

# **Appunti di Farmacologia**

Emiliano Bruni ([info@ebruni.it](mailto:info@ebruni.it))

# 1 Introduzione

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 L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X.

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](https://github.com/EmilianoBruni/farmacologia_mnemonic_charts)

# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Introduzione alla farmacologia</b>	<b>4</b>
2.1	Definizioni generali . . . . .	4
2.2	Eq. di Hasselback . . . . .	7
2.3	Eq. legame agonista-recettore . . . . .	8
2.4	Indice terapeutico o finestra terapeutica . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Farmacocinetica</b>	<b>12</b>
3.1	Volume di distribuzione . . . . .	12
3.2	Clearance . . . . .	12
3.3	Emivita . . . . .	13
<b>4</b>	<b>Farmaci del SNC e del SNP</b>	<b>15</b>
4.1	I neurotrasmettitori del SNC e del SNP . . . . .	15
4.2	Acetilcolina . . . . .	17
4.2.1	Recettore colinergico . . . . .	18
4.2.2	Agonisti colinergici . . . . .	19
4.2.3	Antagonisti colinergici . . . . .	21
4.3	Noradrenalina . . . . .	25
4.3.1	Recettore adrenergico . . . . .	27
4.3.2	Agonista adrenergico (Farmaci simpaticomimetici) . . . . .	28
4.3.3	Antagonisti adrenergici . . . . .	31
4.4	Dopamina . . . . .	34
4.5	Serotonina (5-idrossitriptamina) . . . . .	35
4.6	Neurotrasmettitori purinici . . . . .	36
4.7	Monossido d'azoto (NO) . . . . .	36
4.8	L-glutammato . . . . .	37
4.9	GABA (Acido $\gamma$ -amminobutirrico) . . . . .	38
4.10	GBH (Acido $\gamma$ -idrossibutirrico) . . . . .	39
4.11	Melatonina . . . . .	39
4.12	Glicina . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Farmaci delle patologie del SN</b>	<b>41</b>
5.1	Farmaci sedativo/ansioliti e ipnotici . . . . .	41
5.2	Farmaci anti-psicotici . . . . .	45
5.3	Farmaci antidepressivi . . . . .	48

5.4	Farmaci antiepilettici . . . . .	51
5.5	Malattia di Alzheimer (AD) . . . . .	53
5.6	Malattia di Parkinson (PD) . . . . .	55
<b>6</b>	<b>Farmaci del sistema cardiovascolare e renale</b>	<b>59</b>
6.1	Farmaci anti-ipertensivi . . . . .	59
6.2	Farmaci nell'angina e infarto cardiaco . . . . .	61
6.2.1	Nitrati organici . . . . .	62
6.2.2	Calcio antagonisti . . . . .	63
6.2.3	$\beta$ -bloccanti . . . . .	63
6.3	Insufficienza cardiaca . . . . .	64
6.4	Aritmie Cardiache . . . . .	66
6.5	Diuretici . . . . .	70
6.5.1	Tubulo prossimale . . . . .	70
6.5.2	Ansa di Henle (tratto discendente) . . . . .	71
6.5.3	Ansa di Henle (tratto ascendente) . . . . .	71
6.5.4	Tubulo contorto distale . . . . .	71
6.5.5	Tubulo collettore . . . . .	72
<b>7</b>	<b>Farmaci dell'emostasi</b>	<b>74</b>
7.1	Farmaci dell'emostasi . . . . .	74
7.2	Farmaci antianemici . . . . .	75
<b>8</b>	<b>Farmaci del sistema respiratorio</b>	<b>77</b>
8.1	Asma . . . . .	77
<b>9</b>	<b>Farmaci epatici</b>	<b>82</b>
9.1	Citocromo P450 . . . . .	82
<b>10</b>	<b>Temì svolti</b>	<b>83</b>
10.1	Farmaci antianemici . . . . .	83
10.2	Farmaci per il trattamento dell'obesità . . . . .	84
10.3	Le dislipidemie o iperlipidemie . . . . .	85
10.4	Farmaci anti epilettici . . . . .	85
10.5	Calcio antagonisti . . . . .	86
10.6	Chinoloni . . . . .	87
10.7	Farmaci procinetici . . . . .	88
10.8	Dipendenza da alcol . . . . .	88
10.9	Farmaci anti- $H_1$ . . . . .	90
10.10	Agenti chelanti . . . . .	91

## 2 Introduzione alla farmacologia

### 2.1 Definizioni generali

**Farmacologia** lo studio di sostanze che interagiscono con gli esseri viventi con processi chimici, con molecole regolatrici e attraverso l'attivazione o l'inibizione di normali processi organici.

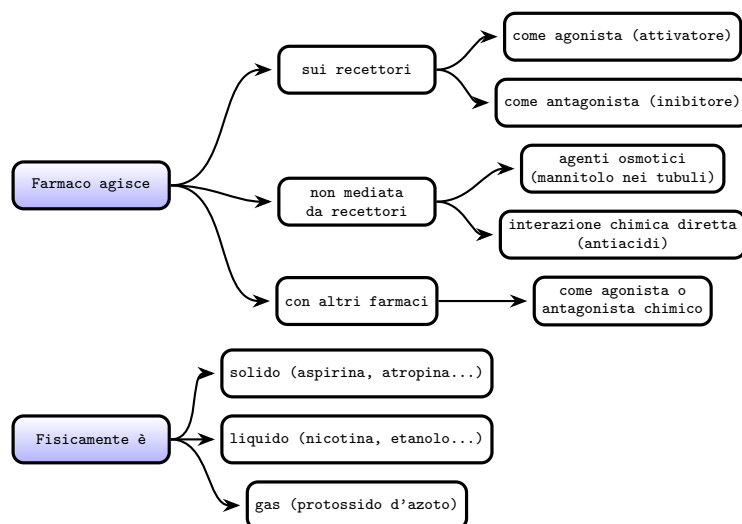
**Farmacologia medica** scienza che si occupa delle sostanze utilizzate per prevenire, diagnosticare e trattare le malattie

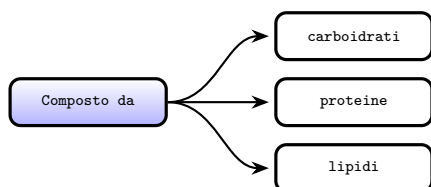
**Tossicologia** branca della farmacologia che si occupa degli effetti dannosi delle sostanze chimiche sui viventi

**Farmacogenomica** studio delle variazioni genetiche che causano differenze individuali nella risposta ai farmaci

**Farmaco** qualsiasi sostanza in grado di indurre, attraverso le sue azioni chimiche, modifiche di funzioni biologiche

**Recettore** molecola biologica che svolge un ruolo regolatorio.





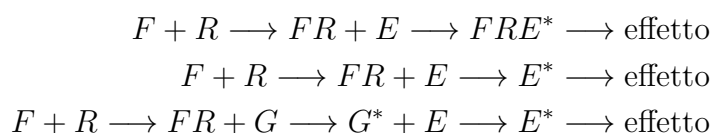
Dimensione da 7pm (litio) a 59000pm (alteplase) ma usualmente compreso da 100 a 1000pm.

**Farmacodinamica** Definisce le azioni di un farmaco sull'organismo e le relazioni tra concentrazione e effetto.

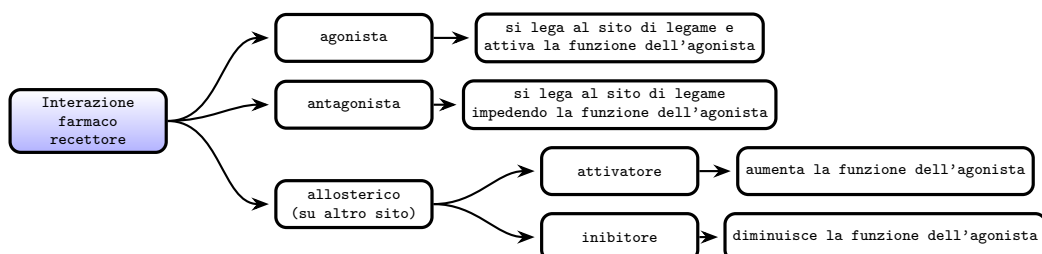
**Farmacocinetica** Definisce le azioni dell'organismo sul farmaco e le relazioni tra dose e concentrazione, l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco

**Molecola effettrice/effettore** molecola che attiva la modifica funzionare finale. Può essere parte del recettore o una molecola separata.

Un farmaco (F) agisce su un recettore R attivando (\*) un effettore (E) o passando per una molecola accoppiante (G) secondo una di queste tappe

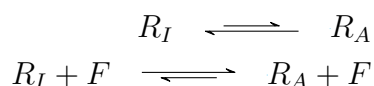


L'inibizione del metabolismo di un attivatore endogeno porta a ↑attivatore e quindi ↑effetto.



Un recettore R senza agonisti vive normalmente in un equilibrio fra la sua forma inattivata  $R_I$  preferenziale e la sua forma attivata  $R_A$ . Quindi, anche senza agonista ha una sua attività di base detta **attività costitutiva**.

Un farmaco agonista sposta l'equilibrio verso  $R_A$

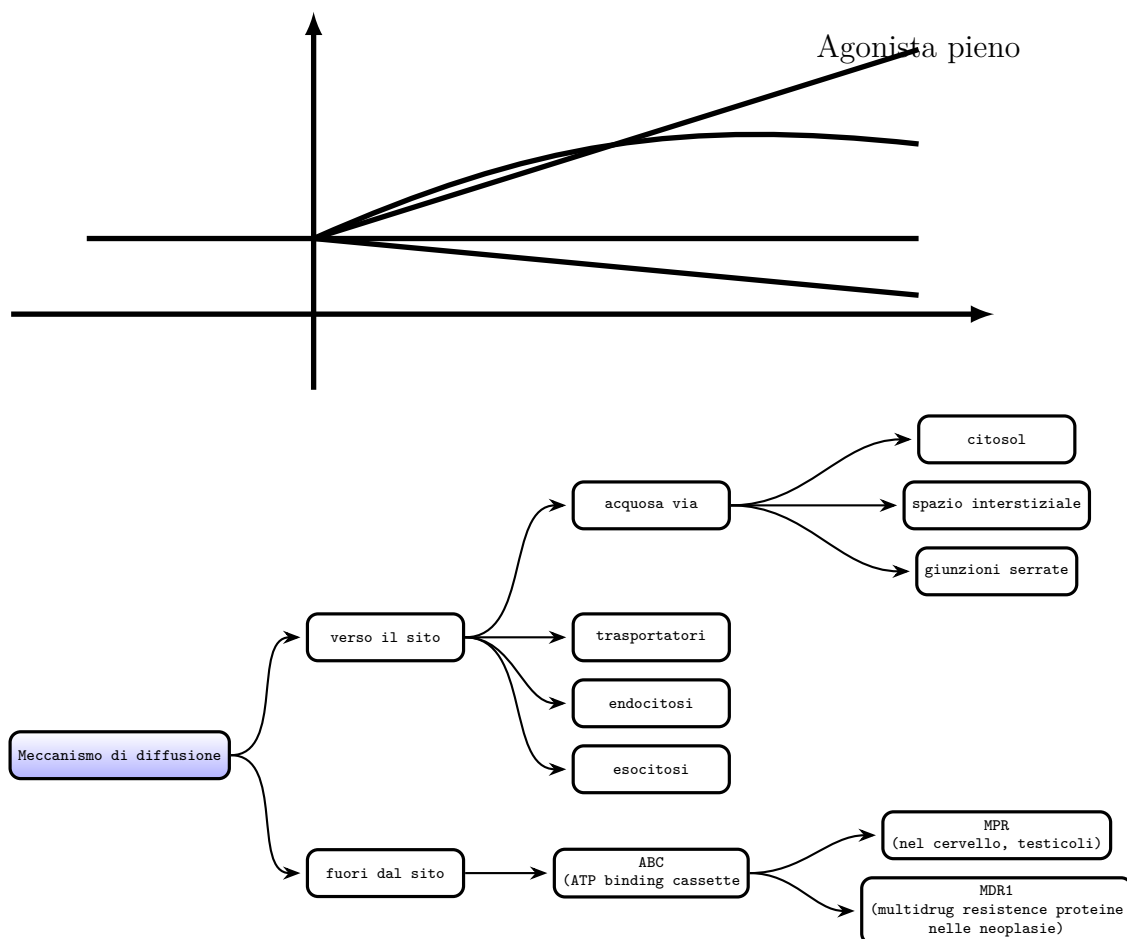


**Agonisti pieni** quei farmaci che danno viraggio quasi completo di  $R$  nella forma  $R_A$

**Agonisti parziali** non stabilizzano la forma  $R_A$  in modo completo. Questi, se presente un agonista pieno, si comportano da antagonisti nei confronti di quello pieno.

**Antagonista (neutro)** farmaco che blocca l'accesso al recettore prevenendone l'effetto ma influente sull'equilibrio dello stato  $R_I$

**Agonista inverso** farmaco che stabilizza lo stato  $R_I$  diminuendo l'attività costitutiva del recettore



### Legge di Fick

$$\Phi_{n.mol/s} = \Delta C \cdot \frac{S \cdot C_p}{d} \quad \text{dove}$$

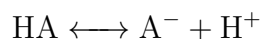
$\Delta C = C_1 - C_2$  differenza di concentrazione con  $C_1 > C_2$

$S$  area di diffusione

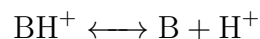
$d$  spessore della via di diffusione

$C_p$  coefficiente di diffusione

**Acido debole** molecola neutra che può reversibilmente dissociarsi in un anione



**Base debole** molecola neutra che può reversibilmente formare un catione



Poichè la diffusione lipidica è ostacolata dalla ionizzazione allora un acido debole ha diffusione lipidica in forma protonata mentre la base debole ha diffusione lipidica nella forma non protonata.

## 2.2 Eq. di Hasselback

Definisce il rapporto tra forma protonata e non sulla base della costante di dissociazione  $\text{pK}_a$  della sostanza e il pH dell'ambiente ove il  $\text{pK}_a$  è il pH ove  $[\text{HA}] = [\text{A}^-]$  e tale che

$$\log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \text{pK}_a - \text{pH}$$

che si applica sia alle basi che agli acidi deboli. Per cui a  $\text{pH} > \text{pK}_a$  si avrà che quella più rappresentata è la forma deprotonata ossia quella lipofila per le basi deboli mentre a  $\text{pH} < \text{pK}_a$  quella più rappresentata sarà quella protonata ossia la forma lipofila per gli acidi deboli.

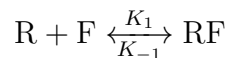
L'uso dell'eq. di Hasselback può essere molto utile qualora si desideri causare intrappolamento o riassorbimento di un farmaco nello stomaco, nell'intestino, latte materno, secrezioni prostatiche, vaginali e/o apparato urinario.

Ad esempio se si vuole accelerare l'escrezione di una metanfetamina, base debole  $\text{pK}_a = 10$  per via urinaria bisogna impedirne il riassorbimento. Acidificando le urine con cloruro di ammonio si ottiene un equilibrio spostato verso la forma protonata che, nelle basi deboli, è la forma ionizzata e quindi lipofobica impedendone il riassorbimento dalle pareti dei tuboli renali.



## 2.3 Eq. legame agonista–recettore

Supponendo una interazione all'equilibrio tra farmaco F e recettore R del tipo



si ha che  $\Delta[RF] = K_1[R][F] - K_{-1}[RF]$  che, all'equilibrio è uguale a zero da cui

$K_{-1}[RF] = K_1[R][F]$  e, d'altra parte, la concentrazione di farmaco totale è uguale a quello non legato sommato a quello legato quindi

$F_{Tot} = [R] + [RF] \Rightarrow [R] = F_{Tot} - [RF]$  e sostituito

$K_{-1}[RF] = K_1[F](F_{tot} - [RF]) = K_1[F]F_{Tot} - K_1[F][RF]$  e raccogliendo

$[RF](K_{-1} + K_1[F]) = K_1F_T[F]$  da cui

$$[RF] = \frac{K_1F_T[F]}{K_{-1} + K_1[F]} = \frac{F_T[F]}{\frac{K_{-1}}{K_1} + [F]}$$

e chiamando  $K_d = \frac{K_{-1}}{K_1}$  costante di dissociazione si ha che

$$[RF] = \frac{F_T \cdot [F]}{K_d + [F]}$$

Quindi la concentrazione del farmaco legato ai recettori dipende dalla concentrazione del farmaco libero  $[F]$ , da  $F_T$  e da  $K_d$ .

$K_d$  indica l'affinità inversa del farmaco al recettore e quindi più  $K_d$  è bassa maggiore è l'affinità.  $K_d$  indica la concentrazione del farmaco che dà 1/2 del farma max legato infatti ponendo  $K_d = [F]$

$$[RF] = \frac{F_T \cdot [F]}{2[F]} = \frac{1}{2}F_T$$

Quando  $[F] \rightarrow \infty, [RF] \rightarrow F_T$  quindi  $F_T$  è la concentrazione di farmaco legato per concentrazioni di farmaco libero infinitamente alte.

Analoga relazione vi è tra l'effetto di un farmaco e la sua concentrazione

$$E = \frac{E_{max} \cdot [F]}{EC_{50} + F}$$

dove  $E_{max}$  è l'effetto massimo ottenibile e  $EC_{50}$  è la concentrazione del farmaco che dà  $\frac{1}{2}E_{max}$ .

Spesso  $K_d \simeq EC_{50}$  a causa dei recettori di riserva ossia si ottiene un effetto max con concentrazioni di agonista molto minori di quelle supposte. Il motivo è dovuto al fatto che un singolo recettore attiva più di una singola risposta e questo è dato dal fatto che se io aggiungo piccole quantità di antagonista la curva di effetto si sposta verso destra ma  $E_{max}$  rimane invariata perchè vengono reclutati nuovi recettori tra quelli di riserva.

$EC_{50} \rightarrow K_d$  solo quando l'antagonista mi blocca quasi tutti i recettori di riserva e, da quel momento, anche  $E_{max}$  inizia a diminuire.

Un antagonista competitivo a fronte di una concentrazione fissa  $[I]$  dell'agonista produce un effetto ridotto  $C'$  tale che, a parità di effetto

$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K'_D}$$

dove  $K'_D$  è la costante di dissociazione dell'antagonista.

Ma, come si nota, per  $[I] \rightarrow \infty$ ,  $\frac{C'}{C} \rightarrow 1$  infatti l'antagonista competitivo non altera l' $E_{max}$  ma sposta solo la curva più a destra.

Nel caso invece di antagonisti irreversibili la perdita irreversibile di recettori può dar luogo a una diminuzione di  $E_{max}$ .

Altri due tipi di antagonismo sono:

**Antagonismo chimico** un farmaco si lega ad un altro farmaco e lo neutralizza (antidoto). Ad esempio il dimercapolo, chelante del piombo.

**Antagonismo fisiologico** Un farmaco che agisce su recettori differenti dal primo ma con effetti opposti. Ad esempio i glucocorticoidi  $\uparrow$ glicemia. Si dà allora insulina che  $\downarrow$ glicemia. Un altro antagonismo fisiologico è l'adrenalina che broncodilata e antagonizza l'azione broncoconstrictrice dell'istamina.

**Potenza farmacologica** relativa alla concentrazione  $EC_{50}$  o alla dose  $ED_{50}$  che causa il 50% della risposta massima. Un farmaco è tanto più potente quanto più è bassa la  $EC_{50}$ ,  $ED_{50}$ .

**Efficacia massima** E' la  $E_{max}$  ossia la risposta massima che posso produrre indipendentemente dalla dose.

I concetti dose-risposta finora espressi sono basati su misure ex-vivo. Nell'essere umano le risposte invece dipendono da molteplici effetti.

Nel vivente si parla quindi di **curve quantali** ossia curve dose-effetto basate sull'integrale della gaussiana delle percentuali di individui che, ad una certa dose, ottengono un determinato effetto.

Queste percentuali si distribuiscono come una gaussiana attorno ad un valore medio che sarà detto  $ED_{50}^m$  **dose efficace mediana** che causa l'effetto nel 50% degli individui.

Se l'effetto misurato è una tossicità allora si parla di  $TD_{50}^m$  **dose tossica mediana**. Se l'effetto misurato è la morte si parla di  $LD_{50}^m$  dose letale mediana

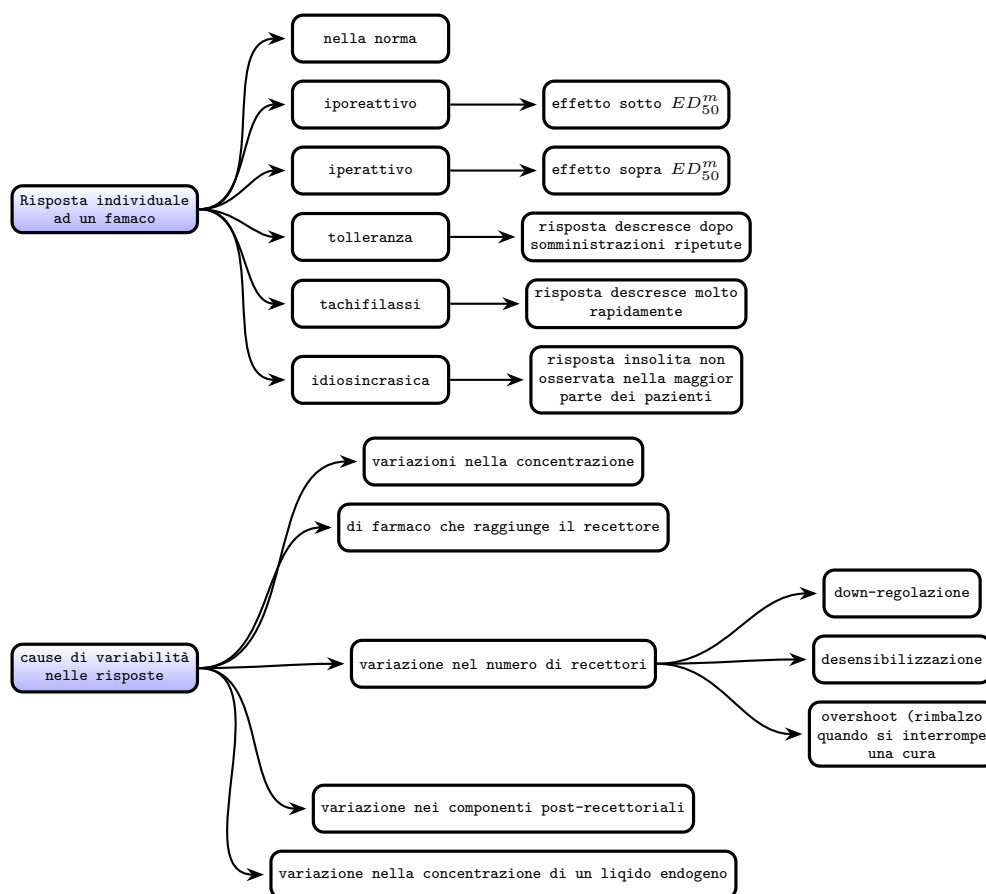
grafico

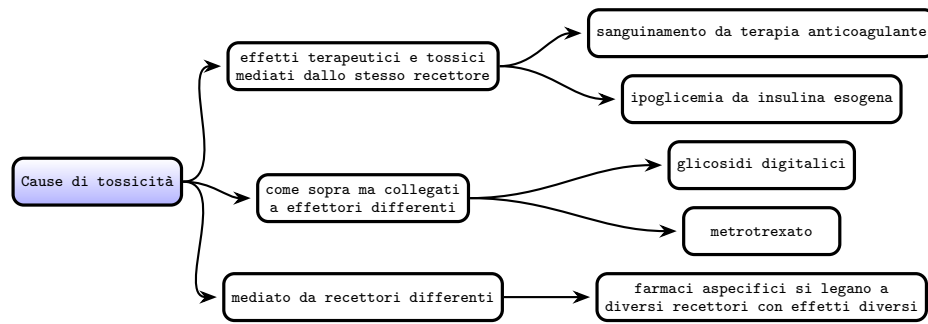
## 2.4 Indice terapeutico o finestra terapeutica

È una misura di quanto "sicuro" sia un farmaco in quanto mette in relazione  $TD_{50}^m$  con  $ED_{50}^m$ . Se questi valori sono simili, sono vicine le dosi efficaci con quelle tossiche e quindi il rischio tossicità è alto. Se lontane il farmaco è più sicuro

$$I_T = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Ovviamente questo indice è dipendente dall'uso. Un farmaco per la cefalea deve avere un bassissimo rischio di tossicità mentre in uno per il linfoma di Hodking posso accettare anche un rischio di tossicità elevato in quanto il non trattamento porta alla morte.





## 3 Farmacocinetica

La curva dose/concentrazione di un farmaco si basa su una media del funzionamento del farmaco. Ma questa curva può variare di molto da individuo a individuo.

I due parametri principali che influenzano questa variabilità sono il **volume di distribuzione** e la **clearance**.

### 3.1 Volume di distribuzione

È quel volume teorico che contiene quella determinata concentrazione di farmaco nel comparto in oggetto, spesso il flusso sanguigno

$$V = \frac{\text{quantità di farmaco nell'organismo}}{[F]}$$

ove  $[F]$  può essere riferito a sangue, plasma, farmaco libero.

Come si vede dalla relazione  $V$  è uno spazio virtuale in quanto si presuppone che la concentrazione misurata in  $[F]$  sia omogenea su tutto il corpo.

Quindi farmaci con distribuzione prettamente ematica danno delle  $V$  piccole e confrontabili con il valore reale del compartimento che, per il sangue, è  $\simeq 3\text{L}/70\text{Kg}$ .

Farmaci con distribuzione prettamente extravascolare avremo piccole concentrazioni nel sangue e quindi  $V$  elevati. Ad esempio, per la digossina,  $V \simeq 500\text{L}/70\text{Kg}$ .

La  $V$  è utile, ad esempio, nel calcolo dell'emivita come vedremo a breve.

