

Appunti di Farmacologia

Emiliano Bruni (info@ebruni.it)

Questo articolo riassume gli argomenti di farmacologia spiegati nel IV anno del corso di laurea in medicina e chirurgia a Chieti. L'uso di questo articolo non sostituisce la lettura e lo studio di un libro e degli appunti di farmacologia.

Per errori, omissioni o altre note, non esitate a contattarmi via e-mail.

Potete utilizzare direttamente il PDF compilato o ricrearlo compilando i sorgenti utilizzando il \LaTeX .

Potete anche modificare, correggere e integrare il documento a patto di rilasciarlo con la stessa sua licenza.

Questo documento è rilasciato secondo la licenza Creative Commons CC-BY-NC-SA 2.0 IT (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/it/>)

Tu sei libero di:

Condividere — riprodurre, distribuire, comunicare al pubblico, esporre in pubblico, rappresentare, eseguire e recitare questo materiale con qualsiasi mezzo e formato

Modificare — remixare, trasformare il materiale e basarti su di esso per le tue opere

Alle seguenti condizioni:

Attribuzione — Devi riconoscere una menzione di paternità adeguata, fornire un link alla licenza e indicare se sono state effettuate delle modifiche. Puoi fare ciò in qualsiasi maniera ragionevole possibile, ma non con modalità tali da suggerire che il licenziante avalli te o il tuo utilizzo del materiale.

NonCommerciale — Non puoi utilizzare il materiale per scopi commerciali.

StessaLicenza — Se trasformi il materiale o ti basi su di esso, devi distribuire i tuoi contributi con la stessa licenza del materiale originario.

Divieto di restrizioni aggiuntive — Non puoi applicare termini legali o misure tecnologiche che impongano ad altri soggetti dei vincoli giuridici su quanto la licenza consente loro di fare.

Documento originale e aggiornato su https://github.com/EmilianoBruni/farmacologia_mnemonic_charts

Indice

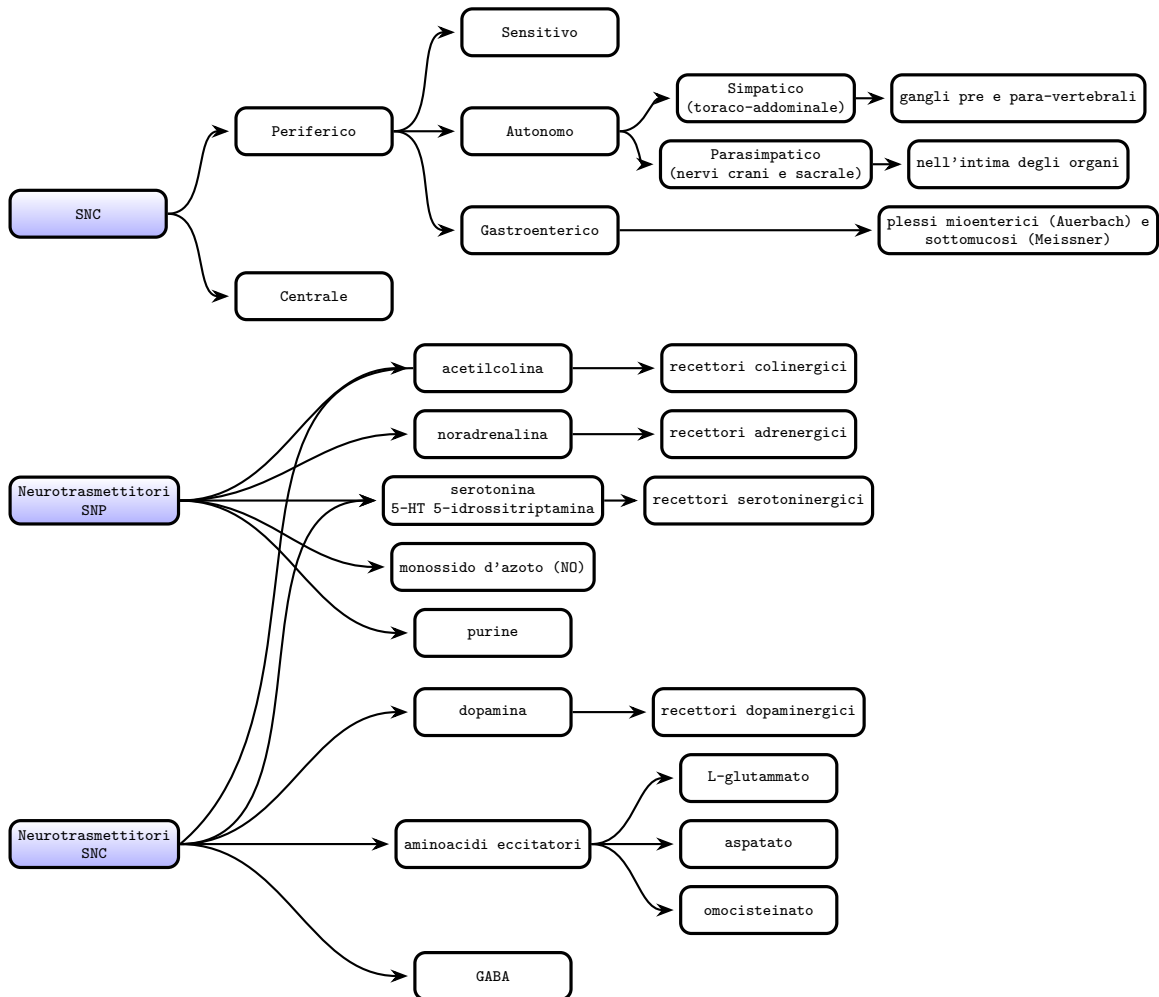
I. Flash Cards	3
1. Farmaci del SNC e del SNP	3
1.1. Acetilcolina	4
1.1.1. Agonisti colinergici	6
1.1.2. Antagonisti colinergici	8
1.2. Noradrenalina	11
1.2.1. Simpaticomimetici	12
1.2.2. Inibitori dei recettori adrenergici	15
1.3. Dopamina	16
1.4. Serotonina (5-idrossitriptamina)	17
1.5. Neurotrasmettitori purinici	18
1.6. Monossido d'azoto (NO)	18
1.7. L-glutammato	19
1.8. GABA (Acido γ -amminobutirrico)	20
1.9. GBH (Acido γ -idrossibutirrico)	21
1.10. Melatonina	21
1.11. Glicina	21
2. Farmaci delle patologie del SN	22
2.1. Farmaci sedativo/ansiolitici e ipnotici	22
2.2. Farmaci antiepilettici	25
2.3. Malattia di Alzheimer (AD)	27
2.4. Malattia di Parkinson (PD)	29
2.5. Farmaci anti-psicotici	32
2.6. Farmaci antidepressivi	34
3. Farmaci del sistema cardiovascolare e renale	37
3.1. Farmaci anti-ipertensivi	37
3.2. Farmaci nell'angina e infarto cardiaco	38
3.2.1. Nitrati organici	39
3.2.2. Calcio antagonisti	40
3.2.3. β -bloccanti	40
3.3. Insufficienza cardiaca	41
3.4. Aritmie Cardiache	43
3.5. Diuretici	47
3.5.1. Tubulo prossimale	47
3.5.2. Ansa di Henle (tratto discendente)	48
3.5.3. Ansa di Henle (tratto ascendente)	48
3.5.4. Tubulo contorto distale	48

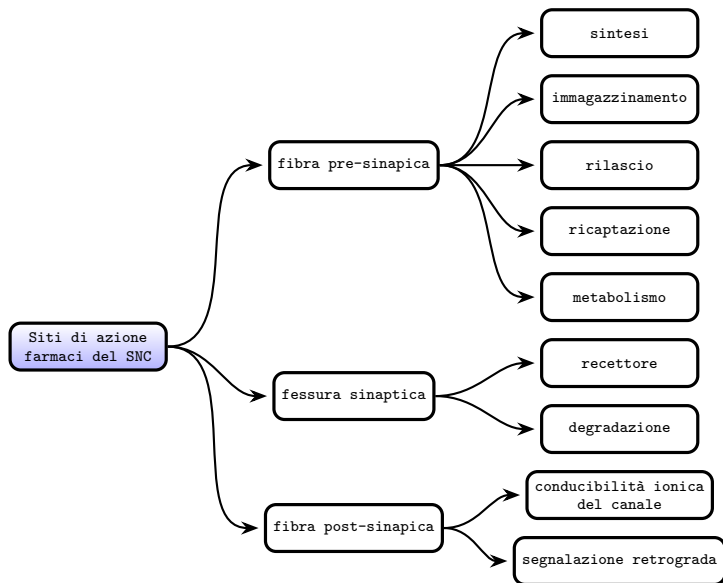
3.5.5. Tubulo collettore	49
4. Farmaci dell'emostasi	51
5. Farmaci antianemici	52
6. Farmaci del sistema respiratorio	54
6.1. Asma	54
7. Farmaci epatici	58
7.1. Citocromo P450	58
 II. Esami	 59
8. Temi svolti	59
8.1. β -bloccanti	59
8.2. Farmaci anti-psicotici	59
8.3. Farmaci antianemici	60
8.4. Farmaci per il trattamento dell'obesità	61
8.5. Le displidemie o iperlipidemie	62
8.6. Farmaci anti epilettici	62
8.7. Calcio antagonisti	63
 III. Farmacocinetica	 65
9. Emivita	65

Parte I.

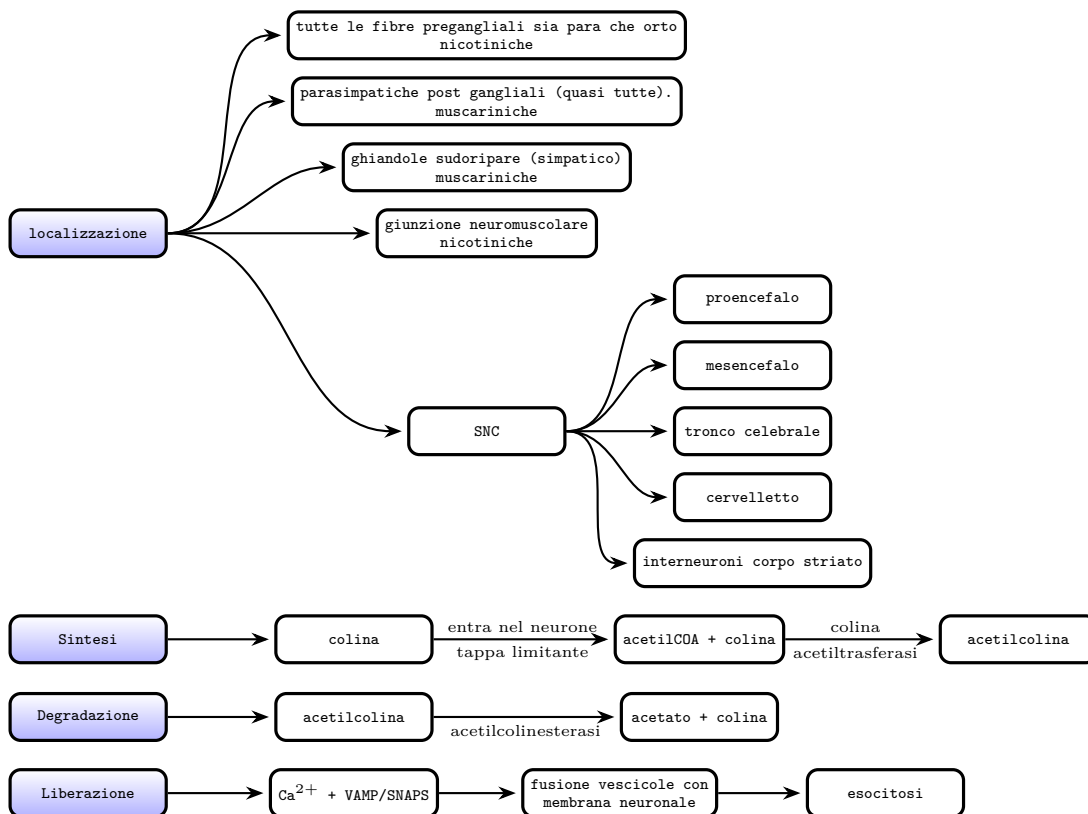
Flash Cards

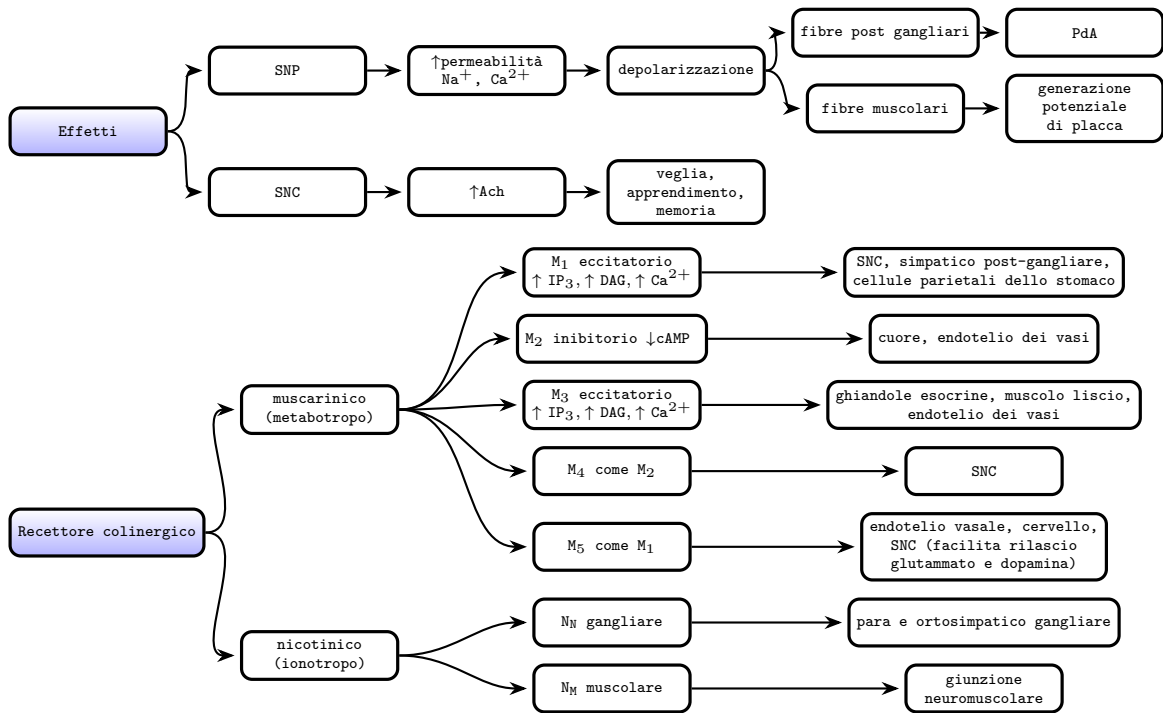
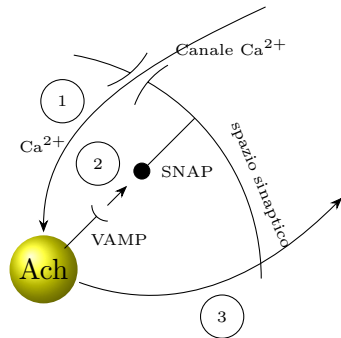
1. Farmaci del SNC e del SNP



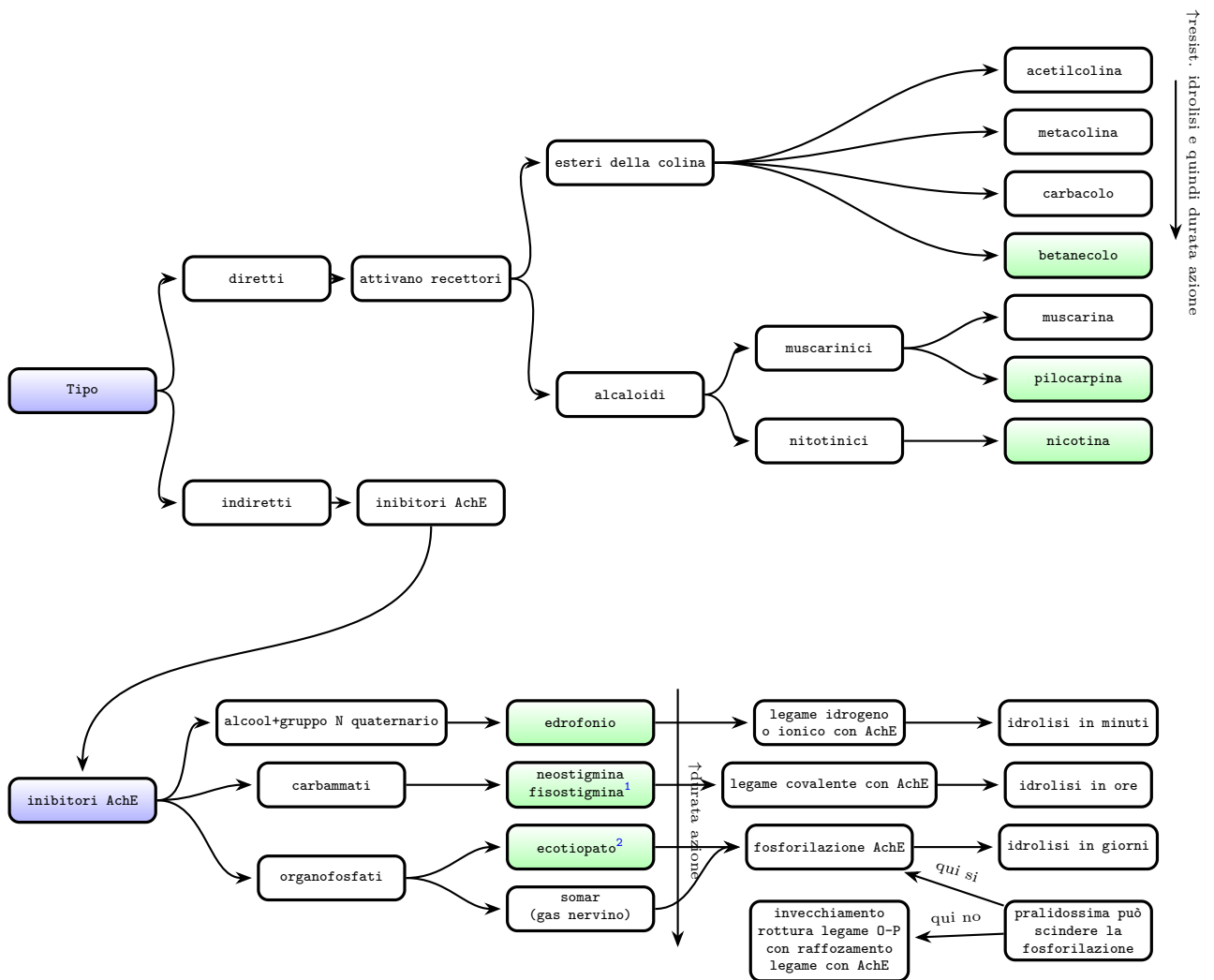


1.1. Acetilcolina





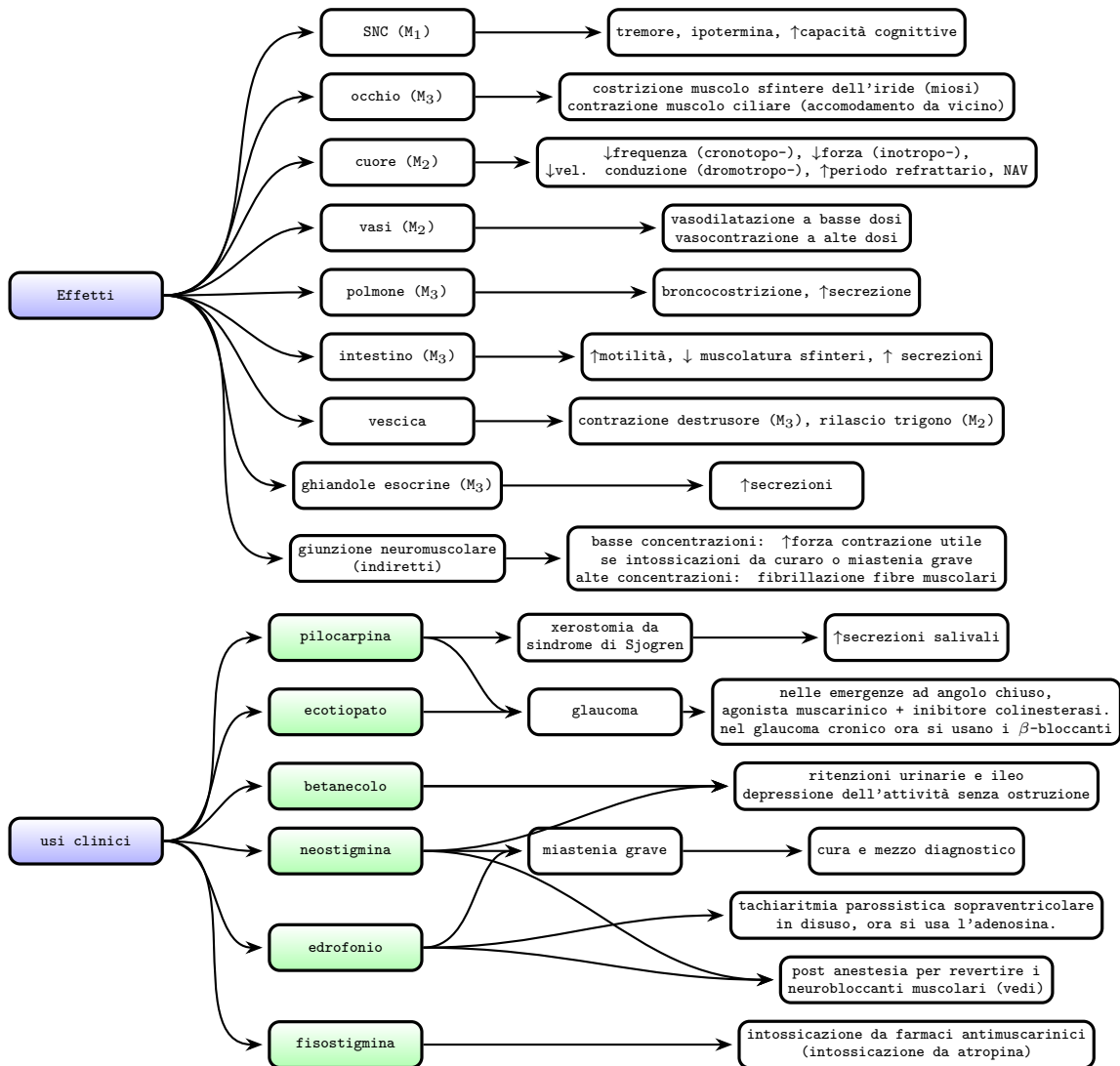
1.1.1. Agonisti colinergici



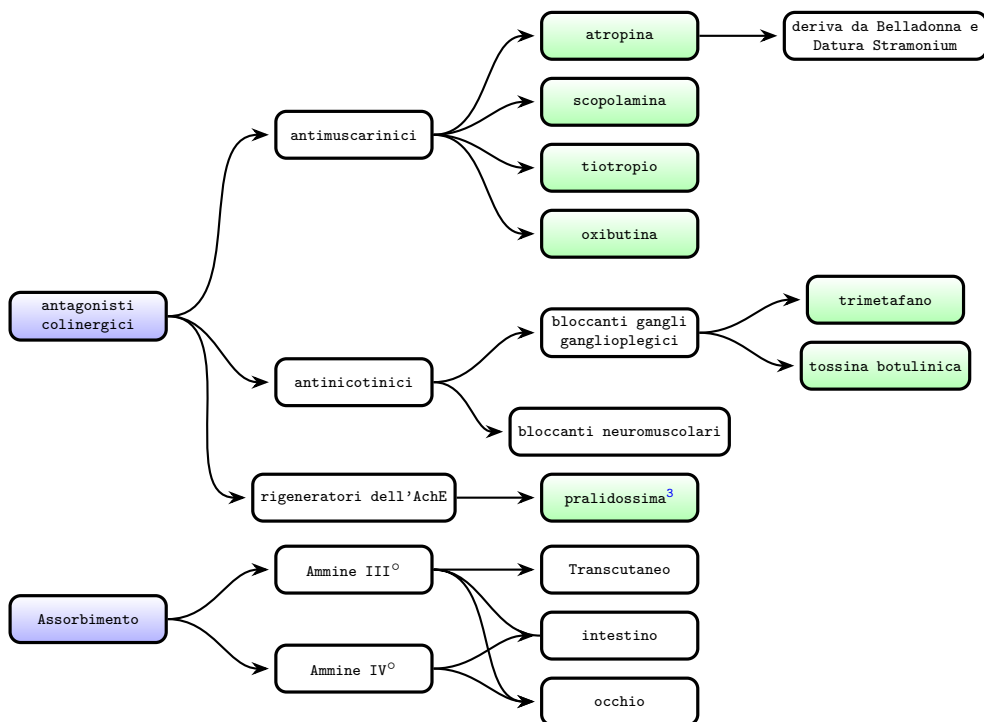
Nota: Mettere da qualche parte il tacrida (si usa nell'Alzheimer) che è un inibitore della colinesterasi che poi si ritrova come inibitori del citocromo P450.

²Presente nella fava del Calabar

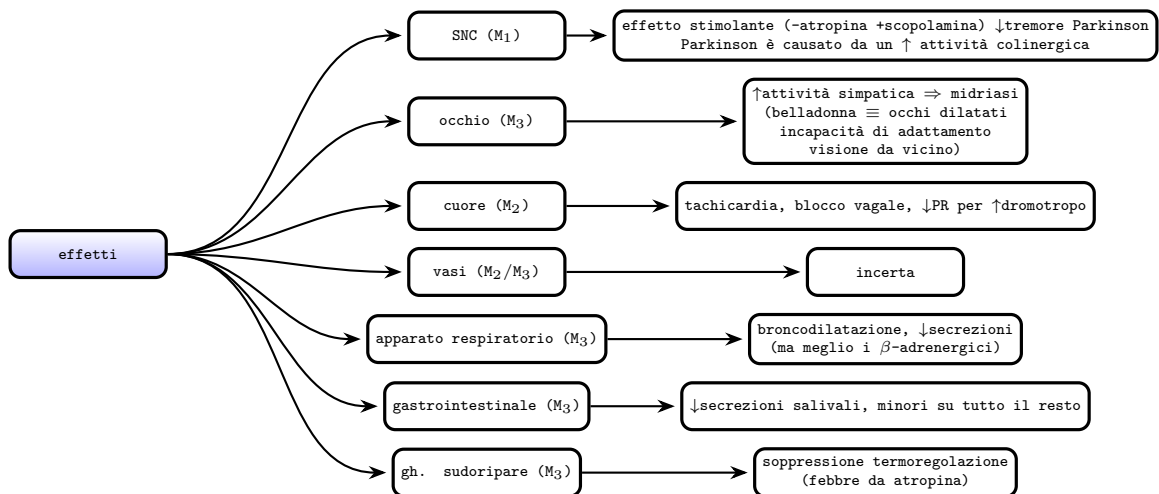
²Unico degli organofosfati perchè altamente polare e può essere preparato come soluzione acquosa. Era utilizzato per il glaucoma, ora in disuso.



