attività o stimolano la proliferazione delle cellule del sistema immune e di quelle producenti anticorpi non specifici.

Le immunodeficienze generiche sono trattate tramite aggiunta dei componenti mancanti (vedi trapianto di midollo osseo)

Immunostimolanti aspecifici, chiamati adiuvanti (es: BCG o allume) che agiscono prolungando la risposta all'antigene attraverso la prevenzione di una sua diluizione nei tessuti. Non hanno avuto un gran successo.

Un sistema terapeutico consisteva nel dare peptidi, estrattivi sintetici originati dal timo.

### Antivirali

Agiscono selettivamente contro i virus e si differenziano sia dagli Interferoni che agiscono in maniera aspecifica, sia dai vaccini, che inducono la risposta del sistema immunitario.

Possono agire sia sui virus che sono all'esterno della cellula, sia quando sono sulla superficie cellulare, sia quando questi sono entrati nella cellula bersaglio.

Terapia:

■ ACICLOVIR che agisce inibendo selettivamente la sintesi del DNA nelle cellule infettate. Deve essere fosforilato ad opera di un enzima specifico prodotto dal virus, la timidina chinasi. Si usa nelle infezioni da H. simplex e Varicella zoster.

■ GANCICLOVIR esercita la sua attività antivirale inibendo competitivamente l'incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA ad opera della DNA polimerasi. Dovrebbe esercitare la sua azione contro Citomegalovirus anche se ha grandi effetti collaterali.

■ AMANTADINA: indicata per l'influenza A. inibisce la replicazione virale, infettando particelle virali.

■ IDOXURIDINA usata nelle infezioni della pelle dovute ad H. zoster e H. simplex. Agisce mimando la Timidina,

FOSCARNET inibisce la trascrittasi inversa a concentrazioni che non influenzano la polimerasi del DNA cellulare. Al contrario del Ganciclovir non induce neutropenia ma può essere nefrotossica. Usato in pazienti AIDS infettati da Citomegalovirus.

## Terapia dell'AIDS

Per il ciclo vedi Virologia.

### Terapia

◆ Analoghi nucleosidici che inibiscono la trascrittasi inversa a partire da Zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina e lamivudina. Spesso vengono dati assieme per evitare la resistenza. Effetti collaterali dovuti a questi farmaci sono l'anemia per tossicità nel midollo osseo e la neuropatia periferica.

◆ nel 1995 fu introdotto un inibitore specifico della aspartil proteasi (necessari per la maturazione del virus). Si è allora fondata la "terapia triplice" che è attualmente in uso.

◆ la ricerca attualmente è concentrata verso inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa con minori effetti collaterali e nuovi inibitori della proteasi virale dotati di maggiore efficacia.

### Tumori

Il trattamento farmacologico si divide in tre grandi vie:

- CHEMIOTERAPIA.
- TERAPIA ENDOCRINA.
- IMMUNOTERAPIA.

### TERAPIA ENDOCRINA

Abbiamo visto che alcuni tumori per la loro crescita necessitano di specifici ormoni e quindi la loro crescita può essere inibita attraverso la rimozione chirurgica di gonadi, ghiandole adrenaliniche o la pituitaria. Attualmente è molto più vantaggiosa la terapia con ormoni o anti-ormoni.

- ✓ Tumori dei tessuti linfoidei e del sangue sono trattati con corticosteroidi (prednisolone).
- ✓ Tumori del seno si trattano con estrogeni (tamoxifene)
- ✓ Tumori prostatici si trattano con estrogeni (stilbetrolo) o con antagonisti androgeni e con analoghi del GnRH
- ✓ .
- ✓ Tumori dell'endometrio si trattano con i progestinici.

### IMMUNOTERAPIA

Si basa sull'osservazione che una immunostimolazione indiretta, per esempio quella che si ha in corso di infezione, può far regredire il tumore:

- Anticorpi monoclonali studiati contro le cellule tumorali
- Vaccini (BCG) sono usati per dare una risposta immune non specifica.
- Vaccini specifici sono preparati usando cellule tumorali di tumori simili.
- Si usano immunostimolanti generici (levamisolo),.
- Si usano citochine che possono aumentare la risposta contro il tumore.
- Si usano CSF ricombinanti (Filgrastim) che riducono la neutropenia dopo la chemioterapia.

### CHEMIOTERAPIA

È il sistema più usato per curare i tumori e si basa sul principio di uccidere le cellule tumorali proliferanti lasciando inalterate quelle normali. I farmaci hanno come bersaglio la replicazione degli acidi nucleici e l'assemblaggio delle proteine strutturali delle cellule in fase di replicazione. Molto spesso le cellule tumorali sviluppano una resistenza ai chemioterapici che ne riducono l'effetto. Le cause principali di questa resistenza sono:

- ✓ Espulsione di farmaci dalle cellule via pompe.
- ✓ Incremento dei sistemi di riparazione del DNA.
- ✓ Aumentata inattivazione cellulare.

## Gli antitumorali

Si possono dividere in varie famiglie.

### Antibiotici

Sono sostanze naturali o di semisintesi che vengono isolate da microrganismi e che spesso sono inibitori della crescita di altri microrganismi.

La terapia attuale vede l'utilizzo di Daunorubicina e dei suoi derivati che agiscono da intercalanti. Le Blenomicine provocano la frammentazione del DNA. La Mitomicina rompe catene singole di DNA.

### Agenti alchilanti

Possiedono gruppi fortemente reattivi che aggiungono dei radicali alchilici alle catene di DNA creando degli accoppiamenti anormali fra le catene.

La terapia attuale vede l'uso di Mostarde azotate (ciclofosfamide), Nitrosouree (Carmustine, Lomustine), Triazeni (dacarbazina), derivati del Platino (Cisplatino).

### Antimetabolici

Impediscono la biosintesi della basi puriniche e pirimidiniche interferendo con il metabolismo dell'acido folico e prevenendo l'incorporazione di queste negli acidi nucleici.

La terapia vede l'uso di Antifolato (Metotrexate), Analoghi purinici (5-fluorouracile, flouxuridina). Analoghi purinici (Maercaptopurina).

### **Ormonali**

Composti ad attività ormonale o antiormonale che si usano per tumori dipendenti dall'apporto di ormoni. La terapia attuale vede l'utilizzo di estrogeni (tumori prostatici), antiestrogeni (Tamoxifen-tumore del seno), progestinici (per l'endometrio), antiandrogeni (Ciproperone, Flutamide per i tumori della prostata); analoghi RH (Buserelin, Goserelin -prostata e seno), Somatostatina per i tumori dipendenti dagli ormoni della crescita.