### 3.2 Clereance

È la quantità di farmaco eliminata nel tempo in rapporto alla sua concentrazione nel comparto in oggetto (sangue, plasma, farmaco libero)

$$CL = \frac{\text{velocità di eliminazione}}{[F]}$$

La clearance è additiva per cui se un farmaco ha eliminazione renale, epatica e respiratoria

$$CL_{tot} = CL_{rene} + CL_{epat.} + CL_{resp.} = \frac{V_{rene}^{elim}}{[F]} + \frac{V_{epat.}^{elim}}{[F]} + \frac{V_{resp}^{elim}}{[F]}$$

Per la maggior parte dei farmaci la clearance è costante all'interno del range di concentrazioni della pratica terapeutica per cui la velocità di eliminazione dipende solo dalla concentrazione del farmaco

$$Vel \cdot = CL \cdot [F]$$

Quando ciò accade si parla di cinematica di ordine 1. In questo caso la clearance può essere calcolata misurando l'area sotto la

### 3.3 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  $\alpha$  e  $\beta$  consideriamo che a  $t = 0$   $Q(0) = Q_{TOT} = \alpha$  e quindi l'equazione sopra si può scrivere come

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

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

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

Ma d'altra parte, per definizione

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

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

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

e quindi

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

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

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

e passando ai logaritmi naturali

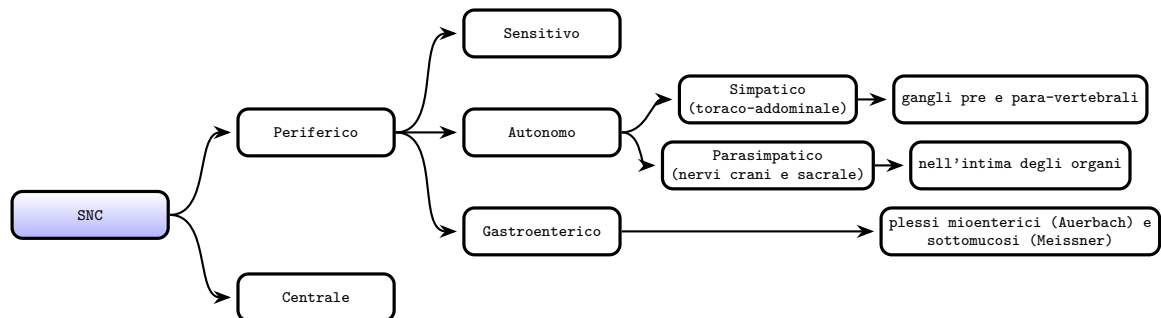
$$\ln \frac{1}{2} = -\frac{\text{CL}}{V_{\text{DIST}}} t_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \ln \frac{1}{2} \cdot \left( -\frac{V_{\text{DIST}}}{\text{CL}} \right) = \frac{\ln 2 \cdot V_{\text{DIST}}}{\text{CL}}$$

e quindi

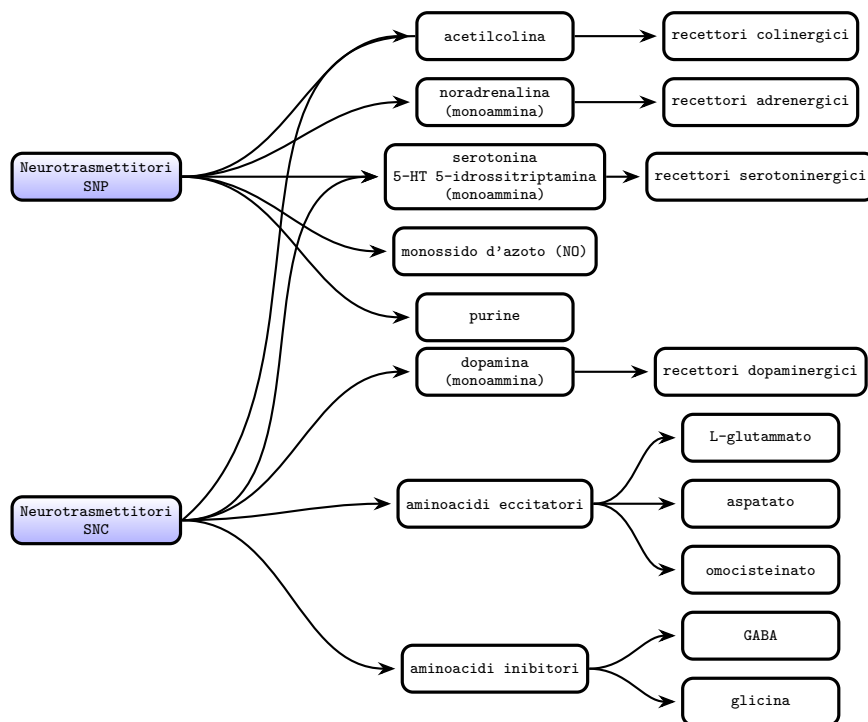
$$t_{1/2} \simeq 0.7 \cdot \frac{V_{\text{DIST}}}{\text{CL}}$$

## 4 Farmaci del SNC e del SNP

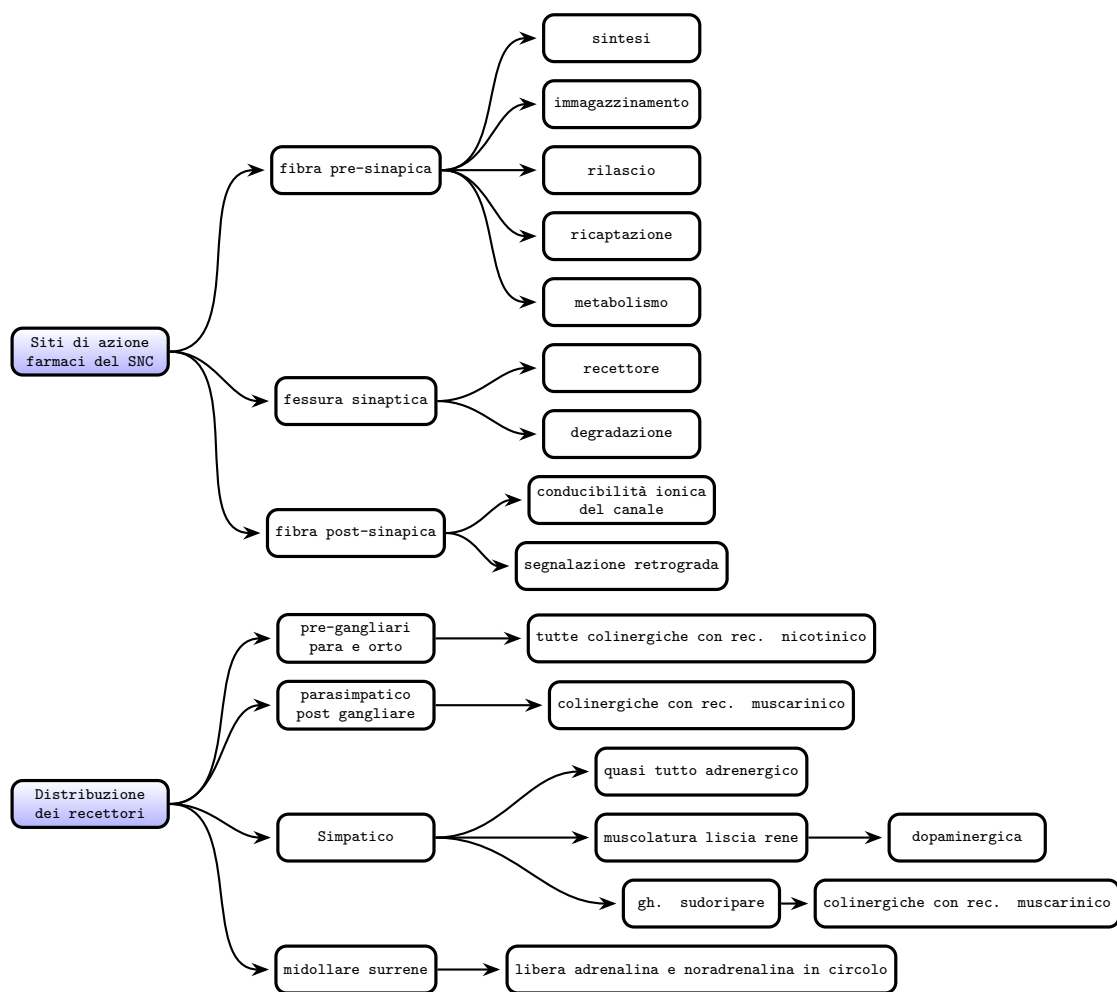
### 4.1 I neurotrasmettitori del SNC e del SNP



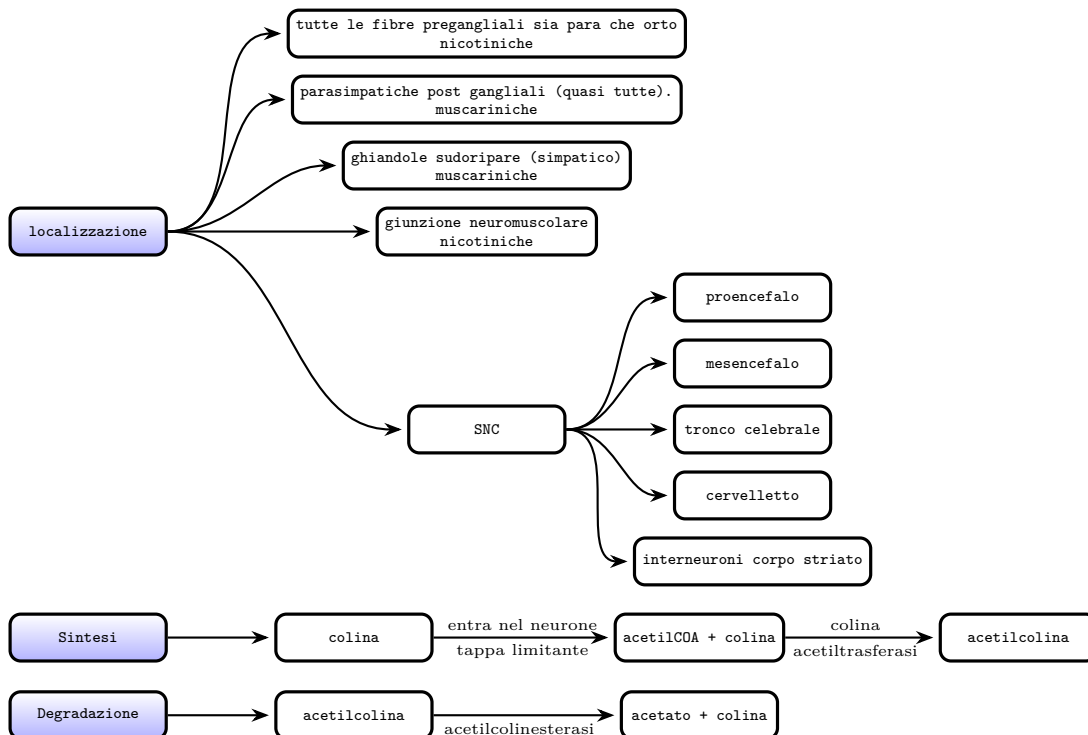
L'adrenalina è un ormone. Noradrenalina è un neurotrasmettitore







## 4.2 Acetilcolina

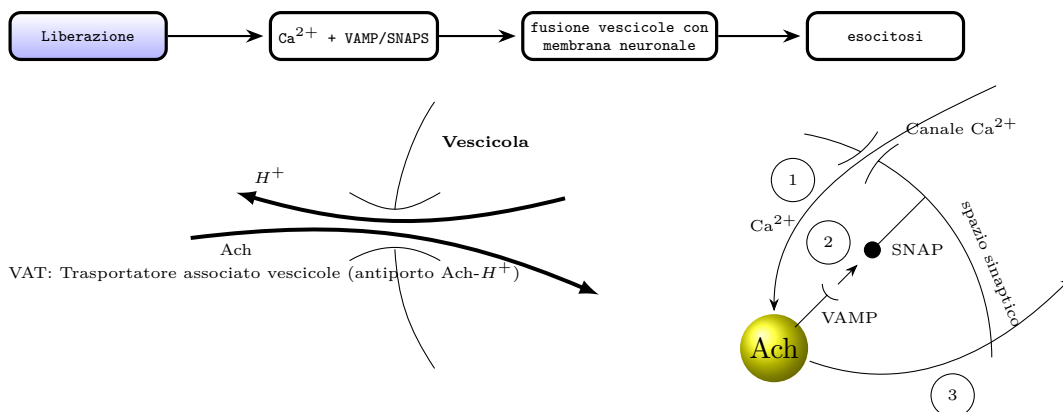


L'acetil-COA è sintetizzato nei mitocondri del neurone

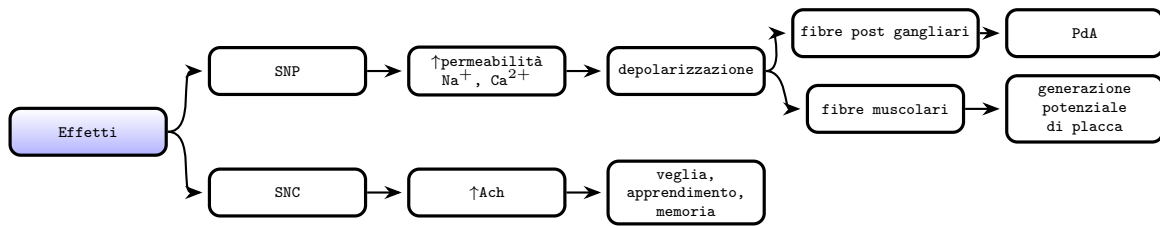
La colina entra nel neurone tramite un trasportatore detto CHT in simporto con il sodio. Questo trasportatore è bloccato da farmaci sperimentali chiamati emicolini.

### VAMP

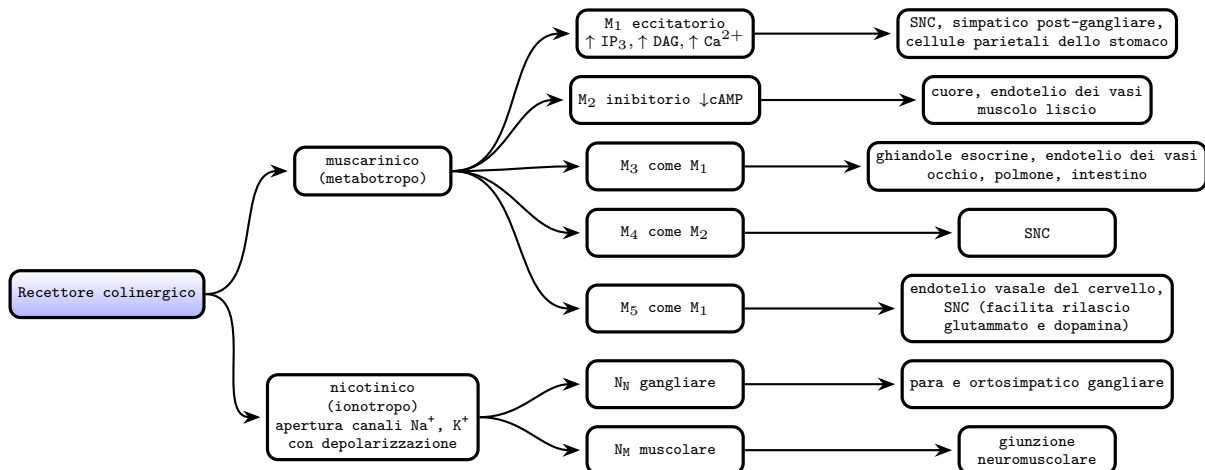
Proteine di membrana associate alle vescicole



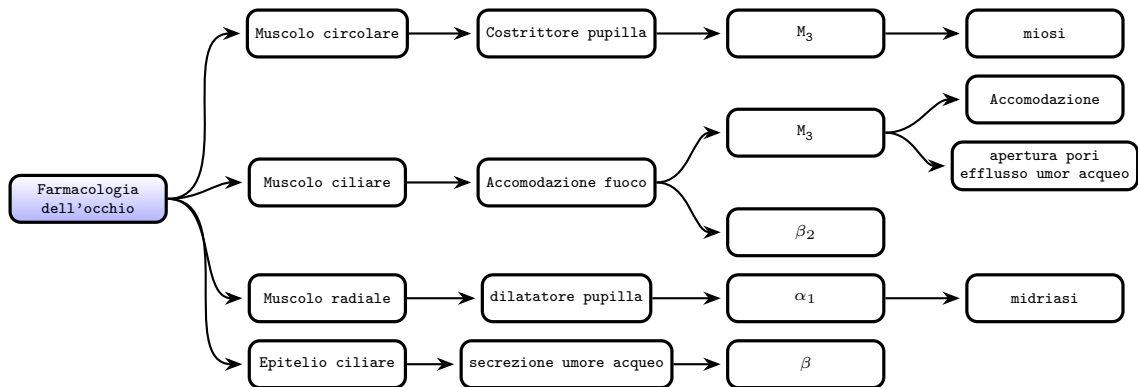
Tossina botulinica altera alcuni aminoacidi di vAMP e SNAP impedendo il rilascio della vescicola



### 4.2.1 Recettore colinergico



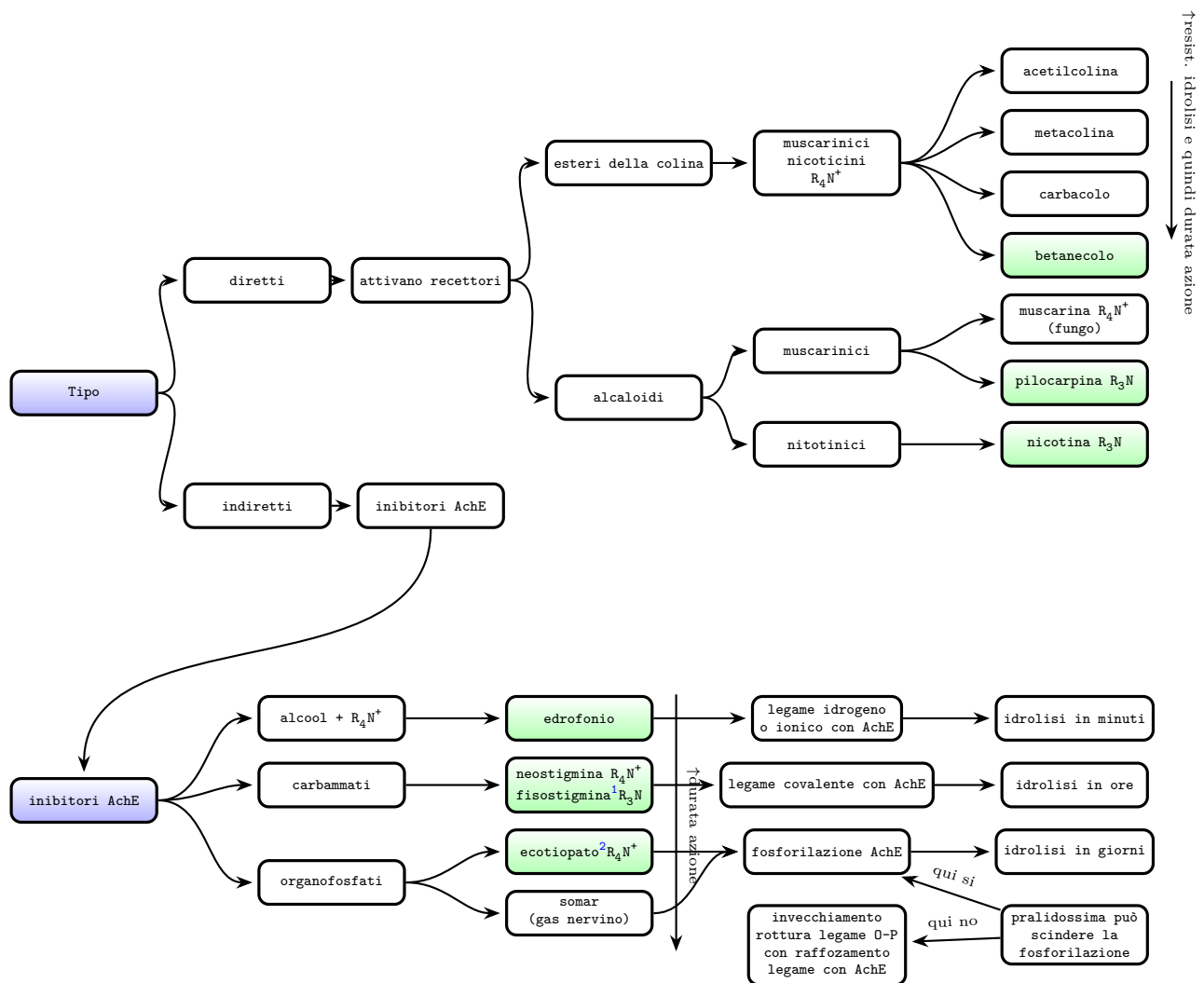
Per il recettore nicotinico, c'è bisogno di due molecole di agonista per attivare il recettore



Glaucoma: colinergici +  $\beta$ -bloccanti

Atropina (antagonista colinergico): visite oculistiche, ↓secrezione lacrimale

### 4.2.2 Agonisti colinergici

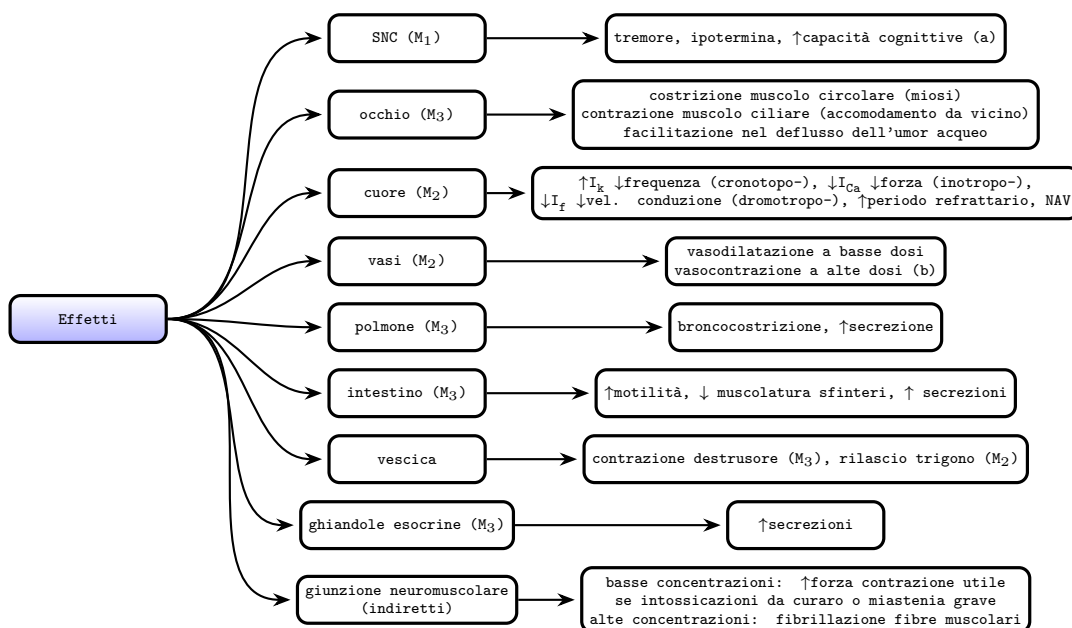


Nota: Mettere da qualche parte il tacrida (si usa nell'Alzheimer) che è un inibitore della colinesterasi che poi si ritrova come inibitori del citocromo P450.

Gli  $R_4N^+$  hanno scarso assorbimento

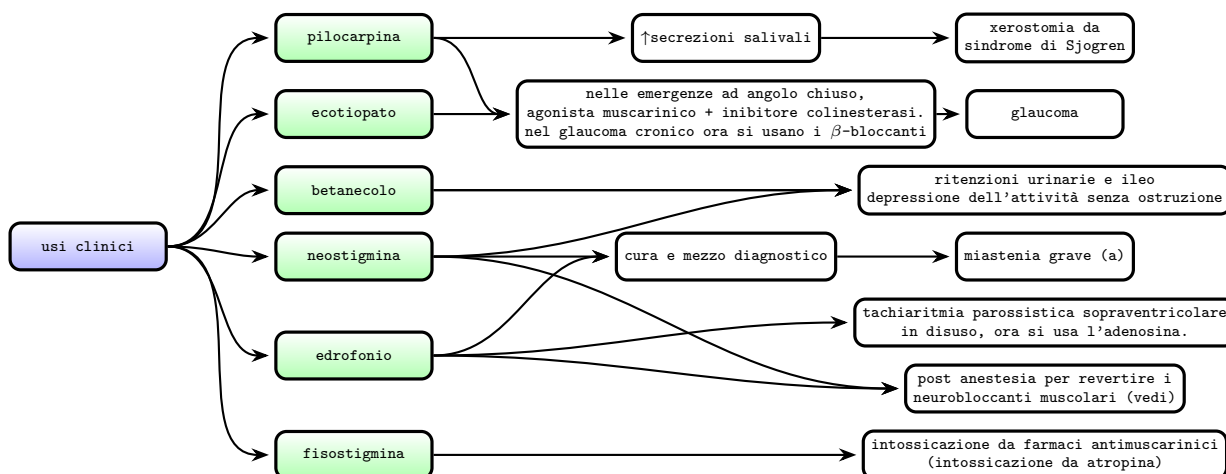
<sup>2</sup>Presente nella fava del Calabar

<sup>2</sup>Unico degli organofosfati ad essere un'ammina quaternaria e quindi altamente polare e può essere preparato come soluzione acquosa. Era utilizzato per il glaucoma, ora in disuso.



(a) Via modulazione del rilascio di noradrenalina e dopamina. Ad alte concentrazioni, emesi, coma, morte.

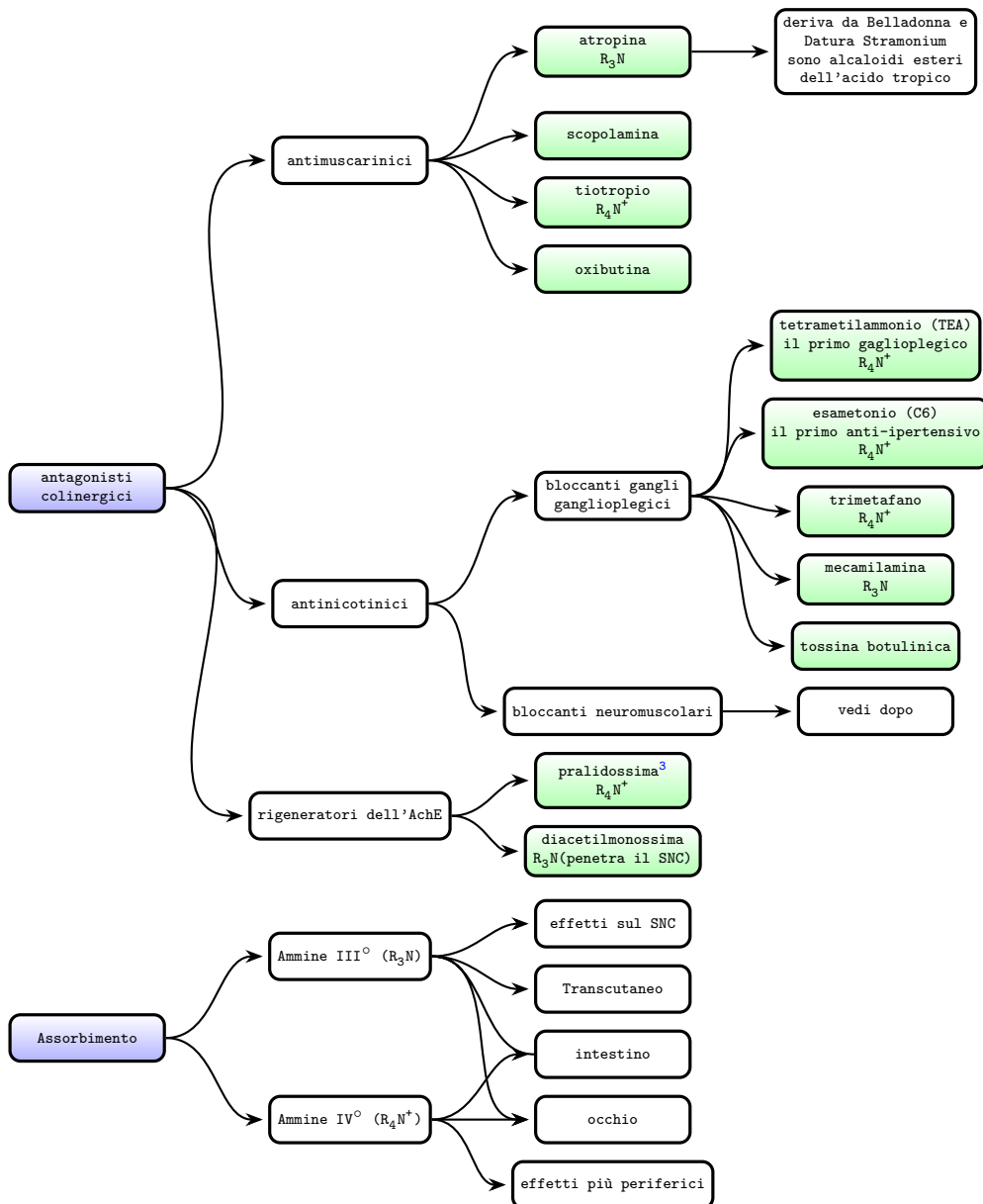
(b) Se l'endotelio vasale è intatto, l'ACh stimola la produzione di NO che attiva la guanidilciclasi con  $\uparrow$ cGMP e conseguente vasodilatazione. Se l'endotelio non è intatto o dose dipendente, prevale l'effetto sui recettori  $M_3$  della muscolatura vasale con  $\uparrow$ IP<sub>3</sub> e rilascio di  $Ca^{2+}$  con conseguente vasocontrizione. La pilocarpina fa eccezione perchè se somministrata IV causa ipertensione (dopo breve ipotensione) per eccitazione degli  $M_1$  presenti sulle fibre postgangliari muscolari.