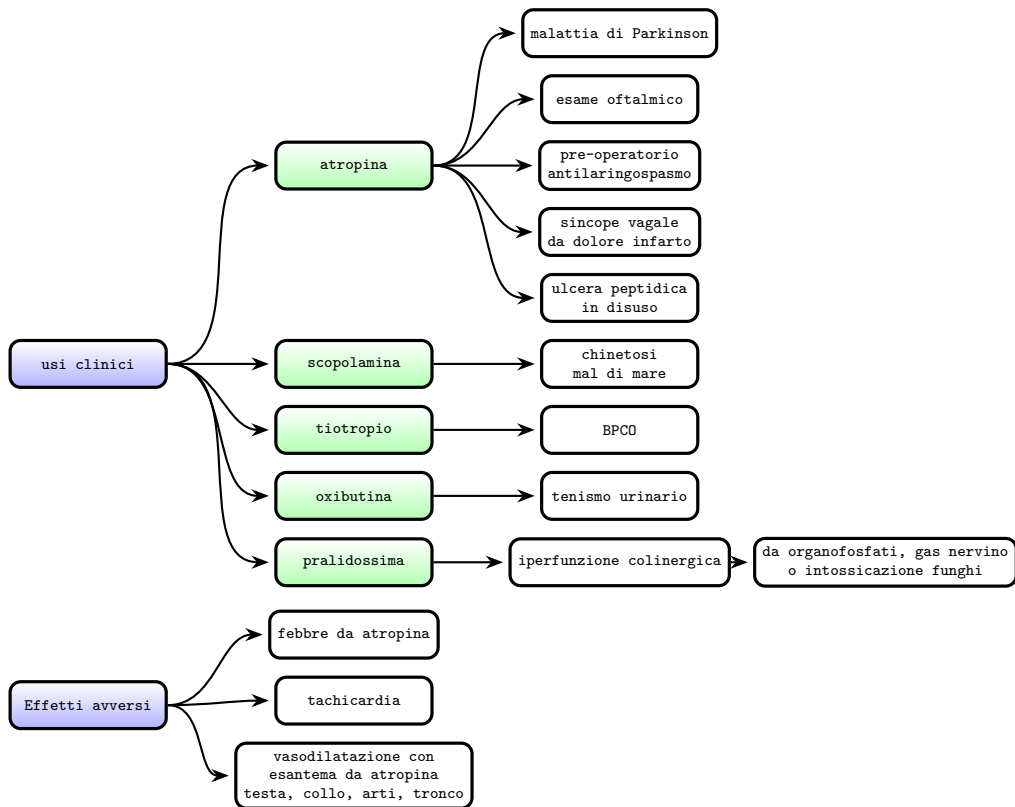
1.1.2. Antagonisti colinergici



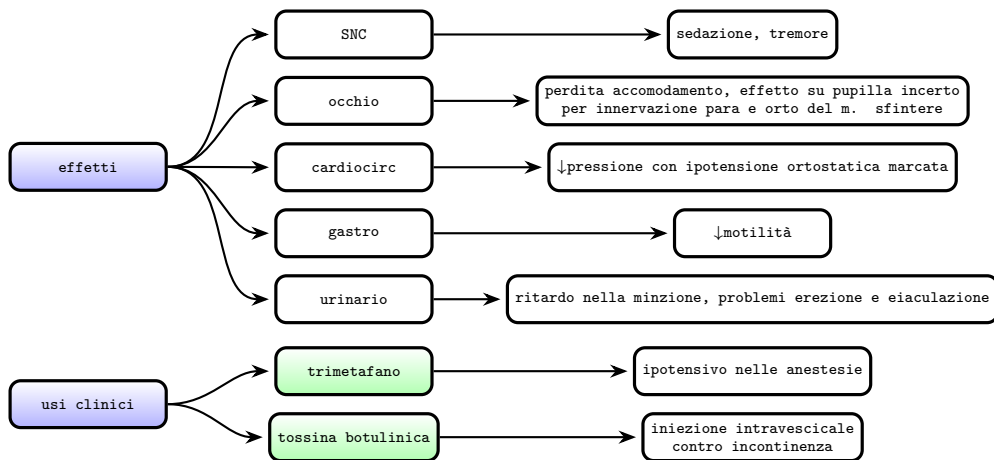
ANTIMUSCARINICI



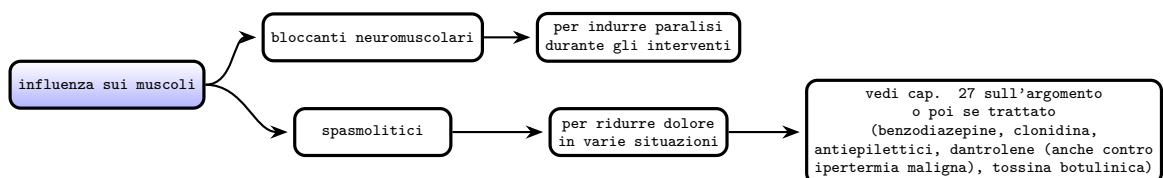
³vedi inibitori dell'AChE

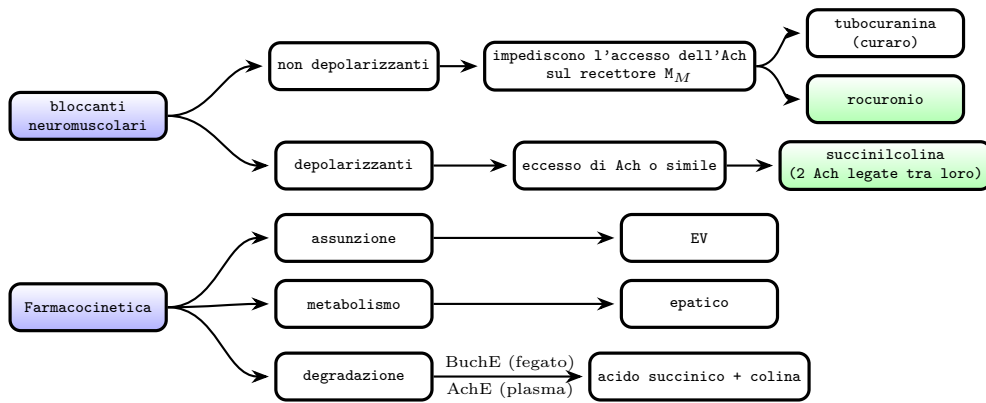


GANGLIOPLEGICI



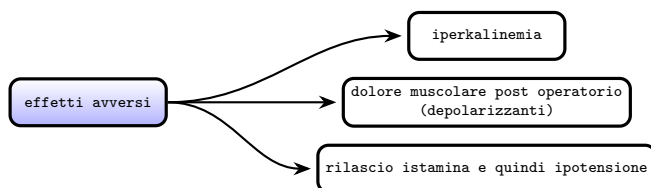
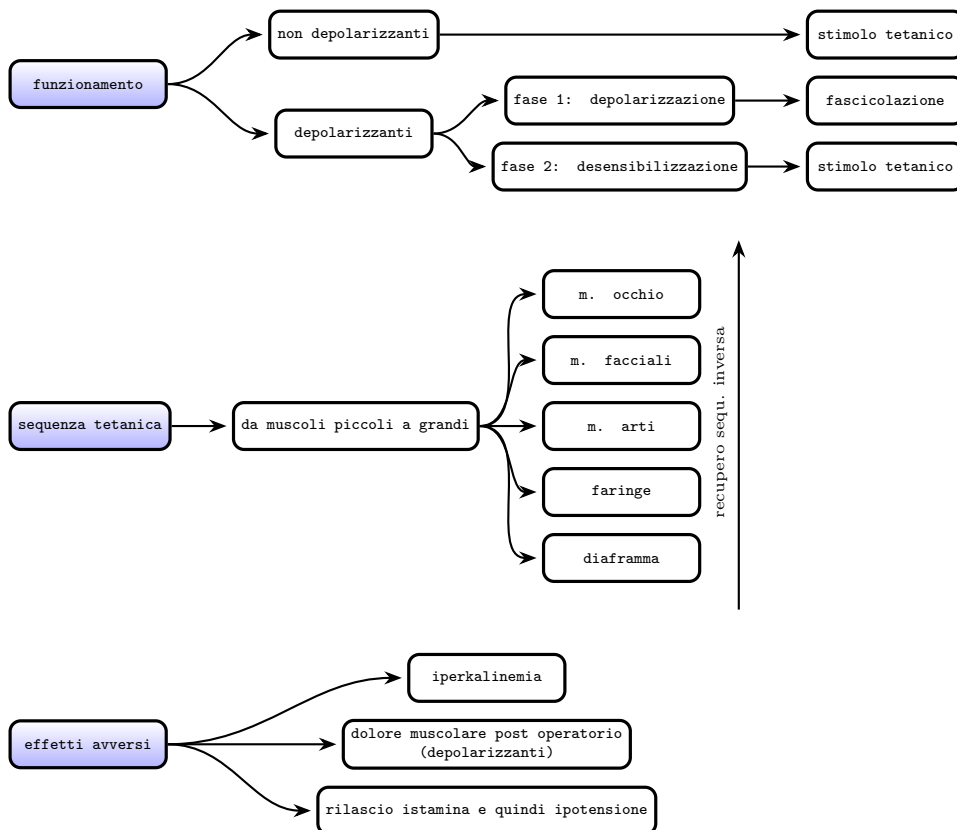
BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI



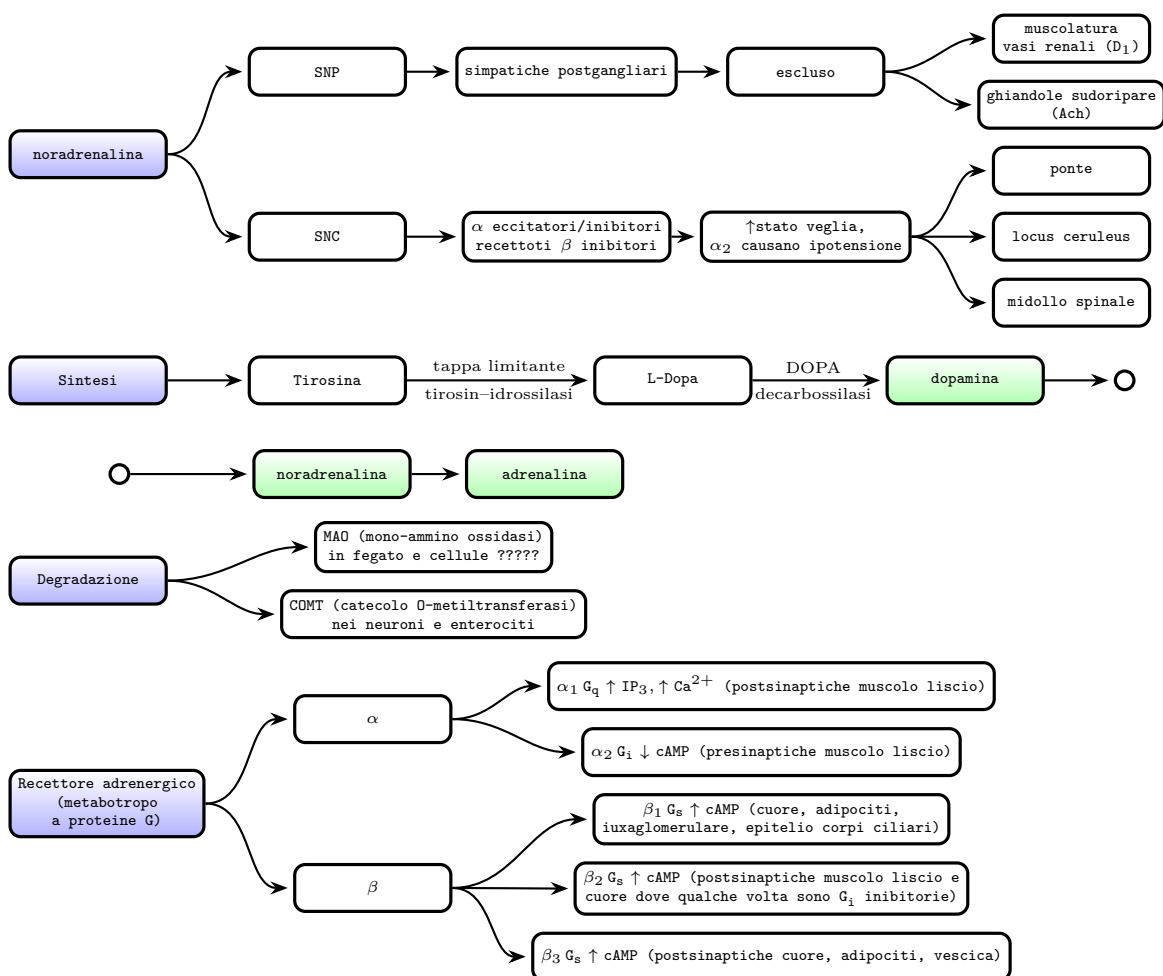


Una mutazione del gene che codifica la pseudocolinesterasi plasmatica rende alcuni pazienti più sensibili a metabolizzare la succinilcolina.

Il n. di dibucaina è un parametro per definire tali anomalie e dipende dal fatto che la dibucaina inibisce la pseudoAChE normale per l'80% mentre l'inibizione è solo del 20% in quella modificata.

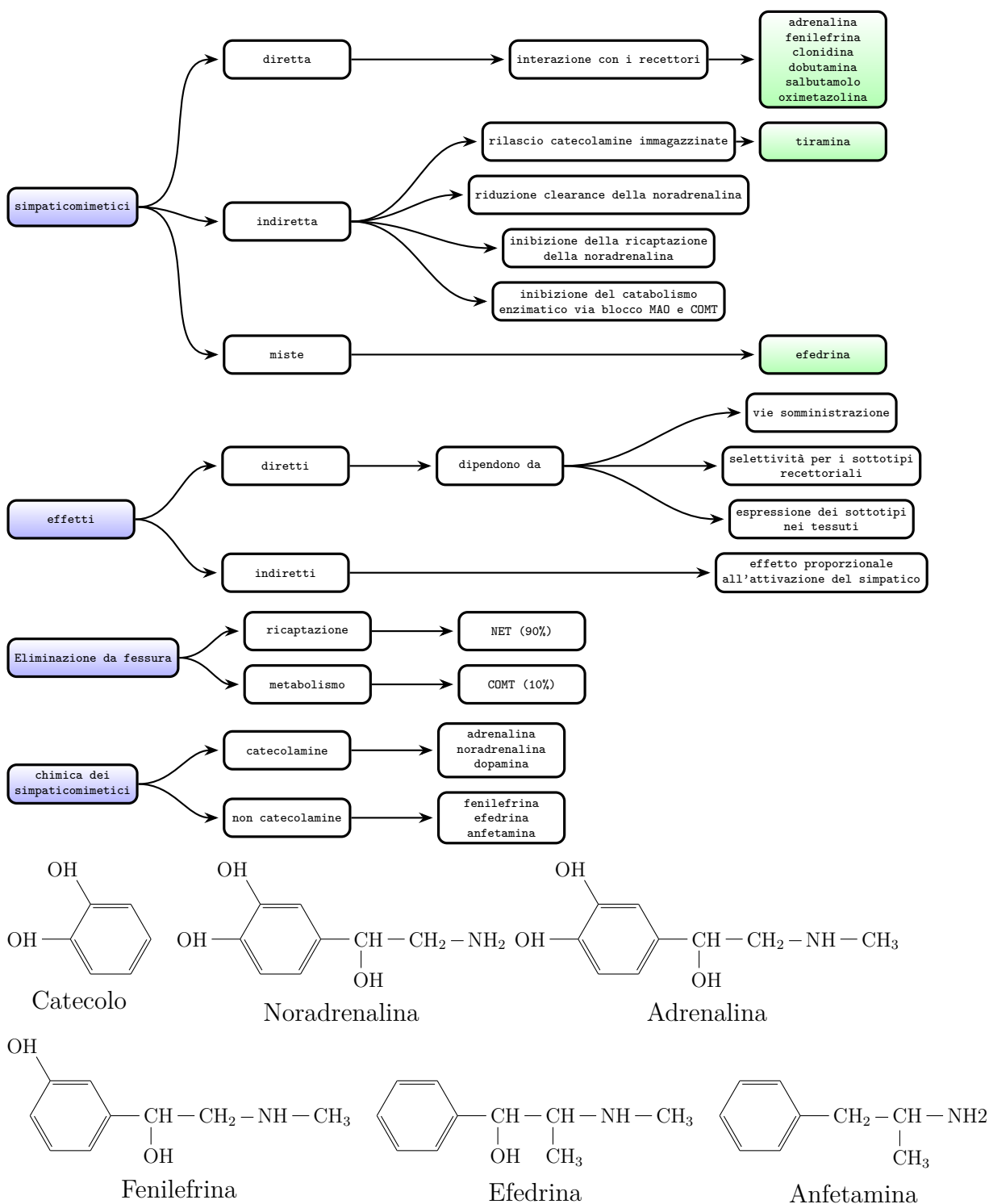


1.2. Noradrenalina



Organo	Tipo	Recettore	Azione
M. radiale	simpatico	α_1	costrizione
M. circolare	parasimpatico	M_3	costrizione pupilla
M. ciliare	simpatico	β	rilasciamento
M. ciliare	parasimpatico	M_2	contrazione
Nodo SA	simpatico	$\beta_1\beta_2$	accelerazione
Nodo SA	parasimpatico	M_2	rallentamento
Forza contrazione	simpatico	$\beta_1\beta_2$	aumento
Forza contrazione	parasimpatico	M_2	diminuzione
vasi muscolari	simpatico	β	rilasciamento
muscolo gastrointestinale	simpatico	$\alpha_2\beta_2$	rilasciamento
muscolo gastrointestinale	parasimpatico	M_3	contrazione
sfinteri gastrointestinali	simpatico	α_1	contrazione
sfinteri gastrointestinali	parasimpatico	M_3	rilasciamento

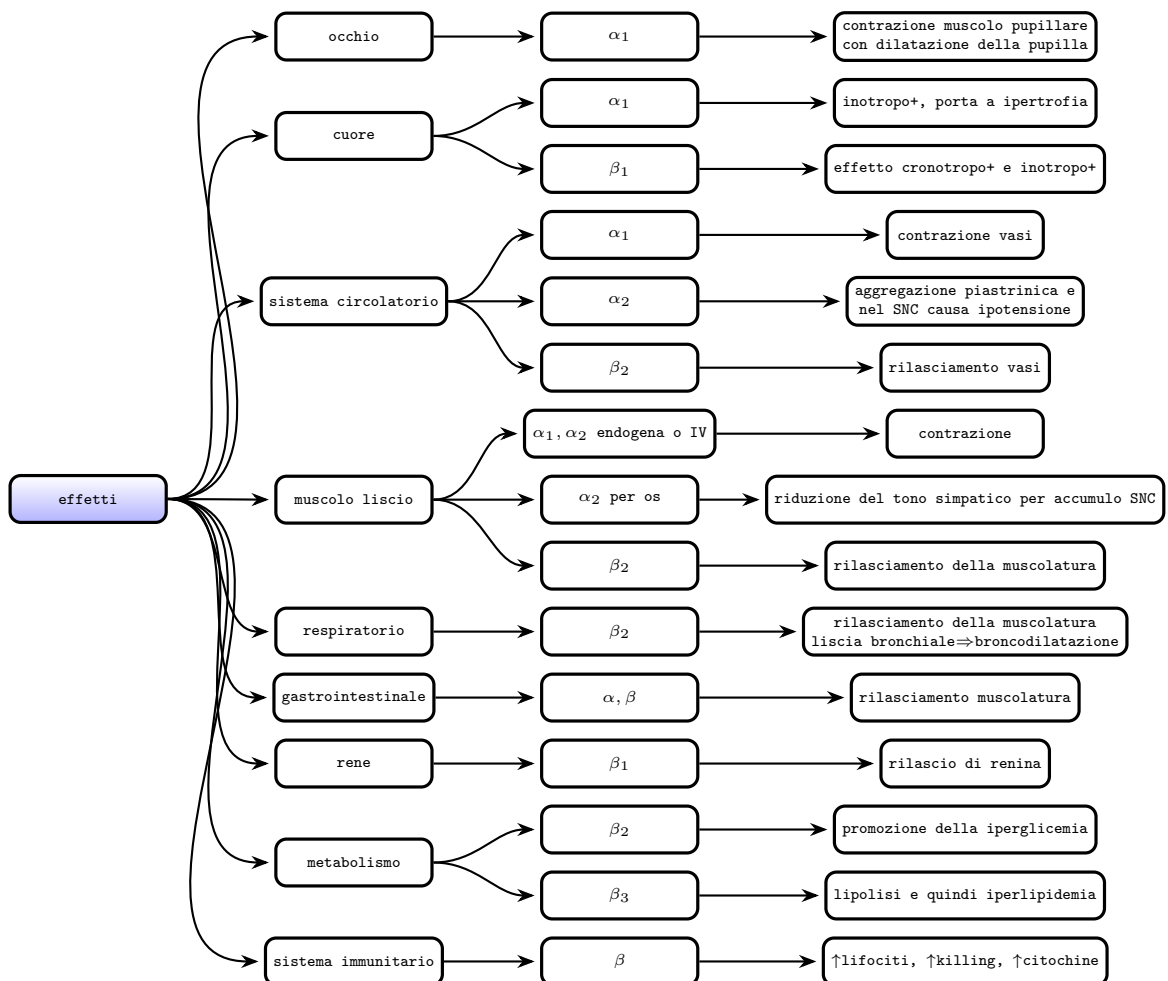
1.2.1. Simpaticomimetici

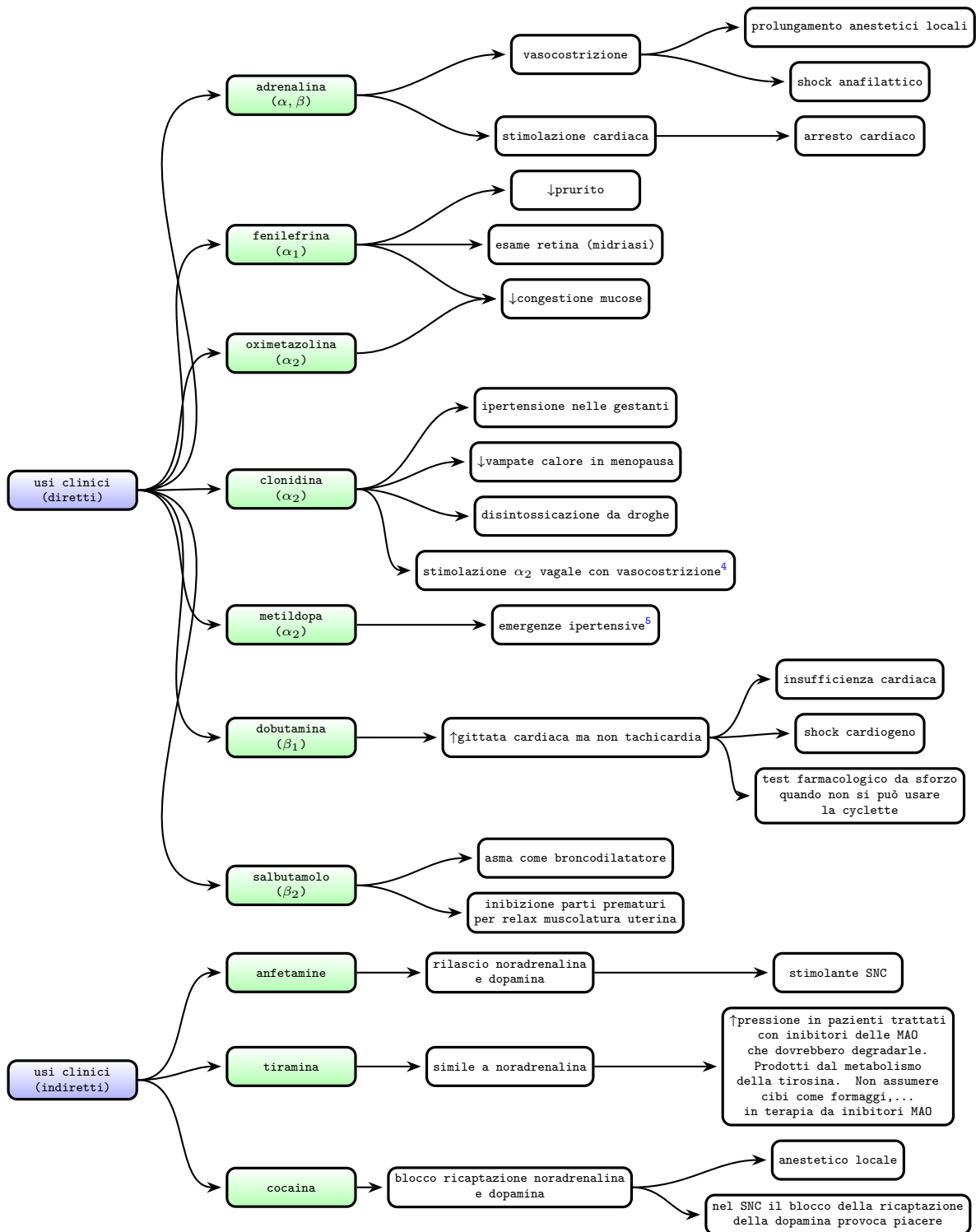


Le catecolamine sono degradate da COMT a livello intestinale e epatico per cui l'assorbimento per os è praticamente nulla.

L'assenza di uno o di ambedue i gruppi $-\text{OH}$ ne aumenta la disponibilità per os.

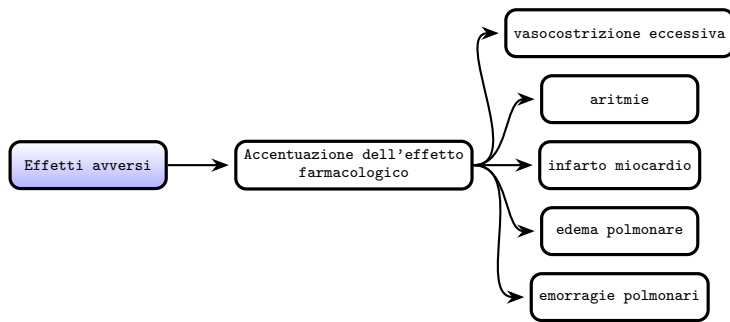
La metilazione sul primo carbonio a sx del gruppo ammino, comporta un'azione mista dei farmaci come nell'efedrina e l'anfetamina che hanno azione diretta e indiretta e quindi dipendono anche dalla presenza del neurotrasmettitore.



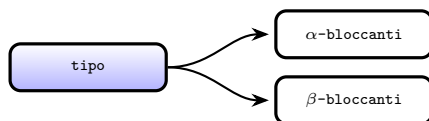


⁵Per cui può dare anche un aumento della pressione e per questo non si usa nelle emergenze da ipertensione

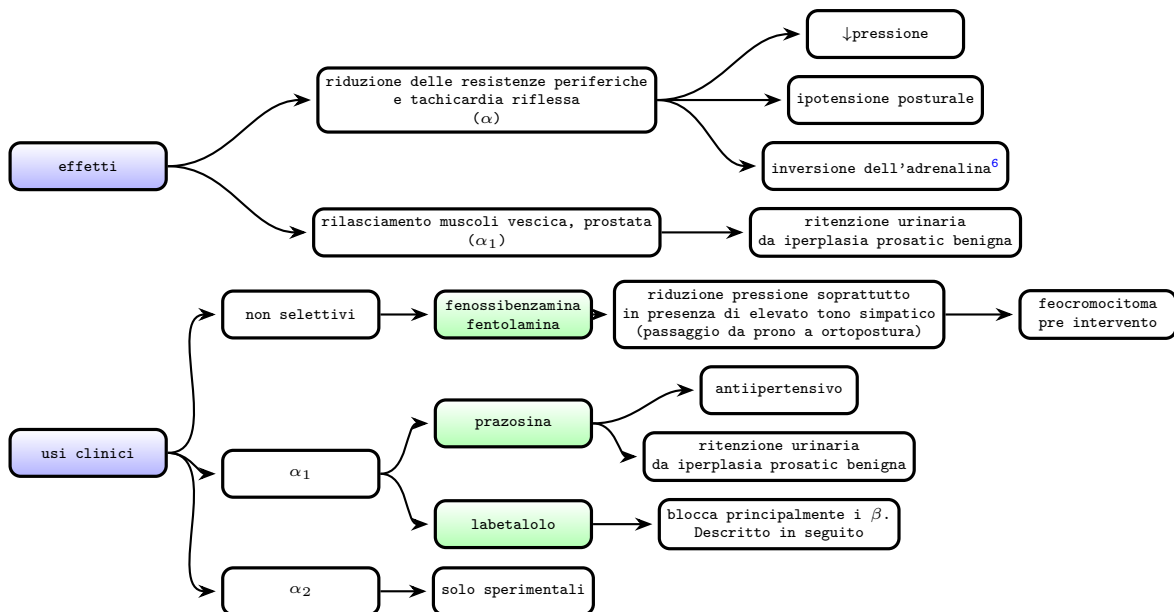
⁵È anche un inibitore della DOPA decarbossilasi per cui ↓dopamina.



1.2.2. Inibitori dei recettori adrenergici

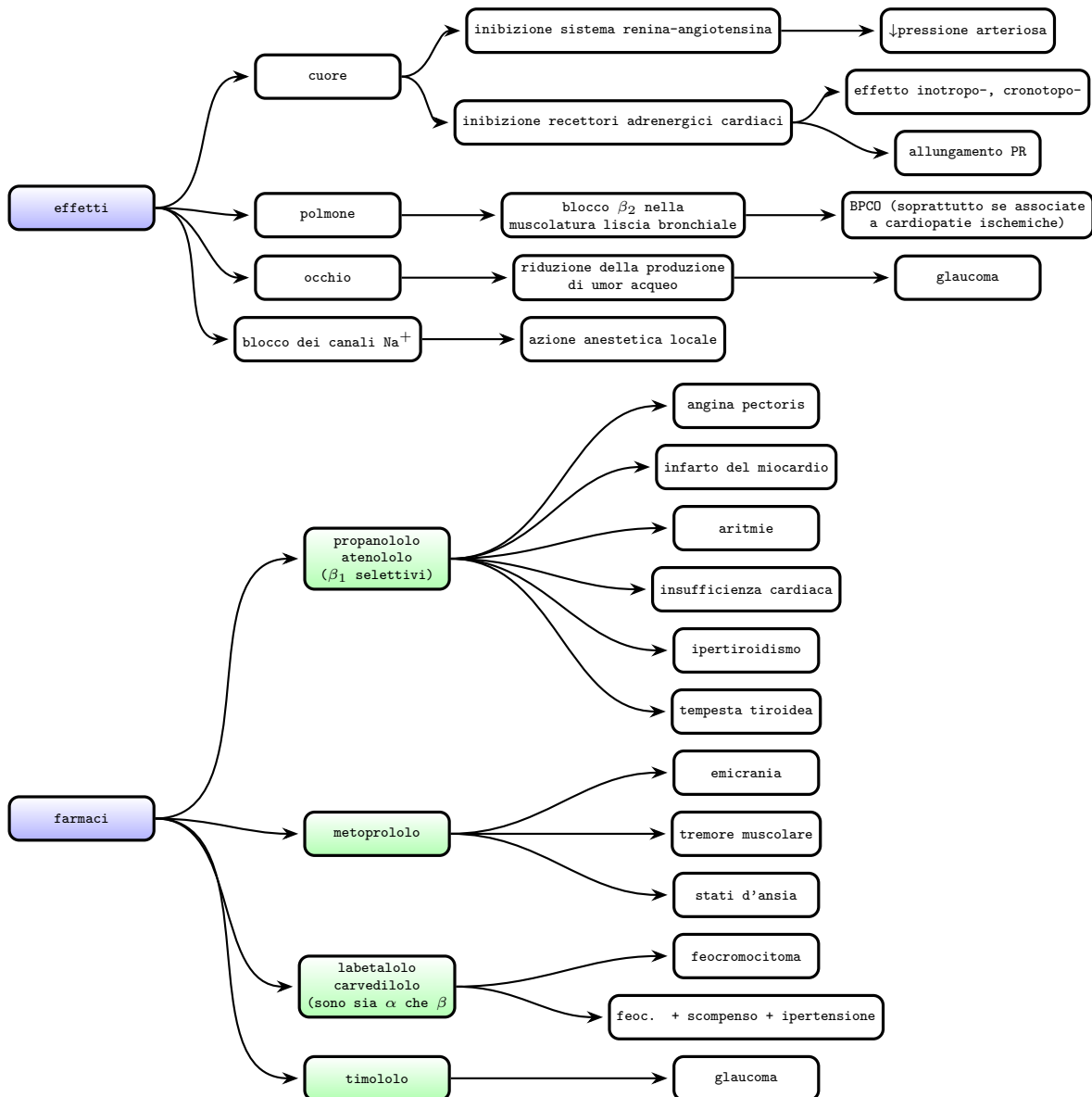


α-BLOCCANTI



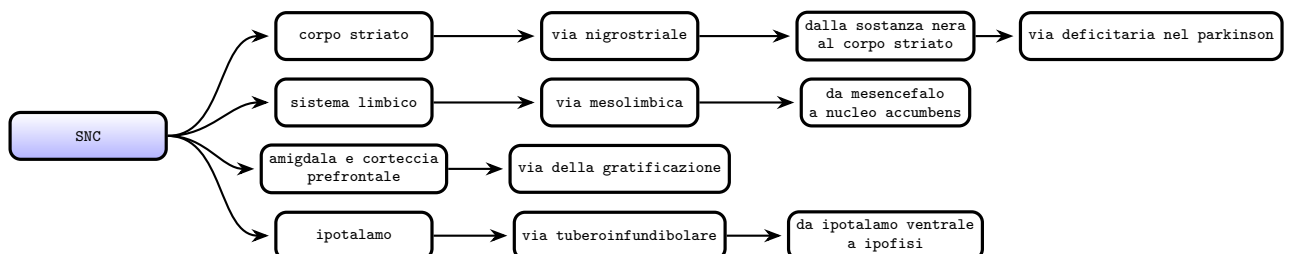
β-BLOCCANTI

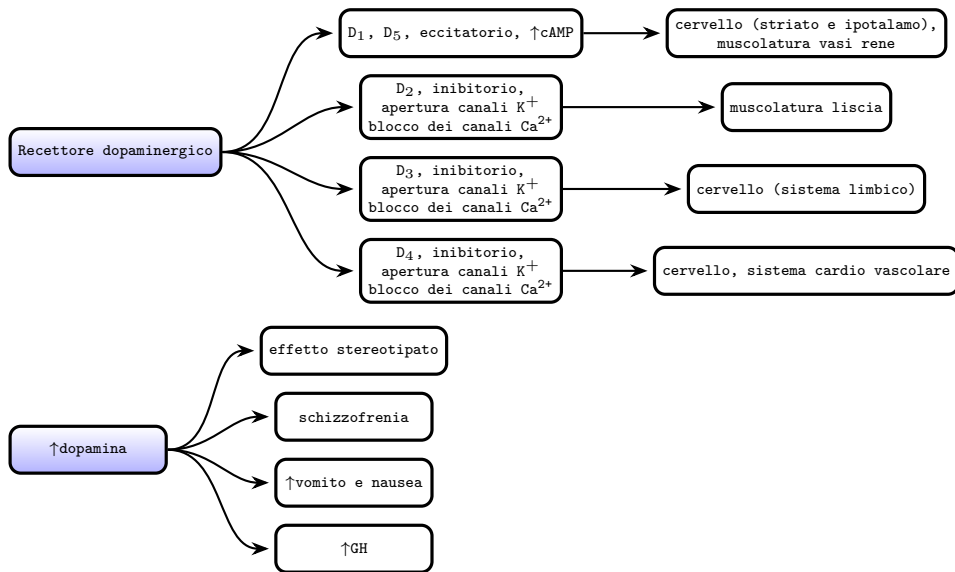
⁶Attiva sia gli α che i β_2 . Se si immette un α -bloccante questo neutralizzerà l'effetto vasocostrittore dell'adrenalina lasciando la sola attivazione dei β_2 che quindi causerà una vasodilatazione da cui un'azione inversa a quella usuale dell'adrenalina



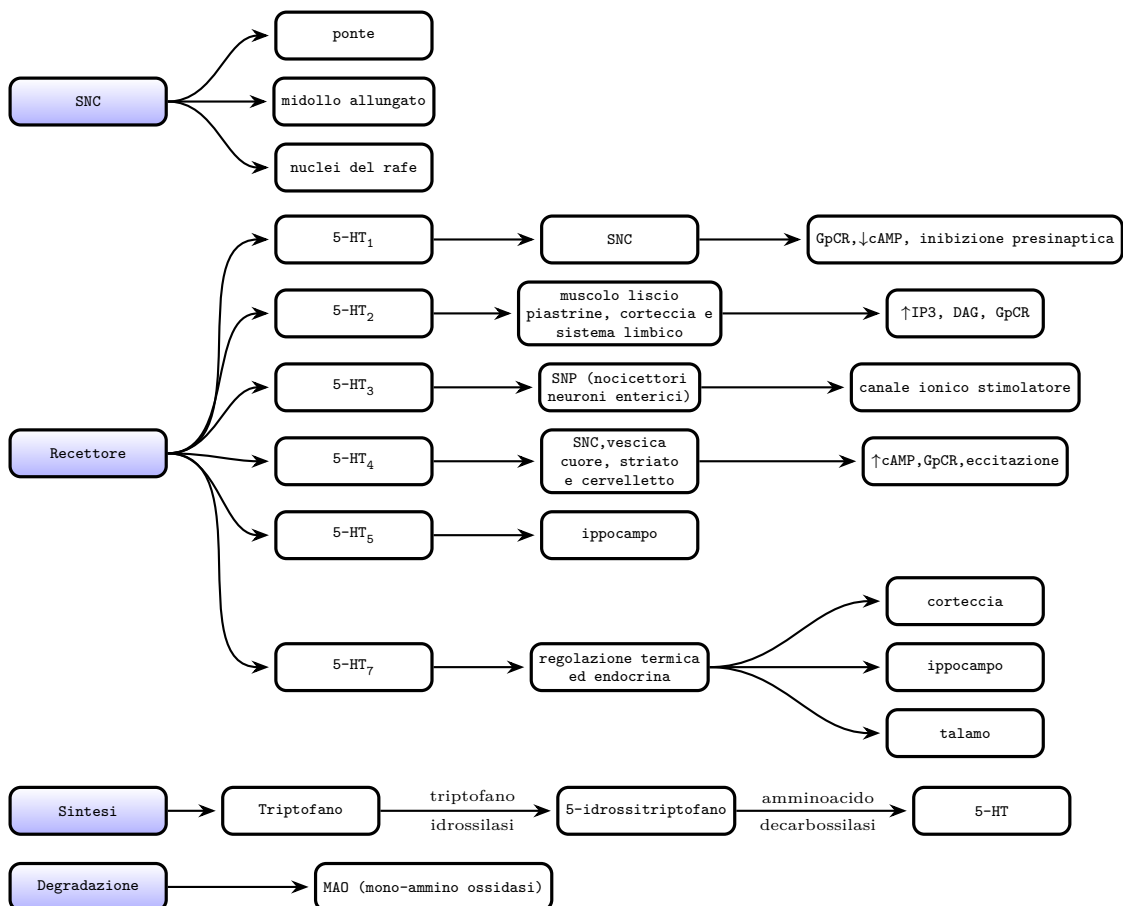
1.3. Dopamina

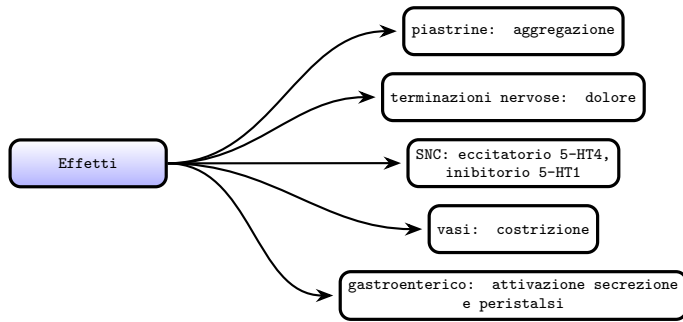
Ricorda anche la dopamina è una catecolamina quindi anche i recettori dopaminergici sono recettori adrenergici



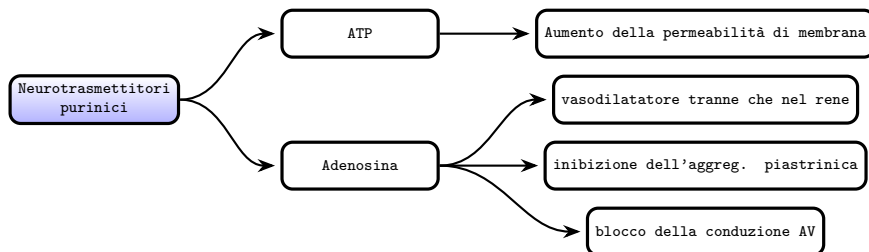


1.4. Serotonina (5-idrossitriptamina)

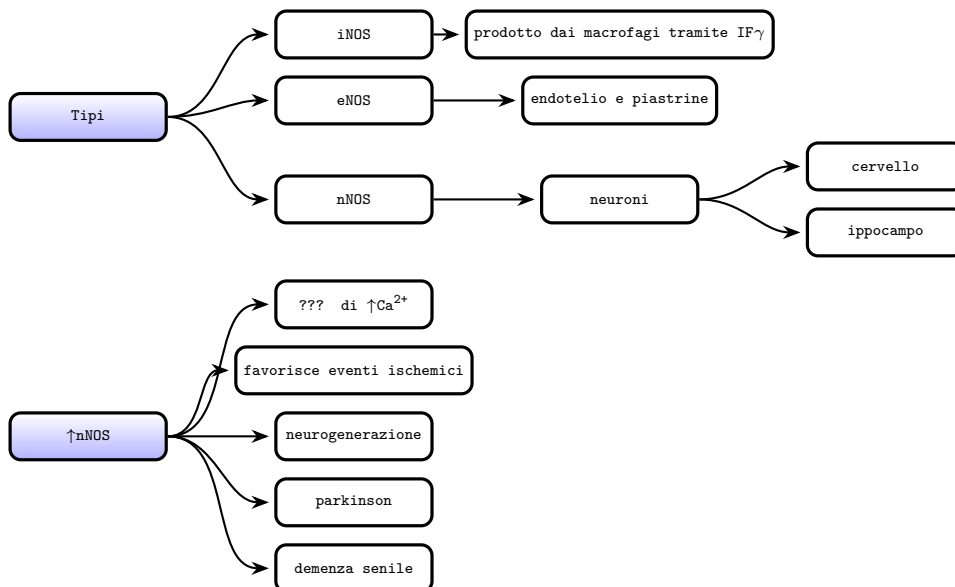


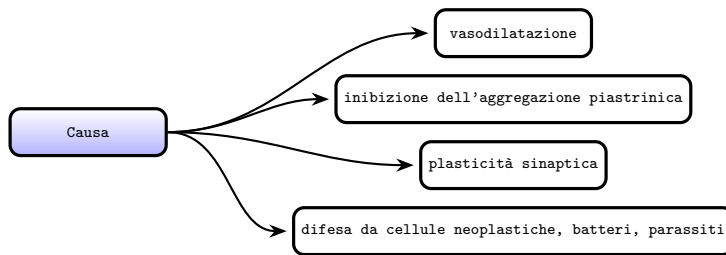


1.5. Neurotrasmettitori purinici



1.6. Monossido d'azoto (NO)



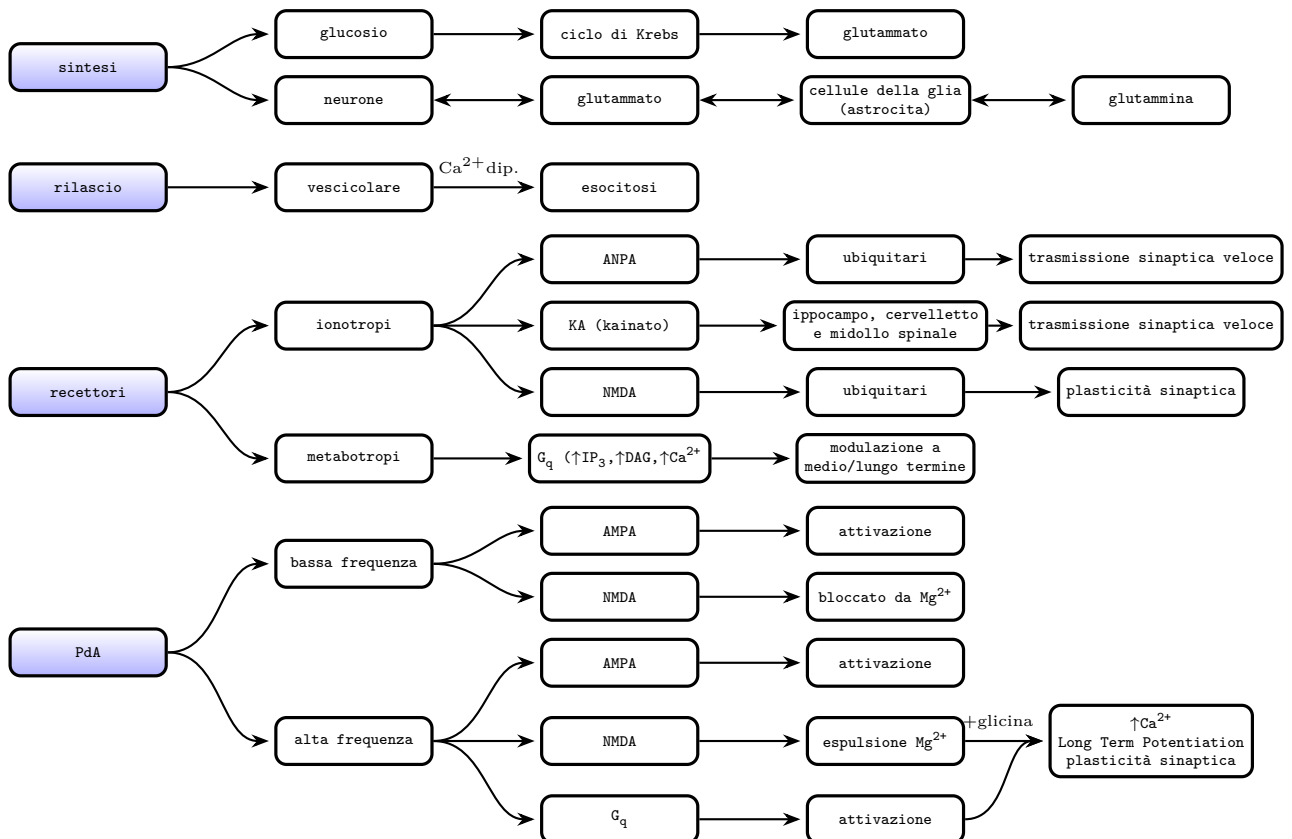


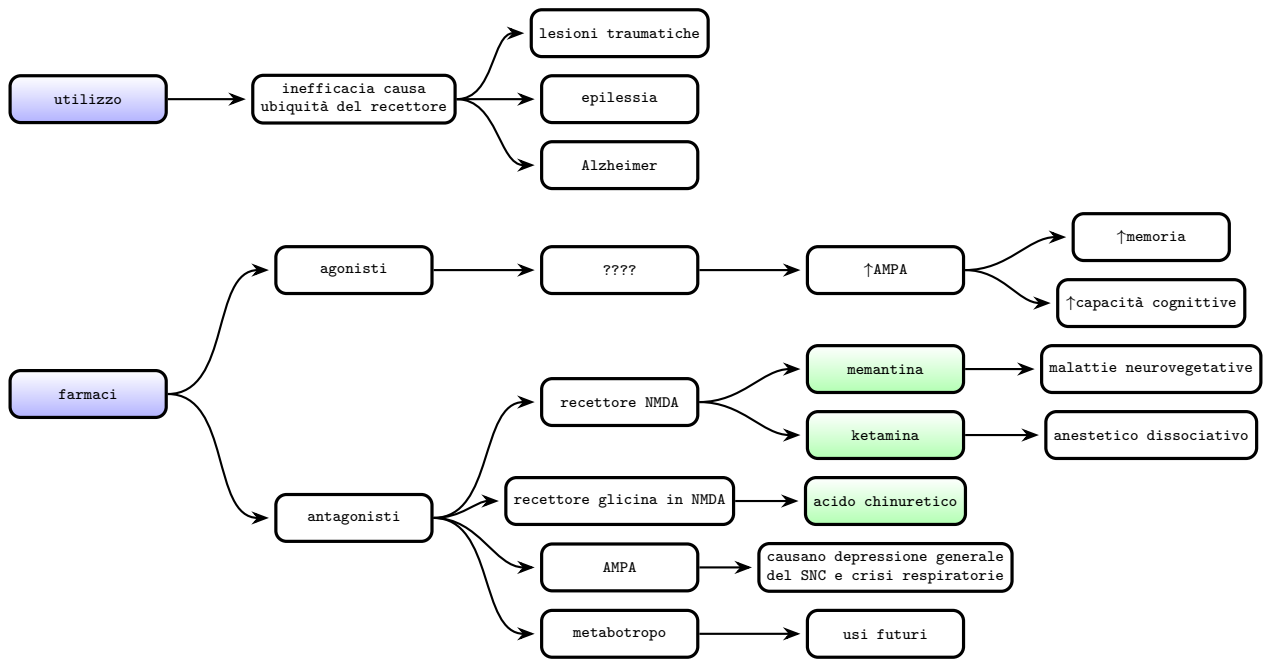
Per via inalatoria ↓shunt, ↓broncocostrizione, ↓ipertensione polmonare e quindi utile anche nella cura dell'asma.

Utile nel trattamento delle malattie neurovegetative e shock settico dove aumenta e nell'ateorscelosi e ipercolesterolemia dove diminuisce.

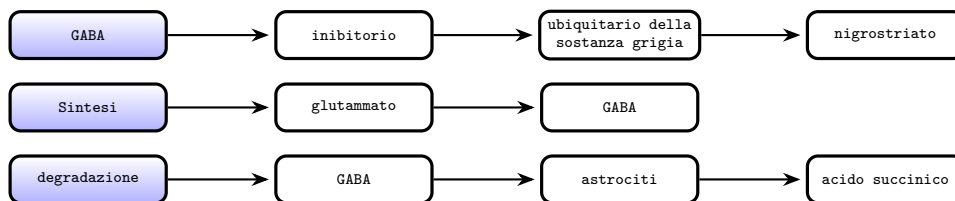
1.7. L-glutammato

Neurotrasmettitore ubiquitario eccitatorio del SNC

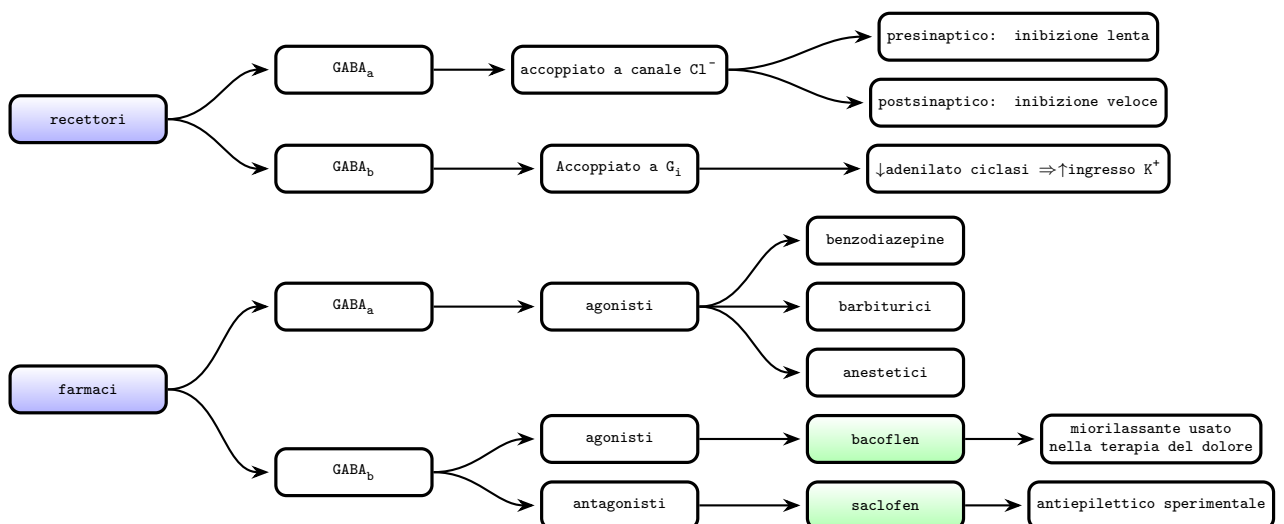




1.8. GABA (Acido γ -amminobutirrico)



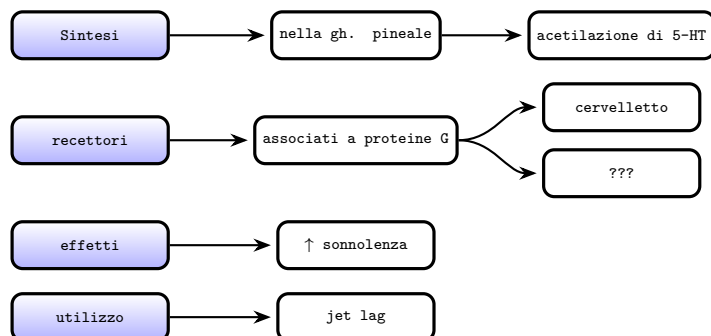
Enzima GABA-transaminasi (o GABA amminotransferasi). Utile informazione relativamente al valproato (farmaco antiepilettico, vedi).



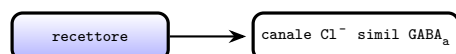
1.9. GBH (Acido γ -idrossibutirrico)

Proviene dalla sintesi del GABA. \uparrow rilascio GH, attiva le "vie della gratificazione", da euforia e disibinizione. Droga da strada.

1.10. Melatonina



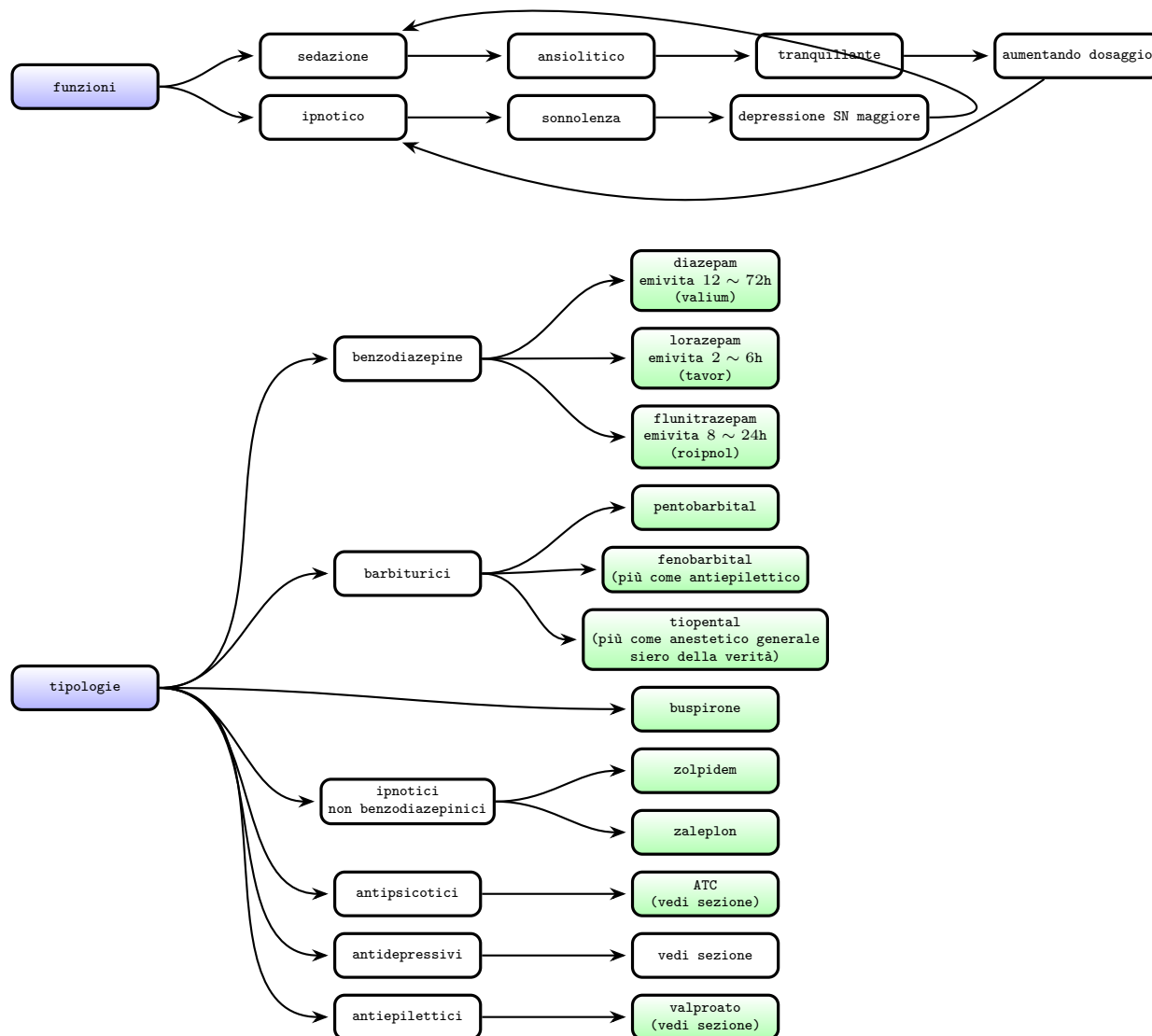
1.11. Glicina

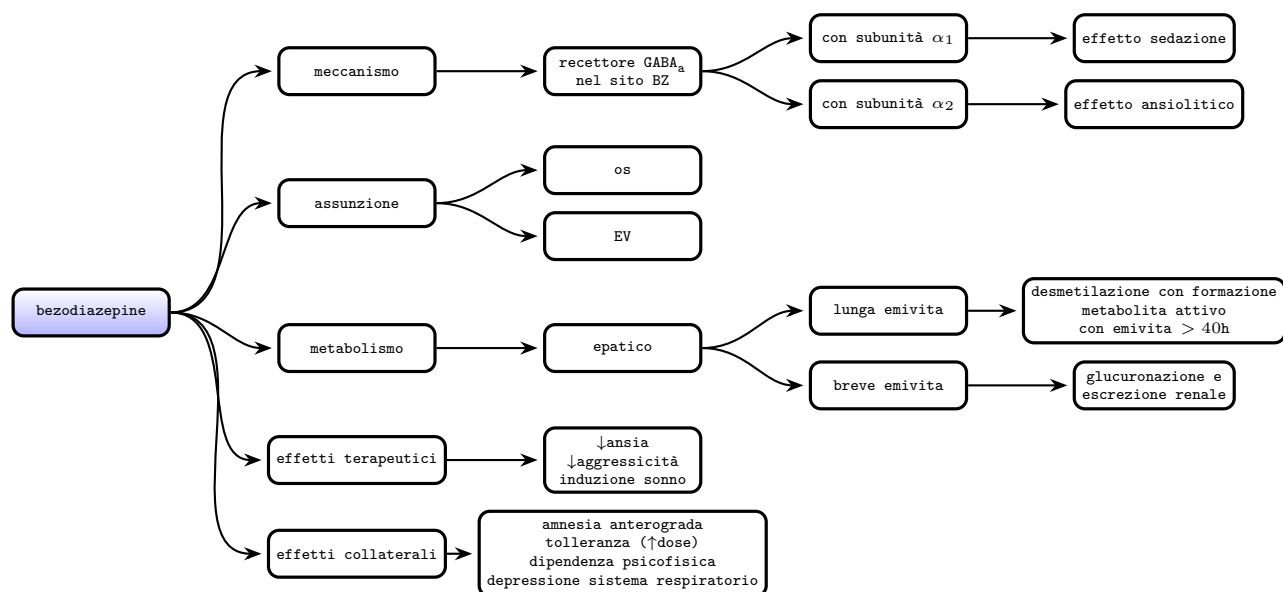


Nessun farmaco in uso agisce su questo recettore. Stricnina e tossina tetanica prevengono il rilascio di glicina

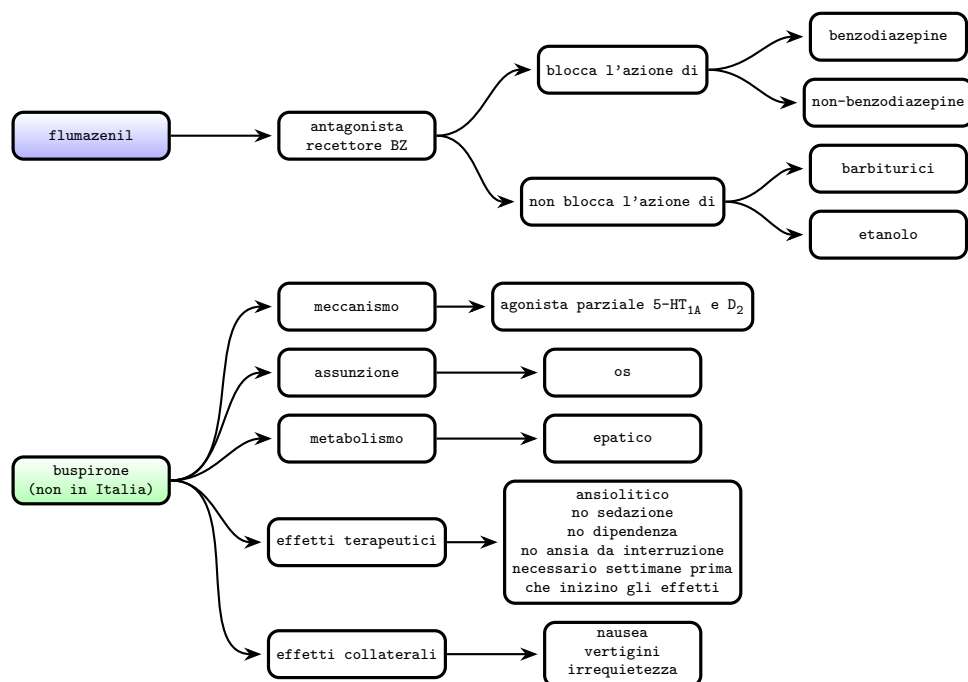
2. Farmaci delle patologie del SN

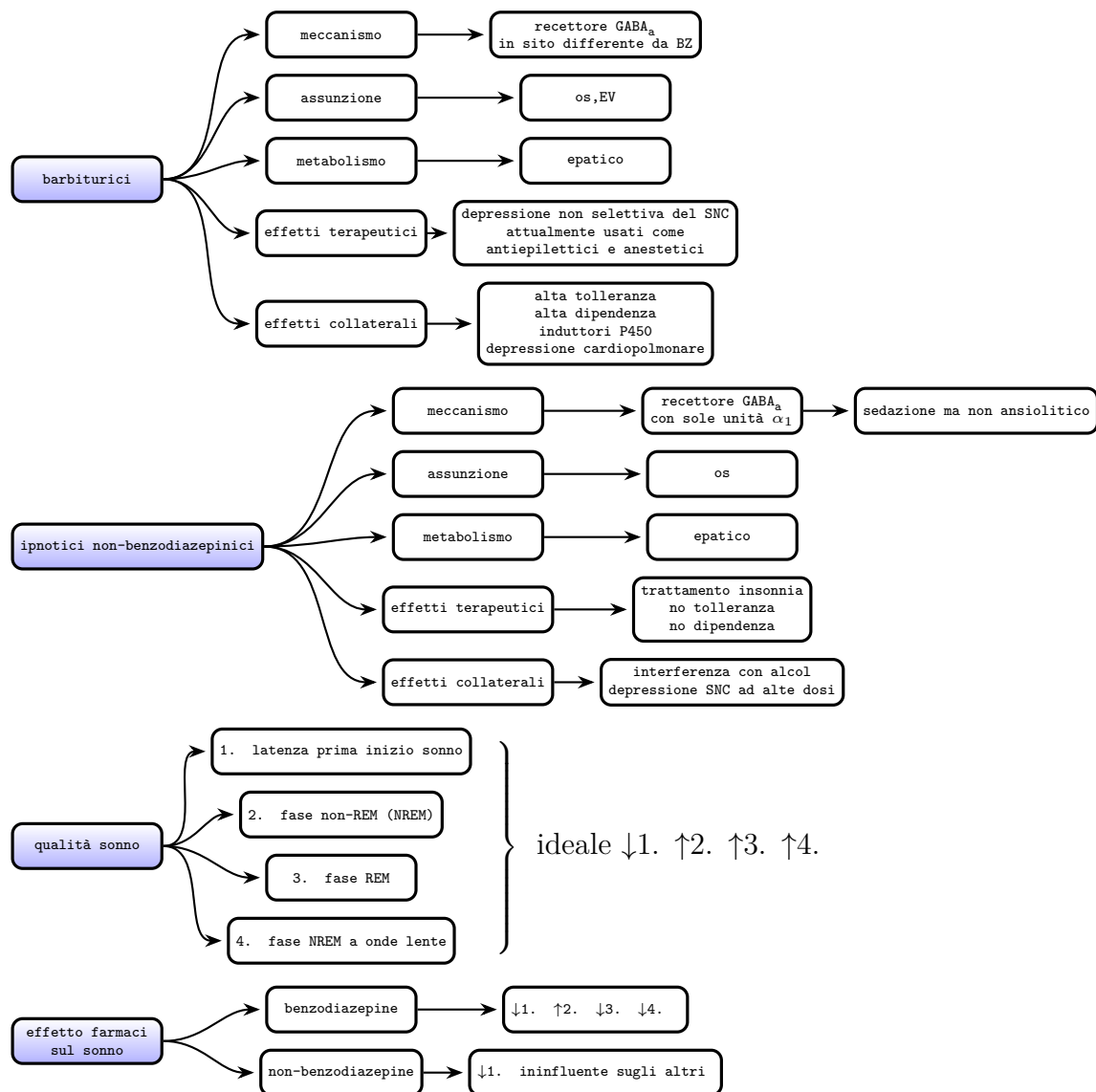
2.1. Farmaci sedativo/ansioliti e ipnotici