(a) Miastenia grave: malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare con degradazione dei recettori, lisi della membrana post giunzionale, interferenza del legame Ach-recettore. La paralisi conseguente è simile, come effetto (ma non come durata), alla paralisi indotta da tubocuranina e bloccanti neuromuscolari simili.

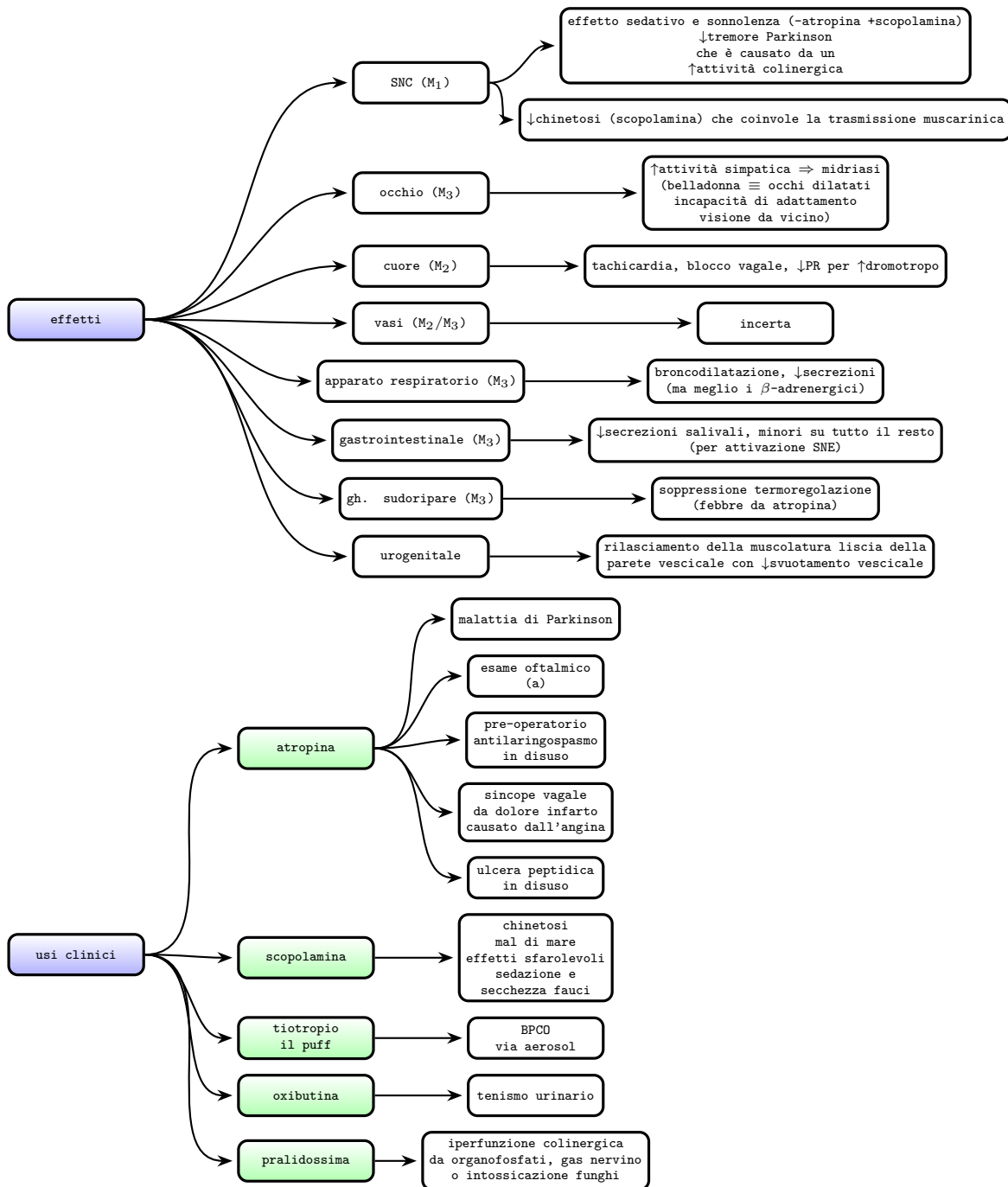
### 4.2.3 Antagonisti colinergici

Sono principalmente antagonisti reversibili. Solo atropina e pochi altri sono agonisti parziali.

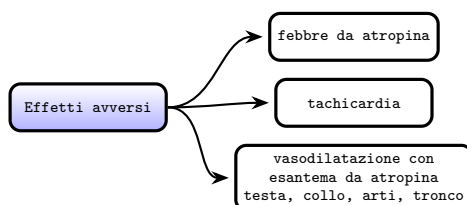


#### ANTIMUSCARINICI

<sup>3</sup>vedi inibitori dell'AchE



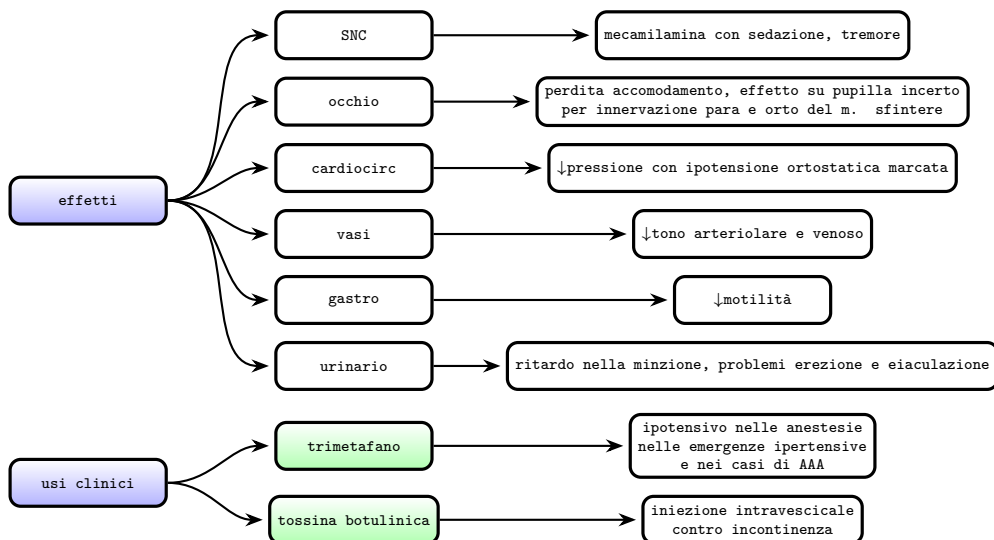
(a) Ma meglio  $\alpha$ -adrenergico a meno che non si voglia anche la paralisi del muscolo ciliare



La febbre da atropina è molto pericolosa nei bambini con casi mortali con dosi anche di soli 2mg. Il famoso detto secco come un osso, cieco come un pipistrello, rosso come una rapa, matto come un cappellaio.

### GANGLIOPLEGICI

Blocco dell'Ach in maniera competitiva sui recettori dei gangli autonomi sia para che orto.



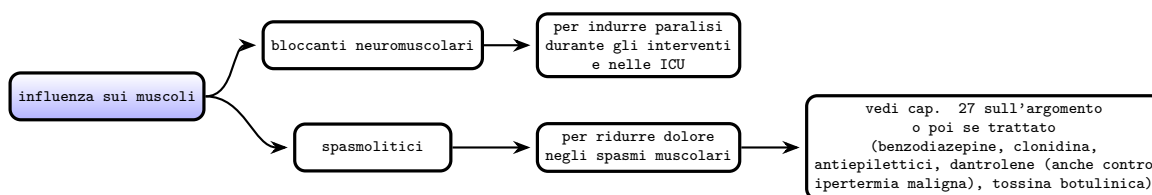
### BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI

Il blocco della giunzione neuromuscolare può avvenire per blocco depolarizzante o non depolarizzante. La stessa Ach può causare un blocco.

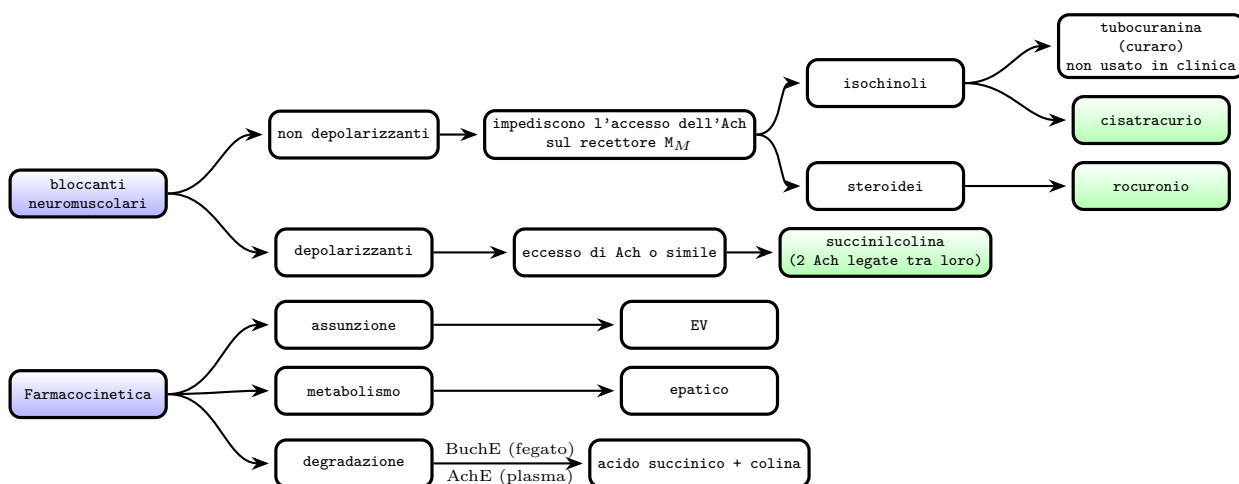
L'utilità di tali farmaci era che, in passato, per avere un effetto miorilassante era necessario indurre un'anestesia profonda con depressione cardiorespiratoria. Ora si può eseguire un adeguato rilassamento muscolare senza una anestesia profonda.

Servono due molecole di Ach per aprire il canale  $\text{Na}^+$ .

Sono tutti  $\text{R}_4\text{N}^+$  quindi non attivi per os.

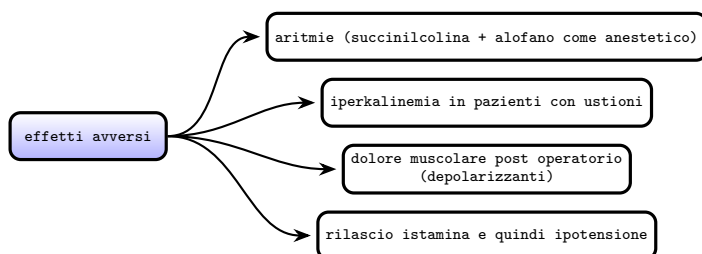
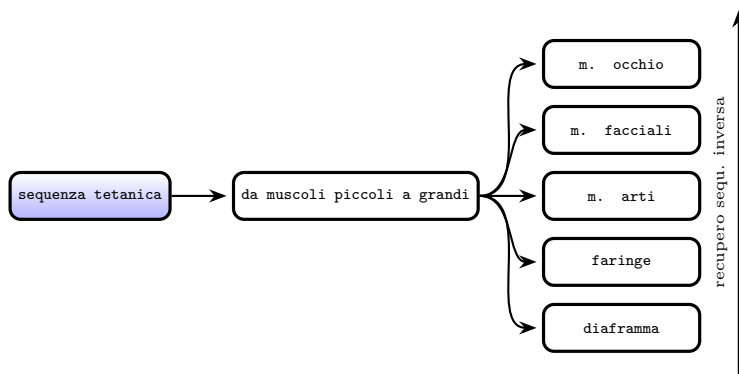
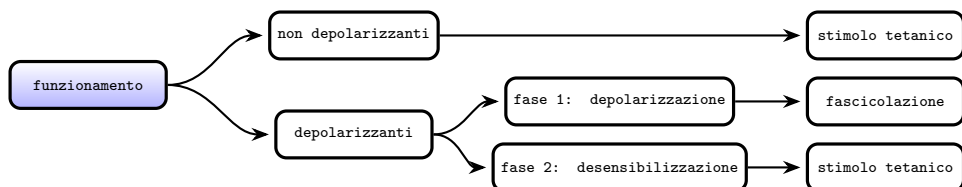


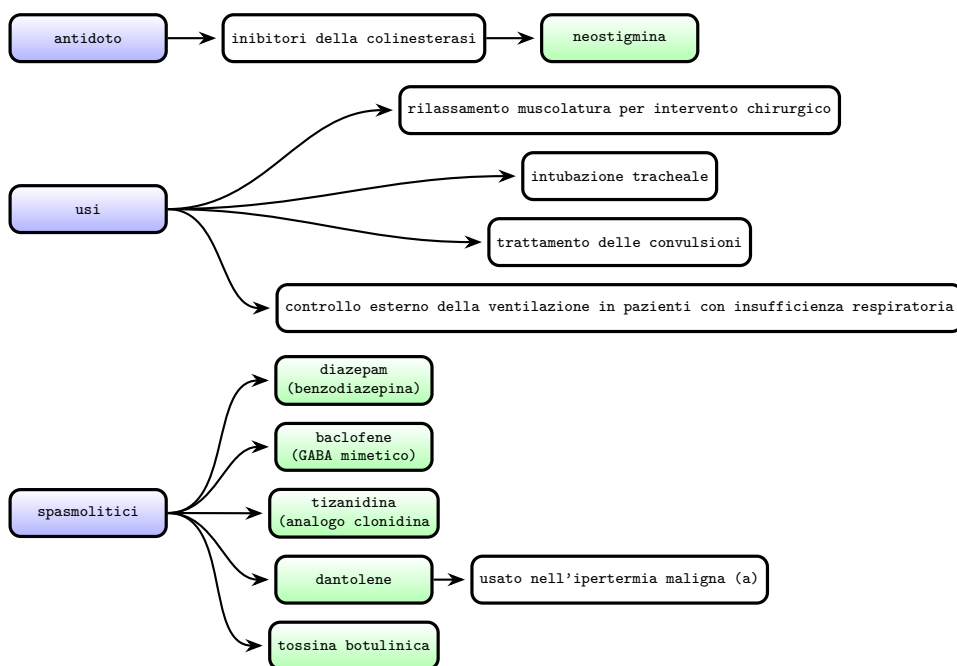




Una mutazione del gene che codifica la pseudocolinesterasi plasmatica rende alcuni pazienti più sensibili a metabolizzare la succinilcolina.

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.



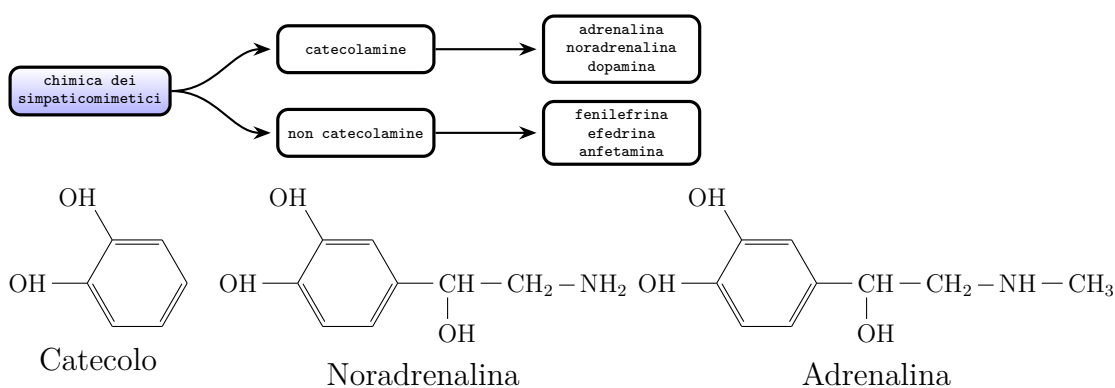


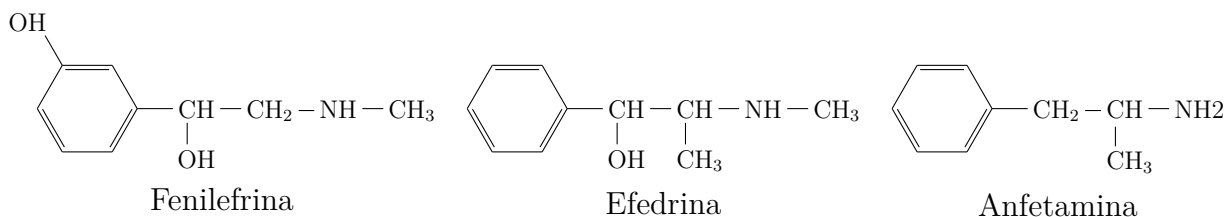
(a) il dantolene interferisce con la liberazione di calcio dal reticolo sarcoplasmatico bloccando il recettore per la rianidina che apre un canale del reticolo sarcolemmatico che lascia uscire il  $\text{Ca}^{2+}$ .

### 4.3 Noradrenalina

**Monoammine** contengono un gruppo ammino connesso a un anello aromatico da 2 catene carboniche (vedi formula di struttura della noradrenalina nel prosieguo)

**Catecolamine** sono monoammine con anello fenolico di tipo catecolo (vedi formula di struttura del catecolo nel prosieguo)

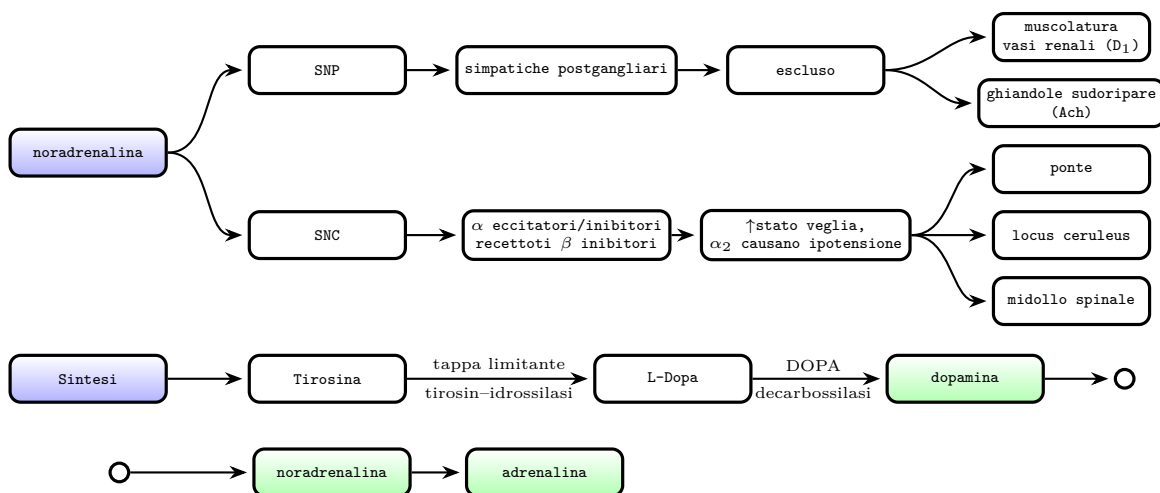




Le catecolamine sono degradate da COMT a livello intestinale e epatico per cui l'assorbimento per os è praticamente nulla.

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.

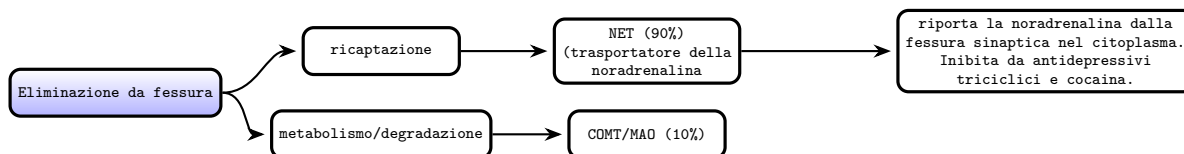


La tappa limitante è inibita dalla metirosina, un analogo della tirosina.

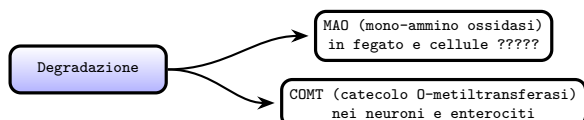
Il processo si interrompe alla dopamina nei neuroni dopaminergici.

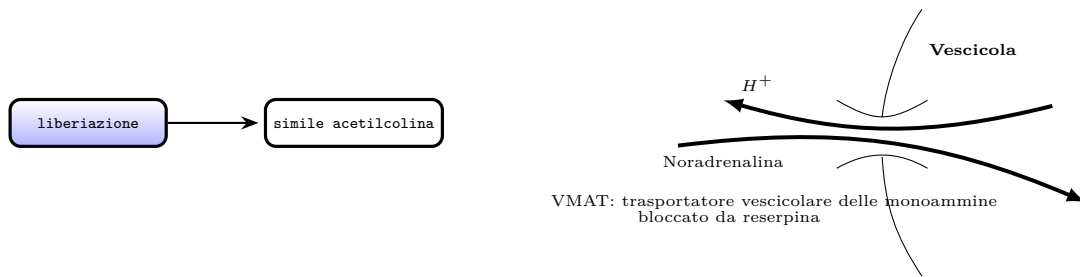
Il processo si interrompe alla noradrenalina nei neuroni del simpatico.

Il processo giunge a produrre adrenalina nel surrene e nel cervello.



Il NET ricapta avidamente efedrina e anfetamina che trasportati avidamente da VMAT dentro le vescicole spiazzano la noradrenalina.



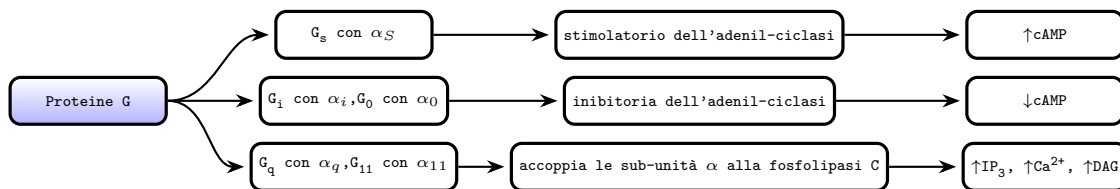


### 4.3.1 Recettore adrenergico

Recettore associato a proteina G. Sette domini transmembrana, tre anse intracellulari, 3 anse extracellulari.

Terminale N extra, C intracellulare.

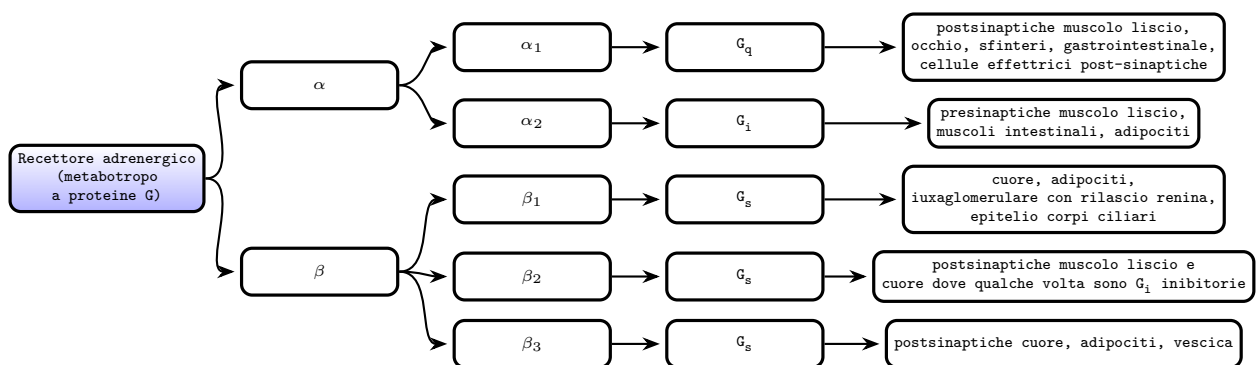
Proteina G formata da tre sub-unità  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  che si differenziano per la sub-unità  $\alpha$  in



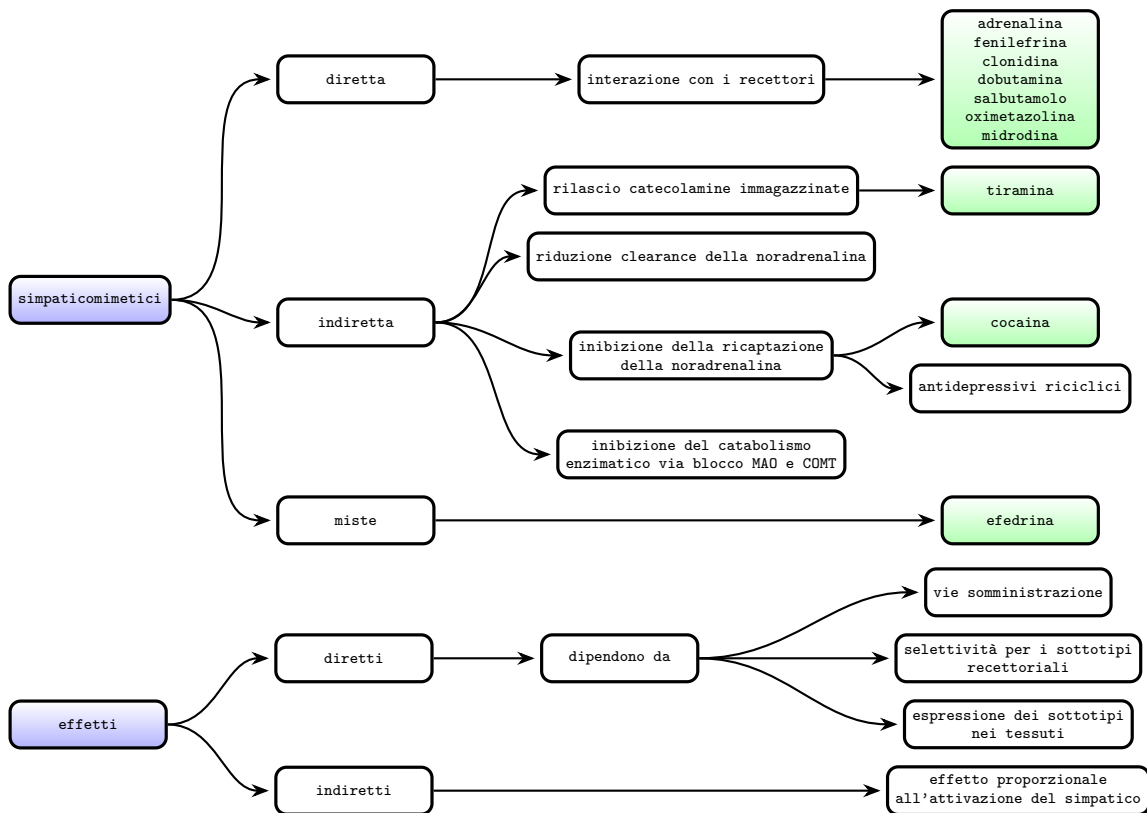
L'agonista adrenergico si lega in una tasca extracellulare. Ciò causa una modificazione che causa il distacco di GDP dalla sub-unità  $\alpha$ . A essa si lega GTP che causa il distacco della sub-unità  $\alpha$  da  $\beta$  e  $\gamma$ .