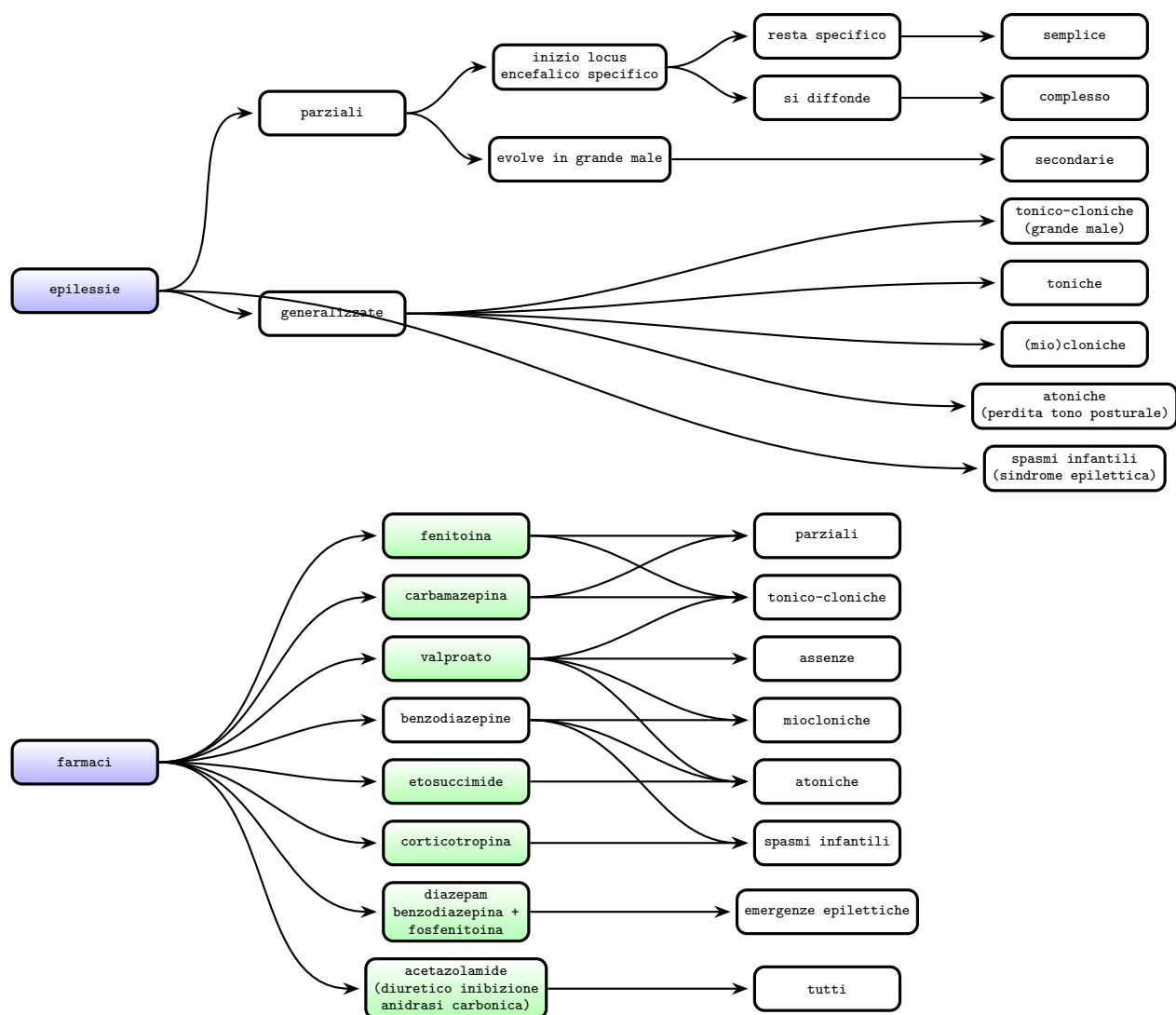


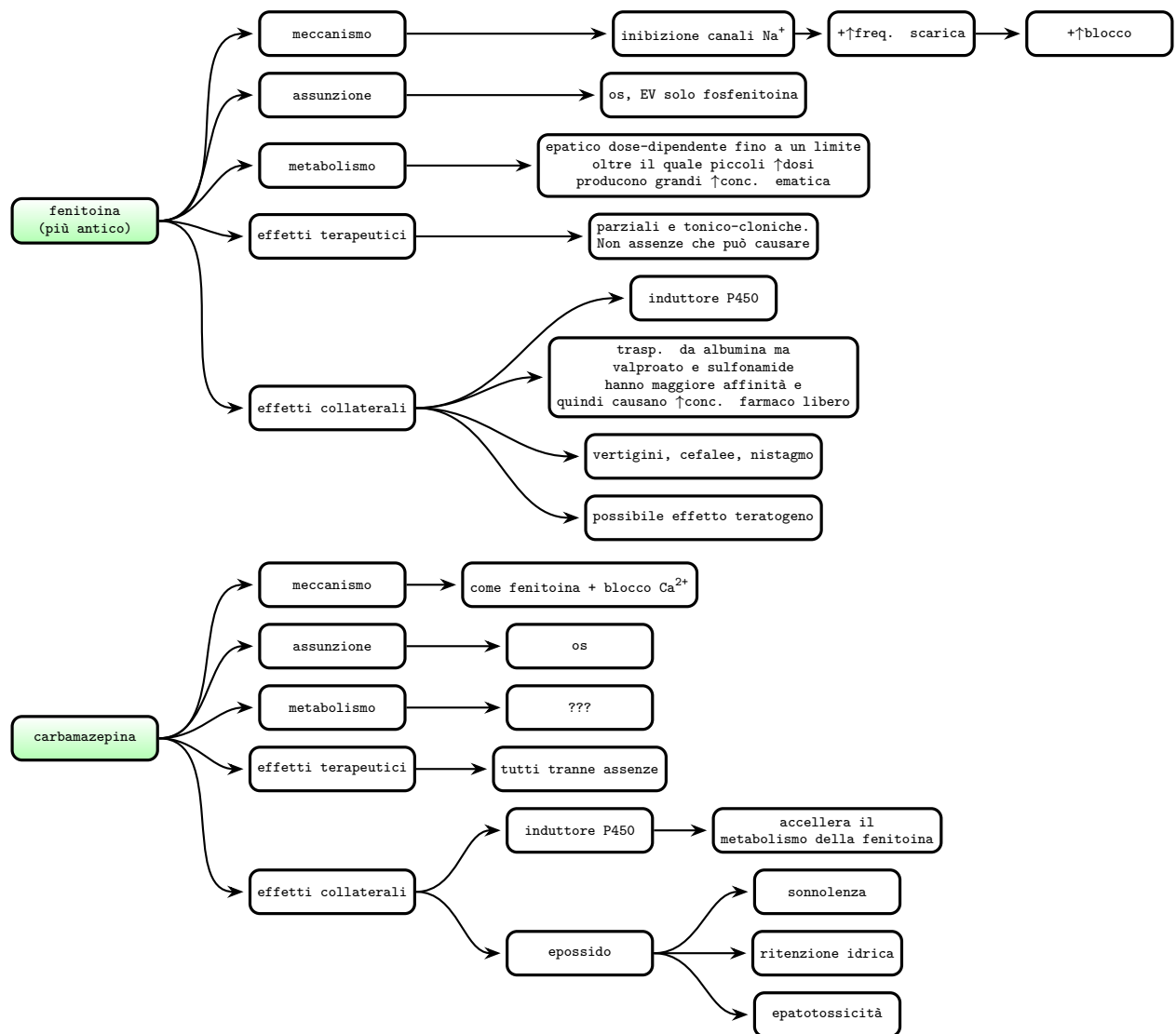
Per antagonizzare i sovradosaggi delle benzodiazepine si usa il flumazenil

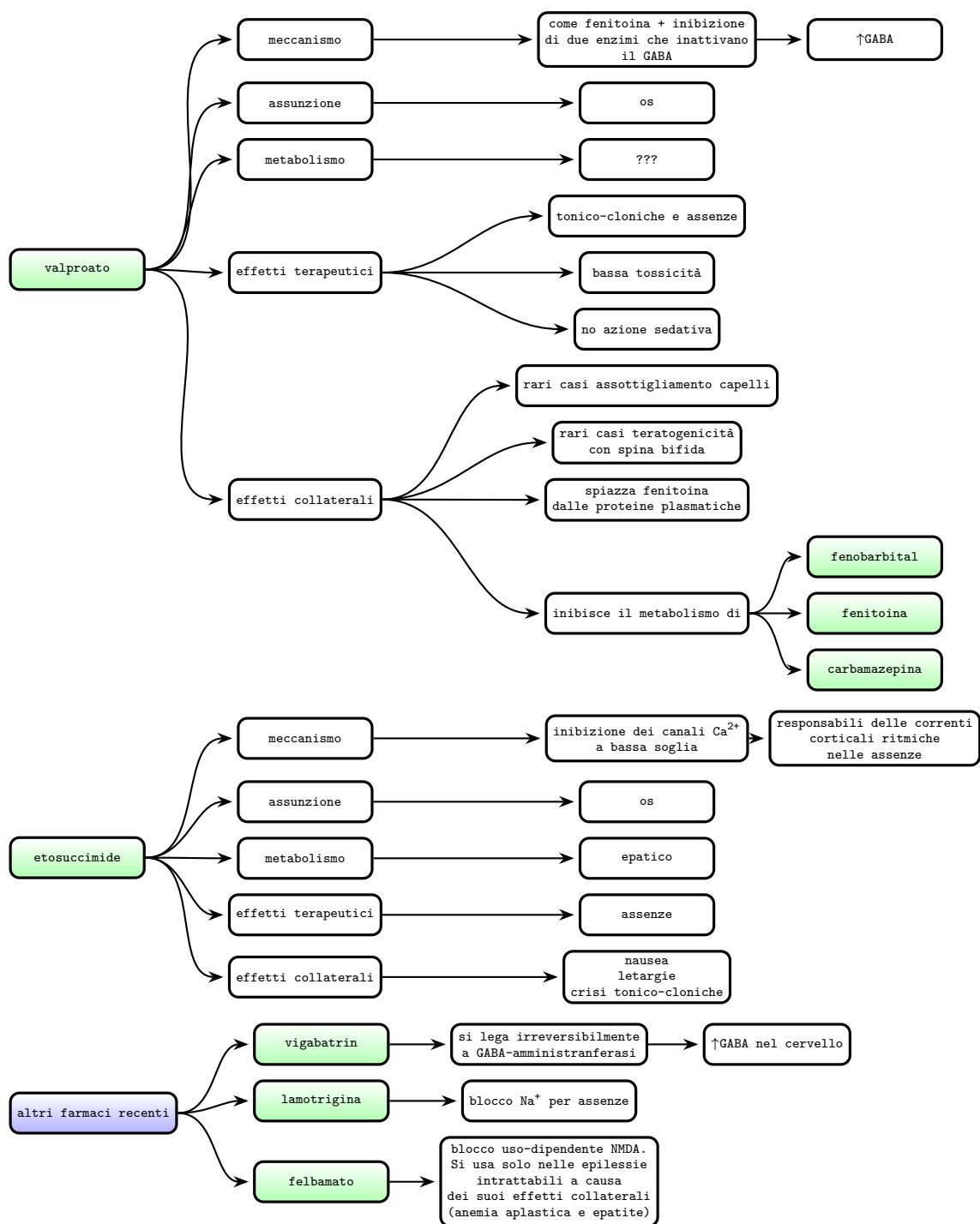




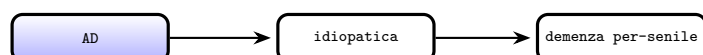
2.2. Farmaci antiepilettici

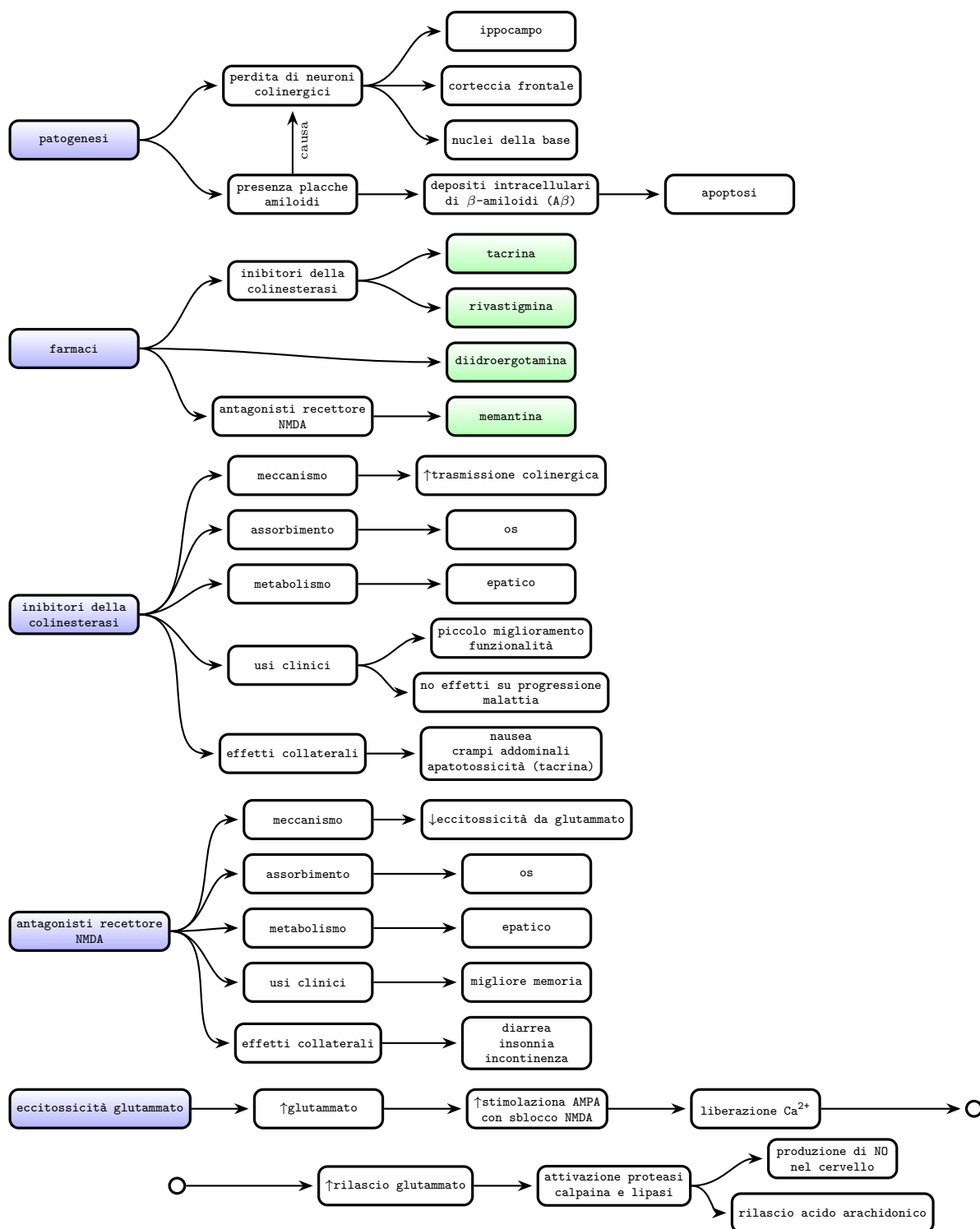


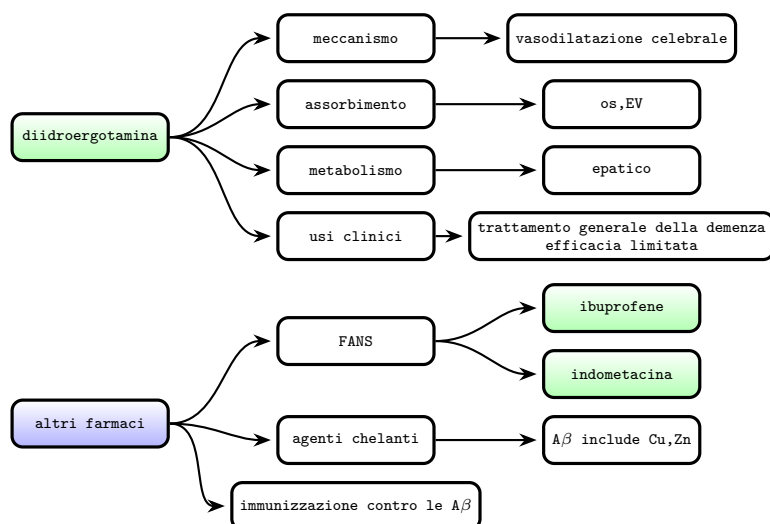




2.3. Malattia di Alzheimer (AD)

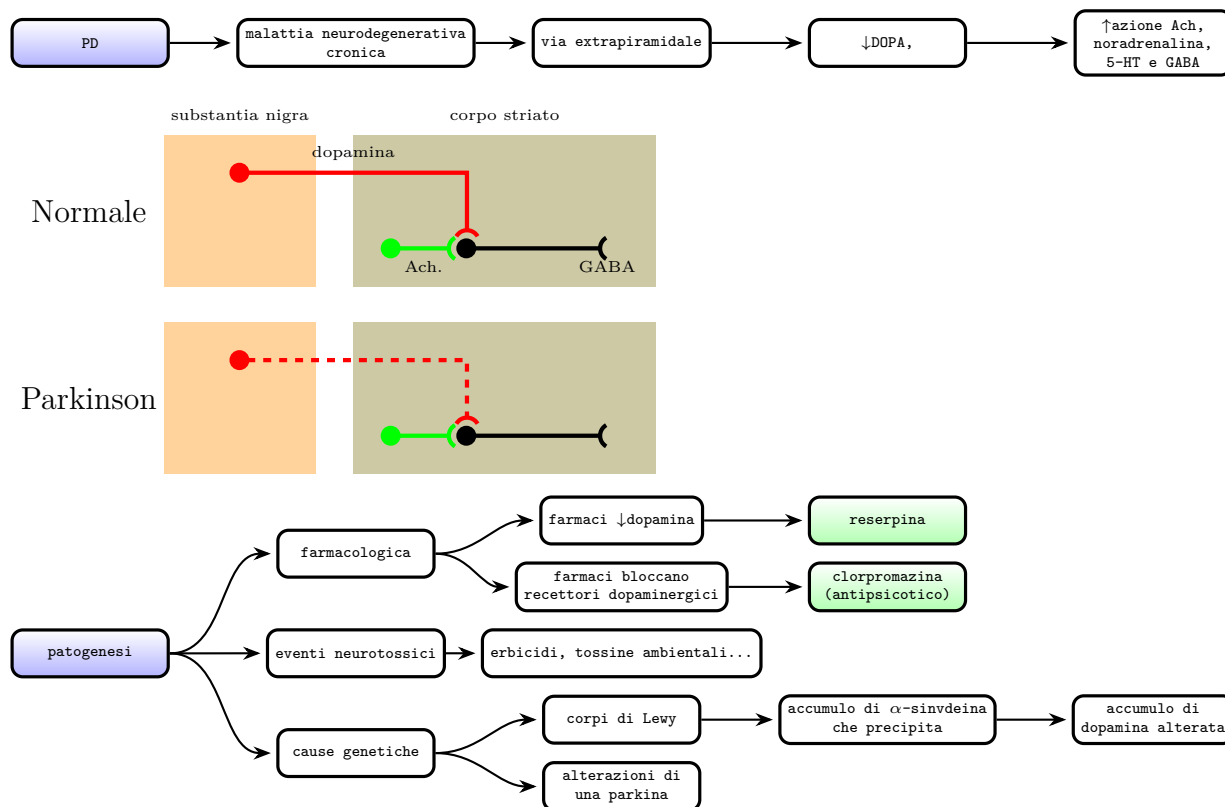


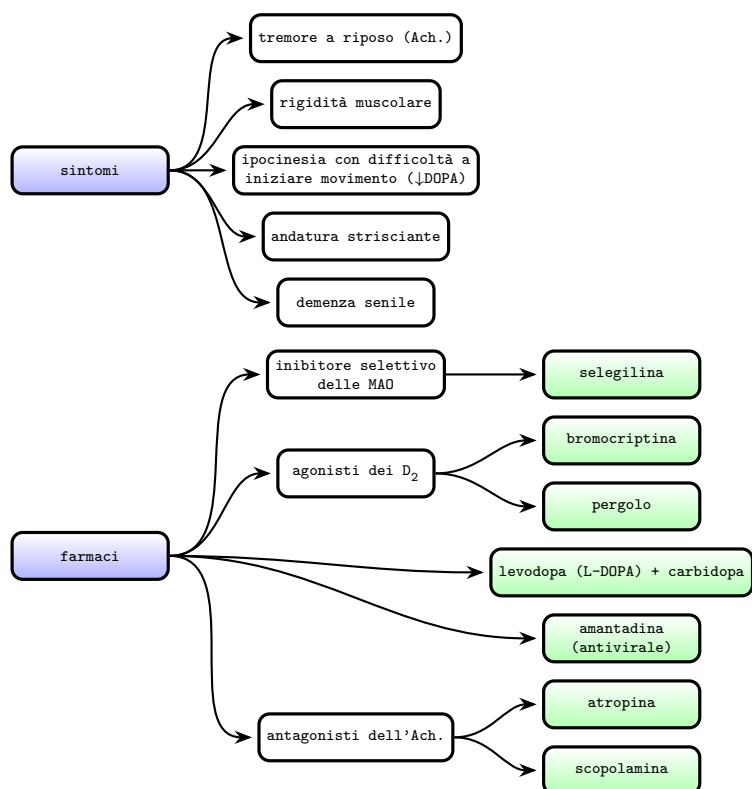




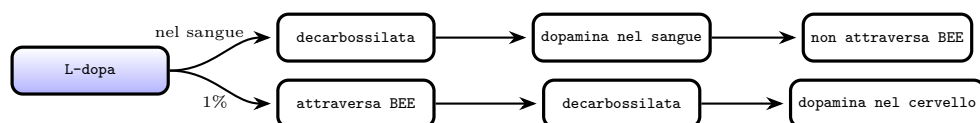
Anche impianto di cellule ingegnerizzate per produrre il fattore di crescita dei neuroni (fattore neurotrofico derivato dal cervello BDNF).

2.4. Malattia di Parkinson (PD)

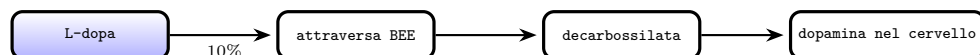


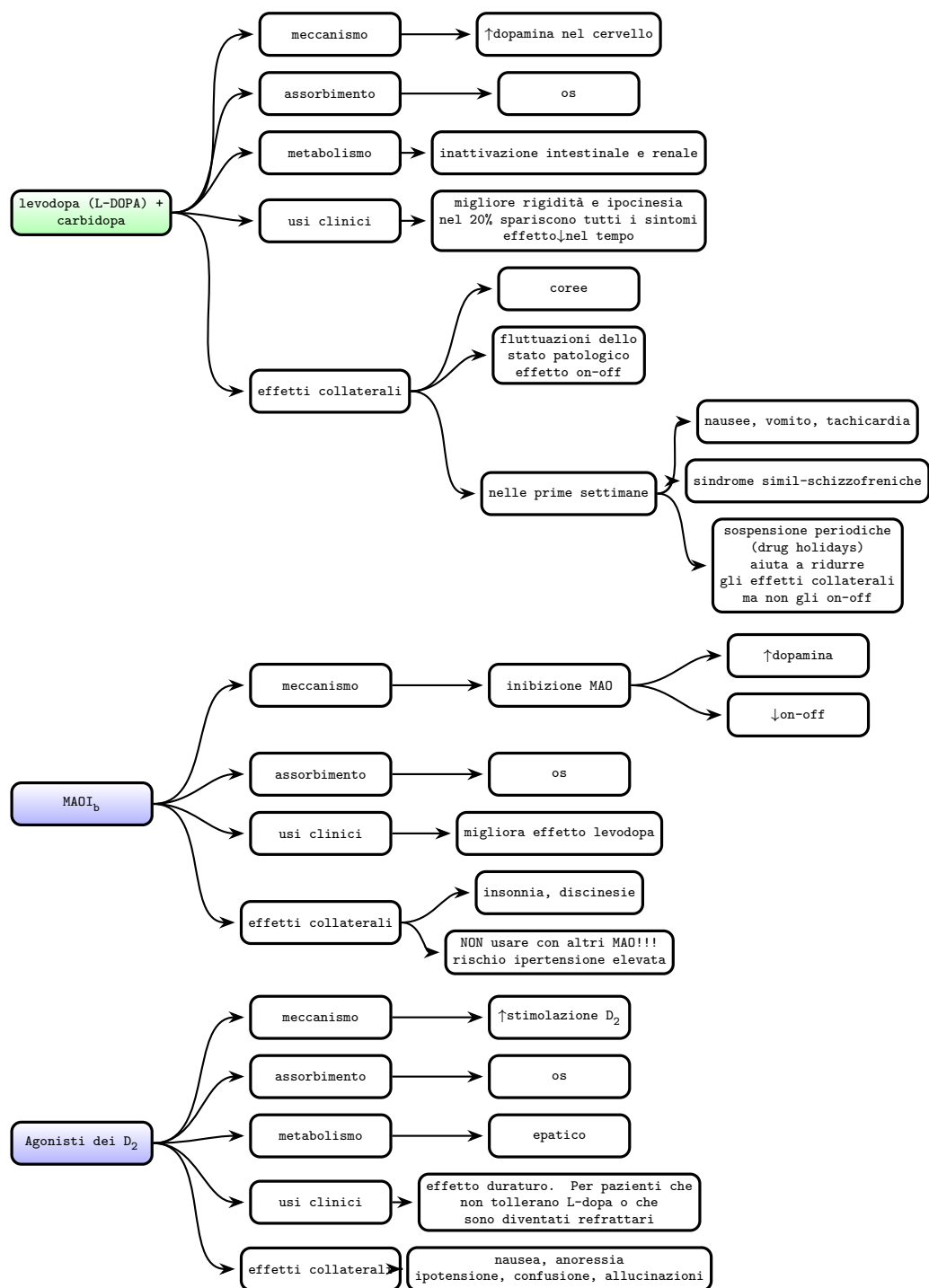


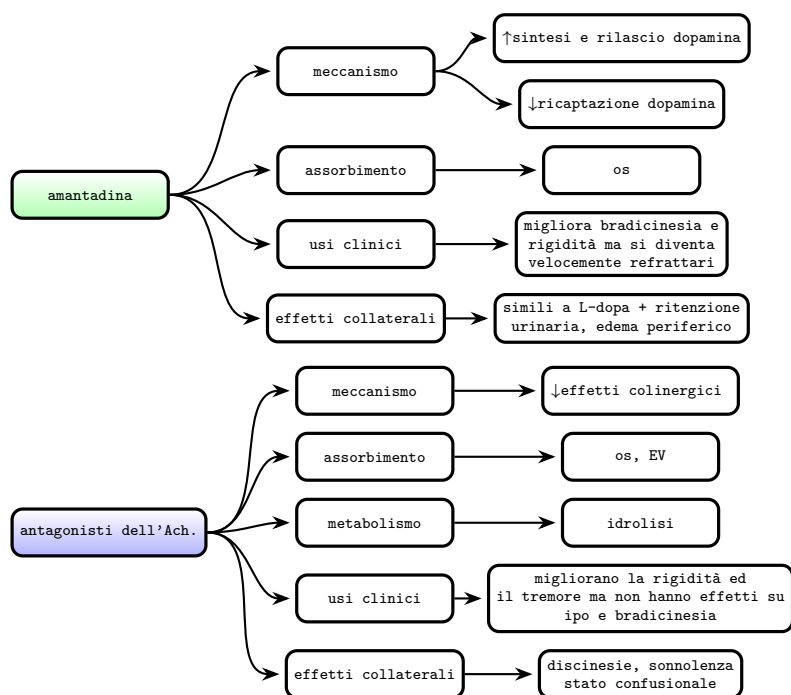
La dopamina come farmaco per os o parenterale non attraversa la barriera emato-encefalica (BEE).



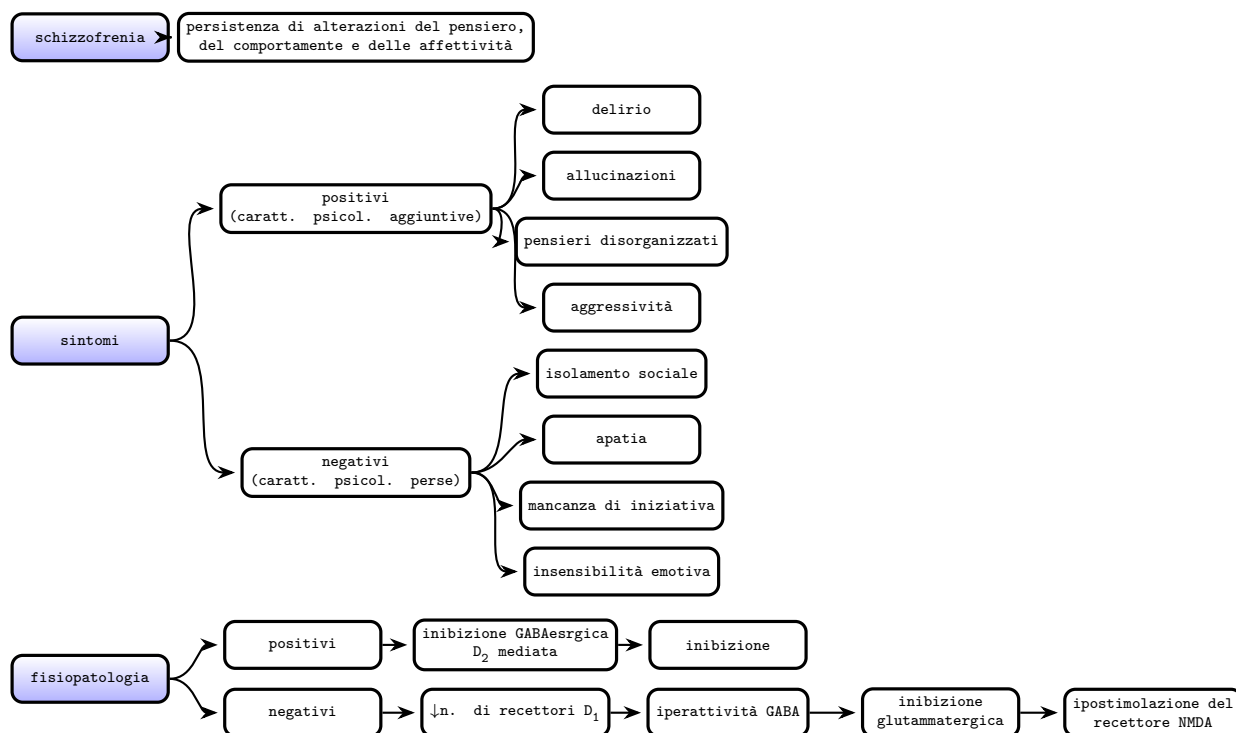
ma carbidopa inibisce la decarbossilasi e non attraversa la BEE quindi non inibisce la decarbossilasi nel cervello per cui

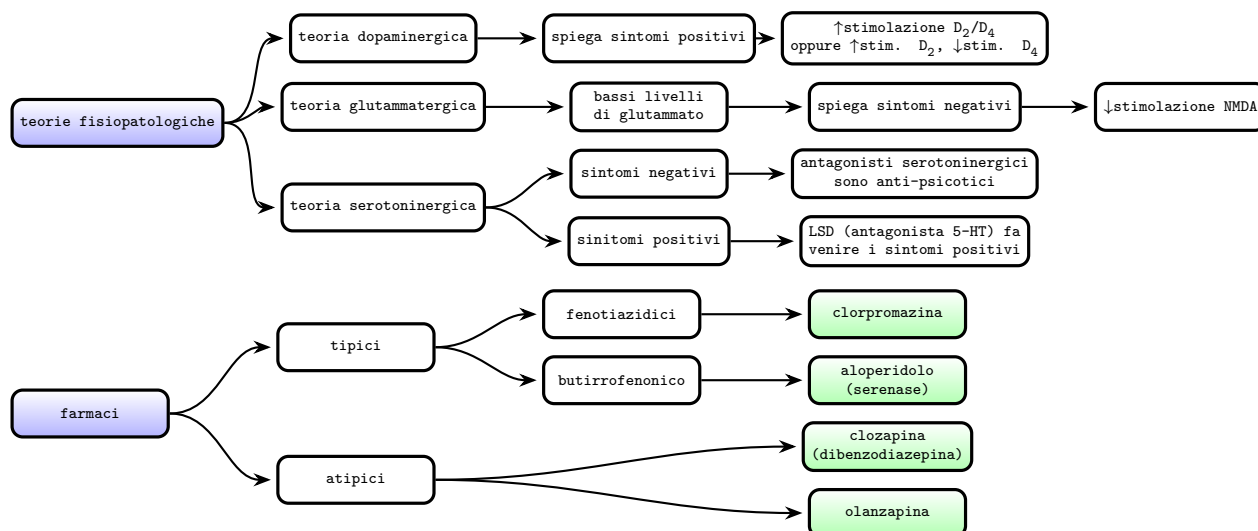




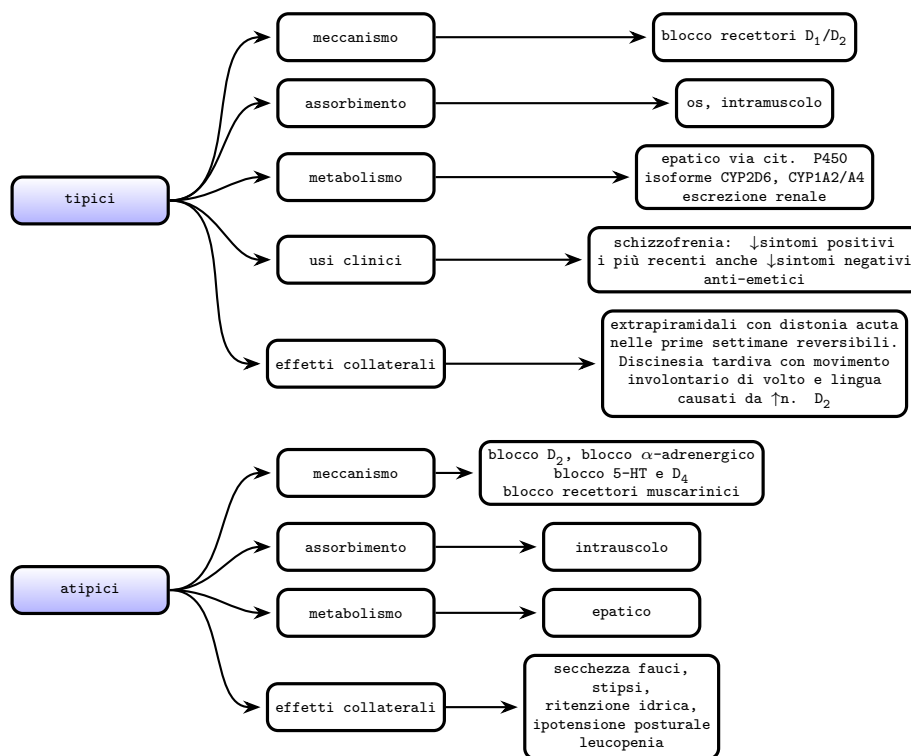


2.5. Farmaci anti-psicotici



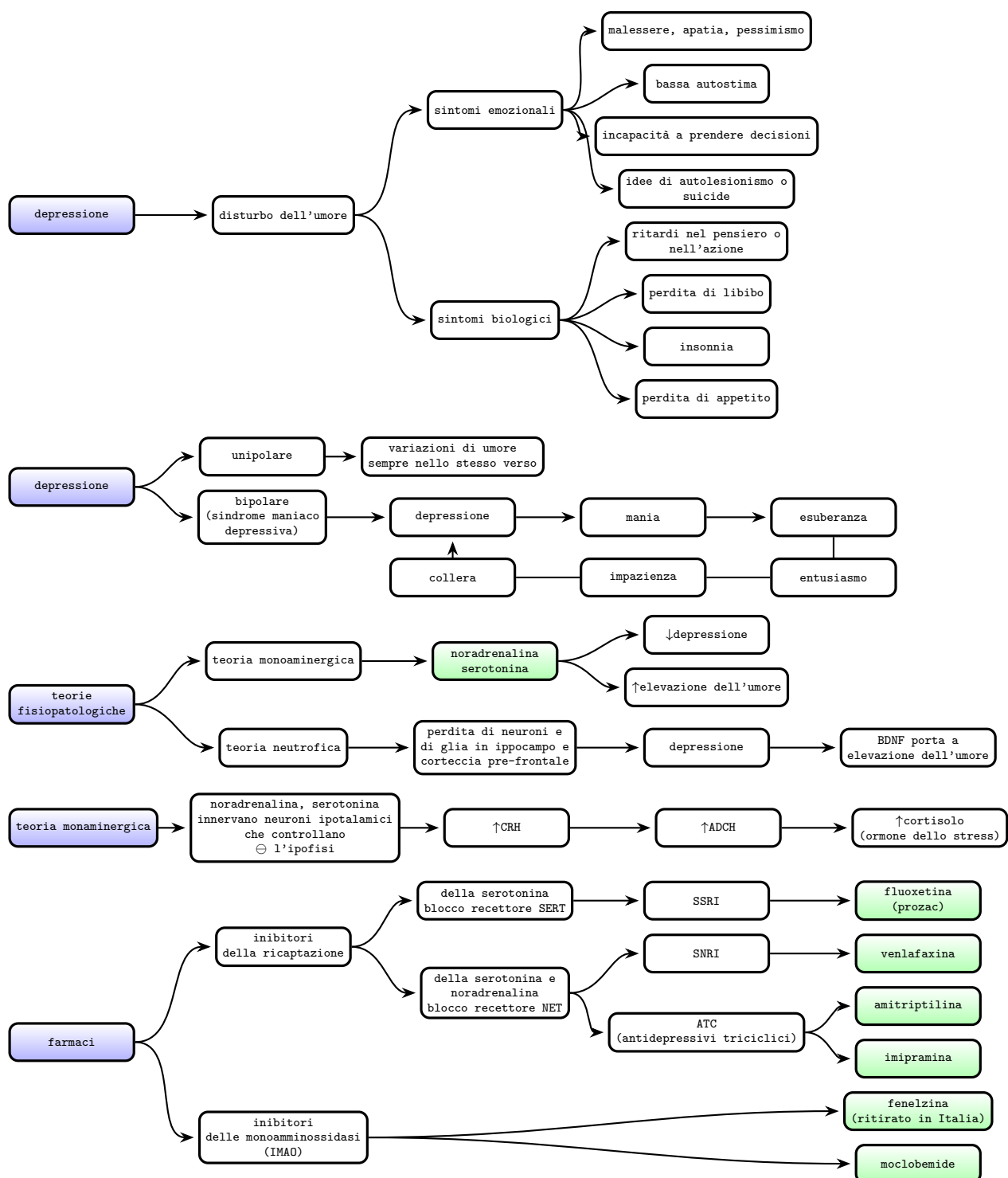


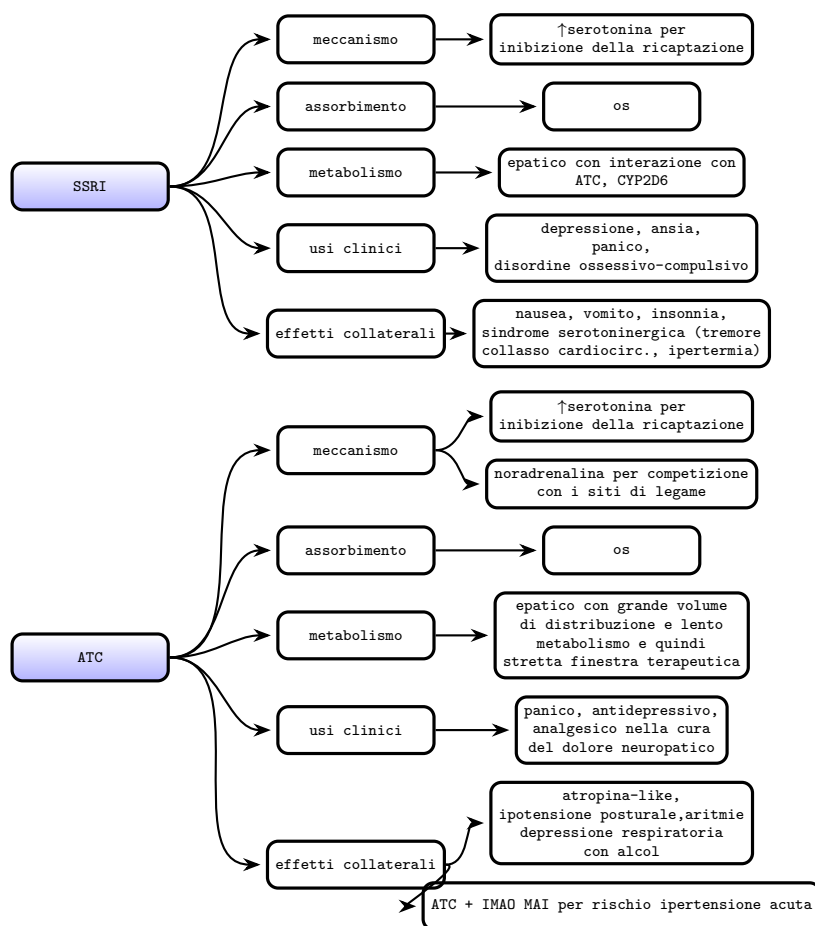
I farmaci anti-psicotici impiegano settimane per l'effetto, segno che vi sia un effetto secondario tipo incremento dei recettori D_2 a livello limbico.



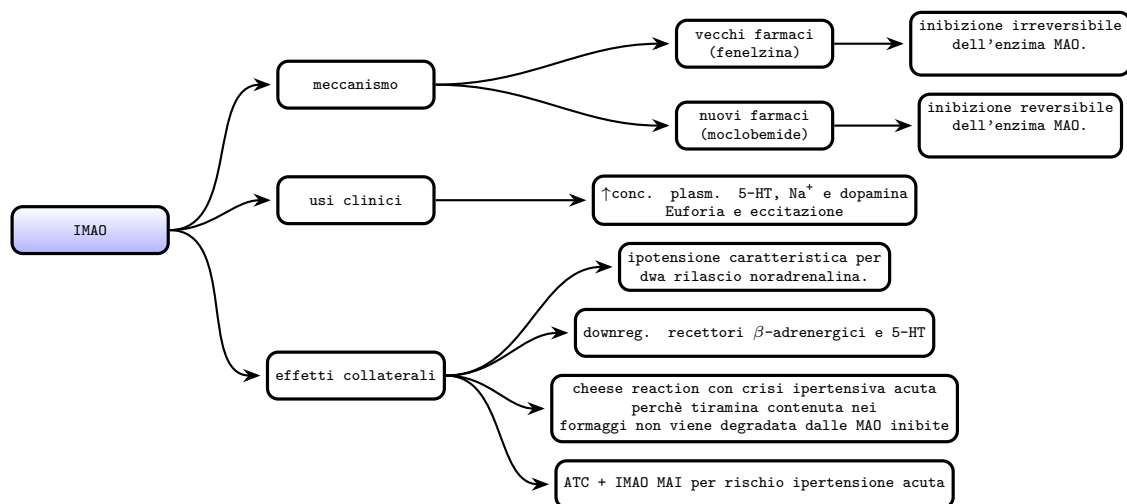
I farmaci atipici danno meno effetti collaterali motori perchè bloccano selettivamente la via mesolimbica (della gratificazione) invece del nigro-striato. Impegnati quindi se i sintomi extrapiramidali dei tipici fossero problematici.

2.6. Farmaci antidepressivi

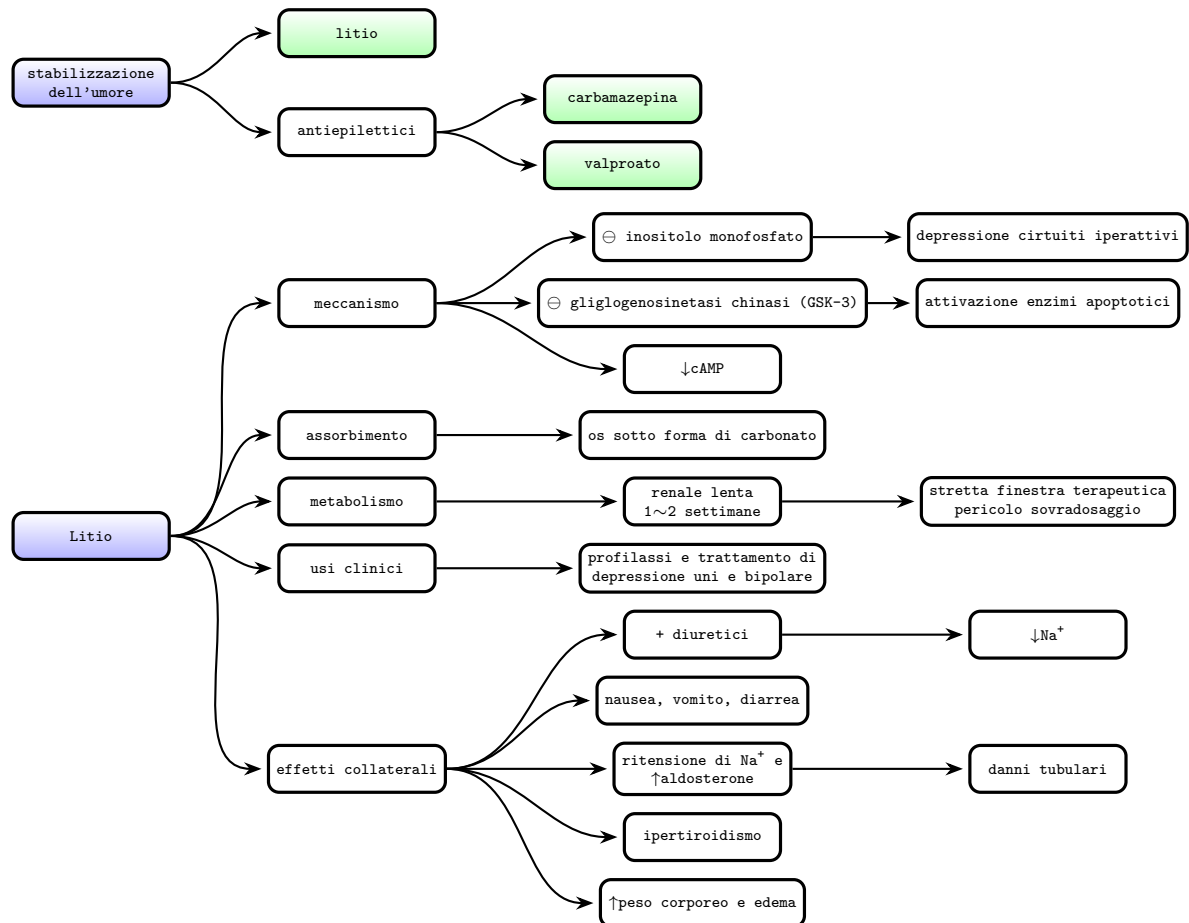




Il 10% dei caucasici ha una mutazione del gene della CYP2D6 con effetti collaterali agli ATC molto più pesanti

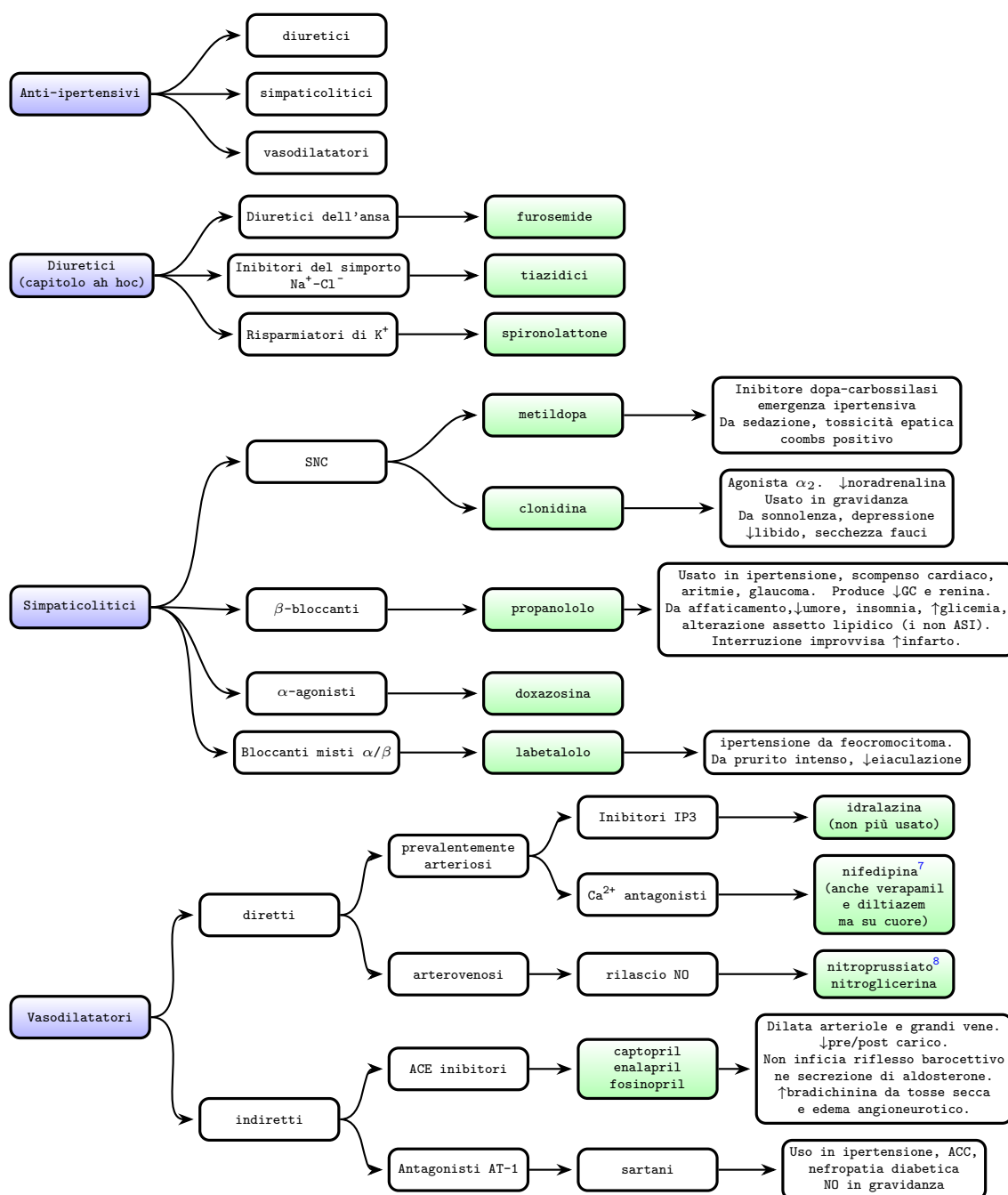


Di solito quindi la terapia è ATC + SSRI.



3. Farmaci del sistema cardiovascolare e renale

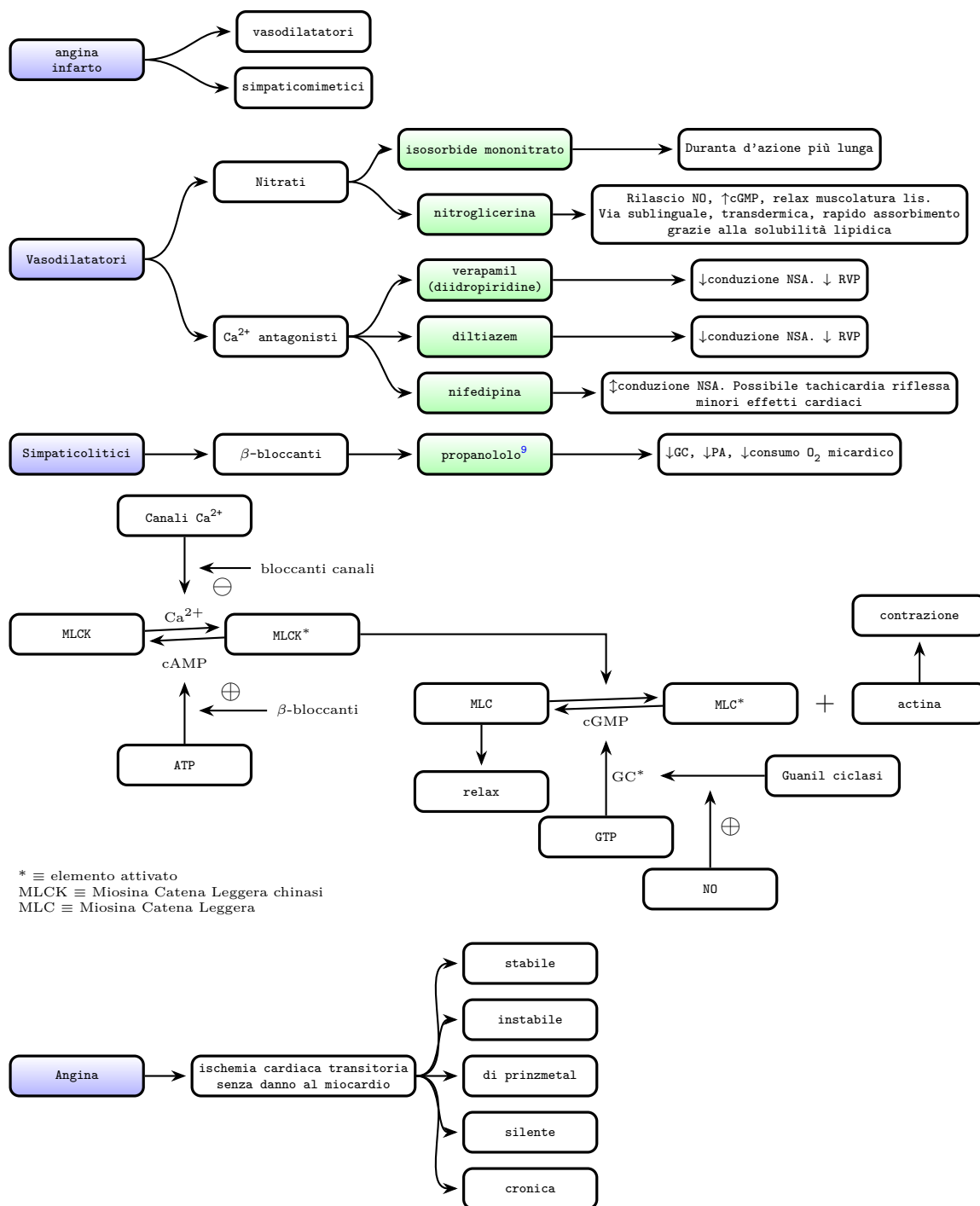
3.1. Farmaci anti-ipertensivi



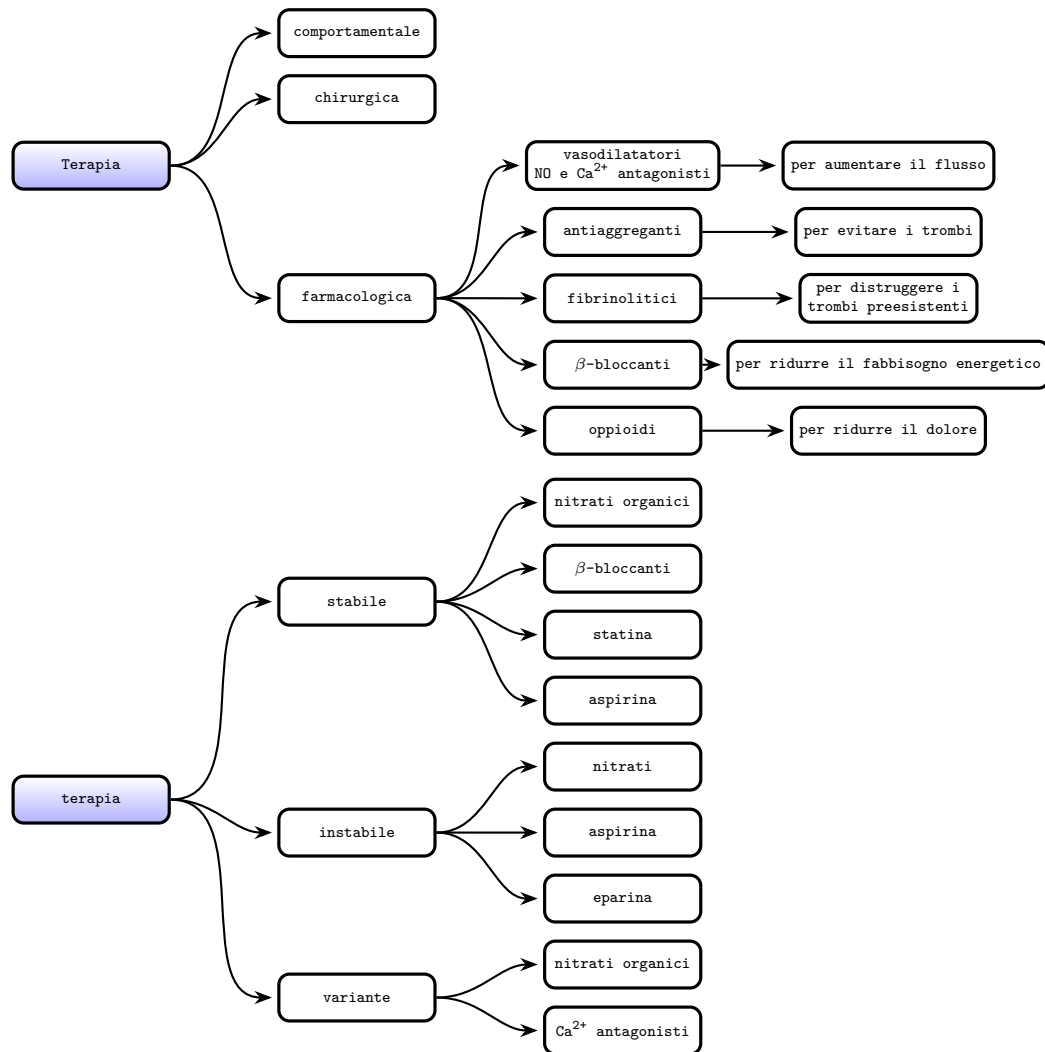
⁸Vedere farmaci angina

⁸Vedere farmaci angina

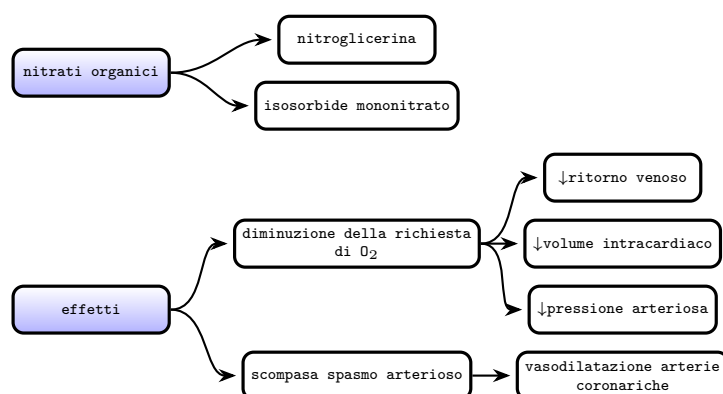
3.2. Farmaci nell'angina e infarto cardiaco