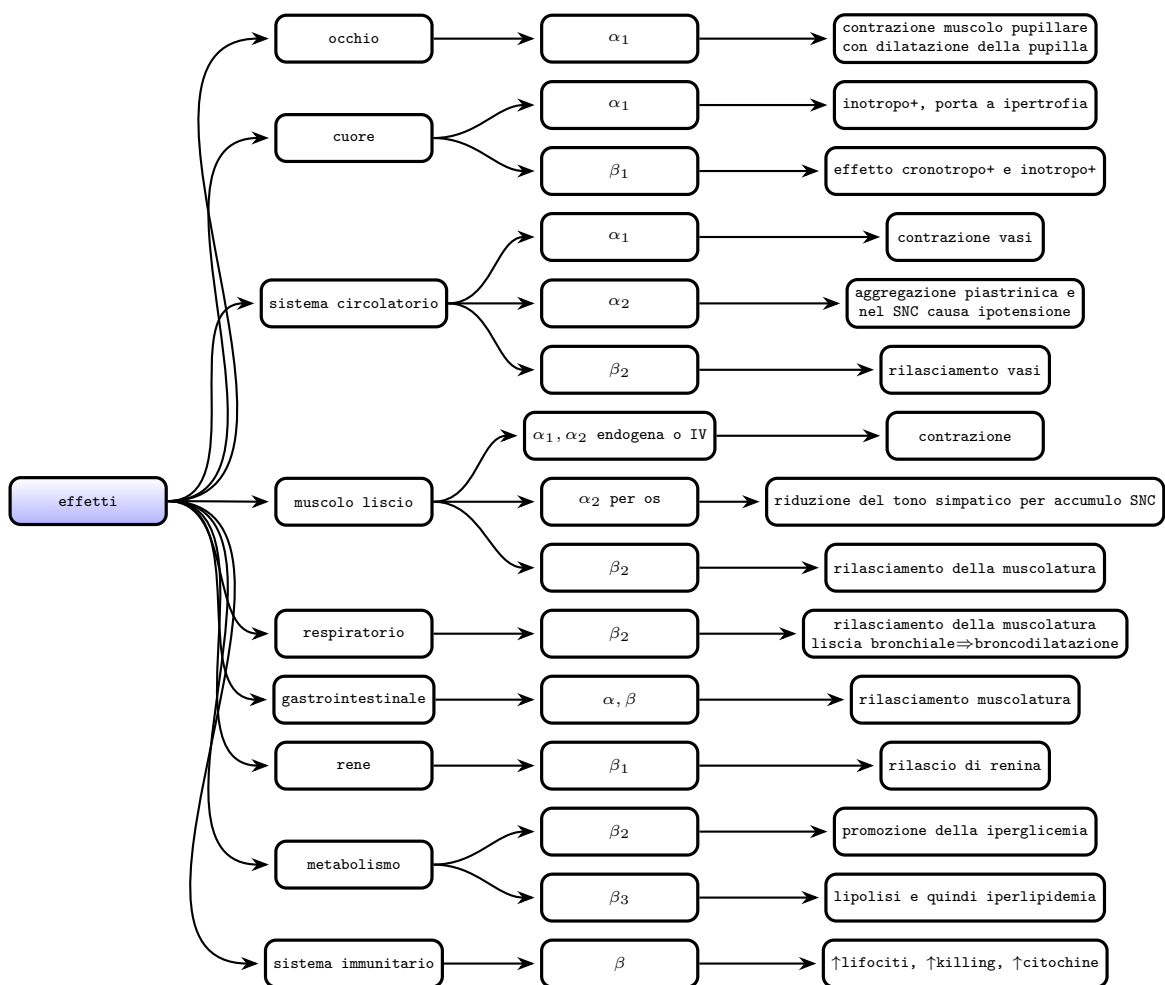
$\alpha$  attivata produce gli effetti sopra descritti a seconda del tipo di  $\alpha$ .

L'idrolisi del GTP causa la riassociazione di  $\alpha$  a  $\beta\gamma$ .



### 4.3.2 Agonista adrenergico (Farmaci simpaticomimetici)

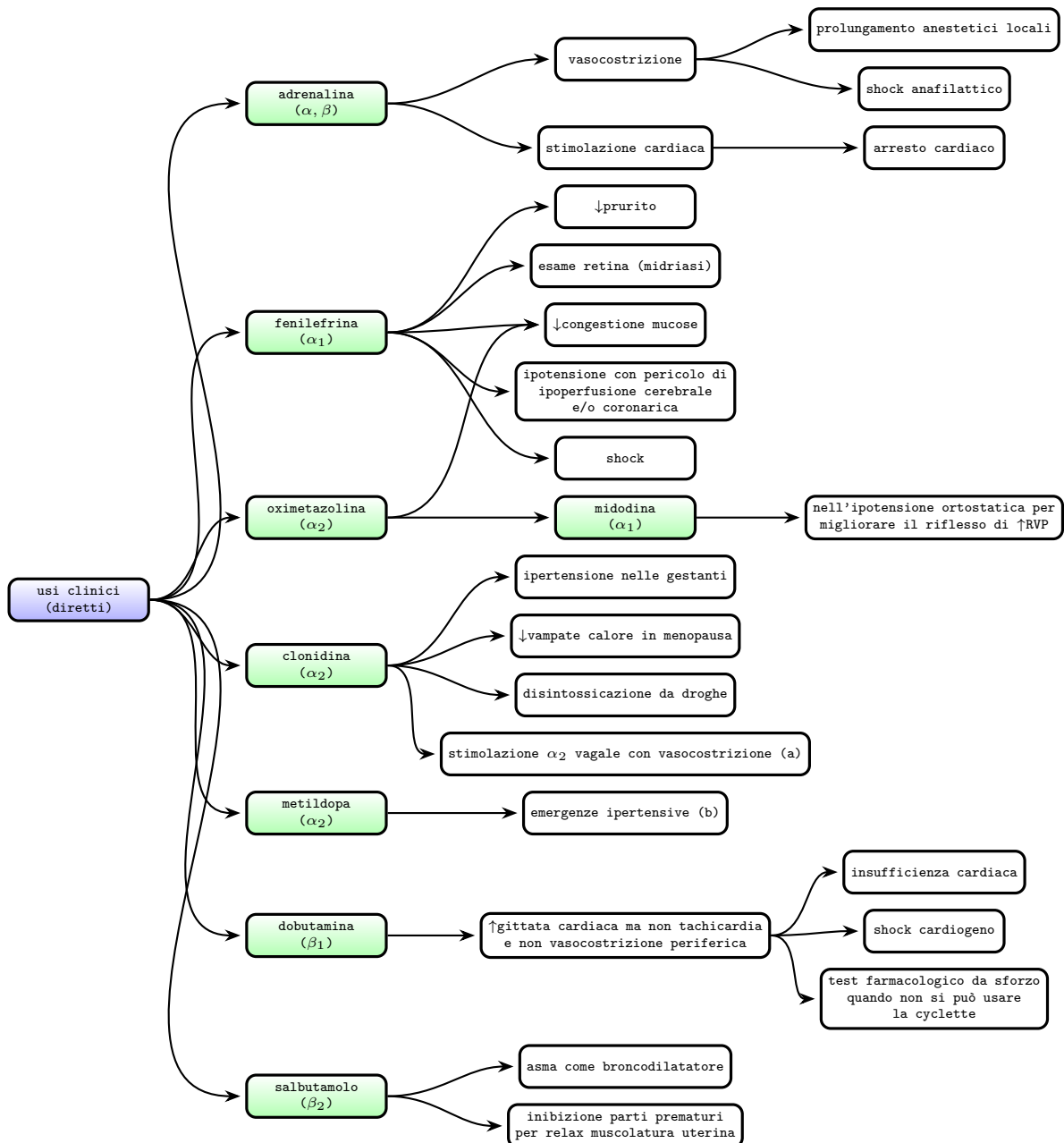




Nell'ipotensione acuta con pericolo di perfusione a cervello e coronarie si possono usare gli  $\alpha$ -agonisti che causano vasocostrizione (fenilefedrina  $\alpha_1$ -agonista).

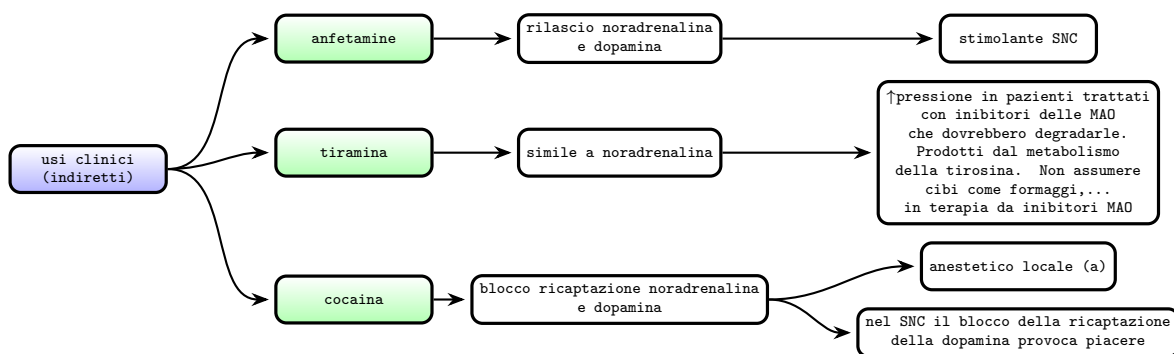
I decongestionanti nasali solo  $\alpha$ -agonisti

Farmaci  $\alpha_2$ -agonisti selettivi sono usati nel trattamento del glaucoma (perchè  $\alpha_2$ ??).

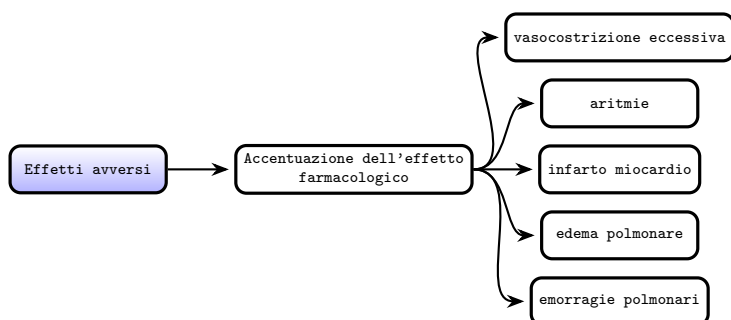


(a) Per cui può dare anche un aumento della pressione e per questo non si usa nelle emergenze da ipertensione

(b) È anche un inibitore della DOPA decarbossilasi per cui ↓dopamina.

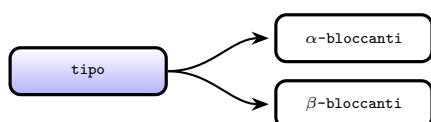


(a) Effetto simile ad adrenalina con riduzione dell'area anestetizzata per vasocostrizione. Occhia al rischio necrosi in alcuni distretti (cocaina/naso).

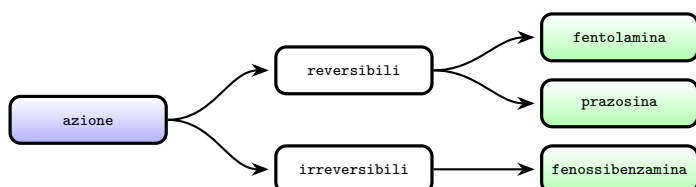


### 4.3.3 Antagonisti adrenergici

La reserpina, antiipertensivo e antipsicotico ma in disuso perchè causa effetti parkinsoniani. Non agisce sui recettori ma depauperando le riserve catecolaminiche nelle terminazioni nervose per interazione con il recettore VMAT delle catecolamine associato alle vescicole.

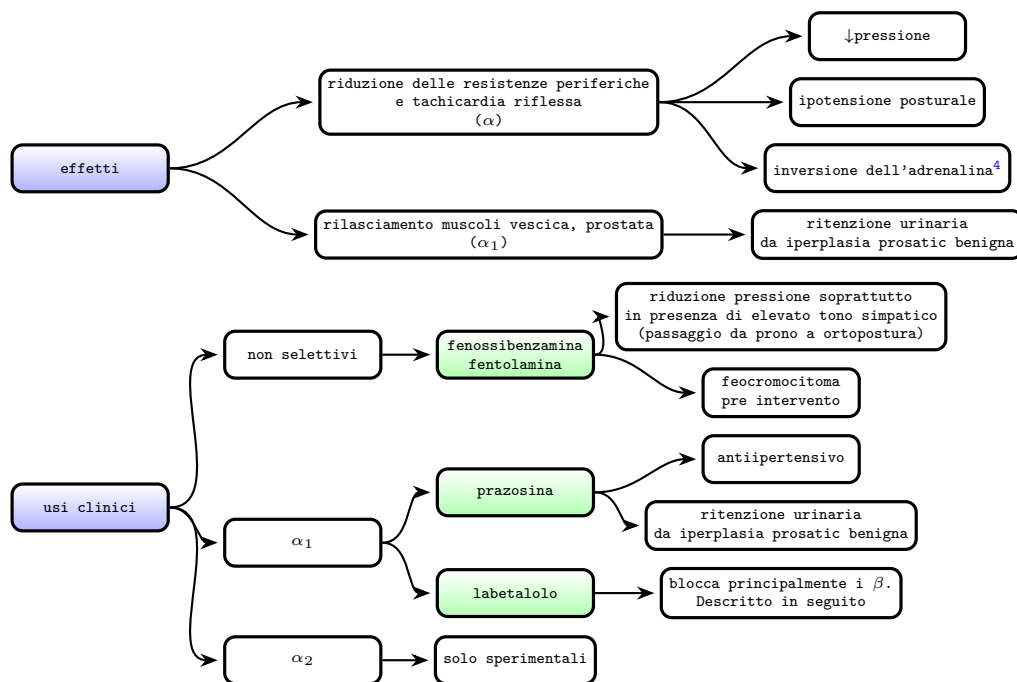


#### α-bloccanti



La fenossibenzamina si trasforma in etileenimammonio(??)  $R_4N^+$  che si lega irreversibilmente ai recettori  $\alpha$ -adrenergici con giorni per il ripristino grazie alla formazione di nuovi recettori





Il feocromocitoma non operabile viene trattato con  $\alpha$ -metiltirosina,  $\alpha$ -metilato della tirosina, inibitore competitivo della tirosina ossidasi che limita la velocità di sintesi delle catecolammine.

La fentolamina + papaverina (vasodilatatore) iniettata nel pene nel caso di disfunzione erettile (non efficace al viagra???)

### $\beta$ -bloccanti

I farmaci  $\beta$ -bloccanti agiscono sul recettore adrenergico  $\beta$ , recettore metabotropo a proteina G di tipo  $G_s$  prevalentemente stimolatorio presente nel cuore, adipociti, apparato iuxtaglomerulare ( $\beta_1$ ), nel muscolo liscio ( $\beta_2$ ) e nella vescica ( $\beta_3$ ).

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

Gli effetti dei farmaci  $\beta$ -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.

<sup>4</sup>Attiva sia gli  $\alpha$  che i  $\beta_2$ . Se si immette un  $\alpha$ -bloccante questo neutralizzerà l'effetto vasocostrittore dell'adrenalina lasciando la sola attivazione dei  $\beta_2$  che quindi causerà una vasodilatazione da cui un'azione inversa a quella usuale dell'adrenalina

Il metoprololo viene usato nelle emicranie e nel tremore muscolare.

Il labetalolo (anche  $\alpha$ -bloccante) è usato per bloccare la cascata adrenergica introdotta dal feocromocitoma.

Il timololo viene usato per la gestione del glaucoma.

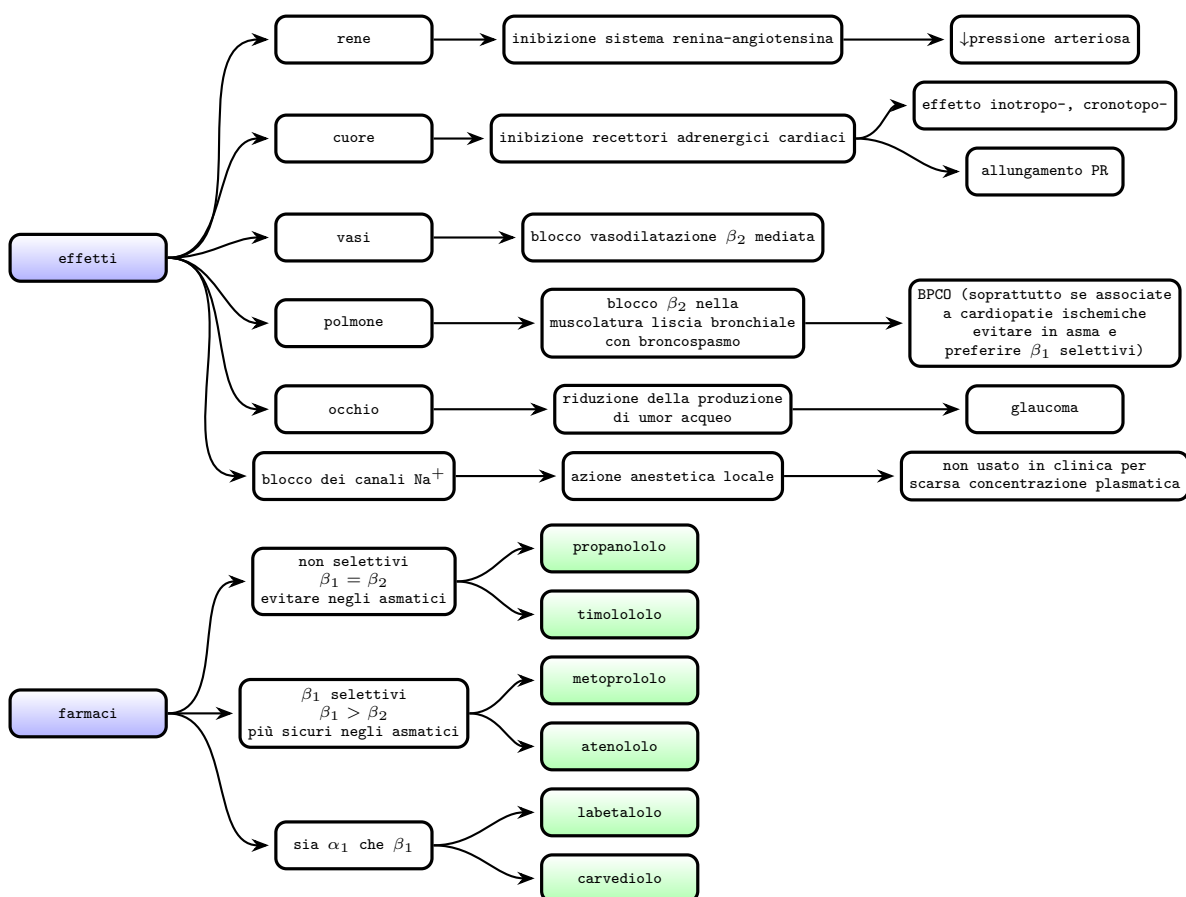
Quasi tutti i  $\beta$ -bloccanti sono lipofili tipo il propranololo e sono assunti per os e ben assorbiti, con intenso metabolismo epatico.

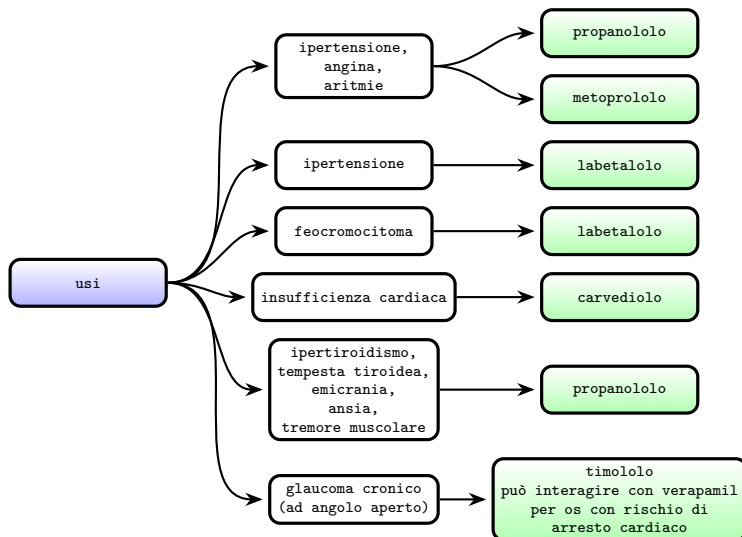
Alcuni  $\beta$ -bloccanti sono idrofili tipo l'atenololo e non sono ben assorbiti per os.

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

Sono quasi tutti antagonisti reversibili. Alcuni sono agonisti parziali e altri agonisti inversi.

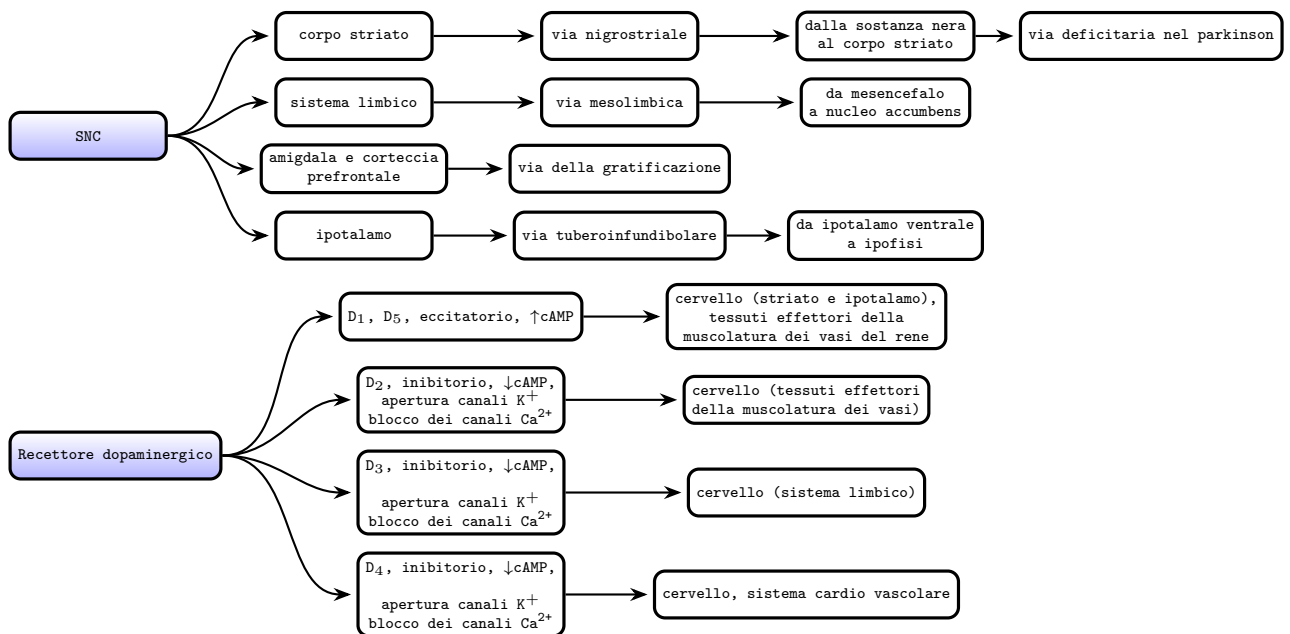
Hanno un notevole metabolismo di primo passaggio, volumi di distribuzione elevati e clearance epatica via P450.

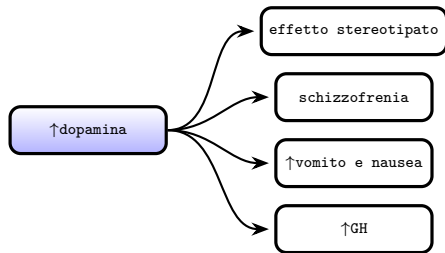




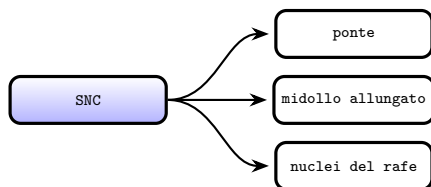
## 4.4 Dopamina

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

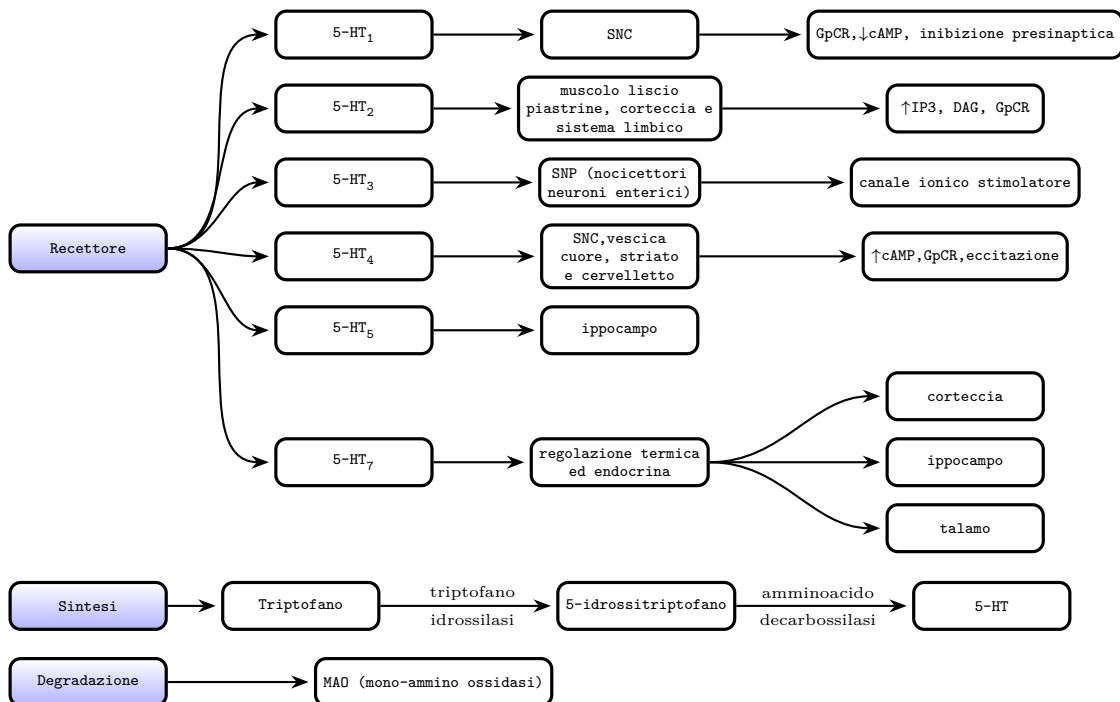


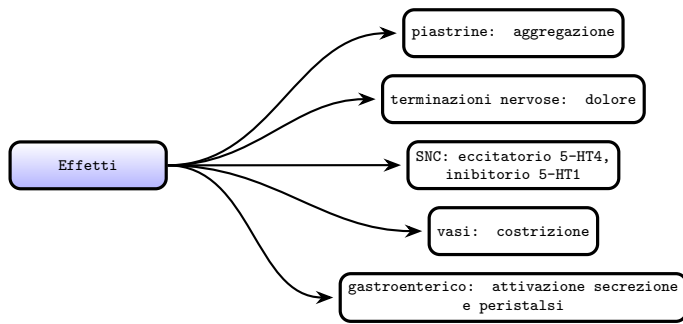


## 4.5 Serotonina (5-idrossitriptamina)

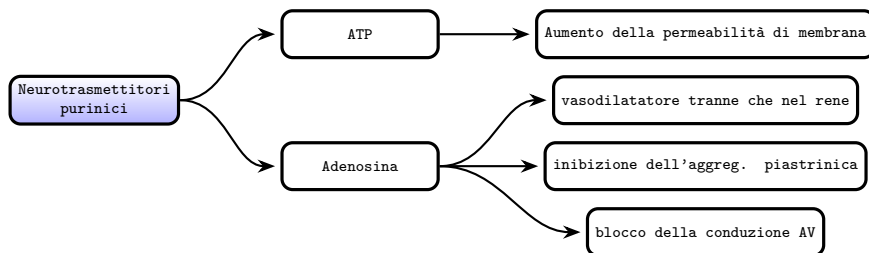


Tranne 5-HT<sub>3</sub>, tutti i recettori sono metabotropi.



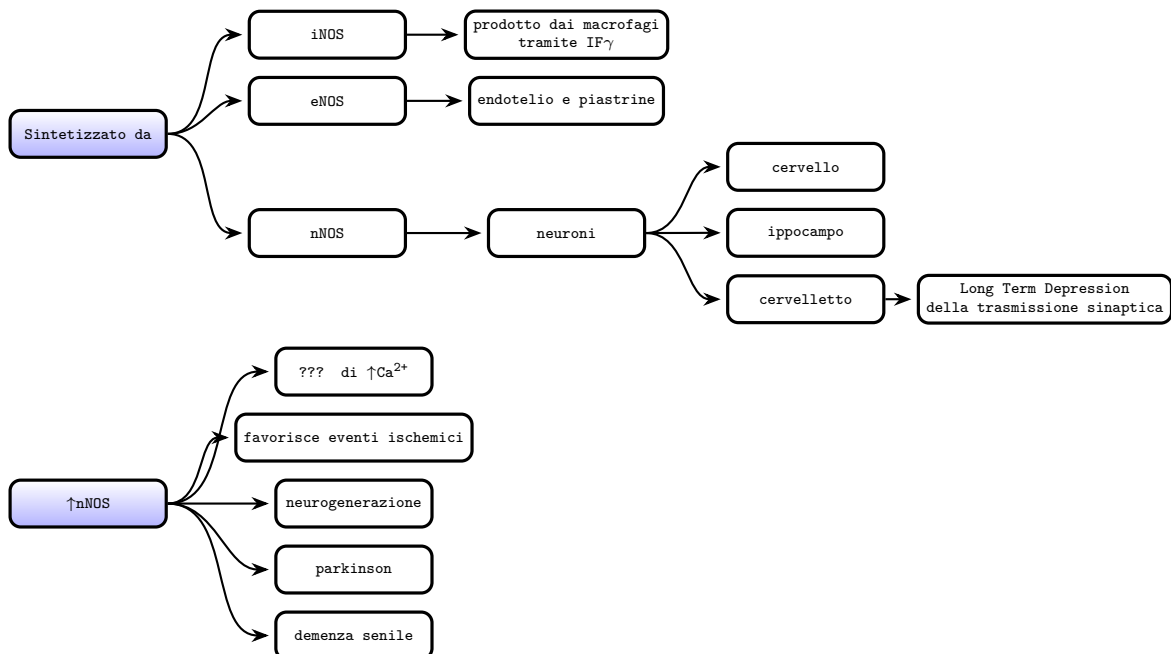


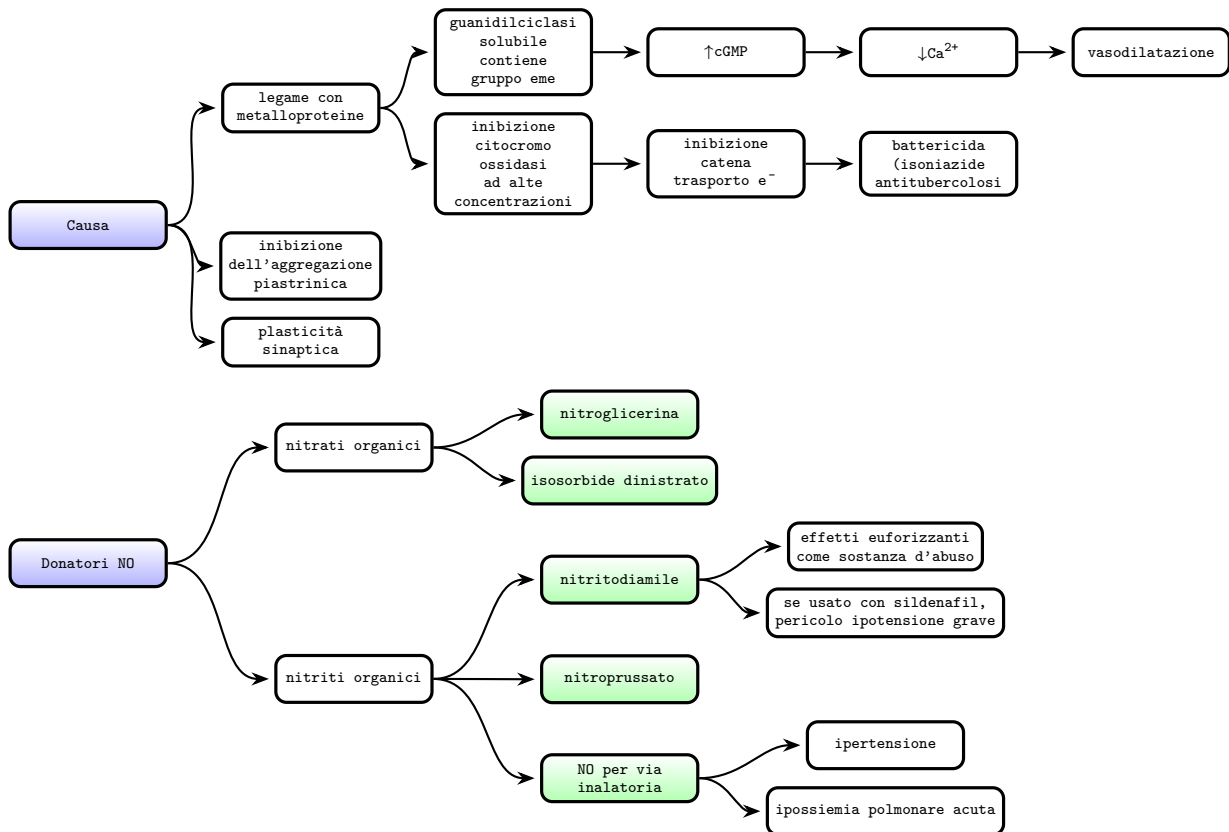
## 4.6 Neurotrasmettitori purinici



## 4.7 Monossido d'azoto (NO)

Molecola altamente reattiva con un elettrone spaiato





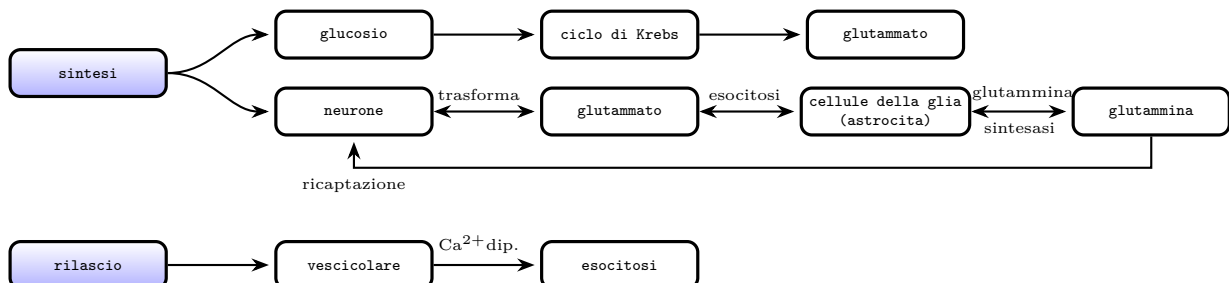
Nella sepsi, le endotossine batteriche inducono l'espressione di iNOS con  $\uparrow$ NO e shock settico. Inibitori del NOS possono invertire questa ipotensione.

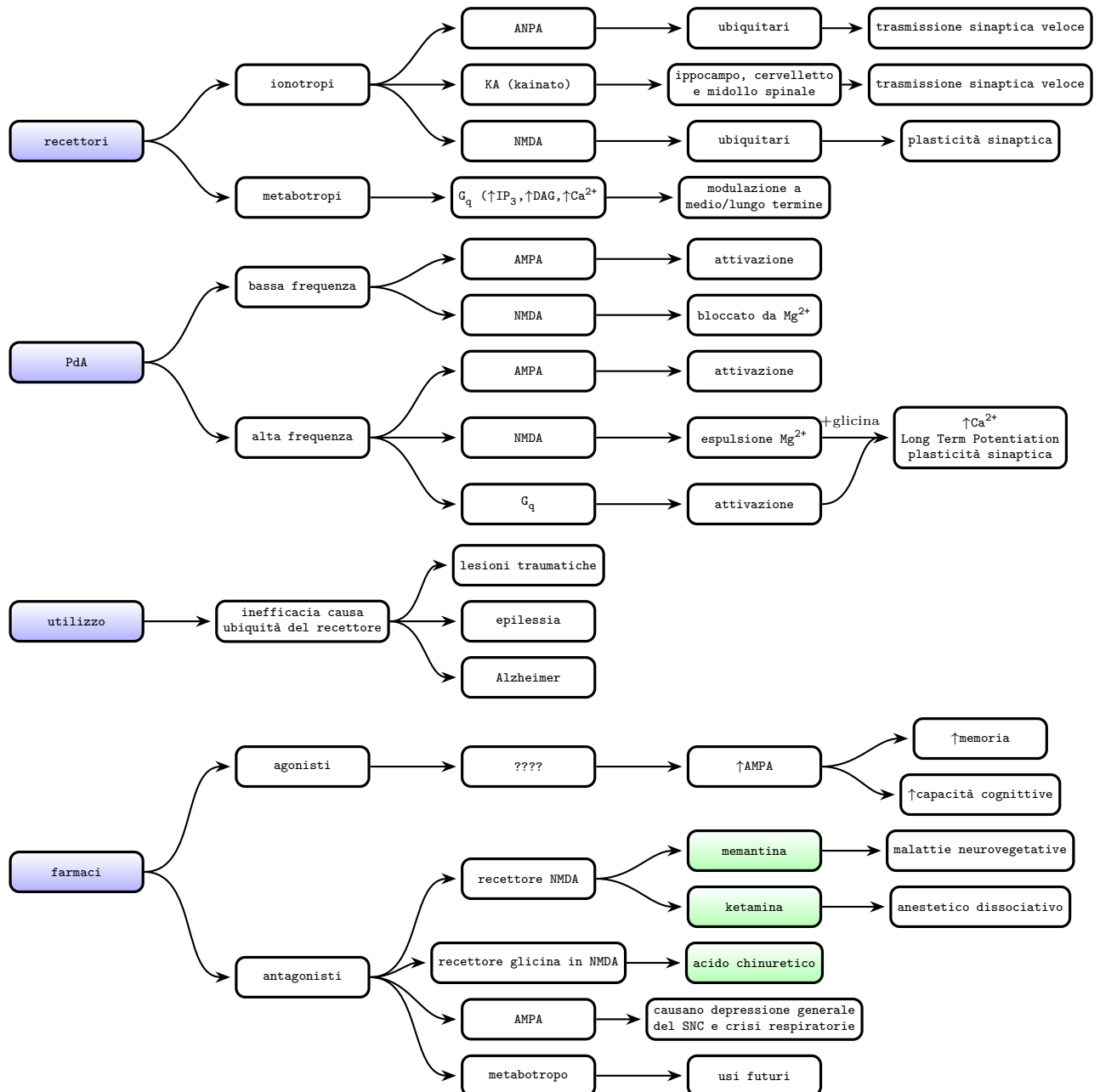
Per via inalatoria  $\downarrow$ shunt,  $\downarrow$ broncocostrizione,  $\downarrow$ ipertensione polmonare e quindi utile anche nella cura dell'asma.

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

## 4.8 L-glutammato

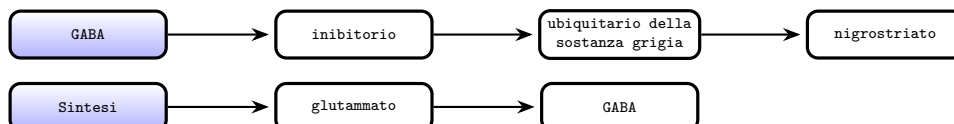
Neurotrasmettitore ubiquitario eccitatorio del SNC

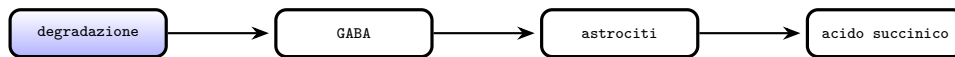




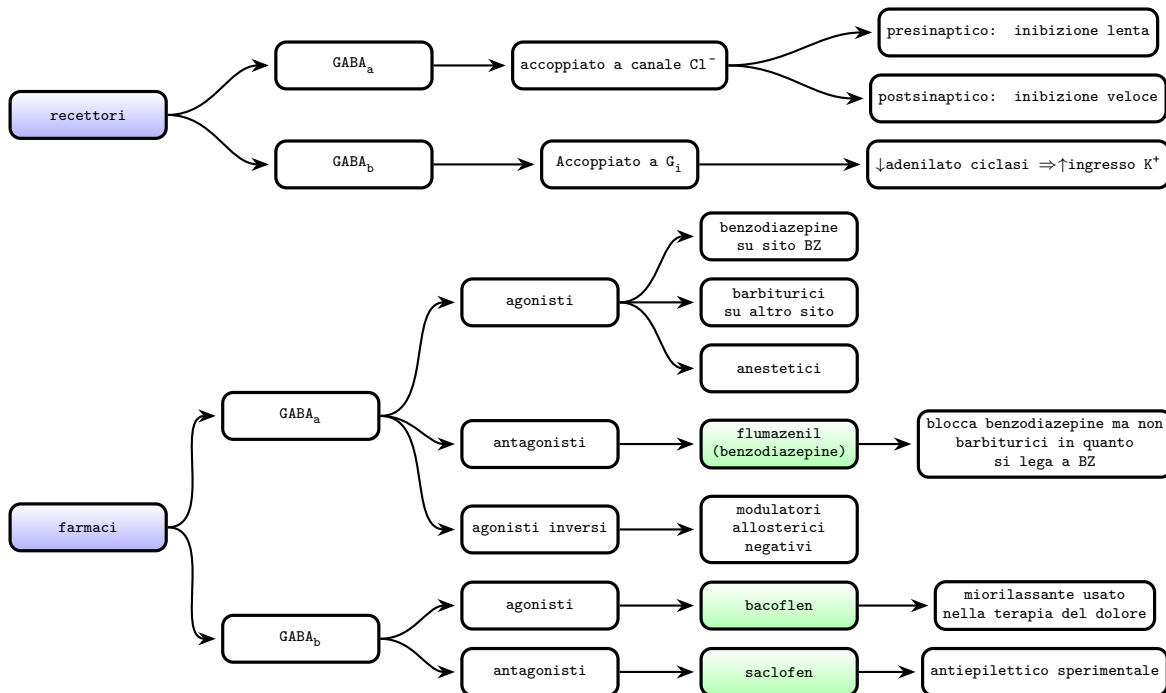
## 4.9 GABA (Acido $\gamma$ -amminobutirrico)

da studiare insieme ai sedativo-ipnotici e antiepilettici.





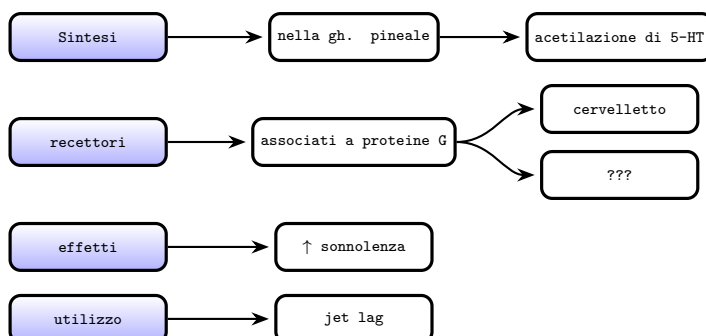
Enzima GABA-transaminasi (o GABA amminotransferasi). Utile informazione relativamente al valproato (farmaco antiepilettico, vedi).



## 4.10 GBH (Acido $\gamma$ -idrossibutirrico)

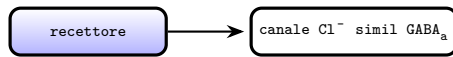
Proviene dalla sintesi del GABA. ↑rilascio GH, attiva le "vie della gratificazione", da euforia e disinibizione. Droga da strada.

## 4.11 Melatonina





## 4.12 Glicina

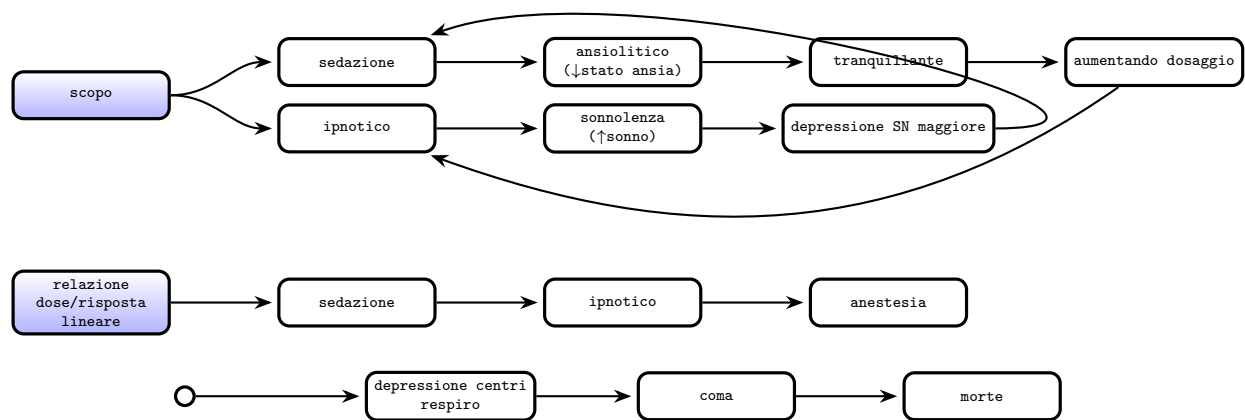


Nessun farmaco in uso agisce su questo recettore. Stricnina e tossina tetanica prevengono il rilascio di glicina

# 5 Farmaci delle patologie del SN

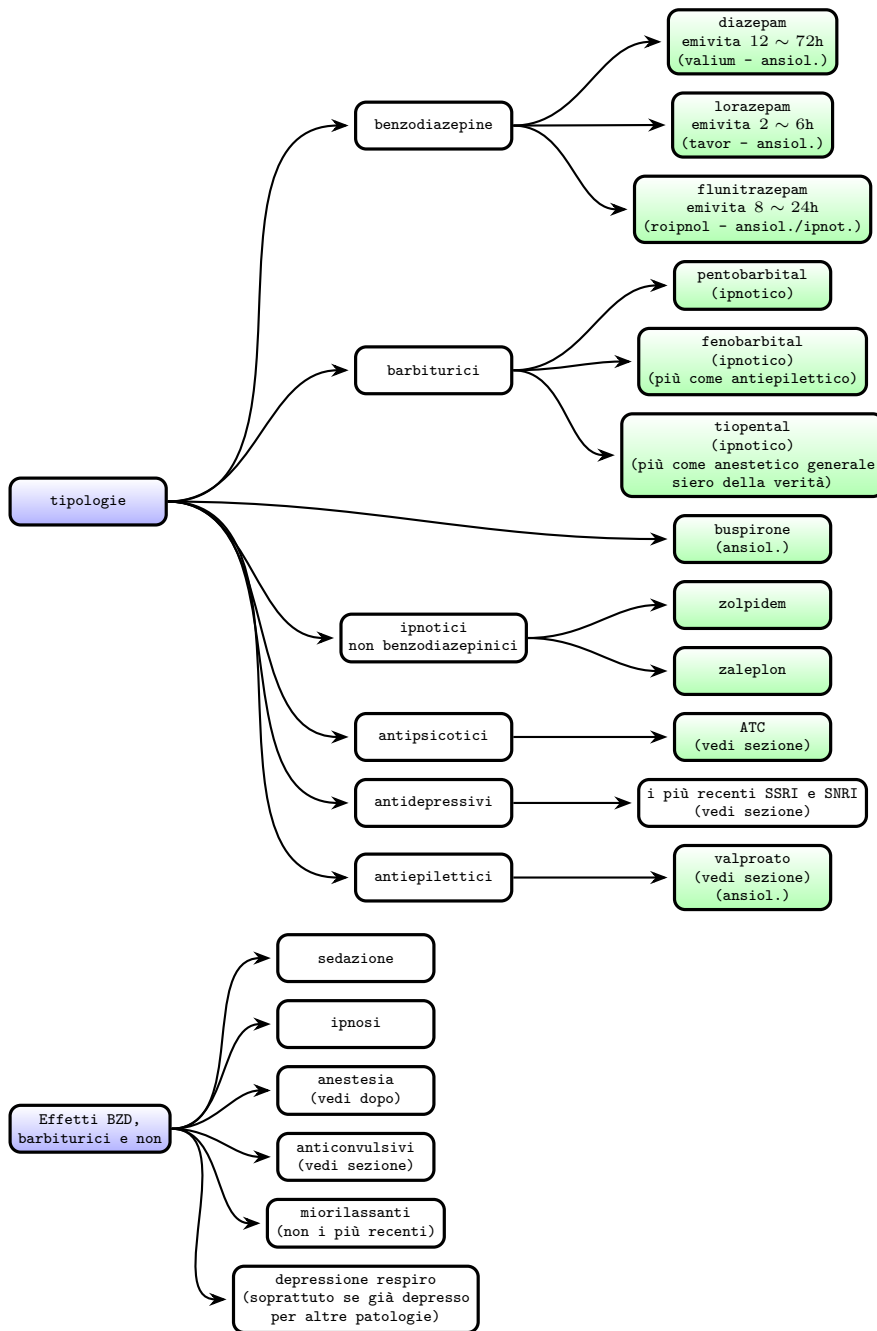
## 5.1 Farmaci sedativo/ansioliti e ipnotici

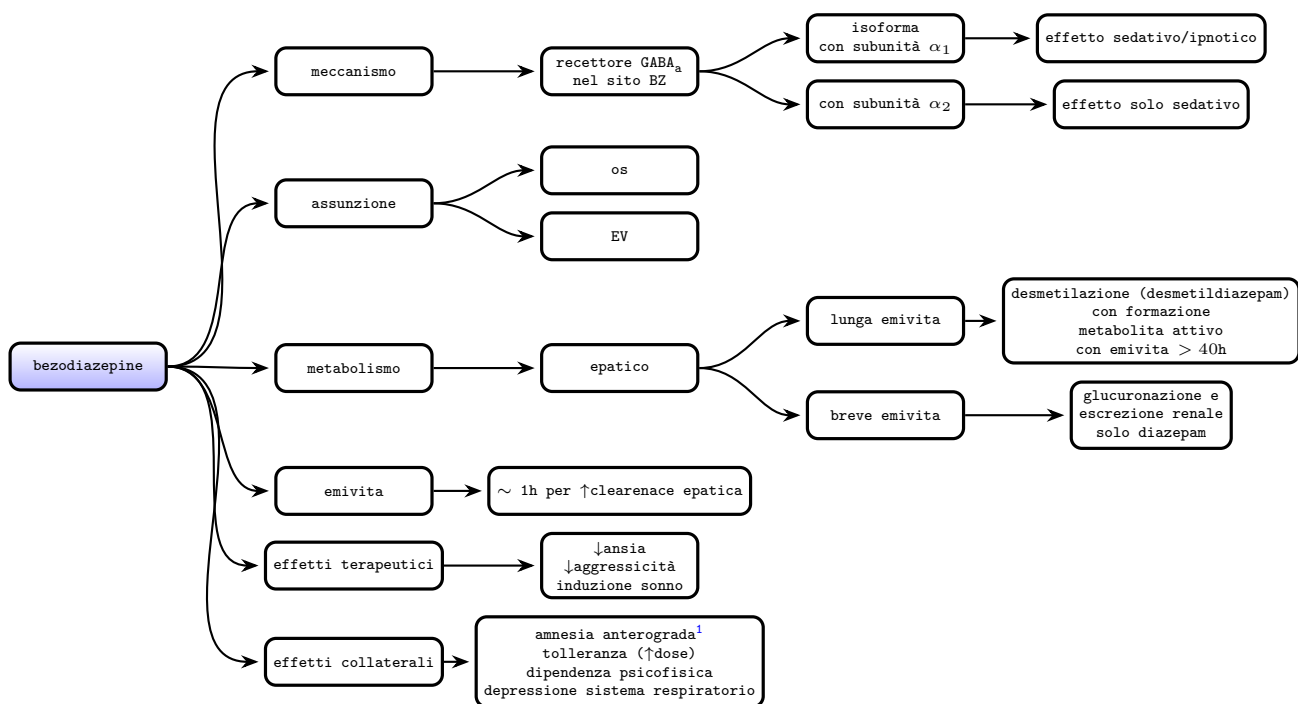
Classificazione sulla base dell'utilizzo clinico e non già sulle struttura chimica in quanto molto variabile



grafico

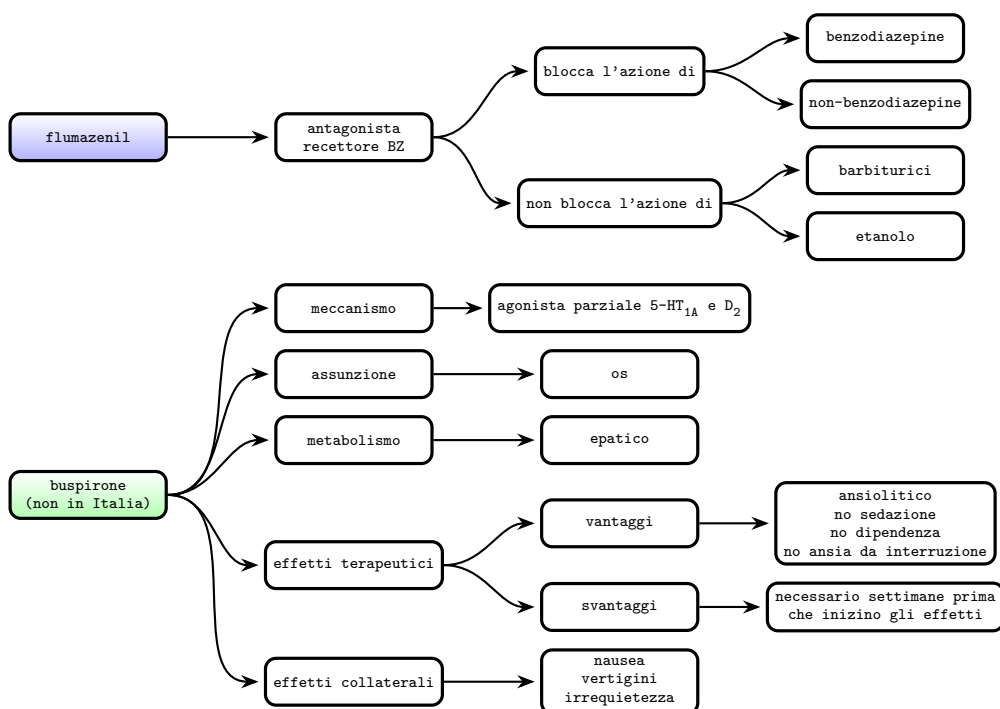
Quelli più nuovi richiedono dosi non-lineari per le fasi post-ipnotich