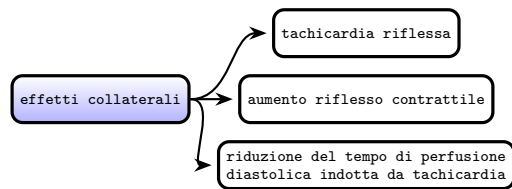


⁹vedi farmaci anti-ipertensivi

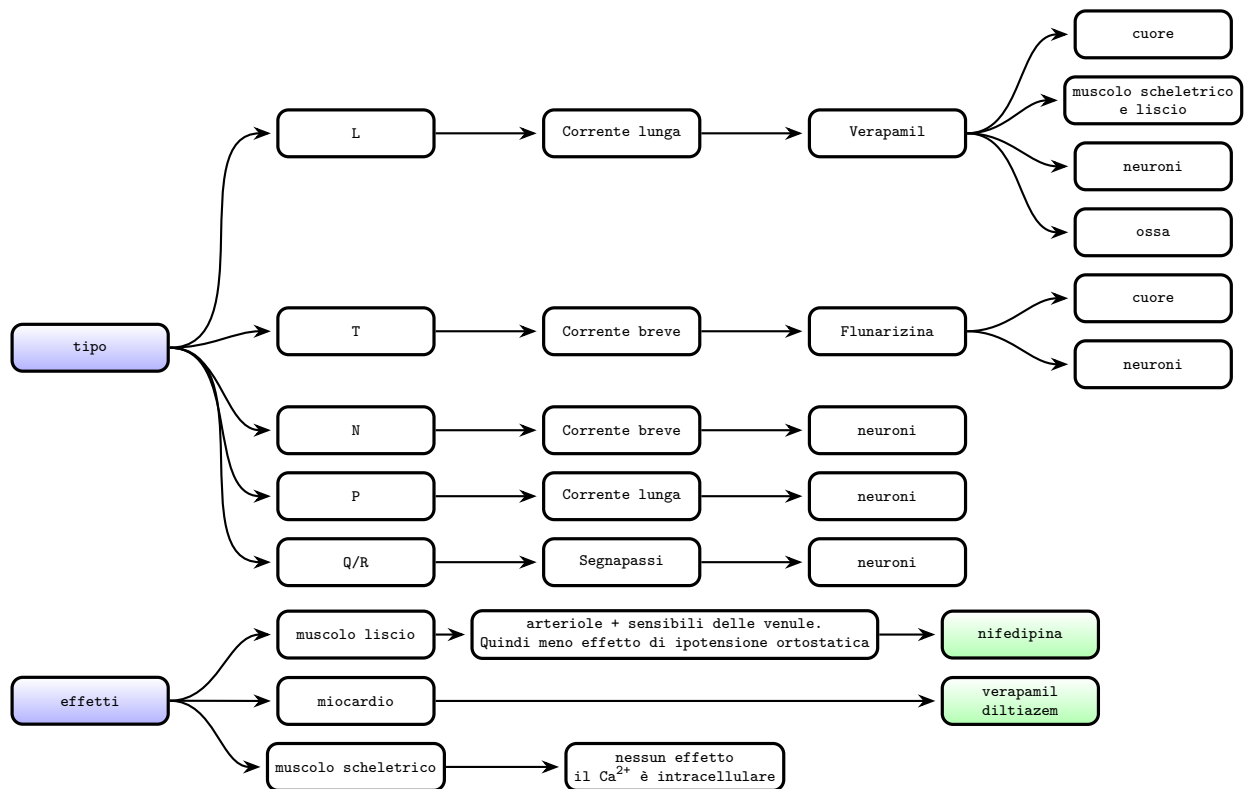


3.2.1. Nitrati organici

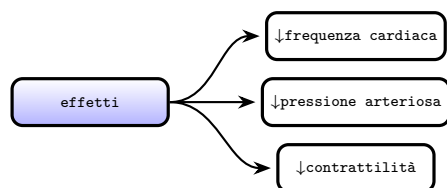


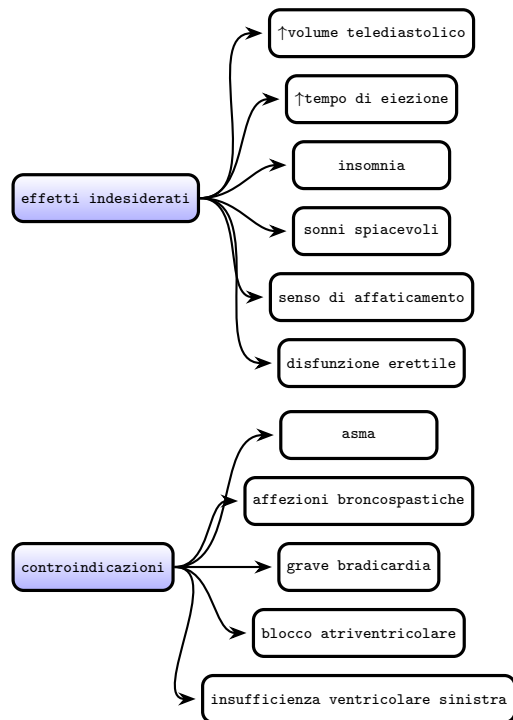


3.2.2. Calcio antagonisti

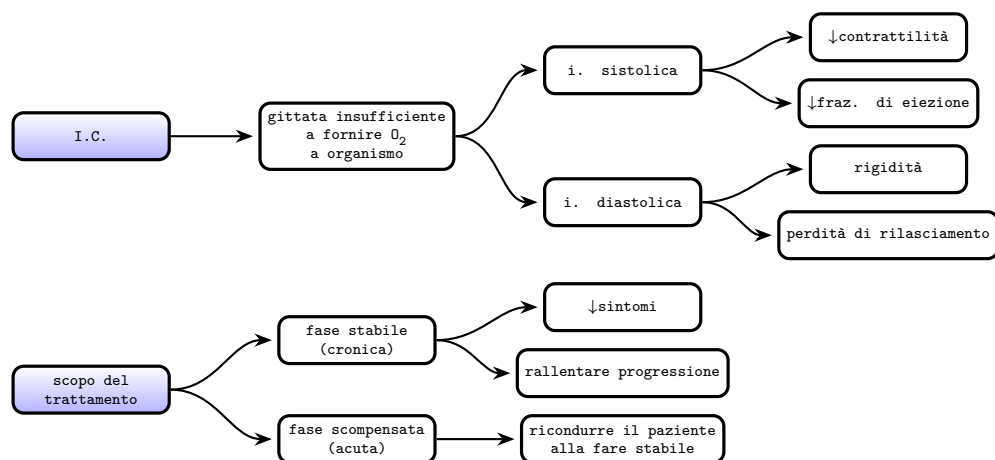


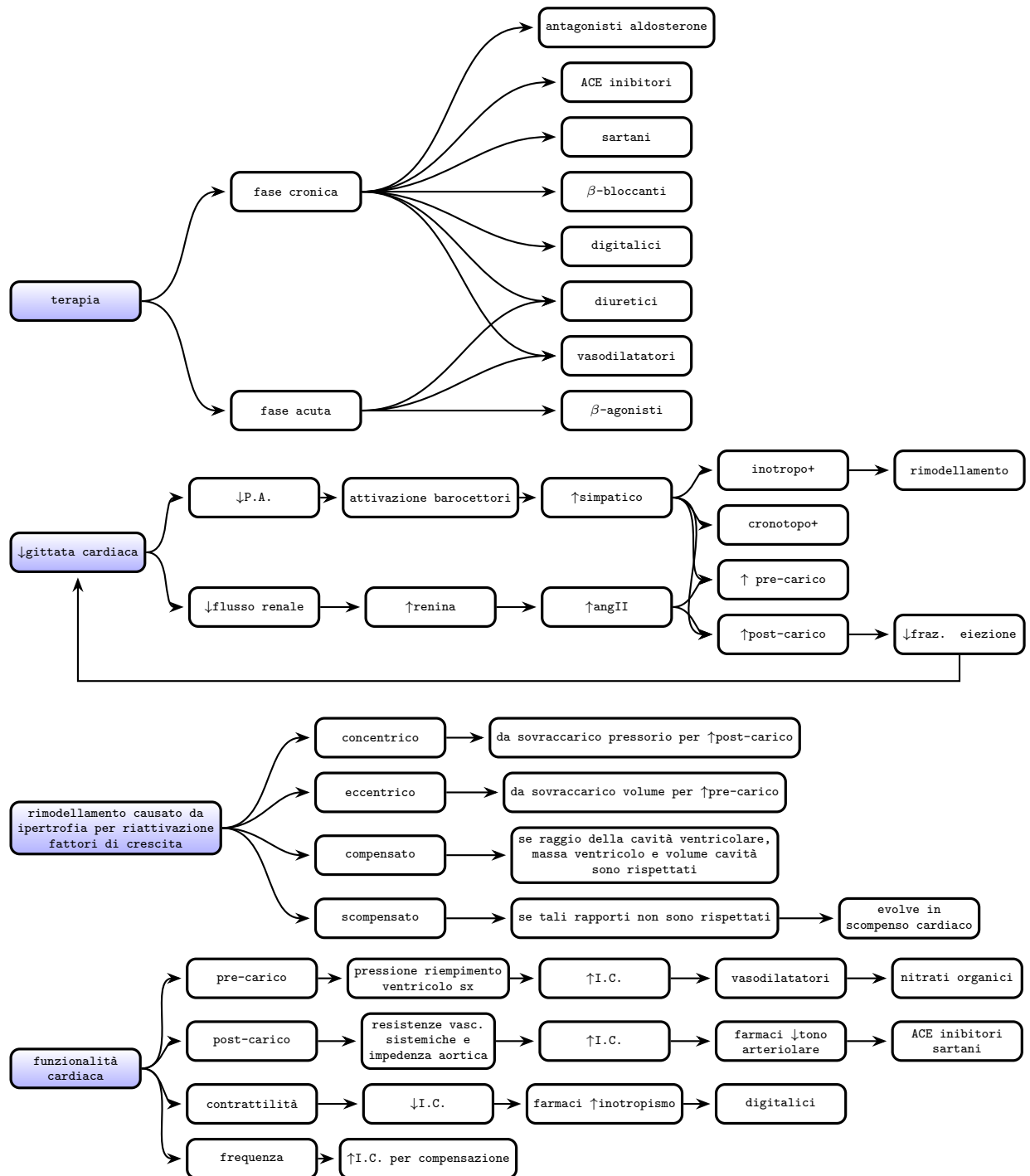
3.2.3. β -bloccanti

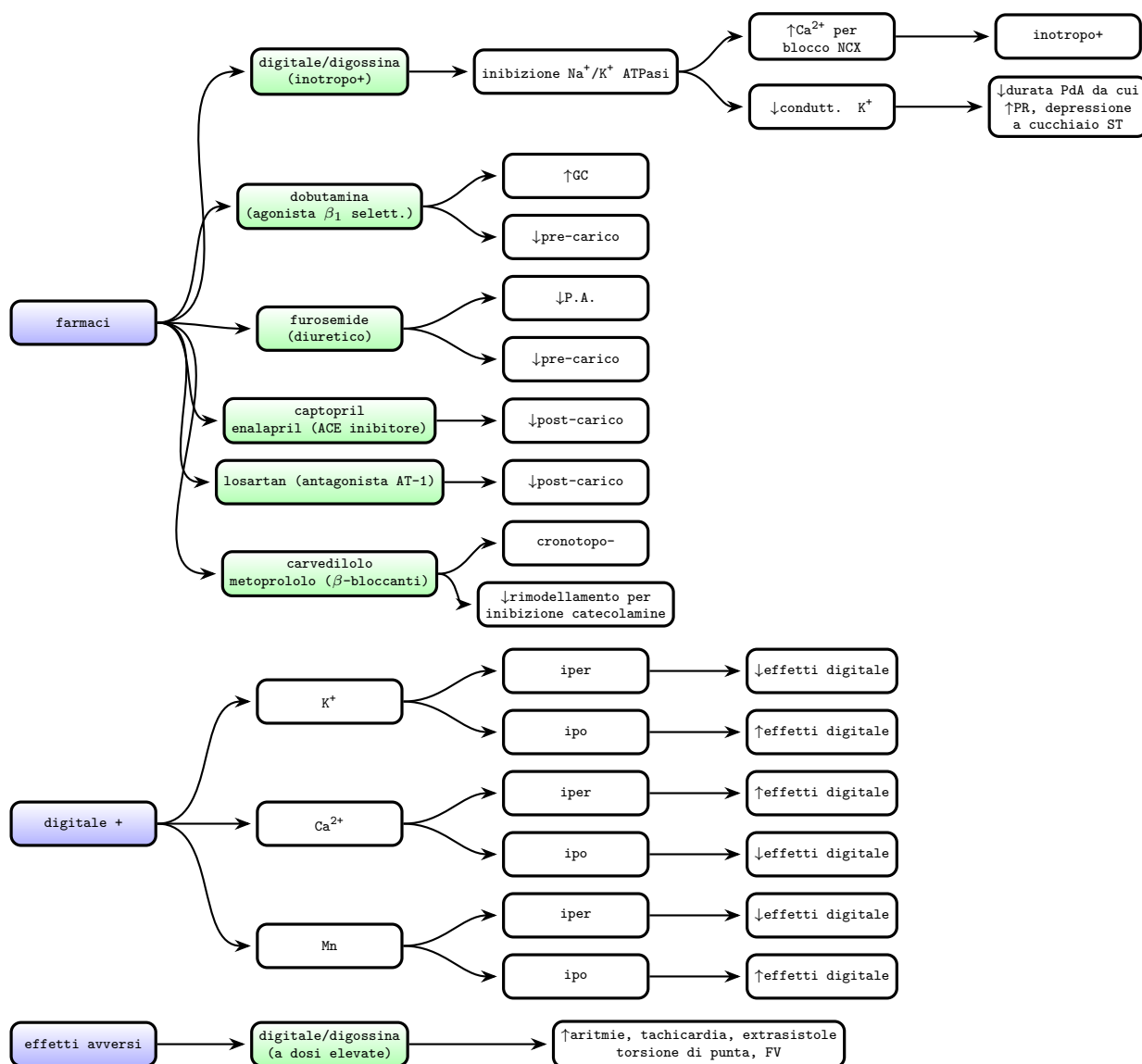




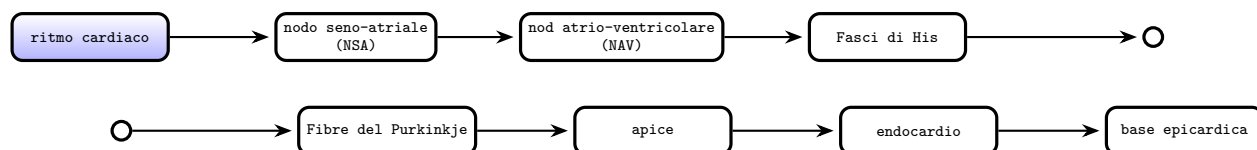
3.3. Insufficienza cardiaca

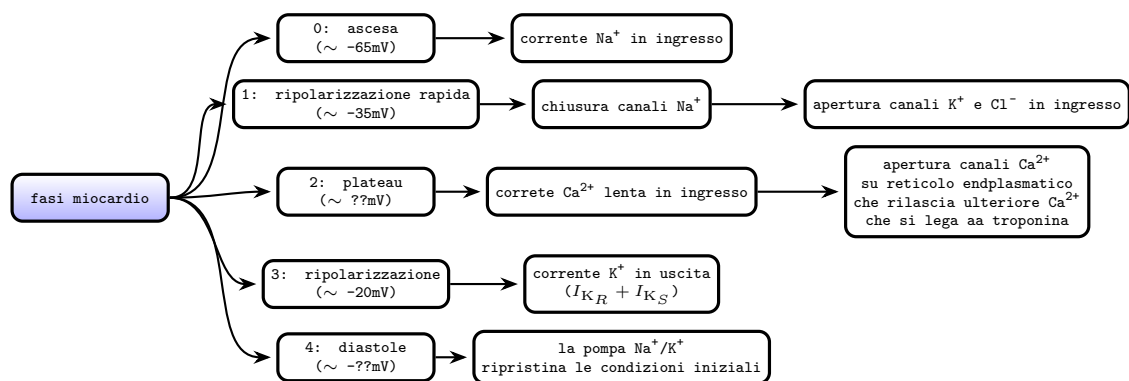




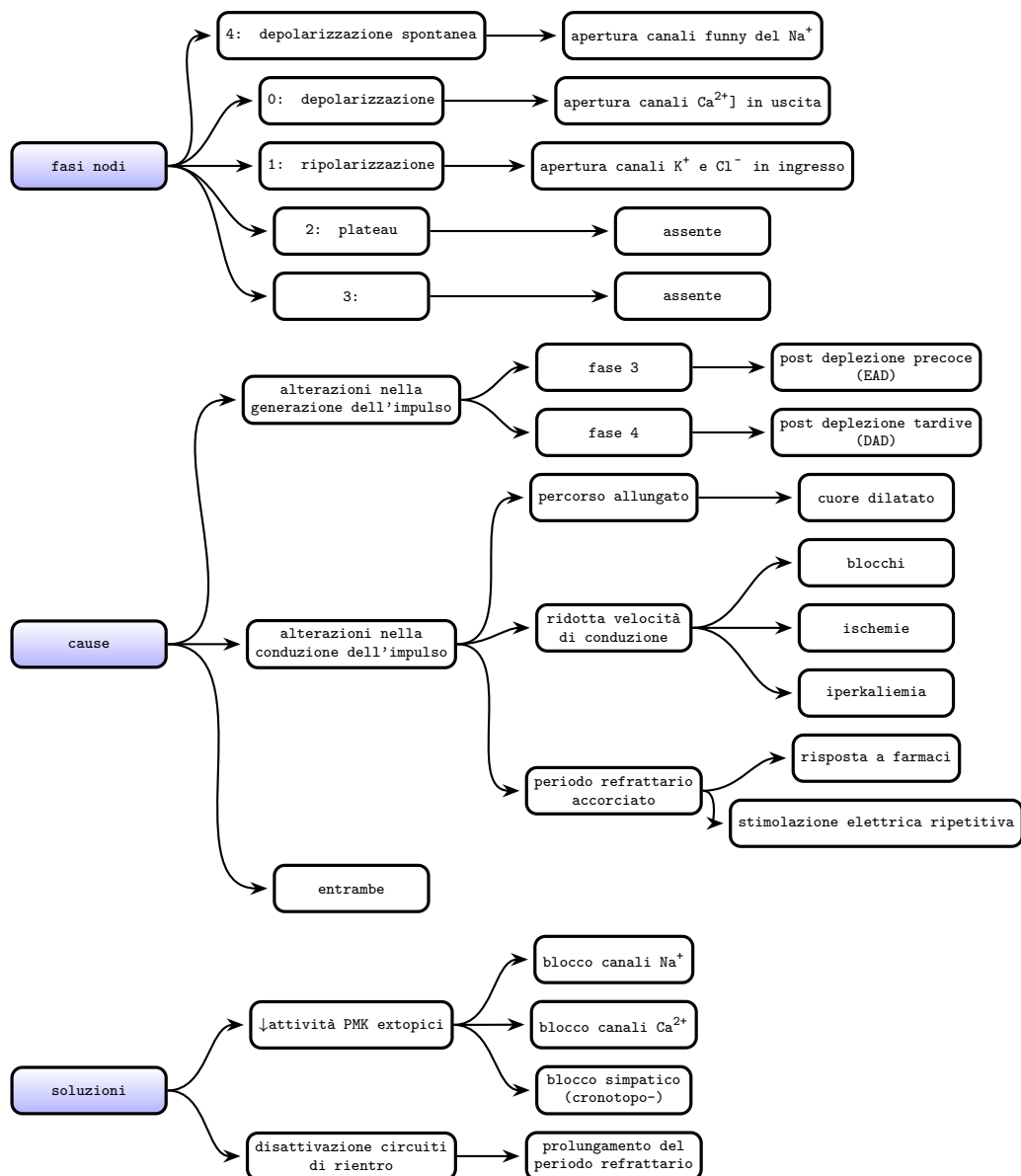


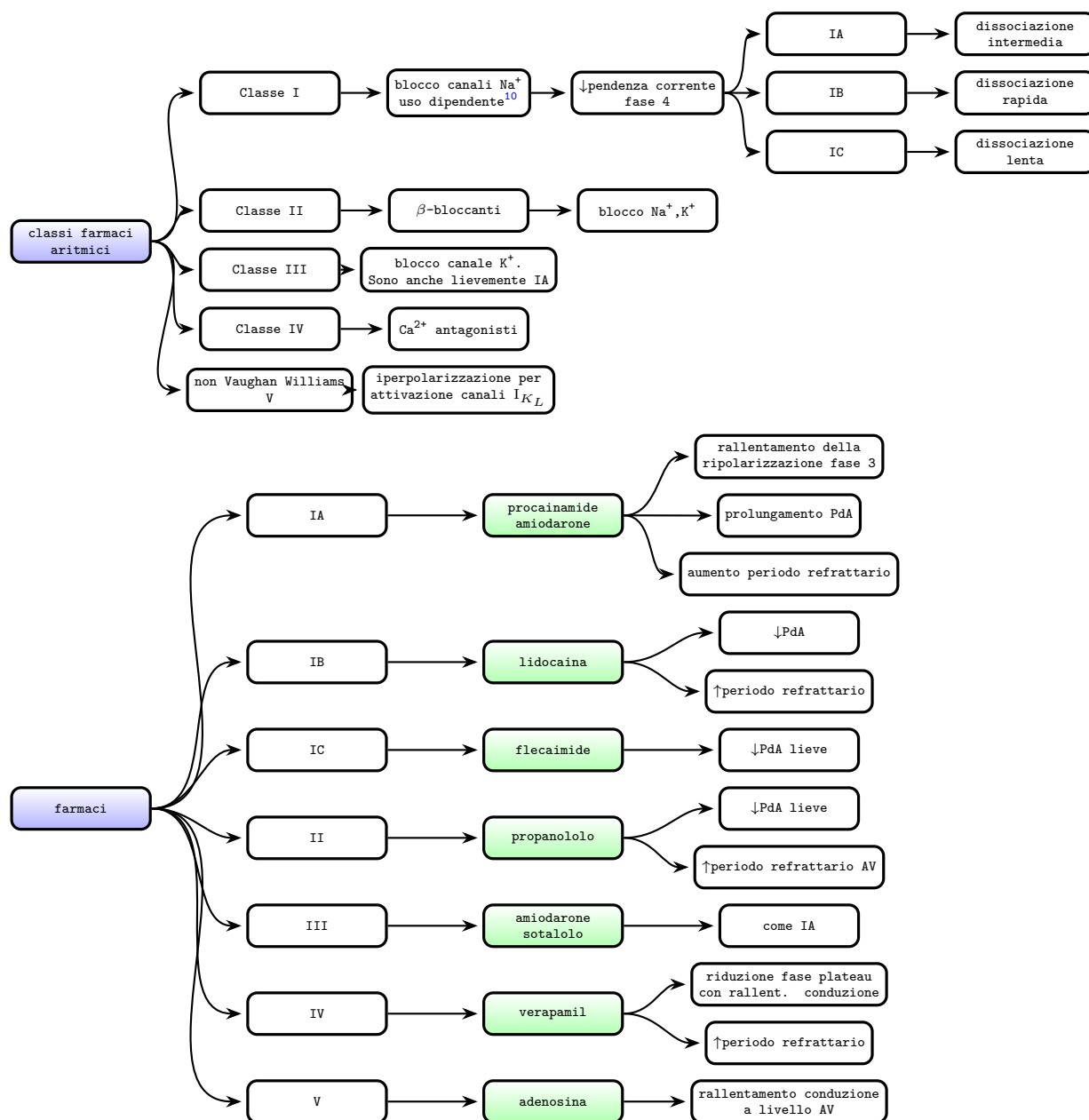
3.4. Aritmie Cardiache



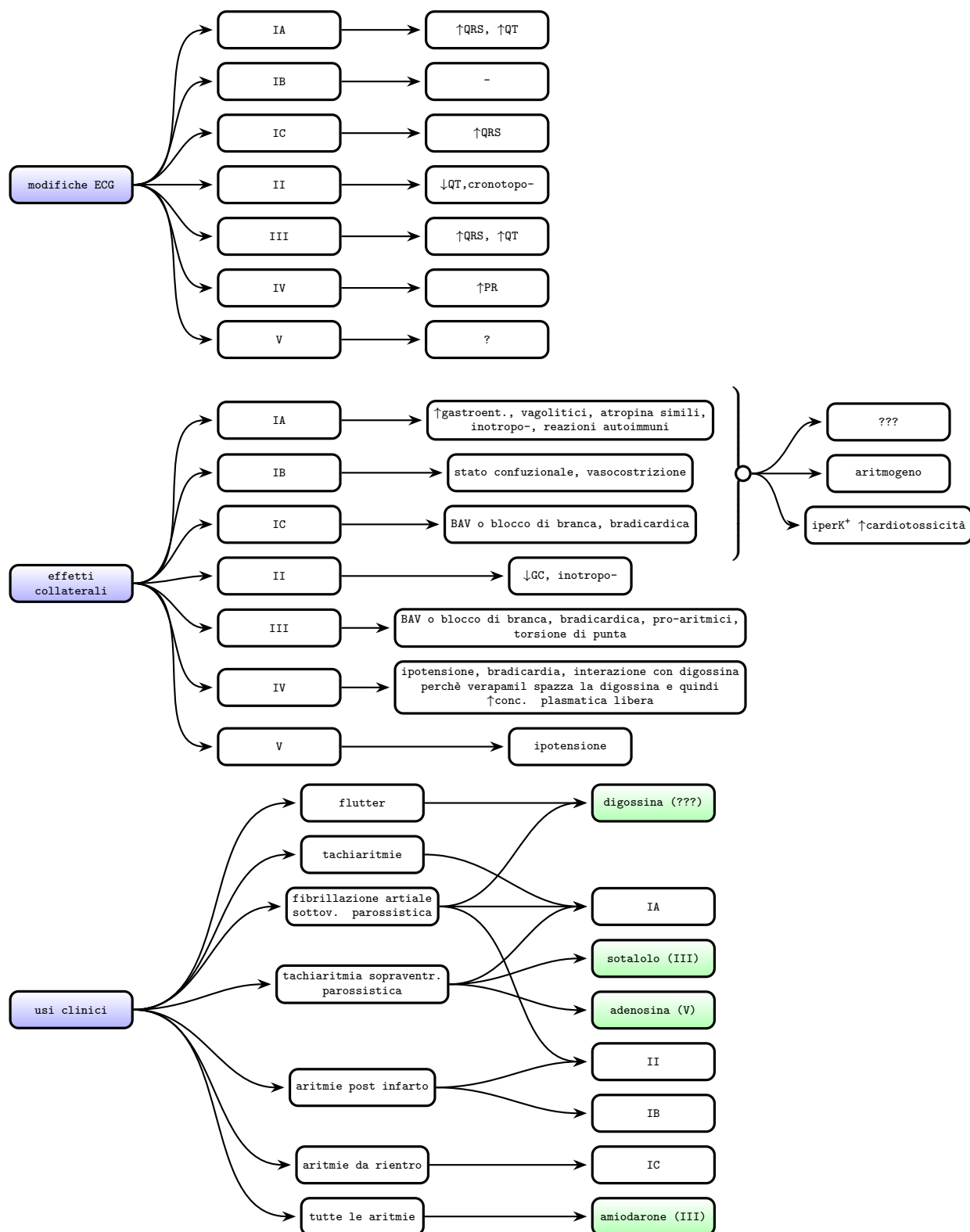


Periodo refrattario tra fase 0 e ripristino del canale Na^+ utile a consentire il propagarsi di un nuovo PdA.



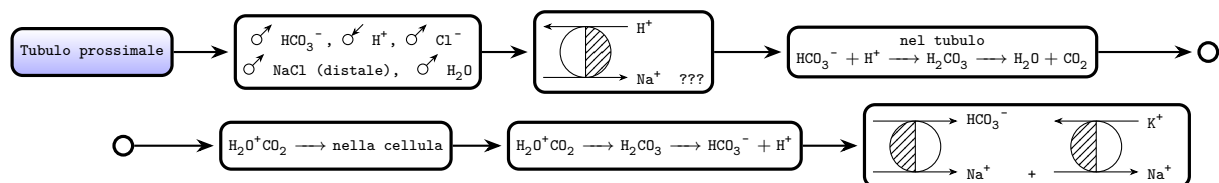


¹⁰Ossia agiscono soprattutto sui canali in uso ossia aperti o refrattari. Questi sono maggiormente in questi stati nei tessuti aritmici e quindi si ha un maggiore effetto proprio su quei tessuti che stanno causando il problema rispetto a quelle che funzionano normalmente.



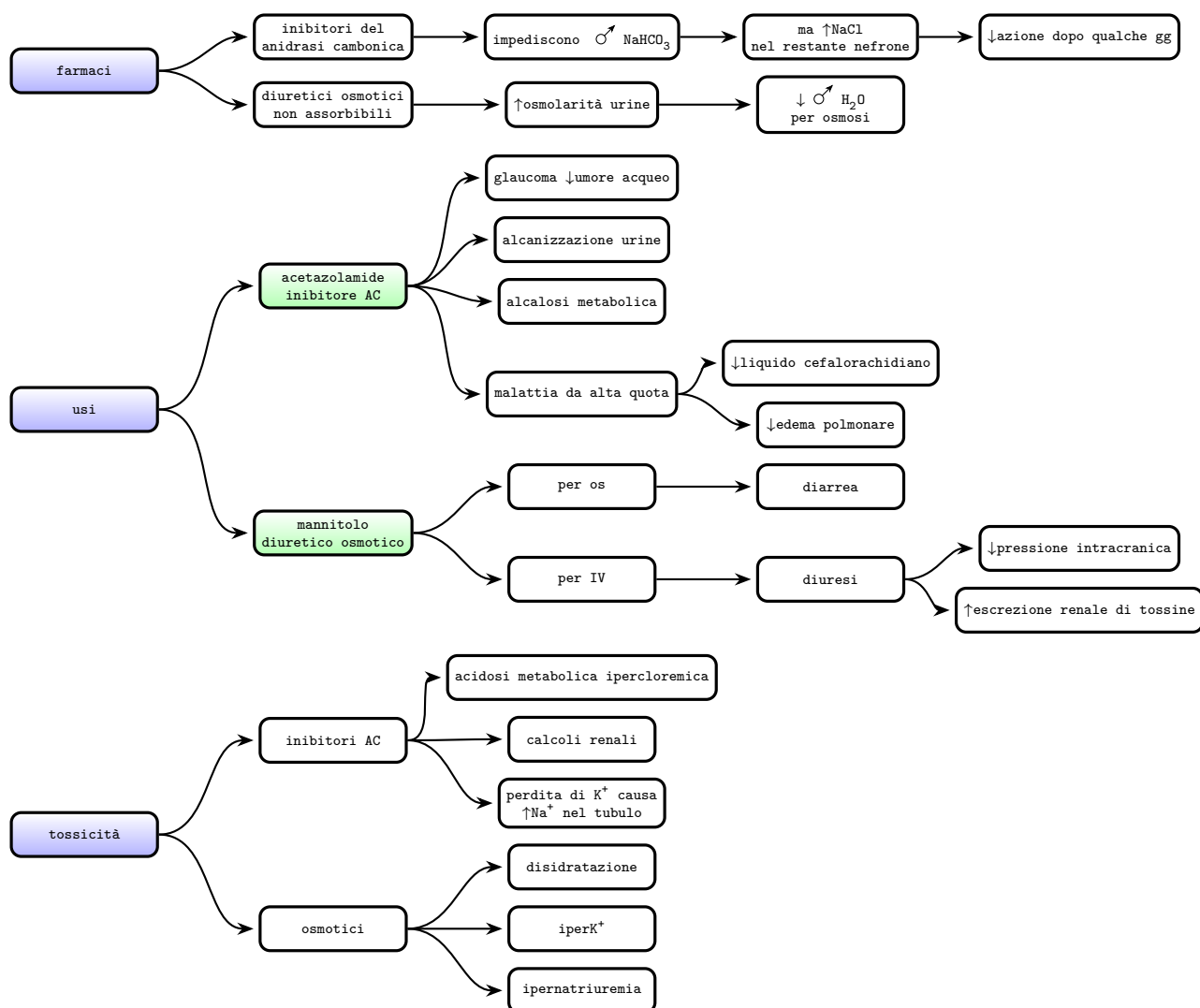
3.5. Diuretici

3.5.1. Tubulo prossimale

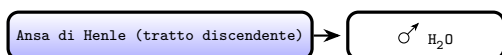


Nella parte terminale del tubulo gli H^+ pompato fuori non trovano quasi più HCO_3^- da

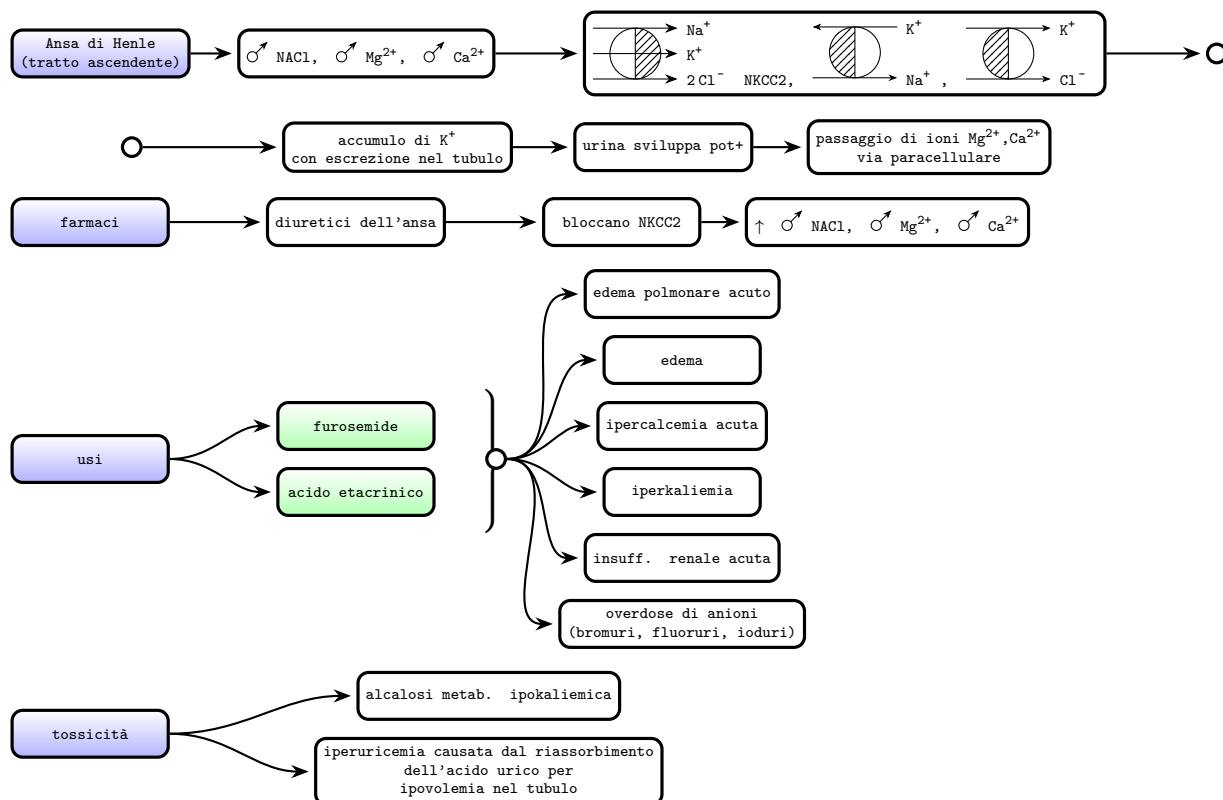
convertire per cui \downarrow pH dell'urina che fa attivare le Cl^- base $^-$ che NaCl .



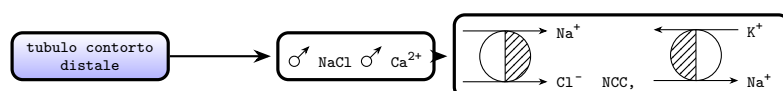
3.5.2. Ansa di Henle (tratto discendente)



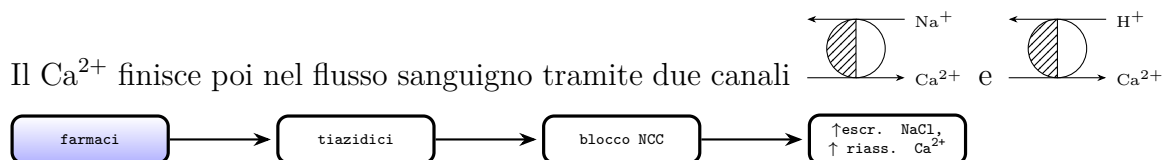
3.5.3. Ansa di Henle (tratto ascendente)

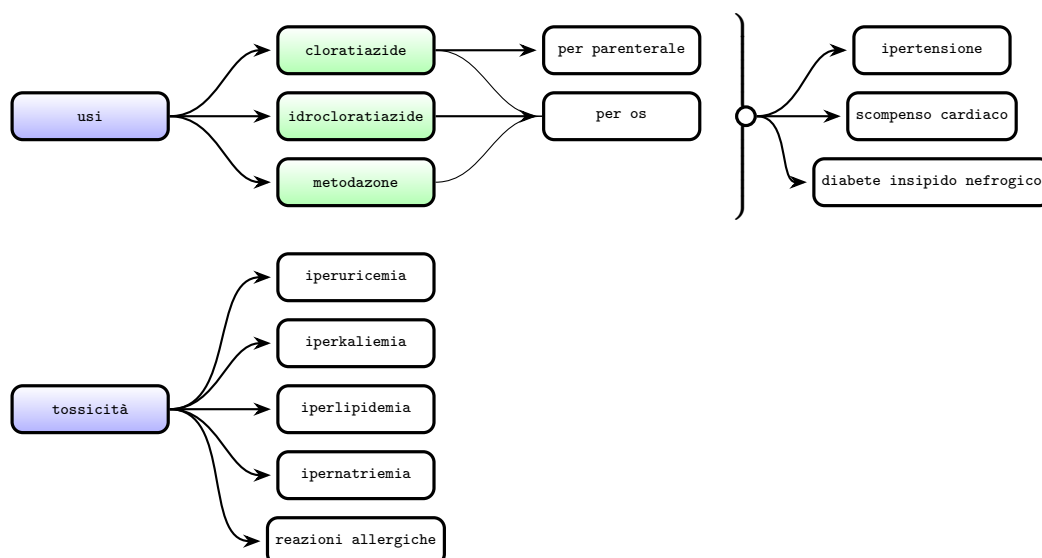


3.5.4. Tubulo contorto distale

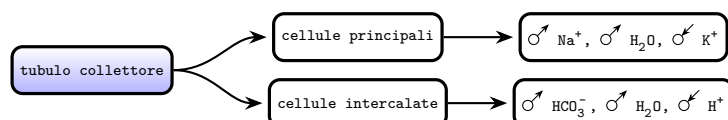


Non c'è qui l'ingresso del K^+ quindi non c'è il riassorbimento del Mg^{2+} . C'è invece il riassorbimento del Ca^{2+} in quanto c'è un canale dedicato e regolato dall'ormone PTH.





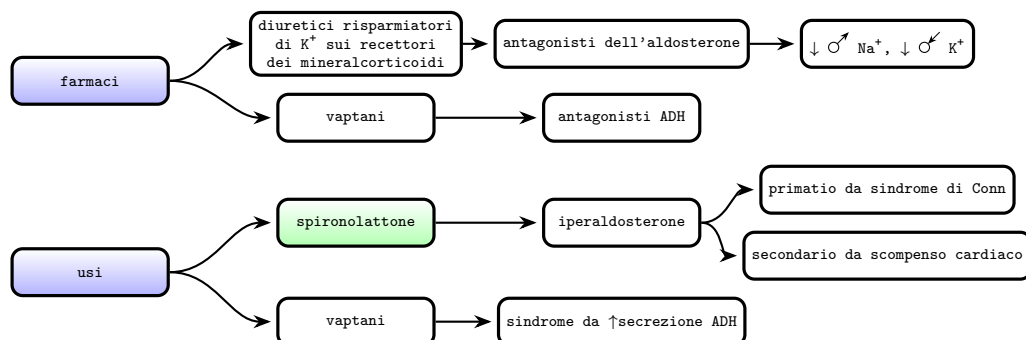
3.5.5. Tubulo collettore

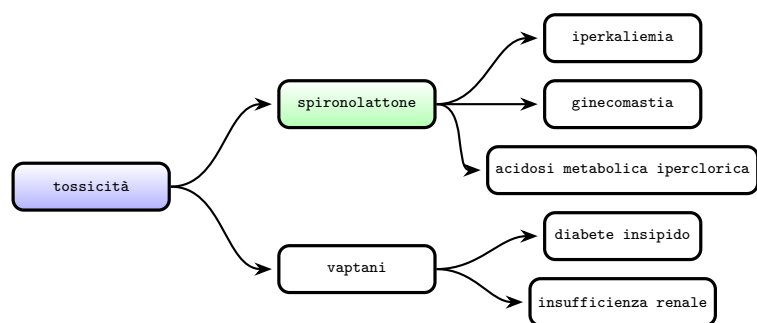


Il sodio viene riassorbito dal tubulo, il potassio viene escreto e la pompa sodio-potassio tenta di mantenere l'equilibrio. Più Na^+ viene assorbito e più K^+ viene escreto. Tutto questo regolato dall'aldosterone.

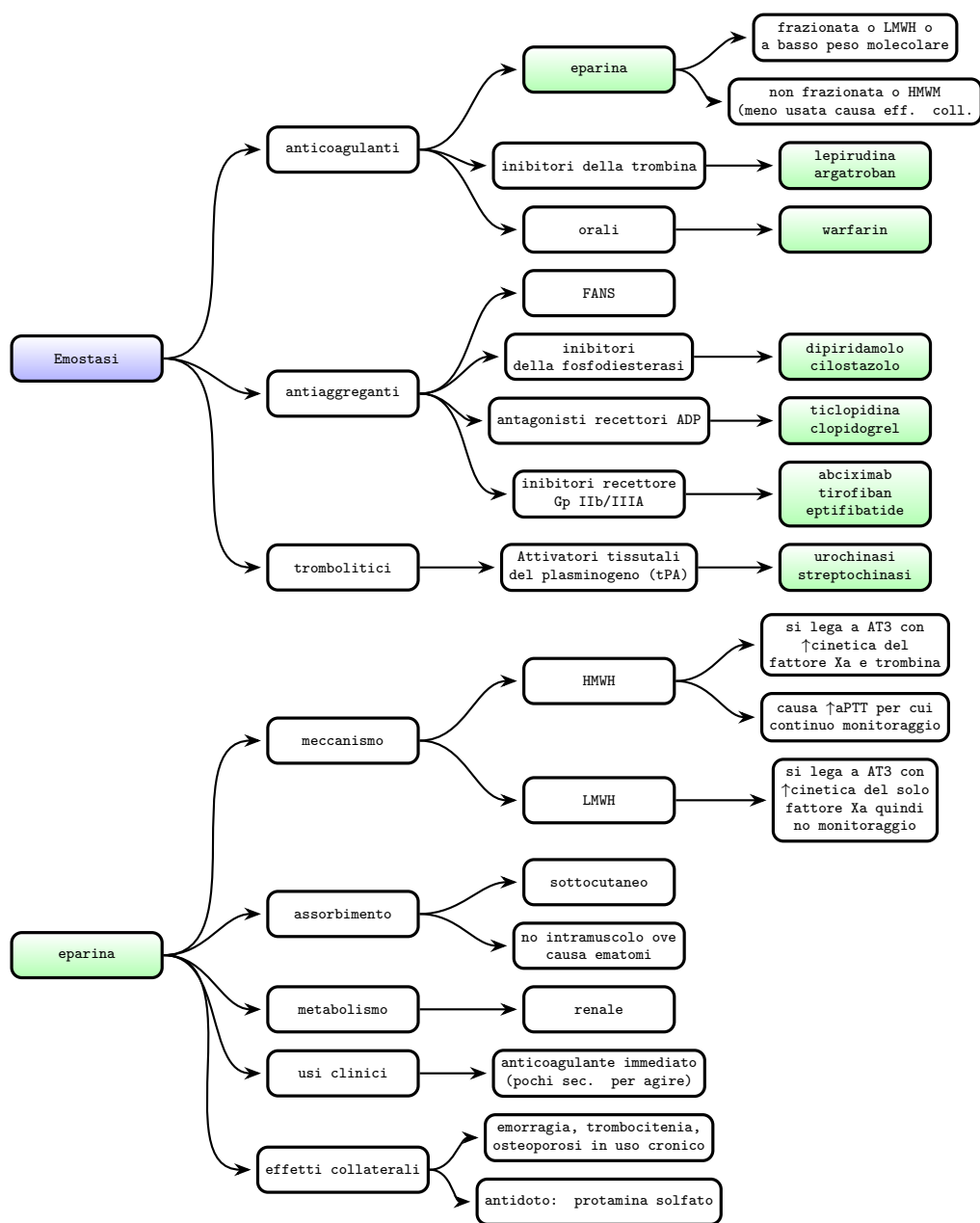
Ecco il motivo per cui i diuretici depauperano il corpo di potassio.

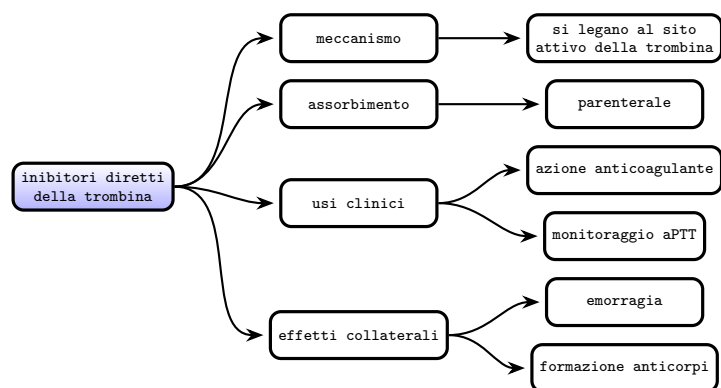
In questo stesso settore, l'ADH regola l'espressione di acquaporine di tipo 2 e $\uparrow\text{ADH}$ causa $\uparrow\text{acq2}$ e quindi $\uparrow\text{H}_2\text{O}$



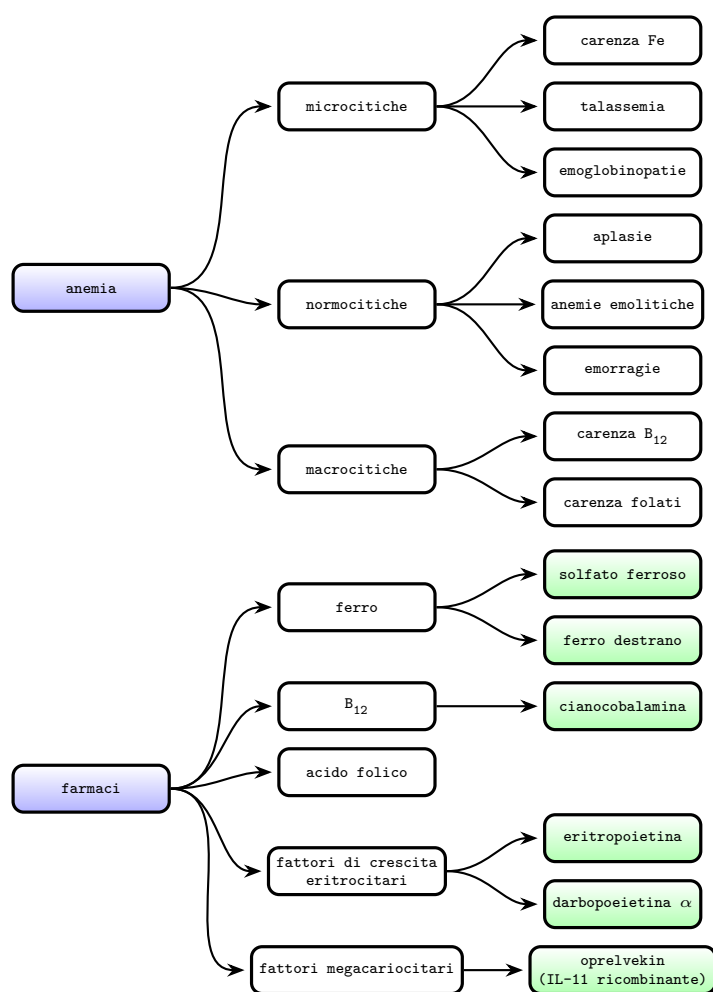


4. Farmaci dell'emostasi

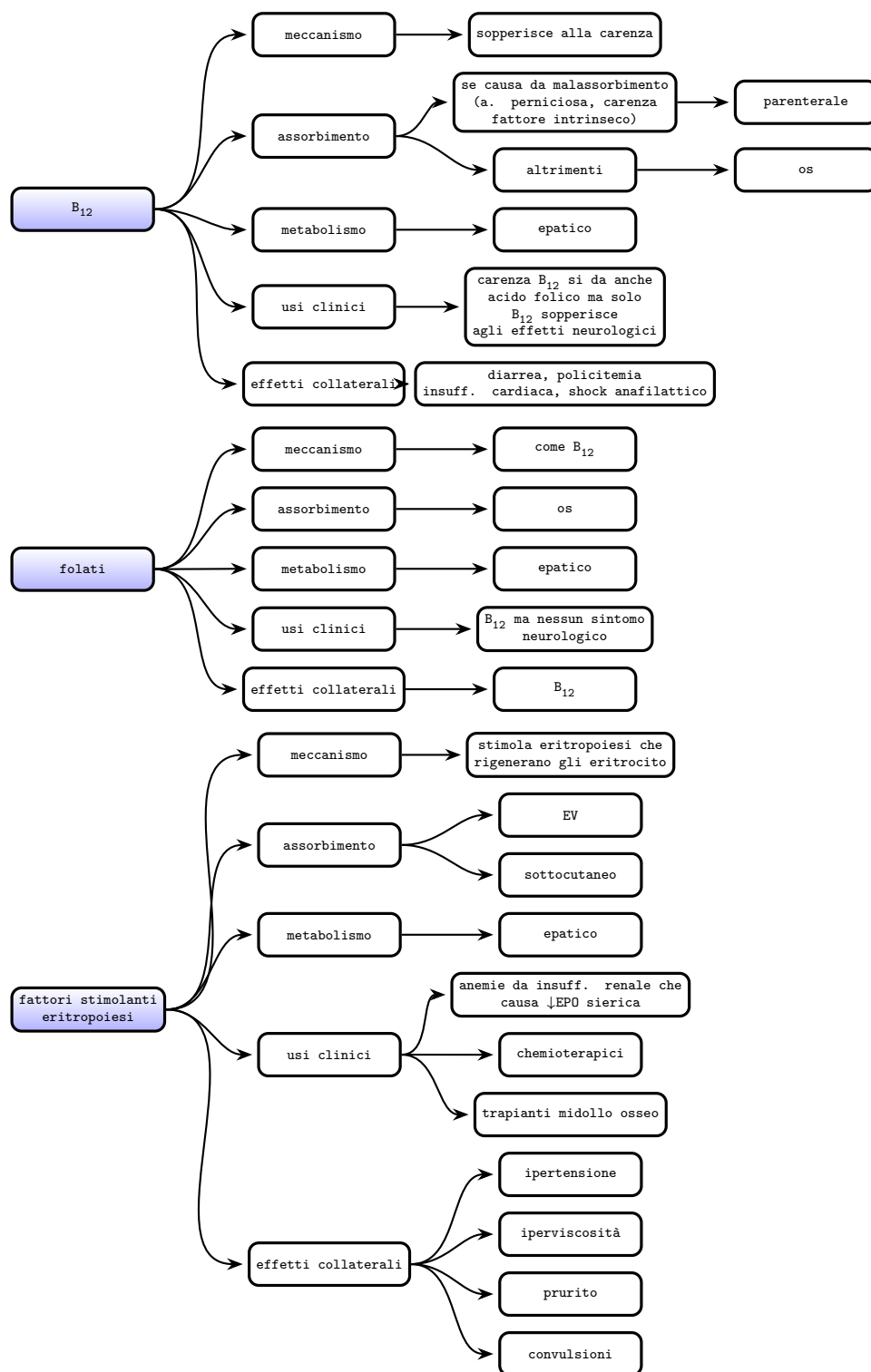




5. Farmaci antianemici

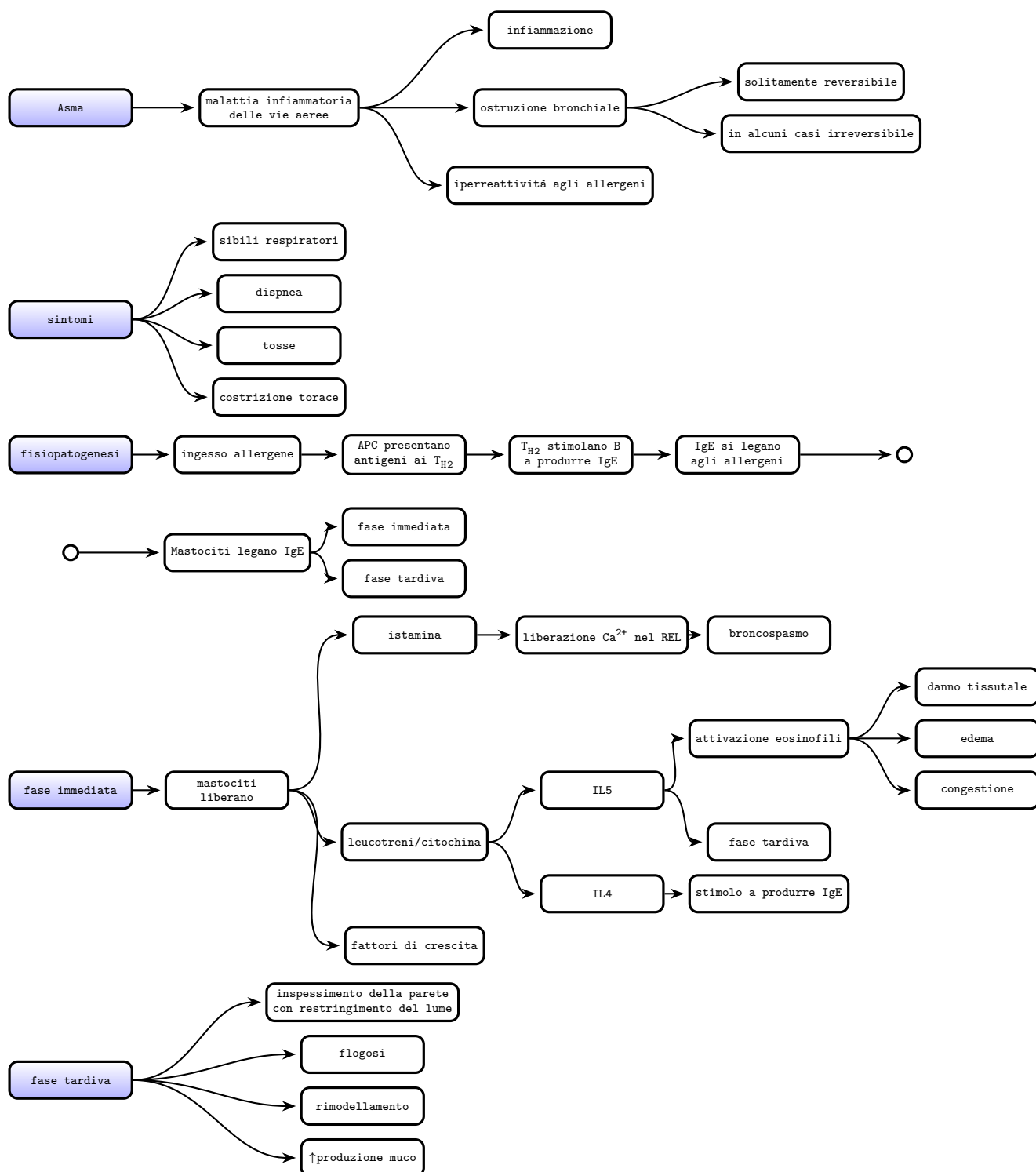


Chelanti del ferro (desferrioxamina) nel caso di intossicazione dal ferro.