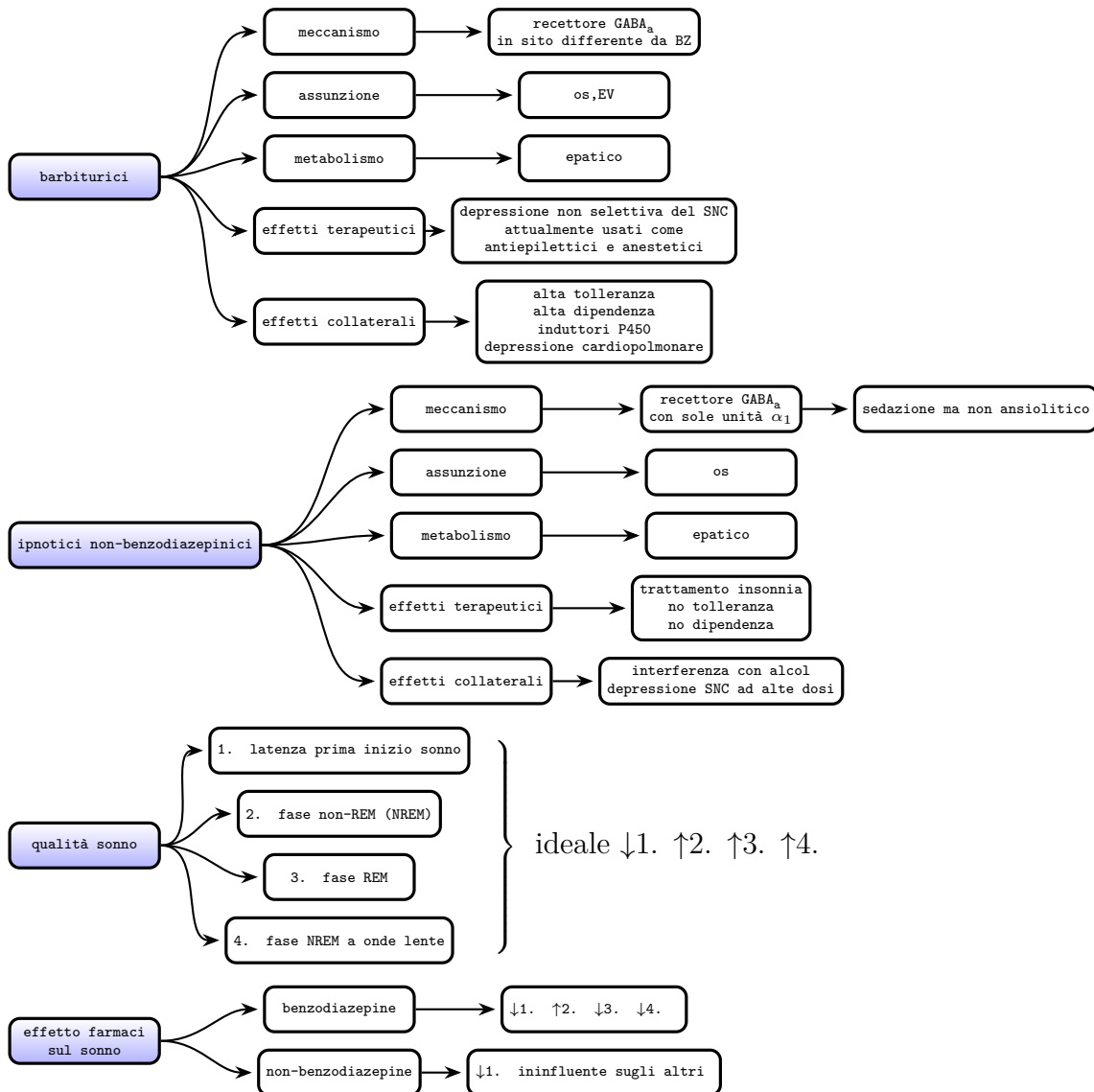


Per antagonizzare i sovradosaggi delle benzodiazepine si usa il flumazenil, anche lui una benzodiazepina ma con azione antagonista su BZ.

Alcune BZD come diazepam, lorazepam sono usati IV nell'induzione dell'anestesia con probabile contributo della depressione respiratoria post-anestesia.



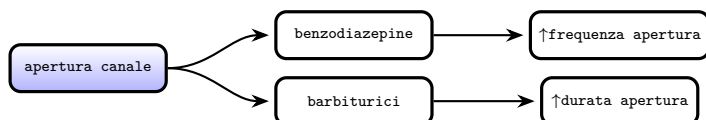
<sup>1</sup>Incapacità a ricordare azioni avvenute durante l'azione del farmaco. Roipnol, la droga dello stupro.



Tutti questi farmaci si legano al  $GABA_A$  tranne il buspirone che agisce come agonista parziale per  $5-HT_{1A}$  e  $D_2$ .

$GABA_B$  attivato da agenti spasmolitici come baclofene.

Tutti ↑inibizione  $GABA$ ergica ↑permeabilità al  $Cl^-$  del canale  $GABA_A$  tramite interazione allosterica con  $GABA$ .



I barbiturici sono anche  $GABA$ -mimetici quindi funzionano teoricamente anche senza  $GABA$ .

## 5.2 Farmaci anti-psicotici

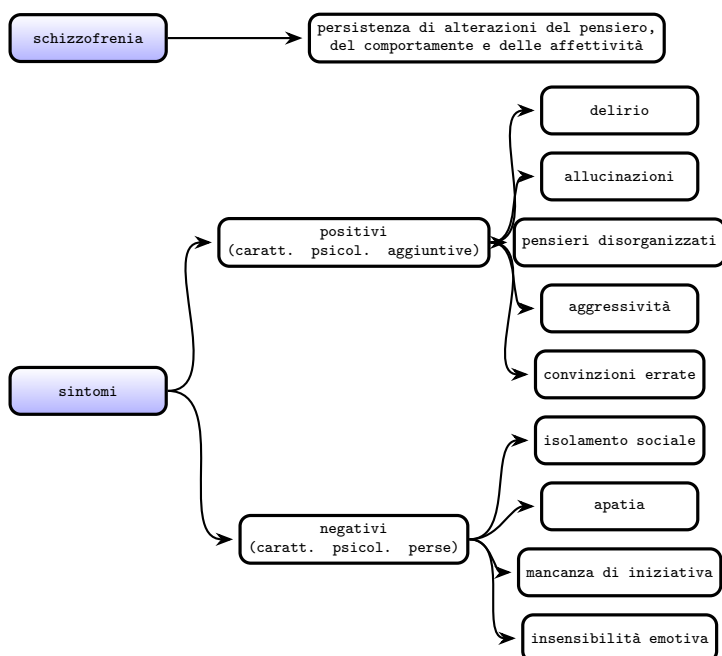
La schizofrenia è una persistente alienazione del pensiero che dà sia disturbi positivi, con caratteristiche psicologiche aggiunte quali delirio, allucinazioni e aggressività, sia sintomi negativi, con caratteristiche psicologiche perse quali isolamento sociale, apatia e mancanza di iniziativa.

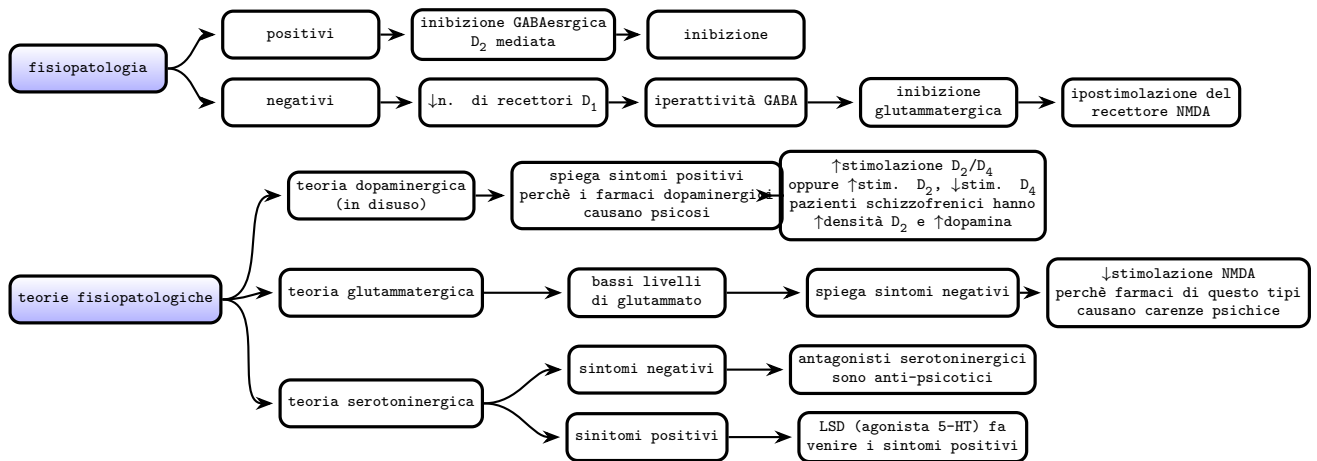
Le teorie fisiopatologiche di questo disturbo sono tre. Una teoria dopaminergica che spiega i sintomi positivi che deriva la patologia da una iperstimolazione dei recettori  $D_2/D_4$ ; una teoria glutammatergica che deriva la patologia da bassi livelli di glutammato e da una conseguente iperstimolazione del recettore NMDA; 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 quanto 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  $\alpha$ -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.



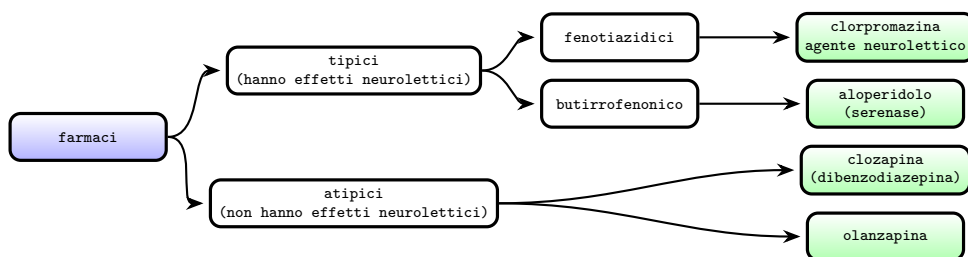


Effetti collaterali extrapiramidali, catalessi nelle caviglie



### Agente neurolettico

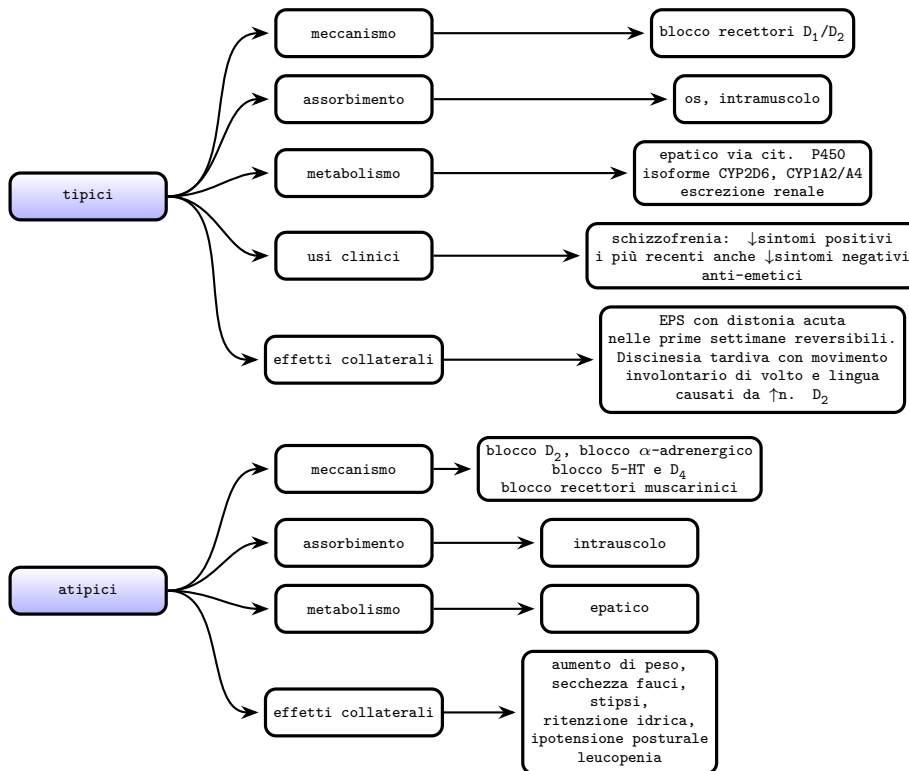
alta incidenza di EPS a dosi efficaci



La reserpina, ora in disuso, ha effetti collaterali di tipo parkinsoniano con blocco sistema dopaminergico

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.

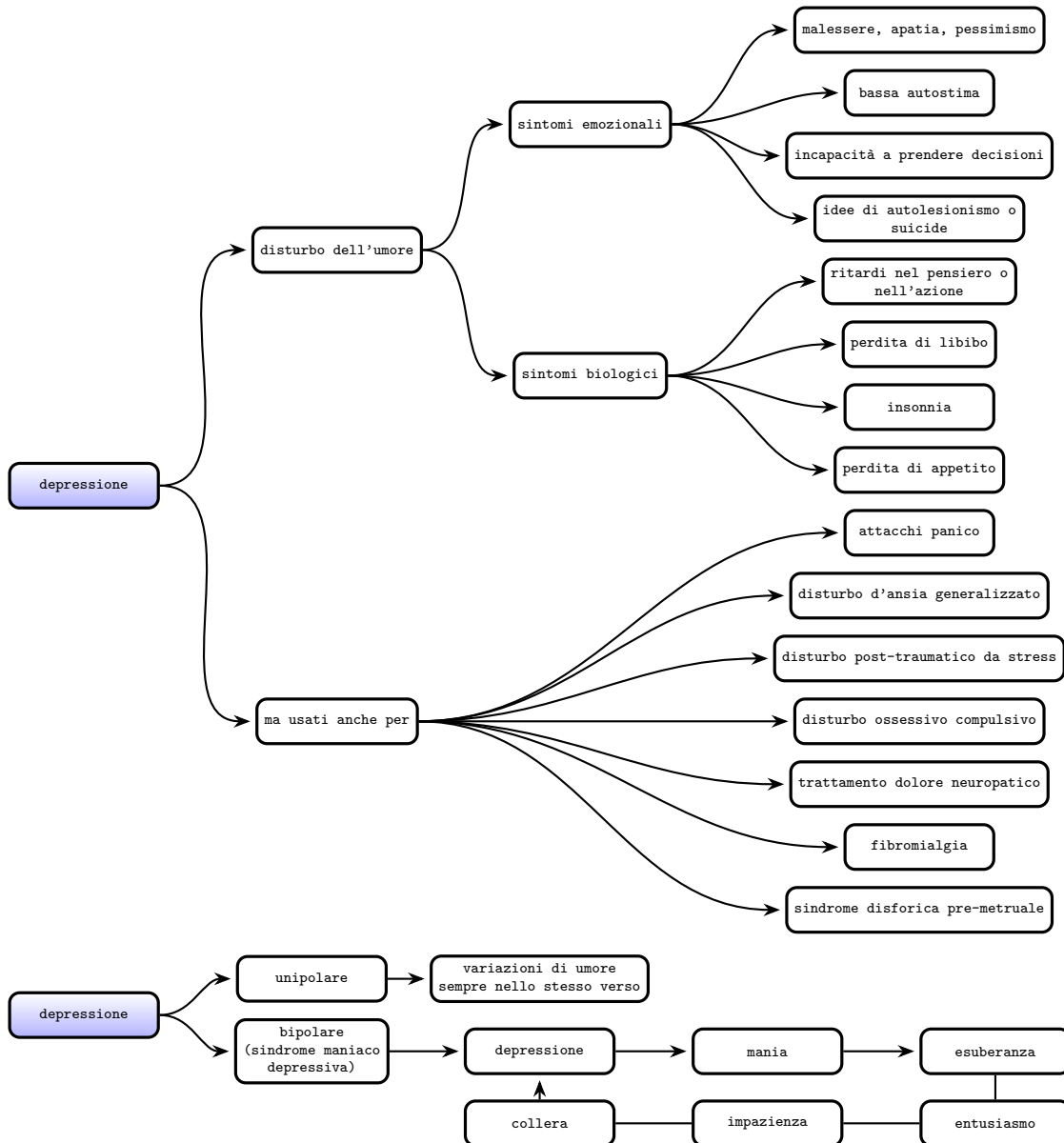
Tutti hanno effetti a lunga durata (mesi) dopo l'ultima somministrazione. Solo clozapina non va mai sospesa bruscamente sia per le recidive rapide sia per effetti sfavorevoli quali miocarditi e agranulocitosi.



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.

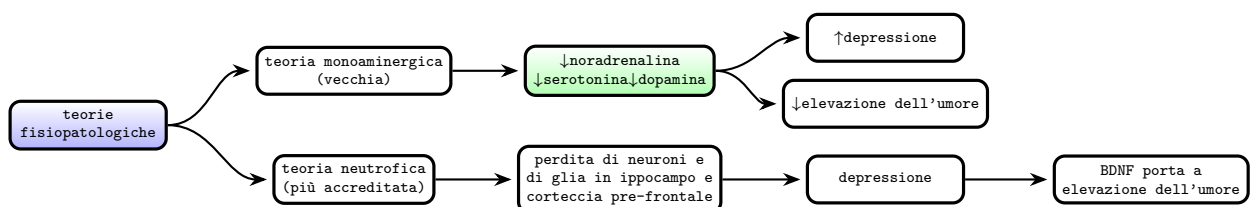


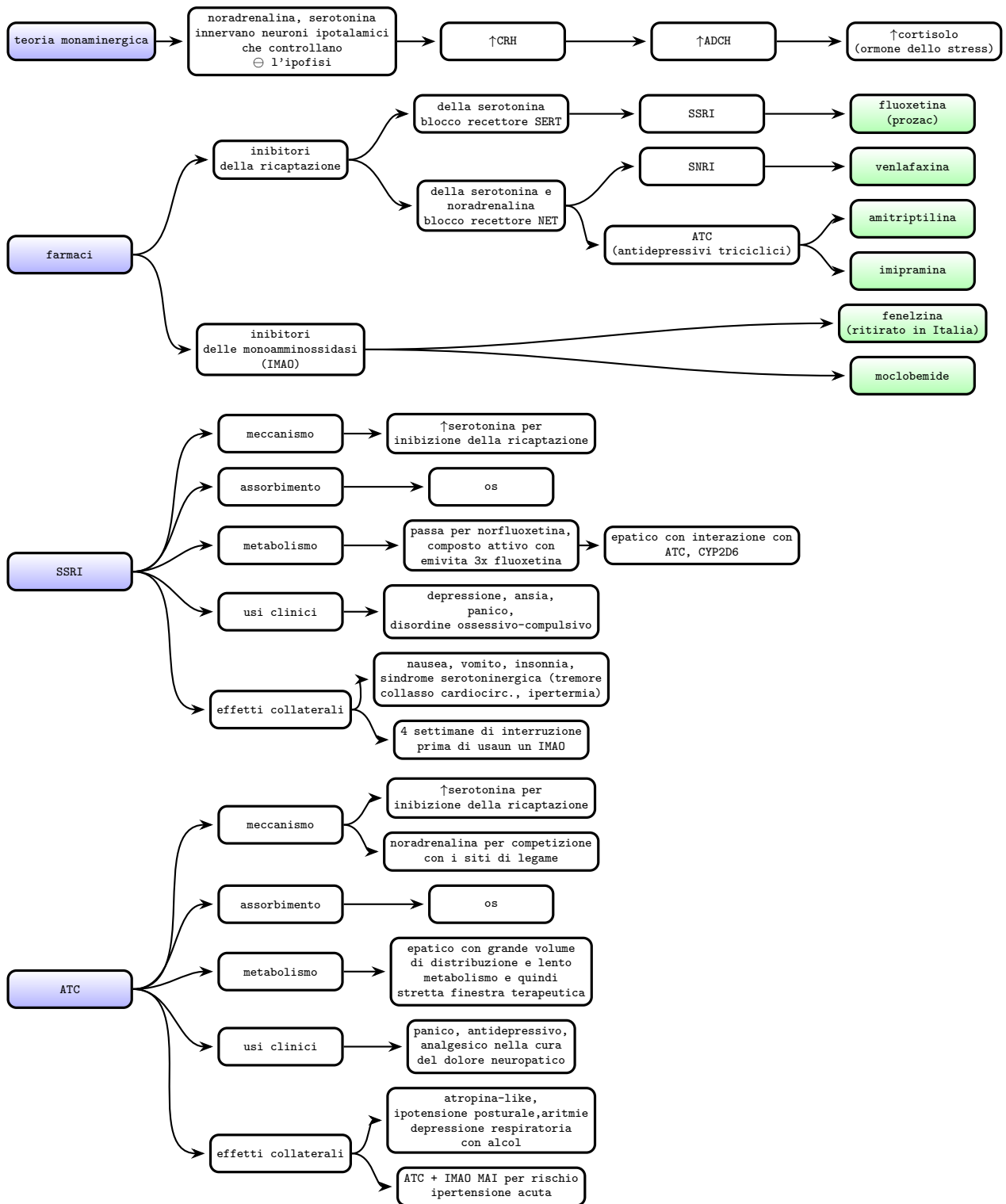
## 5.3 Farmaci antidepressivi



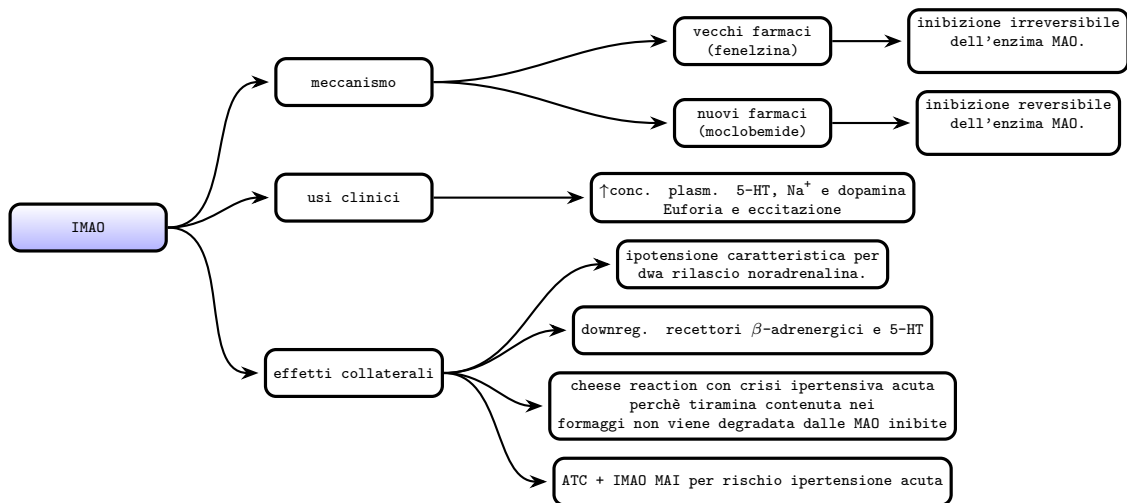
### BDNF

| Brain-derived neurotrophic factor: fattore di crescita nervoso

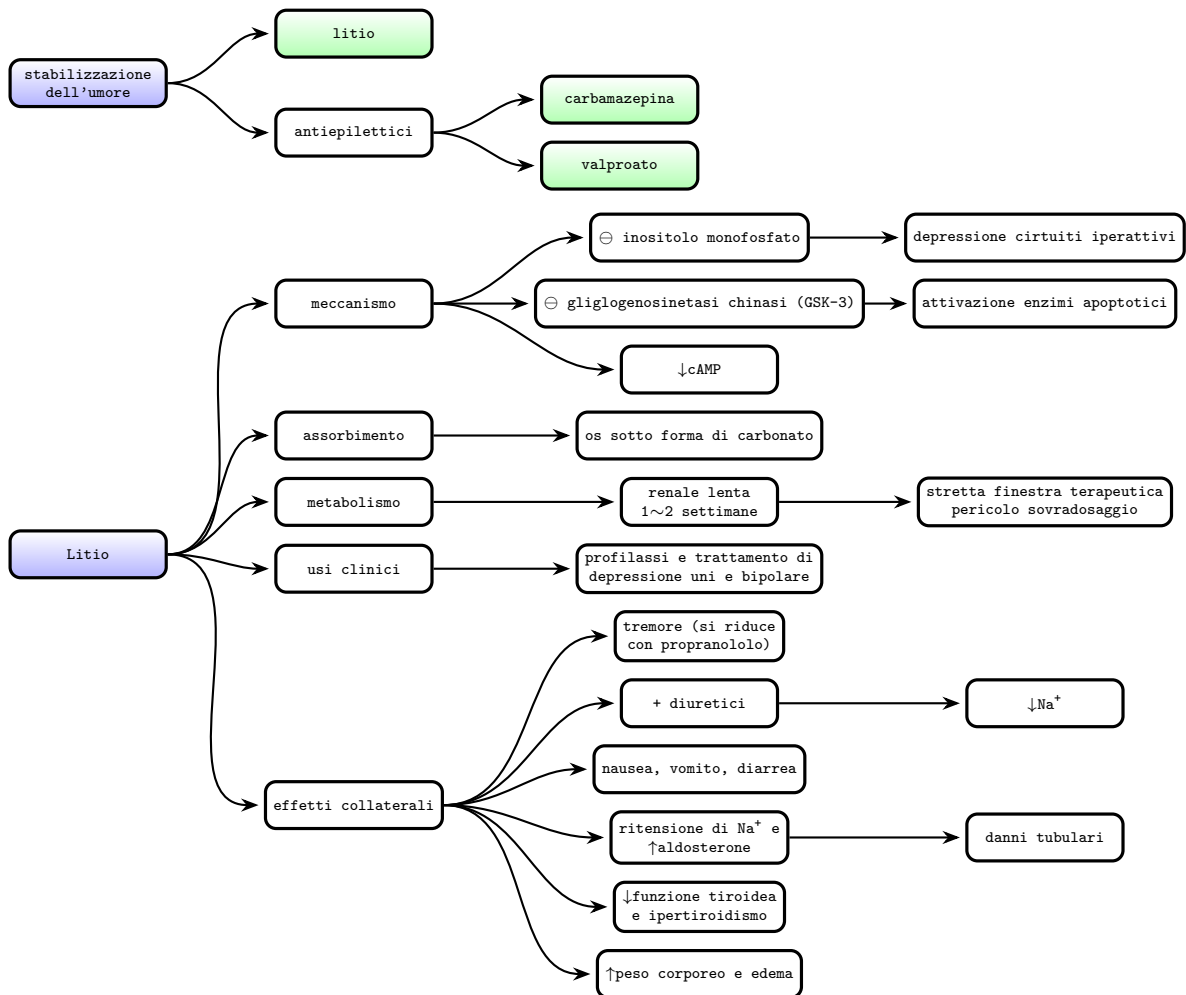




Il 10% dei caucasici ha una mutazione del gene della CYP2D6 con effetti collaterali agli ATC molto più pesanti



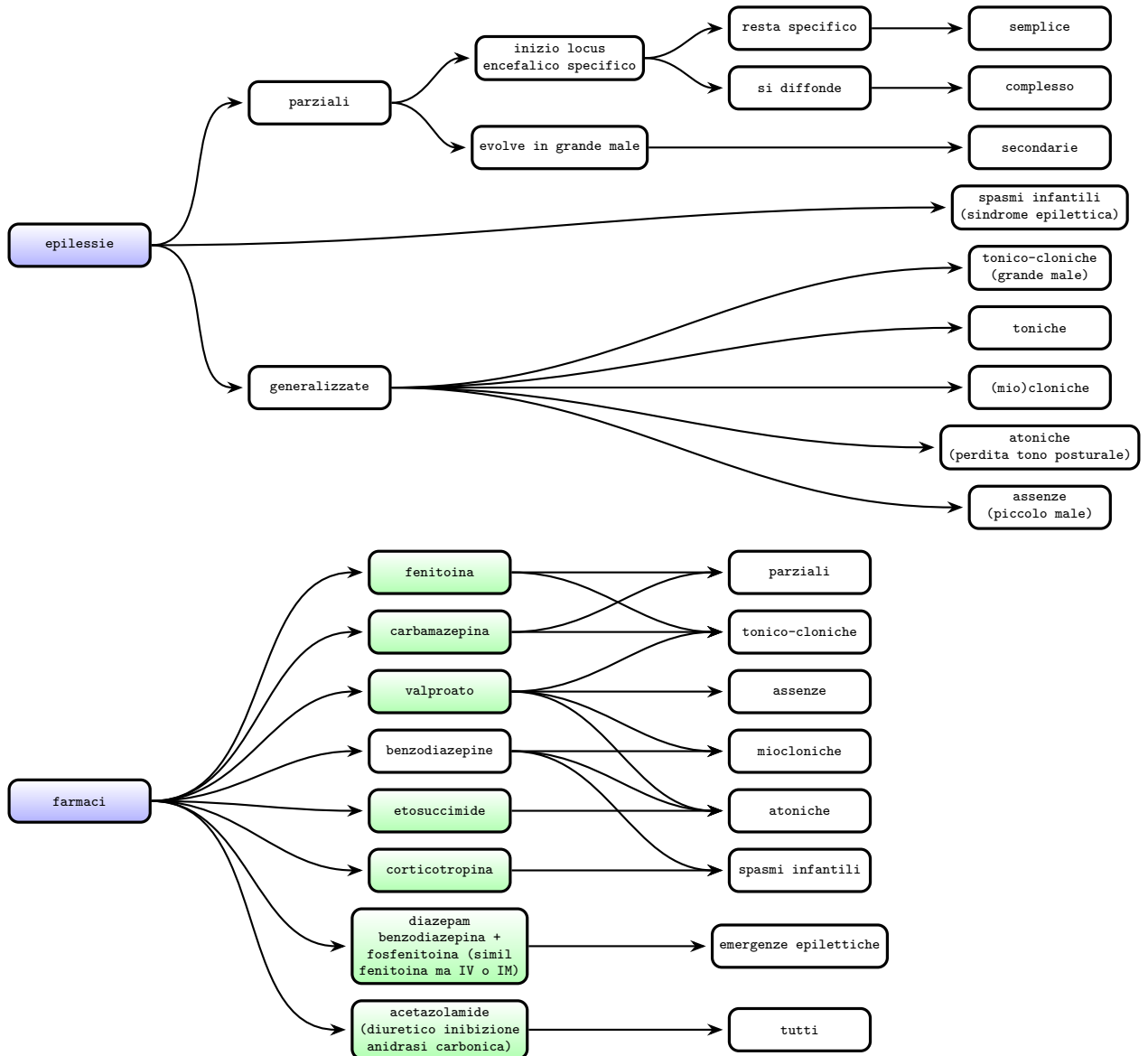
Di solito quindi la terapia è ATC + SSRI.

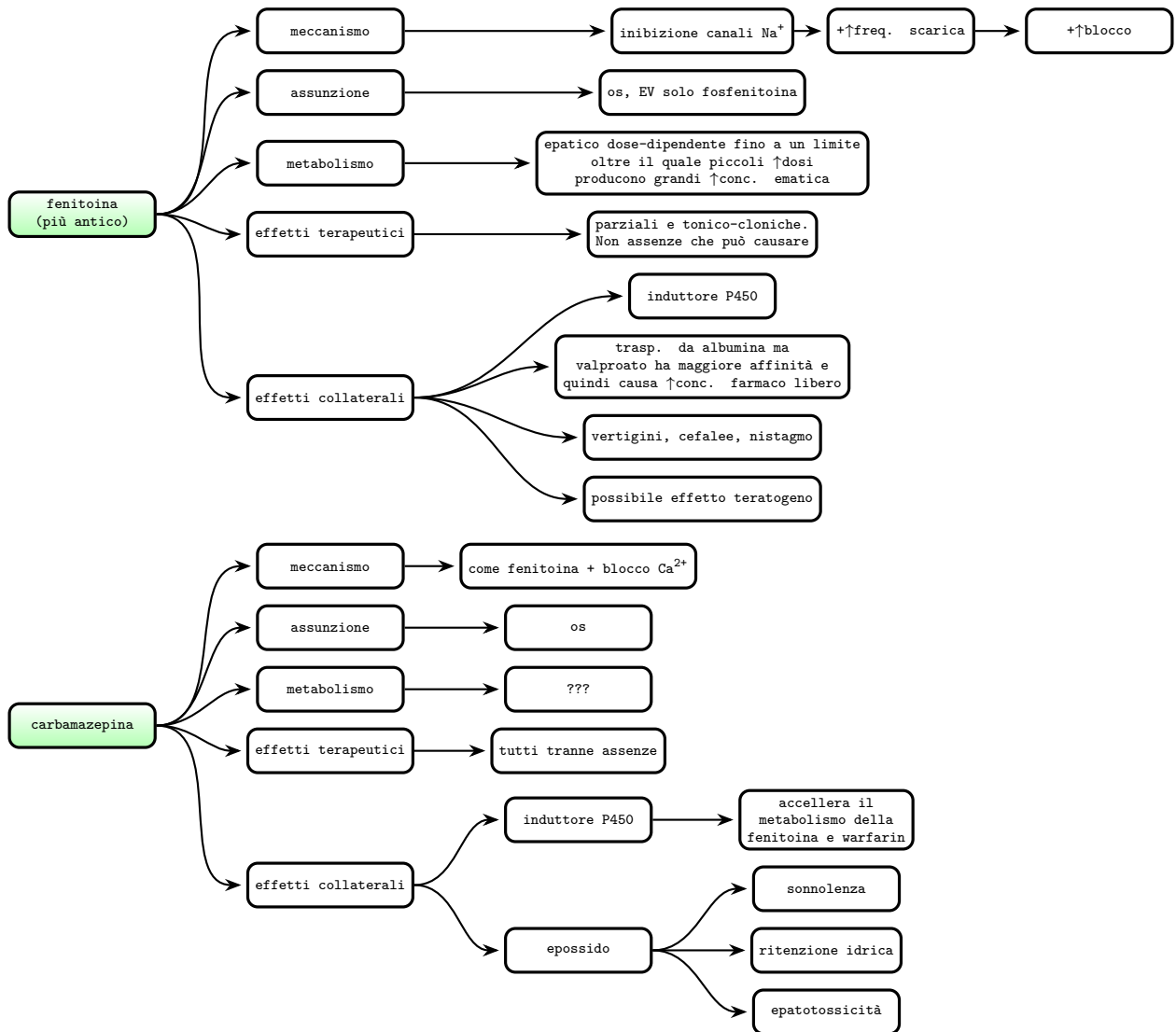


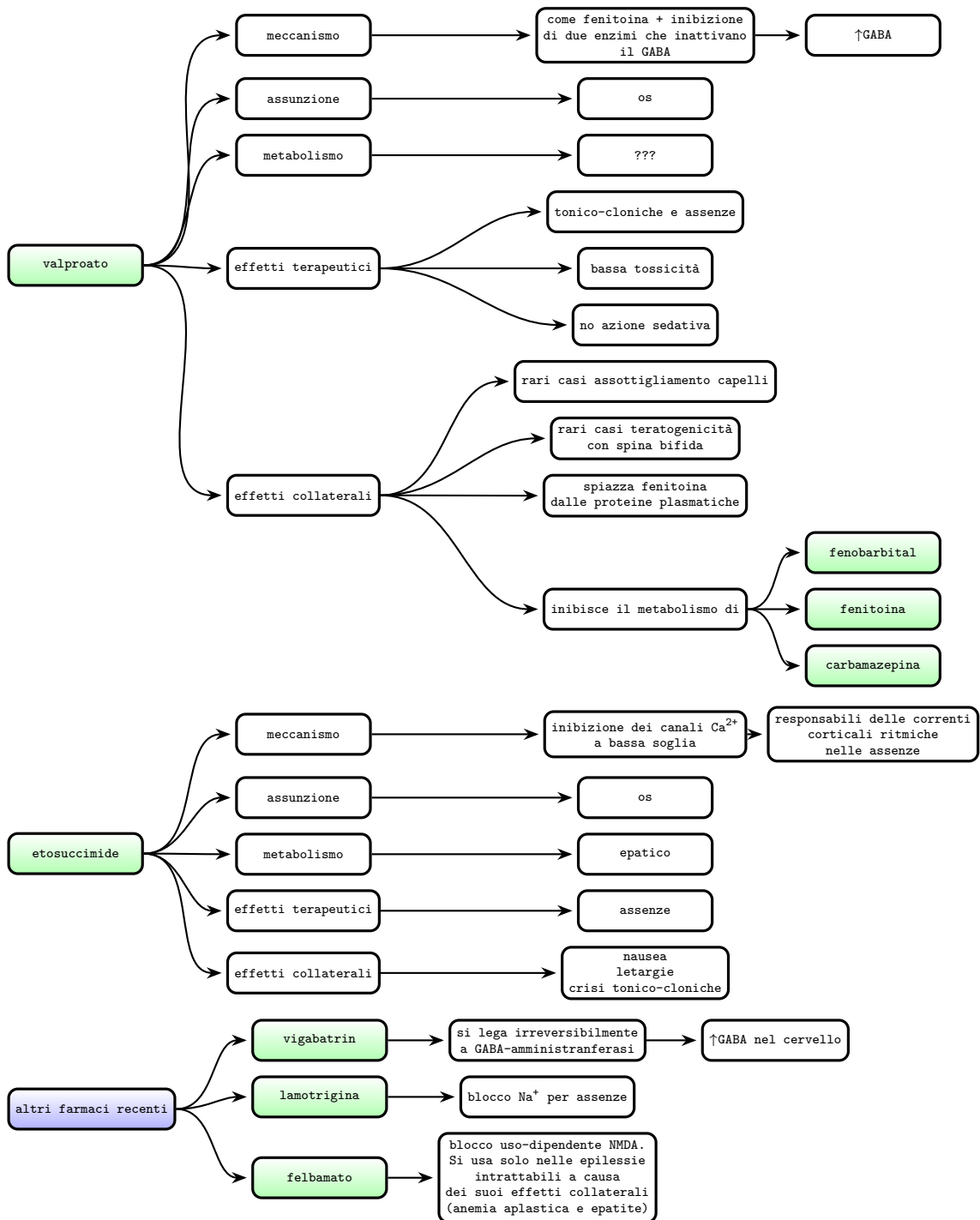
Carbamazepina: ⊖ IP

Valproato:  $\ominus$  IP +  $\ominus$  GSK-3

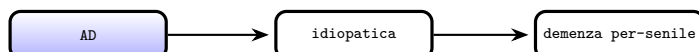
## 5.4 Farmaci antiepilettici

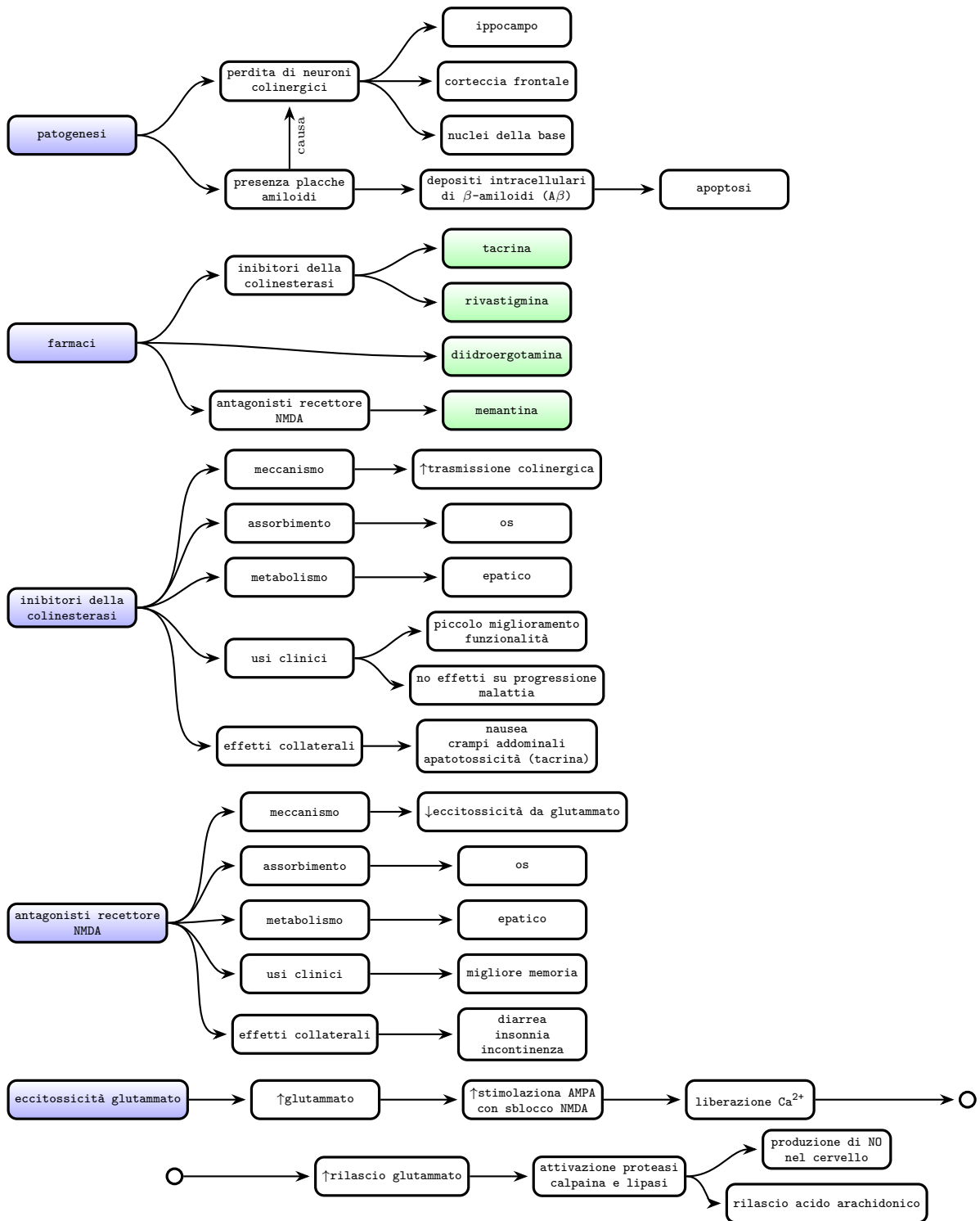


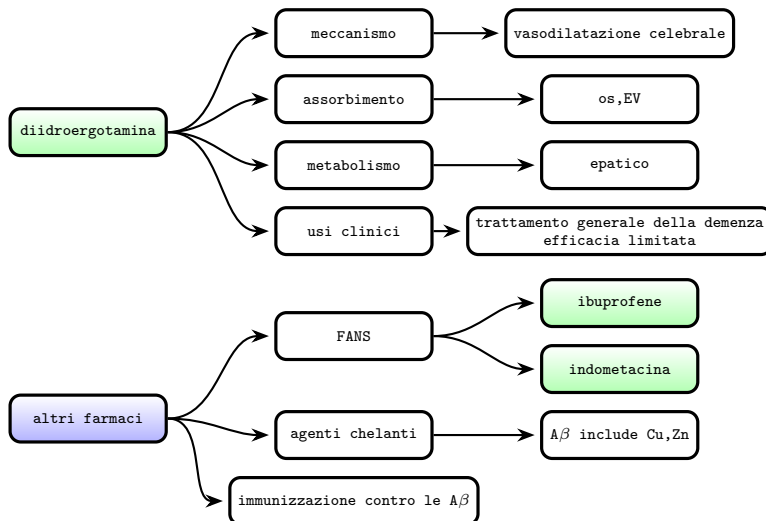




## 5.5 Malattia di Alzheimer (AD)

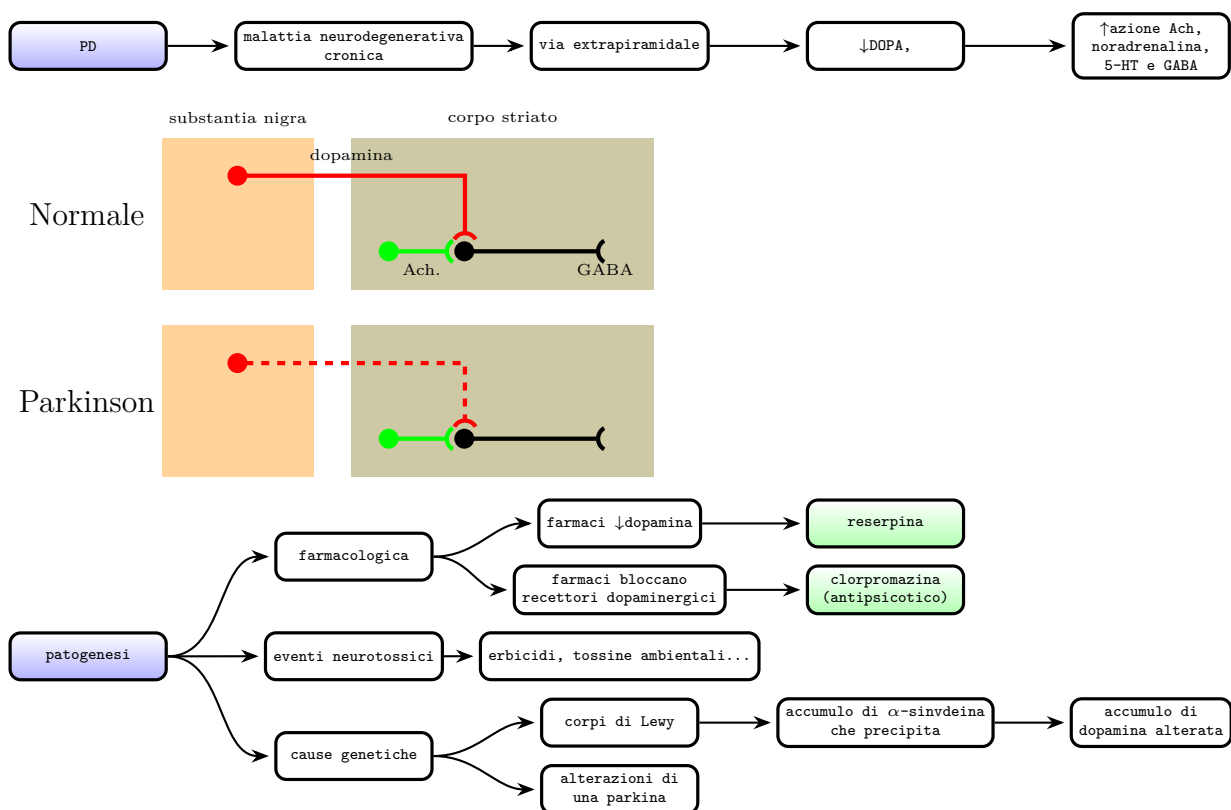




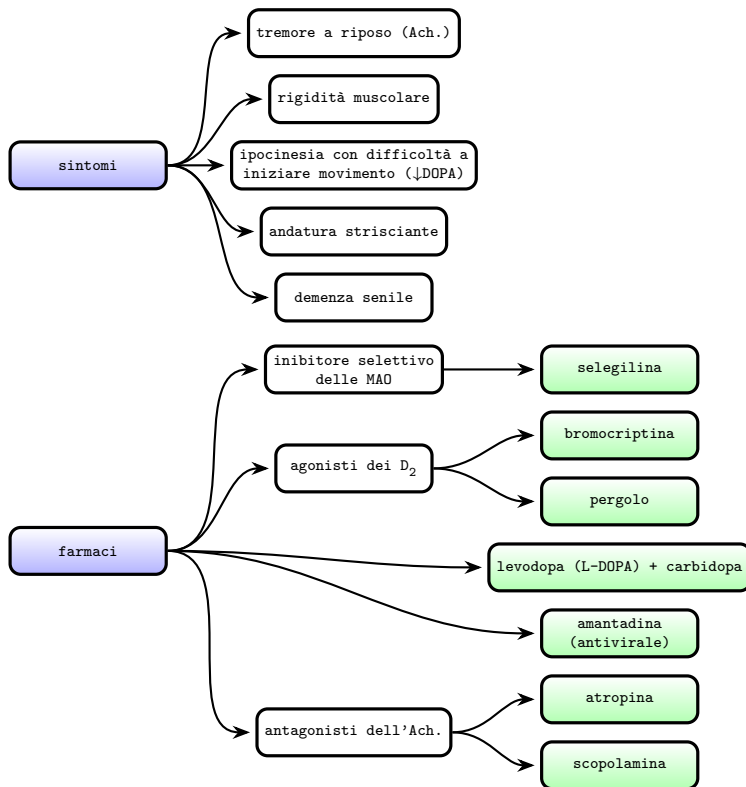


Anche impianto di cellule ingegnerizzate per produrre il fattore di crescita dei neuroni (fattore neurotrofico derivato dal cervello BDNF).