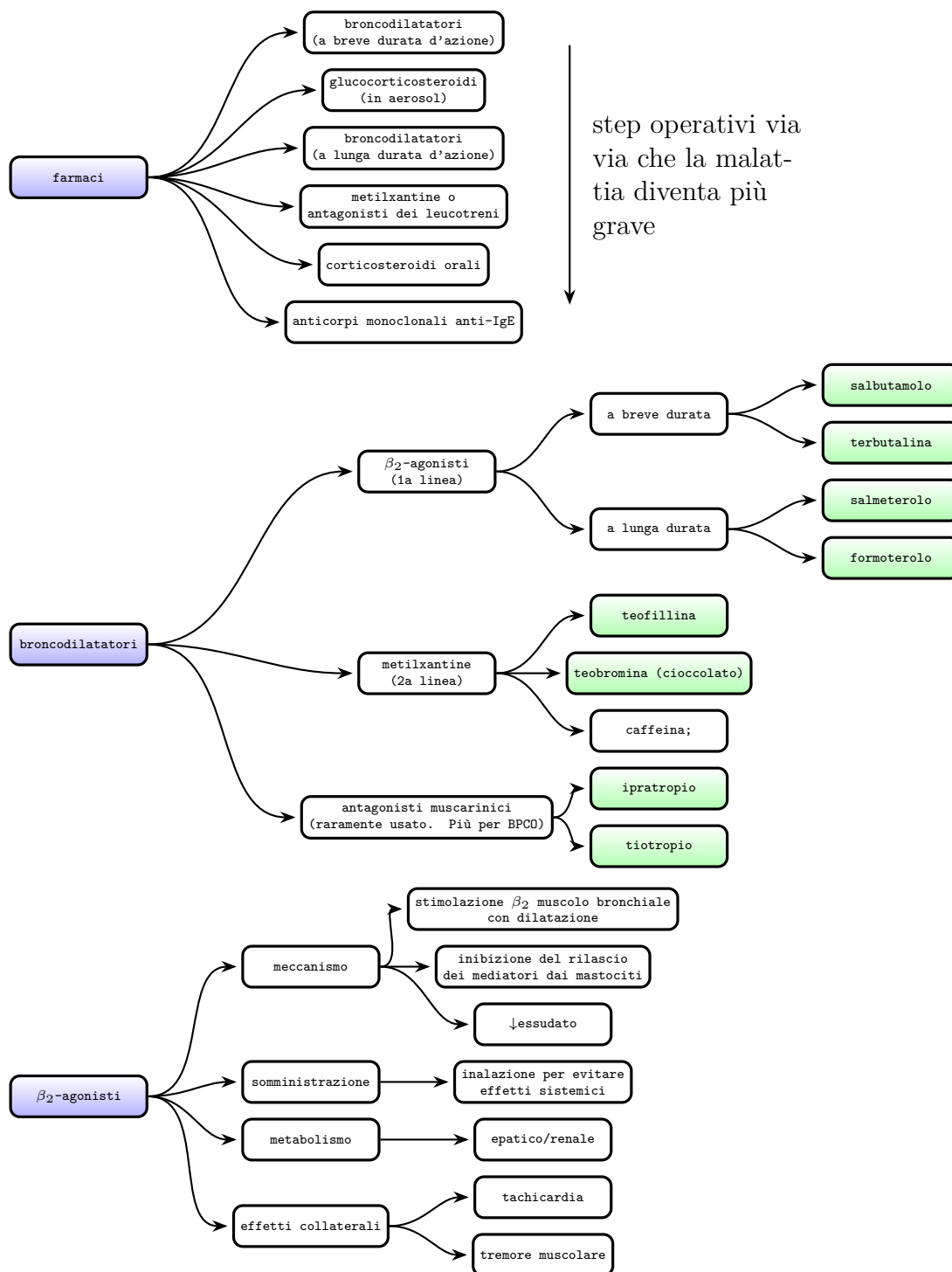


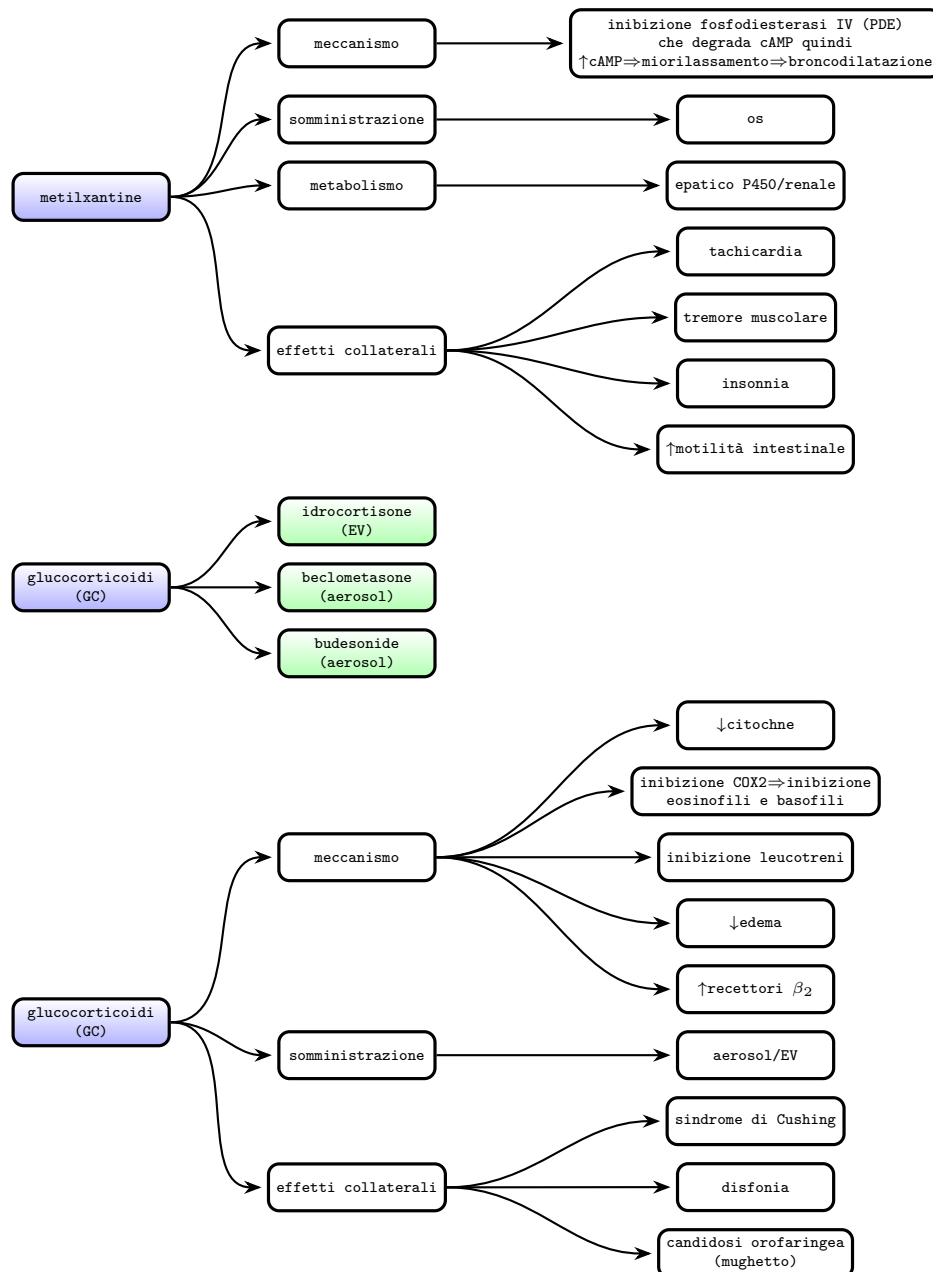
6. Farmaci del sistema respiratorio

6.1. Asma

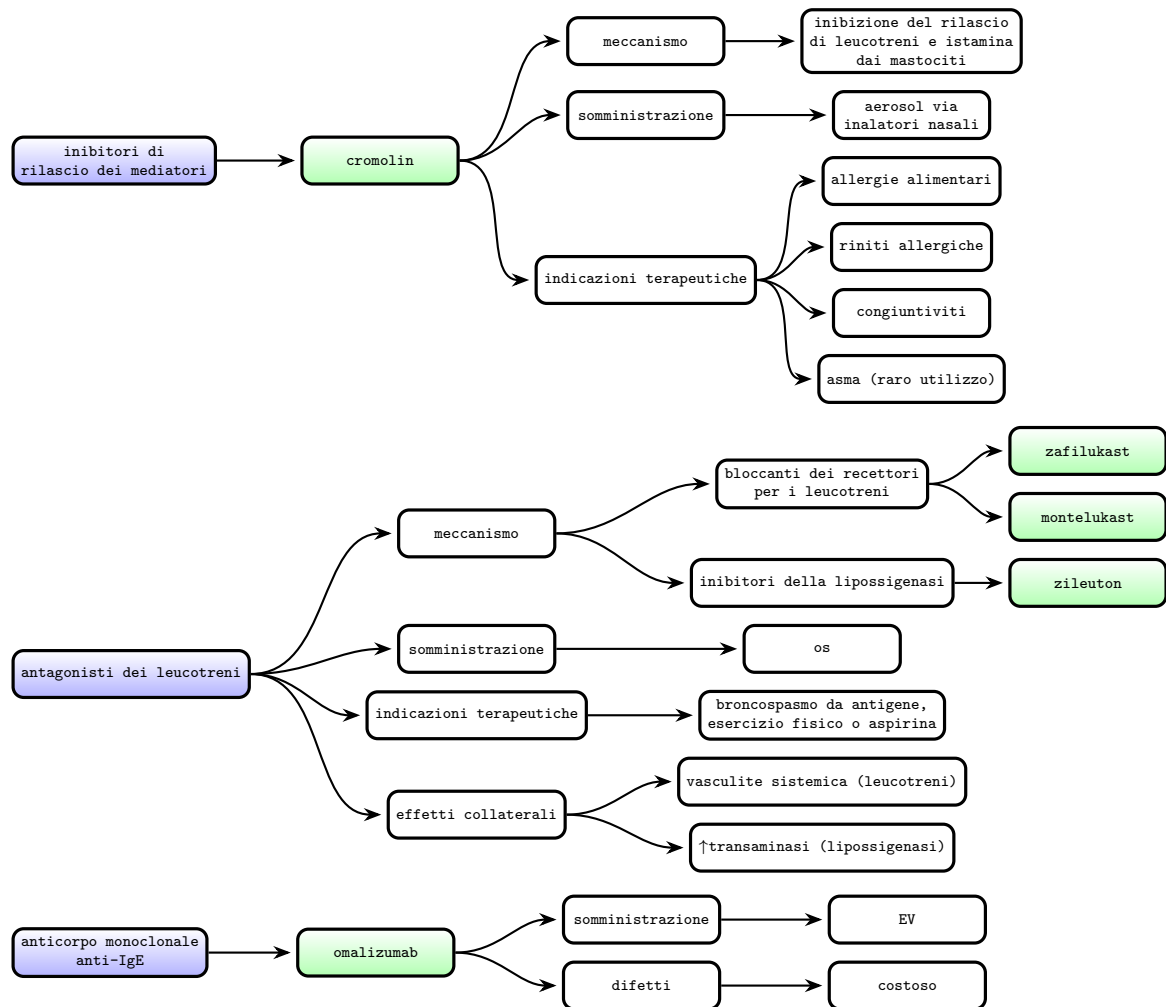


tutto ciò causa iperresponsività bronchiale futura.



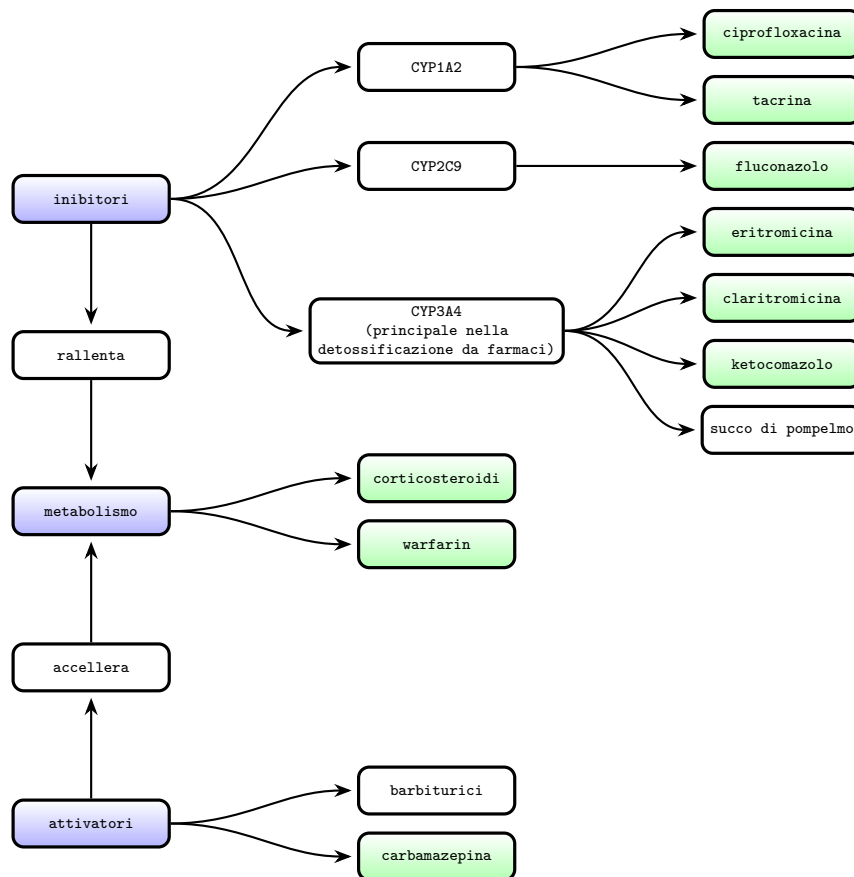
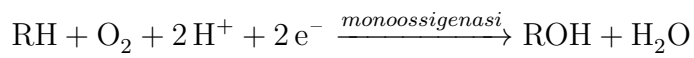


I GC vengono dati alle partorienti con figlio prematuro per velocizzare la funzione del surfactante polmonare che innalza la tensione degli alveoli e evita il collasso polmonare.



7. Farmaci epatici

7.1. Citocromo P450



Parte II.

Esami

8. Temi svolti

8.1. β -bloccanti

I farmaci β -bloccanti agiscono sul recettore adrenergico β , recettore metabotropo a proteina G di tipo G_s prevalentemente stimolatorio presente nel cuore, adipociti, apparato iuxtaglomerulare (β_1), nel muscolo liscio (β_2) e nella vescica (β_3).

Il recettore attiva la cascata di segnalazione intracellulare tramite aumento di cAMP.

Gli effetti dei farmaci β -bloccanti agiscono nell'apparato cardiocircolatorio sia inibendo il sistema renina—angiotensina con riduzione del tono arteriolare con conseguente diminuzione della pressione e del post-carico, sia come effetto diretto inotropo e cronotropo negativo sul muscolo cardiaco.

Il propranololo agisce su tutti i recettori di questa famiglia ed è usato principalmente nell'angina, nell'infarto e nell'insufficienza cardiaca per ridurre le richieste metaboliche del miocardio, nelle aritmie, come farmaco di classe II per ridurre il potenziale d'azione e aumentare il periodo refrattario AV.

Il metoprololo viene usato nelle emicranie e nel tremore muscolare.

Il labetalolo (anche α -bloccante) è usato per bloccare la cascata adrenergica introdotta dal feocromocitoma. Il viene usato per la gestione del glaucoma.

I β -bloccanti lipofilici tipo il propranololo sono assunti per os e ben assorbiti, con intenso metabolismo epatico.

I β -bloccanti idrofilici tipo l'atenololo, non sono ben assorbiti per os.

Eventuali effetti collaterali sono il blocco della conduzione AV soprattutto in unione con i Ca^{2+} -antagonisti, reazioni broncocostrittive e aumento della glicemia.

8.2. Farmaci anti-psicotici

La schizofrenia è una persistente alienazione del pensiero che dà sia disturbi positivi, con caratteristiche psicologiche aggiunte quali delirio, allucinazioni e aggressività, sia sintomi negativi, con caratteristiche psicologiche perse quali isolamento sociale, apatia e mancanza di iniziativa.

Le teorie fisiopatologiche di questo disturbo sono tre. Una teoria dopaminergica che spiega i sintomi positivi che deriva la patologia da una iperstimolazione dei recettori D_2/D_4 ; una teoria glutammatergica che deriva la patologia da bassi livelli di glutammato e da una conseguente iperstimolazione del recettore NMDAM; una teoria serotoninergica derivata dall'osservazione che gli antagonisti serotoninergici sono antipsicotici e che l'LSD, un agonista 5-HT, fa venire i sintomi positivi.

I farmaci usati si dividono in tipici e atipici. I tipici quali i fenotiazidici come la clorpromazina e i butirrofenonici come l'aloiperidolo (Serenase), agiscono bloccando i recettori dopaminergici diminuendo i sintomi positivi e, i più recenti, anche quelli negativi ma hanno effetti collaterali sul sistema extrapiramidale come distonie acute e tardive.

Gli atipici non hanno effetti sulla via extrapiramidale in quando bloccano selettivamente la via mesolimbica (della gratificazione) ignorando la via nigrostriata e sono quindi usati principalmente se gli effetti collaterali dei tipici sono eccessivi. Tali farmaci bloccano anche i recettori α -adrenergici e i 5-HT e sono la clorapina (una dibenzodiazepina) e l'olanzapina.

Il difetto di tutti i farmaci anti-psicotici descritti è che impiegano settimane prima del loro effetto terapeutico e questo è un segno che vi deve essere un qualche altro effetto secondario ad agire come, ad esempio, l'aumento dei D_2 a livello limbico.

8.3. Farmaci antianemici

L'anemia è una riduzione della massa eritrocitaria nel sangue misurabile come riduzione dei valori di Hb. Le cause principali sono carenza di ferro, talassemie e emoglobinopatie con caratteristiche microcitiche ($MCV < 80$ fl), emolitiche, aplastiche o emorragiche con caratteristiche normocitiche ($100 < MCV < 80$ fl) e deficit di B_{12} o folati con caratteristiche macrocitiche ($MCV > 100$ fl).

La carenza di ferro si ha nel caso di emorragie croniche, aumento del fabbisogno o diminuzione nell'assorbimento e si cura con sali ferrosi per os come il solfato ferroso o parenterale con il ferro destrano nel caso di intolleranza alla terapia per os. L'assorbimento segue le stesse vie del ferro alimentare. Le reazioni avverse vanno da disfunzioni intestinali quali diarrea, vomito e nausea fino alla gastrite necrotizzante nell'intossicazione acuta. Per via parenterale vi possono essere anche casi di reazione anafilattica.

Nel caso di sovradosaggi può essere utile l'impiego di chelanti del ferro come la desferrioxamina.

Nel caso di anemia megaloblastica, dato che i sintomi del deficit di B_{12} e di folati sono molto simili, va valutato dapprima l'eventuale deficit di B_{12} eliminando dubbi sulla presenza di anemia perniziosa da deficit del fattore primario, malassorbimento primitivo, gravidanza e eliminazione dalla dieta della vitamina B_{12} . Il deficit di tale vitamina, al contrario di quella dei folati, causa anche problemi neurologici che non si risolvono una volta risolto il deficit.

Le reazioni avverse alla vitamina B₁₂ sono la trombosi, policitemia e insufficienza cardiaca fino allo shock anafilattico. Non si registrano grosse reazioni avverse all'uso dei folati.

Nel caso di anemie aplastiche, disordini midollari e insufficienza renale sono utili i fattori di crescita emopoietici come l'eritropoietina e la darbepoietina α con reazioni avverse un eventuale aumento dell'ematocrito e aumentata viscosità oltre che al prurito.

8.4. Farmaci per il trattamento dell'obesità

L'obesità è una malattia multifattoriale e poligenica in cui l'apporto calorico nel lungo periodo è superiore al consumo energetico causando un aumento del BMI, l'indice di massa corporea.

I principali fattori che entrano nella regolazione del cibo e del consumo energetico sono la leptina, la colecistochina (CCK), l'insulina, il sistema nervoso simpatico e fattori psico-socio-economici.

La leptina è sintetizzata dalle cellule adipose e il suo aumento dovrebbe portare ad un effetto anoressizzante ma nei pazienti obesi tale effetto è mancante per qualche forma di resistenza dovuta a degradazione, a difetto del trasportatore o inefficacia dei recettori.

La sintesi della leptina è regolata positivamente da glucocorticoidi, insulina. Una regolazione negativa è data da agonisti β -adrenergici.

La CCK agisce sul rilascio di bile, stimolando la secrezione di insulina e attiva la stimolazione vagale portando un effetto di sazietà.

L'insulina stimola la leptina ma nell'obeso, essendo insensibile ciò causa ipertensione.

Il sistema nervoso simpatico invece causa un effetto termogenico grazie alla fosforilazione ossidativa disaccoppiata nelle cellule brune e relativo aumento dei consumi energetici.

L'obesità causa patologie secondarie quali il diabete mellito la cui terapia, l'insulina, causa un ulteriore aumento di assunzione di cibo, malattie cardiovascolari, tumori ormoni dipendenti, problemi digestivi e respiratori e osteoartriti.

I farmaci usati sono la sibutramina che inibisce la ricaptazione della serotonina e norepinephrina (IRSN) agendo negativamente sui siti regolanti l'appetito con aumento della sazietà, diminuzione del BMI, diminuzione di LDL e aumento di HDL. La sibutramina ha però controindicazioni quali un aumentato rischio cardiovascolare, costipazione e insonnia.

Un altro farmaco usato per trattare l'obesità è l'orlistat che blocca il sito delle lipasi gastriche e pancreatiche bloccando la degradazione dei grassi e l'assorbimento che vengono quindi eliminate dalle feci con steatorrea, crampi addominali e flatuenza.

Rimedi chirurgici sono il bypass e il bendaggio gastrico. Attività fisica e dieta controllata sono i primi approcci terapeutici imprescindibili anche se coadiuvati da eventuale terapia farmacologica.

8.5. Le dislipidemie o iperlipidemie

La dislipidemia indica un elevato livello di lipidi nel sangue.

I lipidi presenti nel sangue arrivano da una via esogena e da una via endogena.

Dalla via esogena, dal cibo presente nel lume intestinale, i lipidi vengono internalizzati da un recettore chiamato NPC1L1 presente sull'orletto a spazzola degli enterociti e qui esterificati e inglobati in chilomicroni che, attraverso il sangue, raggiungono muscolo, tessuto adiposo e fegato.

La via endogena prevede la sintesi nel fegato da parte, tra l'altro, di un enzima, l'HMG-CoA reduttasi che risulta catalizzare la tappa limitante della sintesi dei grassi.

I grassi vengono poi inglobati da lipoproteine a formare micelle classificate sulla base della densità in HDL-C, LDL-C, VLDL.

Le dislipidemie possono essere primarie o secondarie per diabete mellito, alcolemia, insufficienza renale cronica o per effetto collaterale da farmaci.

I farmaci che agiscono sulla via endogena sono le statine (simvastina) che inibisce la HMG-CoA reduttasi, i fibrati (benzofibrato) che attivano un gruppo di geni che trascrivono per le lipasi, le apoA1 (quindi HDL) e apoA5 che a sua volta stimola la produzione di lipasi.

I farmaci che inibiscono l'assorbimento di colesterolo sono l'ezetimide che blocca il recettore NPC1L1 e, un po' in disuso, le resine leganti gli acidi biliari che, voluminose e di cattivo gusto, sequestrano gli acidi biliari a livello del lume intestinale evitandone il riassorbimento ma causano diarrea per iperosmolarità del contenuto intestinale.

Da citare che le statine sono anche usate nella prevenzione dell'infarto del miocardio e nella prevenzione di placche aterosclerotiche in pazienti con LDL alto.

8.6. Farmaci anti epilettici

L'epilessia è una anomala scarica parossistica dei neuroni corticali dovuta, in alcuni casi, ad un deficit di inibizione GABA_A-mediato e ipereccitabilità glutammato-mediata.

Le crisi si classificano in parziali o convulsioni con locus encefalico specifico e generalizzate. Le generalizzate possono essere caratterizzate da assenza o piccolo male, tonico-cloniche o grande male e miocloniche. Le parziali possono evolvere in grande male. Esiste anche una categoria a se stante per gli spasmi infantili.

Le convulsioni vengono trattate con carbamazepina e valproato oppure con clonazepam e fenitoina.

Le crisi tonico-cloniche vengono trattate con carbamazepina o valproato o fenitoina.

Le assenze con etosuccimide o valproato.

Le crisi miotoniche con diazepam.

Gli spasmi infantili con corticotropina.

Nelle emergenze si usa diazepam o altra benzodiazepina insieme a la fosfofenitoina, una molecola simil-fenitoina da usare in IM o IV.

La carbamazepina è un antidepressivo triciclico che inibisce i canali Na^+ con alta scarica di frequenza evitando così il blocco dei neuroni nello stato normale. Blocca anche i canali Ca^{2+} . Interagisce accelerando il metabolismo di fenitoina e warfarin. Sconsigliato in pazienti sotto MAOI.

La fenitoina ha azione simile alla carbamazepina ma può causare le assenze per cui non va usata in questa patologia. Viene trasportata dall'albumina ma valproato e sulfonamidi hanno maggiore affinità per cui aumentano la concentrazione di farmaco libero. Sono stati rilevati possibili effetti teratogeni.

Il valproato aumenta i livelli di GABA inibendo due enzimi inattivanti questo neurotrasmettitore. Ha bassa tossicità e non ha effetti sedativi con scarsi effetti collaterali. Spazza la fenitoina dalle proteine plasmatiche e inibisce il metabolismo di fenobarbital, usato come cura delle epilessie in età pediatrica, fenitoina, carbamazepina.

L'etosuccimide inibisce i canali del Ca^{2+} a bassa soglia responsabili delle correnti nelle assenze ma può esacerbare crisi tonico-cloniche. Può portare inoltre a nausea, vertigini e reazioni di ipersensibilità.

8.7. Calcio antagonisti

I calcio antagonisti sono una classe di farmaci che, bloccando i canali del calcio, possono produrre effetti utili sulla muscolatura, soprattutto quella cardiaca grazie ad un ovvio effetto inotropo negativo che può essere usato per ridurre le richieste di ossigeno da parte del miocardio migliorando i sintomi anginosi.

Attualmente quasi tutti i farmaci Ca^{2+} -antagonisti agiscono sui canali L del calcio presenti su cuore, muscolo scheletrico e liscio e neuroni.

La nifedipina è una diidropiridina che agisce principalmente sulla muscolatura liscia arteriolare producendo una riduzione della pressione arteriosa. Non agendo sul circolo venoso risente in misura minore di effetti di ipotensione ortostatica presente, ad esempio, con i β -bloccanti.

Scarso è l'effetto della nifedipina sul nodo seno-atriale e sul nodo atrio-ventricolare dove invece il diltiazem, una benzotiazepina, e il verapamil sono molto più efficaci e sono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'angina.

Questi hanno anche un effetto anti-adrenergico che contribuisce a una generale vasodilatazione periferica anche se minore delle diidropiridine per cui sono da preferirsi nel caso di pazienti con ipotensione.

La tossicità di questa classe di farmaci è una diretta conseguenza della loro azione terapeutica con una diminuzione eccessiva di inotropismo che può portare a bradicardie, scompensi e arresti cardiaci.

La nifedipina è efficace anche nel bloccare il parto prematuro anche se, per la sua maggiore tossicità, si preferisce l'uso dell'atosiban, un antagonista dell'ossitocina.

Parte III.

Farmacocinetica

9. Emivita

L'emivita di un farmaco è definita come il tempo necessario a ridurre il farmaco a $1/2$ della quantità di farmaco presente nell'organismo allo steady-state.

Presupponendo che la quantità di farmaco nell'organismo abbia un andamento esponenziale decrescente con il tempo, si può definire questo matematicamente come:

$$Q(t) = \alpha e^{-\beta t}$$

Per trovare i due parametri α e β consideriamo che a $t = 0$ $Q(0) = Q_{\text{TOT}} = \alpha$ e quindi l'equazione sopra si può scrivere come

$$Q(t) = Q_{\text{TOT}} e^{-\beta t}$$

e d'altra parte se consideriamo la velocità di eliminazione del farmaco al tempo t si ha che

$$-\frac{dQ(t)}{dt} = v_{\text{elim}}(t) = -Q_{\text{TOT}}(-\beta)e^{-\beta t}$$

Ma d'altra parte, per definizione

$$CL = \frac{v_{\text{ELIM}}^{\text{STEADY STATE}}}{c^{\text{STEADY STATE}}} = \frac{v_{\text{ELIM}}(0)}{c(0)}$$

e, a $t = 0 \Rightarrow v_{\text{elim}}(0) = CL \cdot c(0) = -Q_{\text{TOT}}(-\beta)$ da cui $\beta = \frac{CL \cdot c(0)}{Q_{\text{TOT}}}$ ma

$$V_{\text{DIST}} = \frac{Q_{\text{TOT}}}{c(0)}$$

e quindi

$$\beta = \frac{CL \cdot \cancel{c(0)}}{V_{\text{DIST}} \cdot \cancel{c(0)}} \Rightarrow \beta = \frac{CL}{V_{\text{DIST}}} \text{ e quindi}$$

$$Q(t) = Q_{\text{TOT}} e^{-\frac{CL}{V_{\text{DIST}}} t}$$

$$\text{a } t = t_{1/2} \Rightarrow Q(t_{1/2}) = \frac{1}{2} Q_{\text{TOT}} = \cancel{Q_{\text{TOT}}} e^{-\frac{CL}{V_{\text{DIST}}} t_{1/2}}$$

e passando ai logaritmi naturali

$$\ln \frac{1}{2} = -\frac{CL}{V_{\text{DIST}}} t_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \ln \frac{1}{2} \cdot \left(-\frac{V_{\text{DIST}}}{CL} \right) = \frac{\ln 2 \cdot V_{\text{DIST}}}{CL}$$

e quindi

$$t_{1/2} \simeq 0.7 \cdot \frac{V_{\text{DIST}}}{CL}$$

Indice analitico

- abciximab, 51
acetazolamide, 25, 47
acido chinuretico, 20
acido etacrinico, 48
adenosina, 45, 46
adrenalina, 11, 12, 14
aloperidolo, 33, 60
amantadina, 30, 32
amiodarone, 45, 46
amitriptilina, 34
argatroban, 51
ATC, 22
atenololo, 16, 59
atosiban, 64
atropina, 8, 9, 30

bacoflen, 20
BDNF, 29, 34
beclometasone, 56
benzofibrato, 62
betanecolo, 6, 7
bromocriptina, 30
budesonide, 56
buspirone, 22, 23

calpaina, 28
captopril, 37, 43
carbamazepina, 25–27, 36, 58, 63
carbidopa, 30, 31
carvedilolo, 16, 43
cianocobalamina, 52
cilostazolo, 51
ciprofloxacina, 58
claritromicina, 58
clonazepam, 63
clonidina, 9, 12, 14, 37
clopidogrel, 51
clorapina, 60
clorotiazide, 49
clorpromazina, 29, 33, 60
clozapina, 33

cocaina, 14
corticosteroidi, 58
corticotropina, 25, 63
cromolin, 57

dantrolene, 9
darbepoetina α , 52
darbepoetina α , 61
desferrioxamina, 52, 60
diazepam, 22, 25, 63
digitale, 43, 46
diidroergotamina, 28, 29
diidropiridine, 38
diltiazem, 38, 40, 64
dipiridamolo, 51
dobutamina, 12, 14, 43
dopamina, 11
doxazosina, 37

ecotiopato, 6, 7
edrofonio, 6, 7
efedrina, 12
enalapril, 37, 43
eparina, 51
eptifibatide, 51
eritromicina, 58
eritropoietina, 52, 61
etosuccimide, 25, 27, 63
ezetimide, 62

felbamato, 27
fenelzina, 34
fenilefrina, 12, 14
fenitoina, 25–27, 63
fenobarbital, 22, 27
fenossibenzamina, 15
fentobarbital, 63
fentolamina, 15
ferro destrano, 52
fisostigmina, 6, 7
flecainide, 45
fluconazolo, 58

- flunitrazepam, 22
fluoxetina, 34
formoterolo, 55
fosfofenitoina, 63
fosinopril, 37
furosemide, 37, 43, 48
- ibuprofene, 29
idralazina, 37
idrocloretazide, 49
idrocortisone, 56
imipramina, 34
indometacina, 29
ipratropio, 55
isosorbide mononitrato, 38
- ketamina, 20
ketocomazolo, 58
- labetalolo, 15, 16, 37, 59
lamotrigina, 27
lepirudina, 51
levodopa, 30, 31
lidocaina, 45
litio, 36
lorazepam, 22
losartan, 43
- mannitolo, 47
MAOI, 63
memantina, 20, 28
metildopa, 14, 37
metodazone, 49
metoprololo, 16, 43, 59
moclobemide, 34
montelukast, 57
- neostigmina, 6, 7
nicotina, 6
nifedipina, 37, 38, 40, 63, 64
nitroglicerina, 38
nitroprussiato, 37
noradrenalina, 11, 34
- olanzapina, 33, 60
omalizumab, 57
- oprelvekin, 52
orlistat, 61
oxibutina, 8, 9
oximetazolina, 12, 14
- pentobarbital, 22
pergolo, 30
pilocarpina, 6, 7
pralidossima, 8, 9
prazosina, 15
procainamide, 45
propanololo, 16, 37, 38, 45, 59
protamina solfato, 51
- reserpina, 29
rivastigmina, 28
rocuronio, 10
- saclofen, 20
salbutamolo, 12, 14, 55
salmeterolo, 55
scopolamina, 8, 9, 30
selegilina, 30
serotonina, 34
sibutramina, 61
simvastina, 62
solfato ferroso, 52
sotalolo, 45, 46
spironolattone, 37, 49, 50
streptochinasi, 51
succinilcolina, 10
sulfonamide, 26
sulfonamidi, 63
- tacrina, 28, 58
teobromina, 55
teofillina, 55
terbutalina, 55
ticlopidina, 51
timololo, 16, 59
tiopental, 22
tiotropio, 8, 9, 55
tiramina, 12, 14, 35
tirofiban, 51
tossina botulinica, 8, 9

trimetafano, [8](#), [9](#)

urochinasi, [51](#)

valproato, [22](#), [25–27](#), [36](#), [63](#)

venlafaxina, [34](#)

verapamil, [38](#), [40](#), [45](#), [64](#)

vigabatrin, [27](#)

warfarin, [51](#), [58](#), [63](#)

zafilukast, [57](#)

zaleplon, [22](#)

zileuton, [57](#)

zolpidem, [22](#)