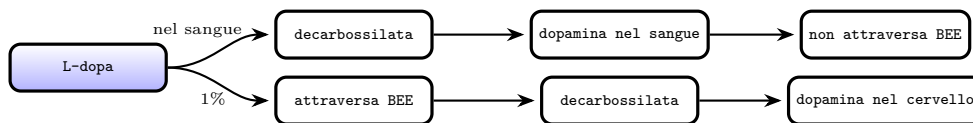
## 5.6 Malattia di Parkinson (PD)



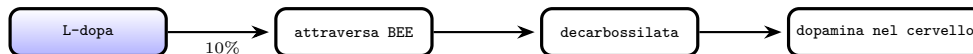


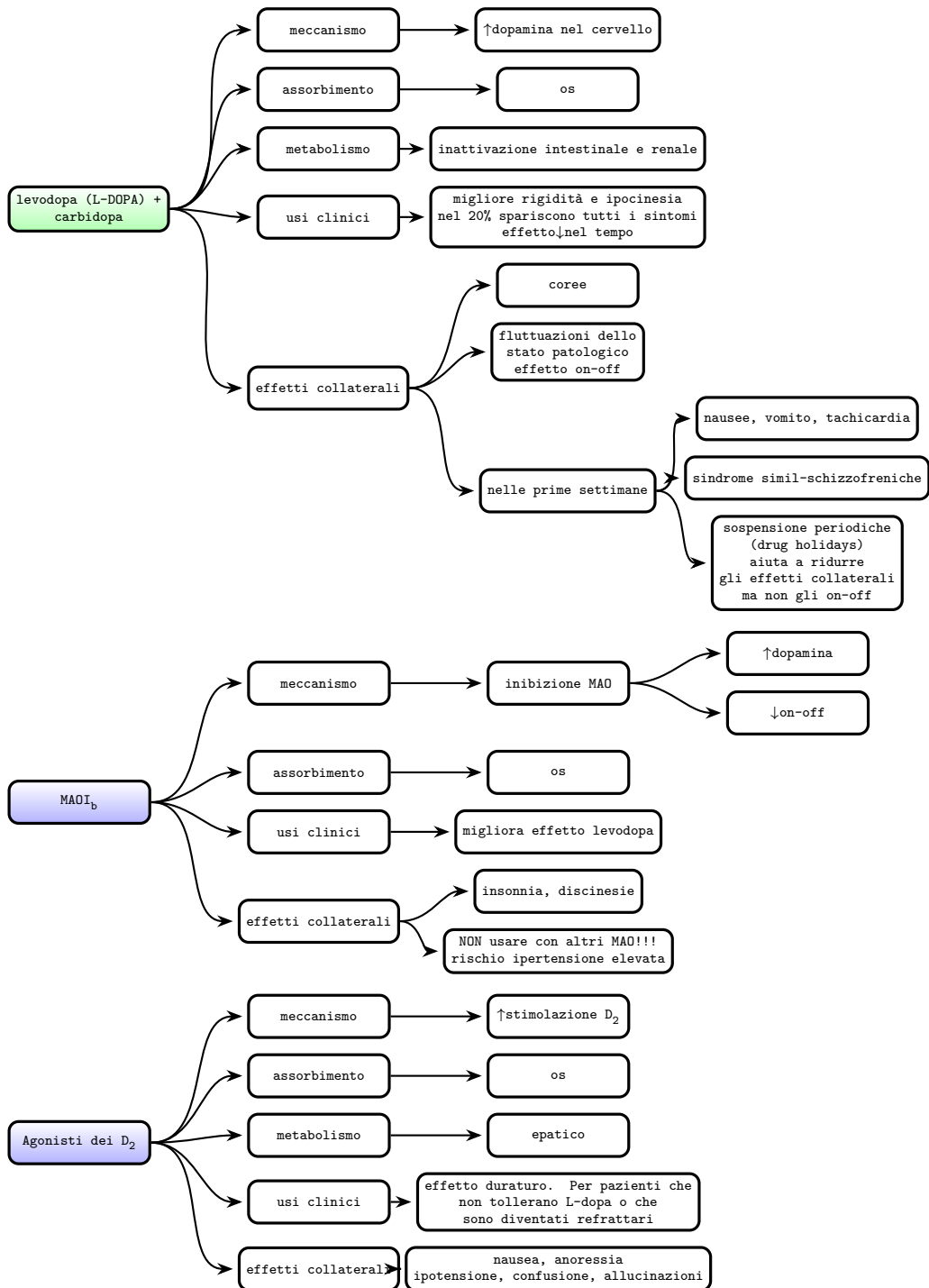


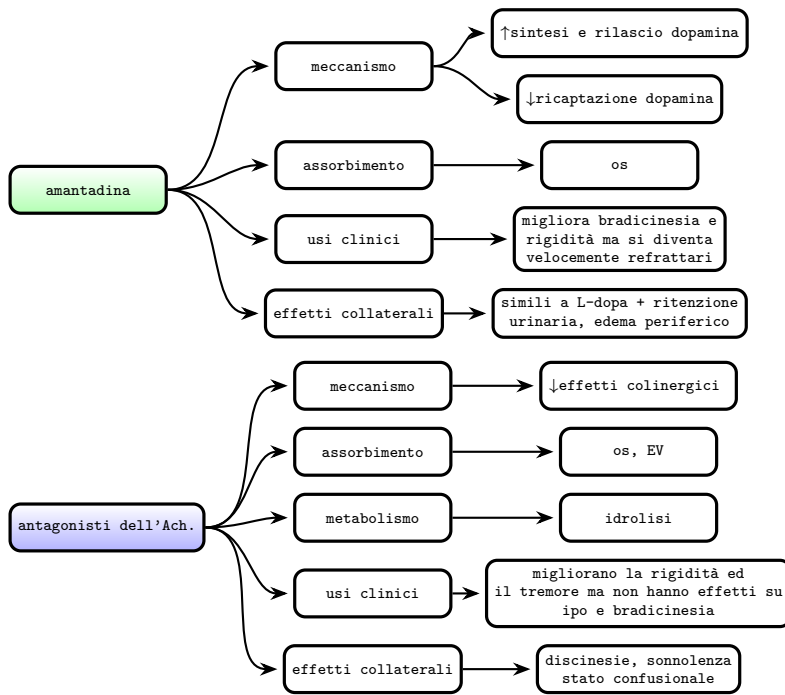
La dopamina come farmaco per os o parenterale non attraversa la barriera emato-encefalica (BEE).



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

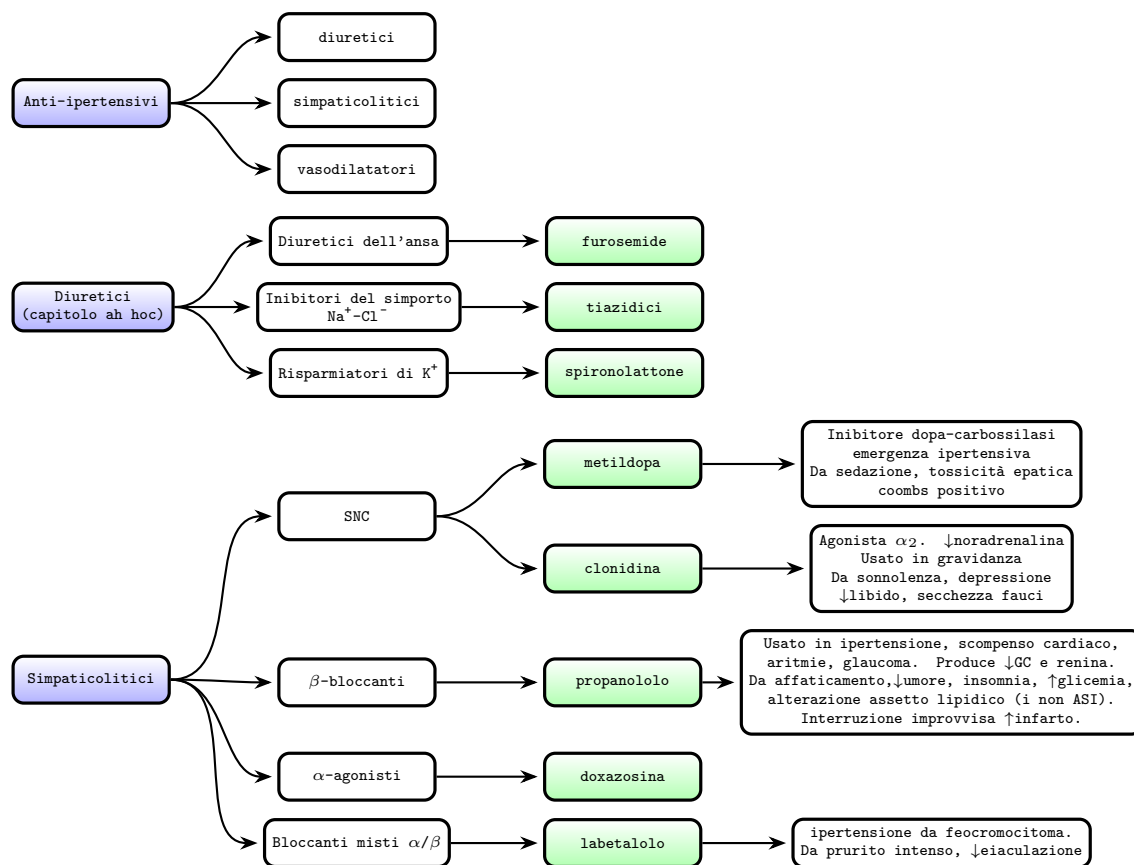


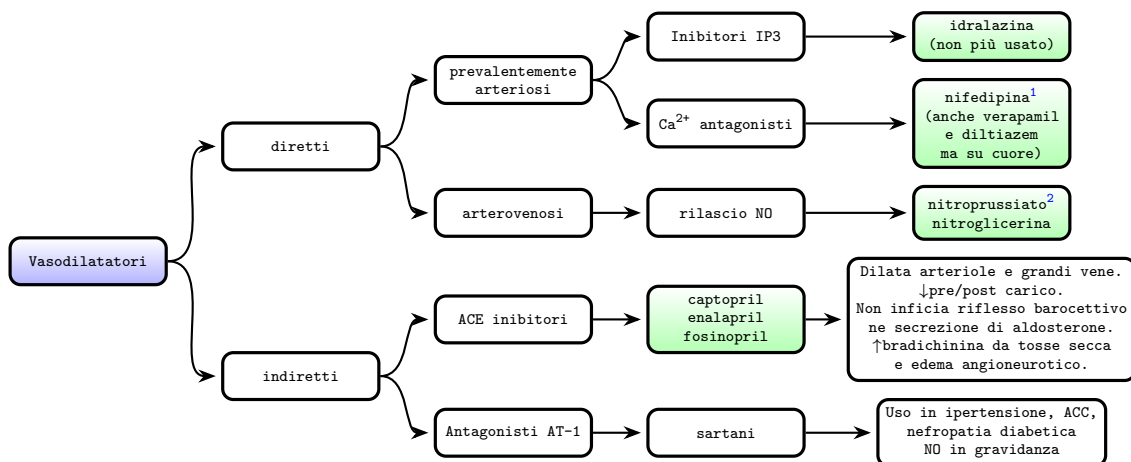




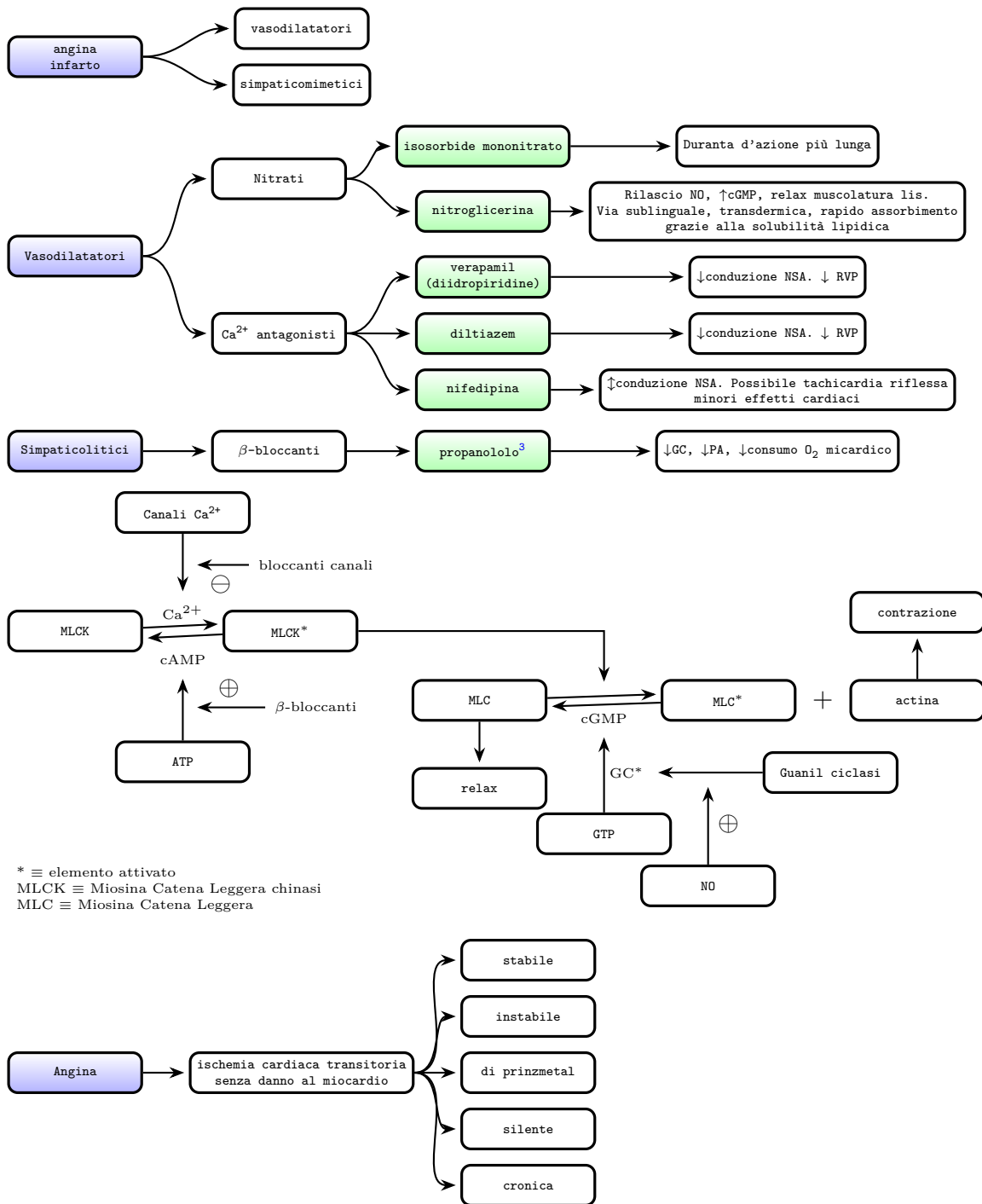
# 6 Farmaci del sistema cardiovascolare e renale

## 6.1 Farmaci anti-ipertensivi

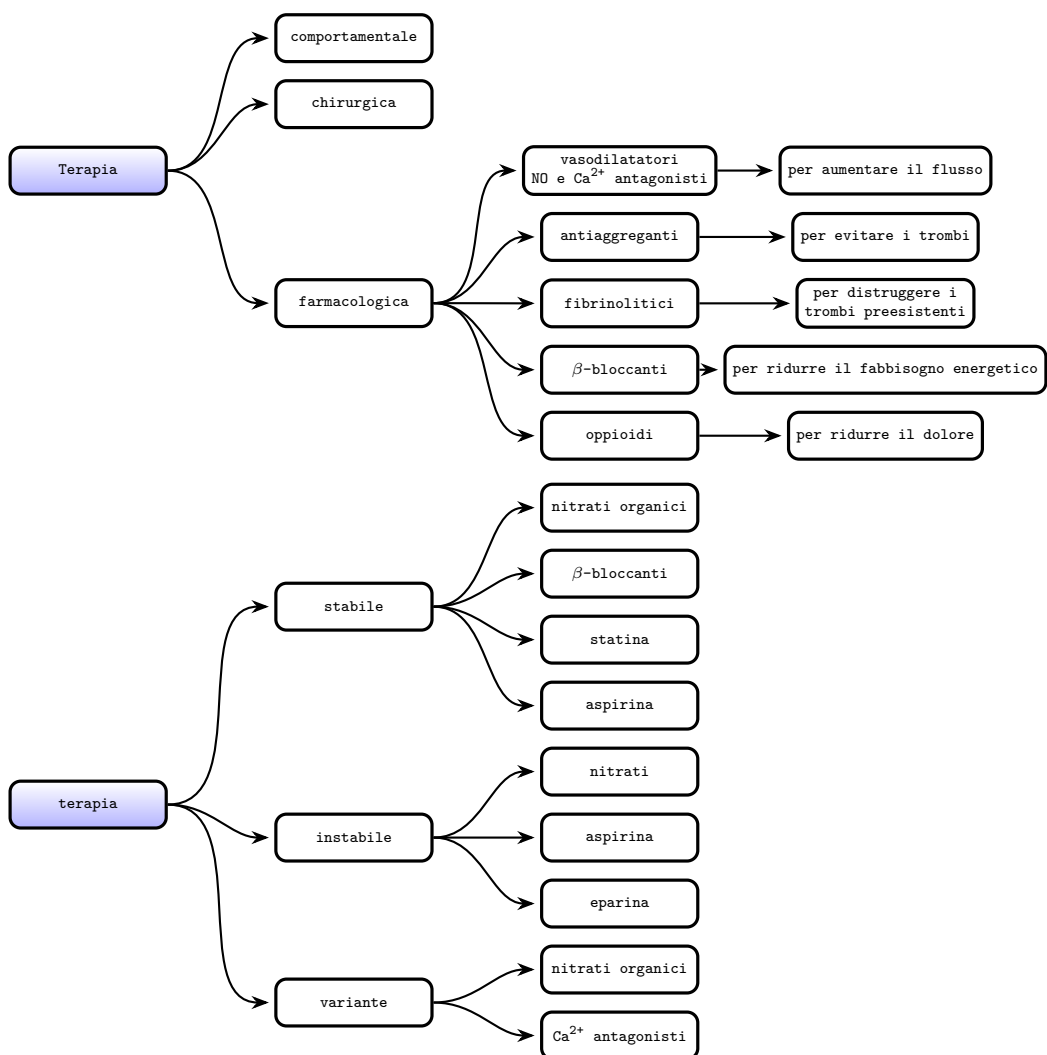


<sup>2</sup>Vedere farmaci angina<sup>2</sup>Vedere farmaci angina

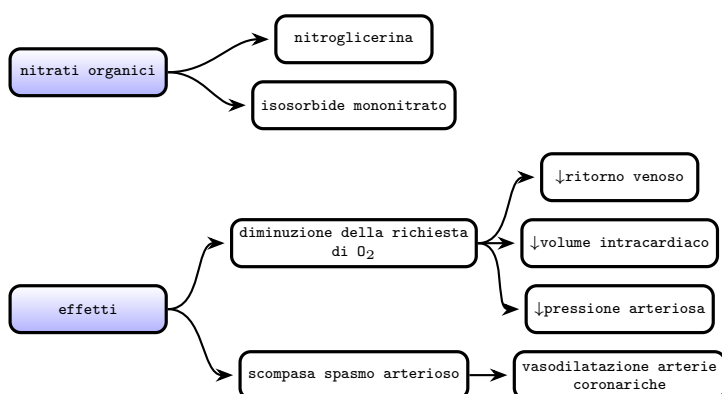
## 6.2 Farmaci nell'angina e infarto cardiaco

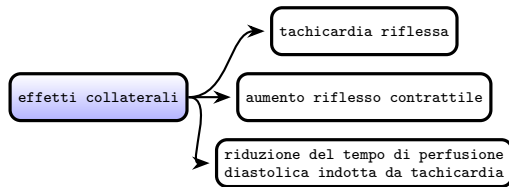


<sup>3</sup>vedi farmaci anti-ipertensivi

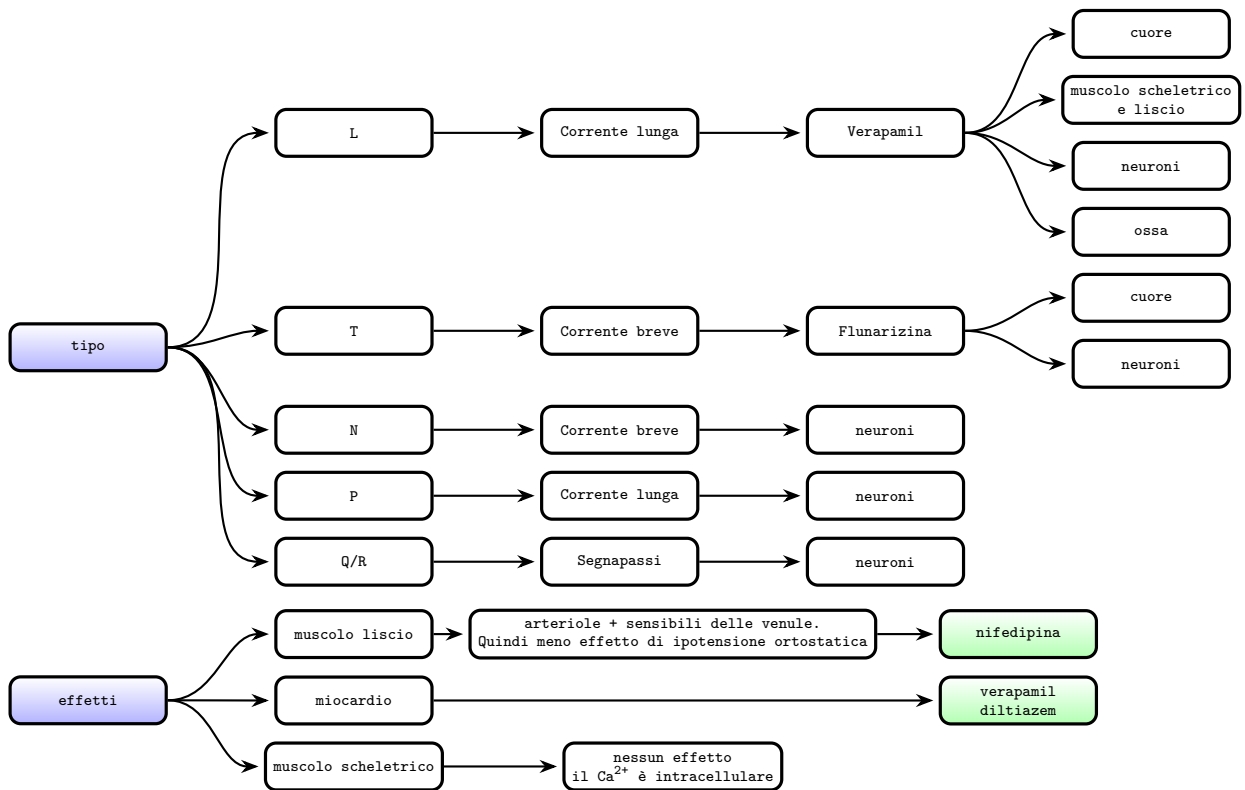


### 6.2.1 Nitrati organici

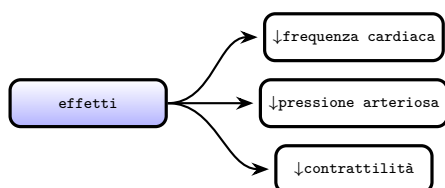




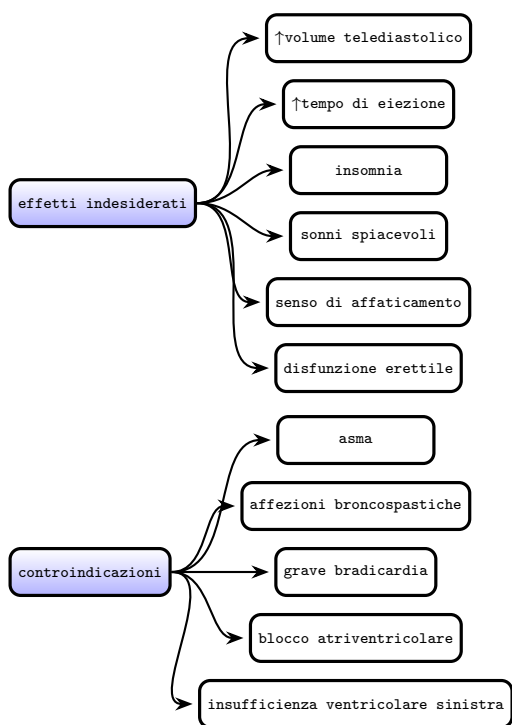
## 6.2.2 Calcio antagonisti



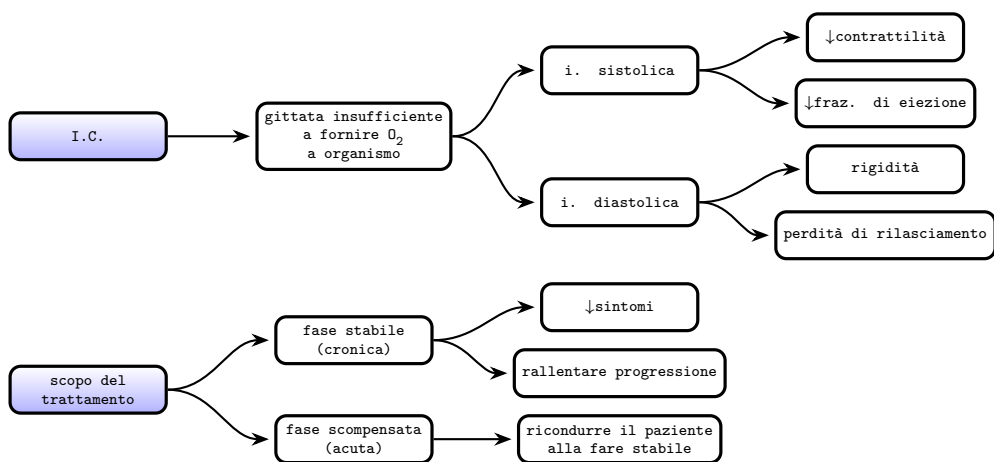
## 6.2.3 $\beta$ -bloccanti

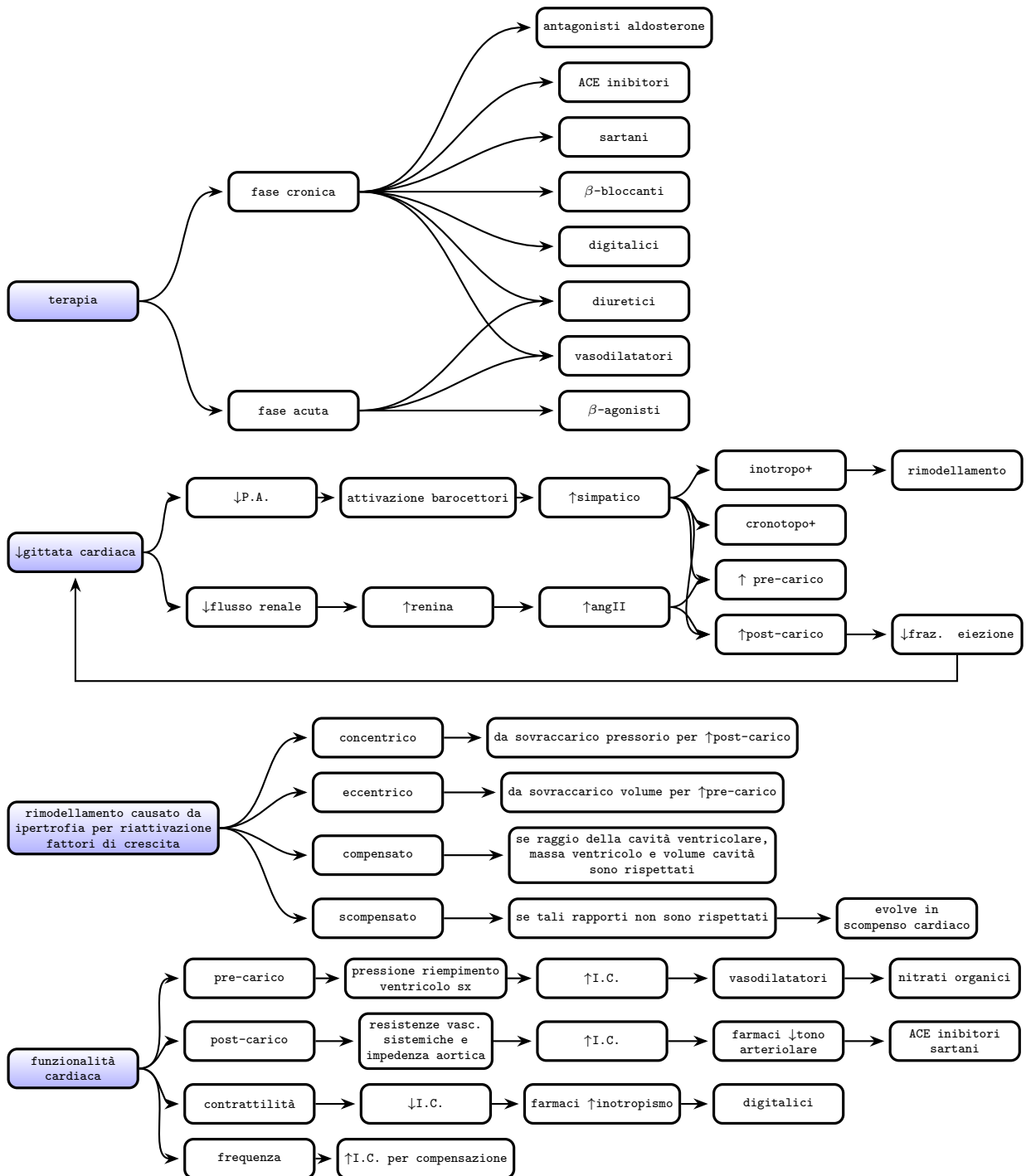


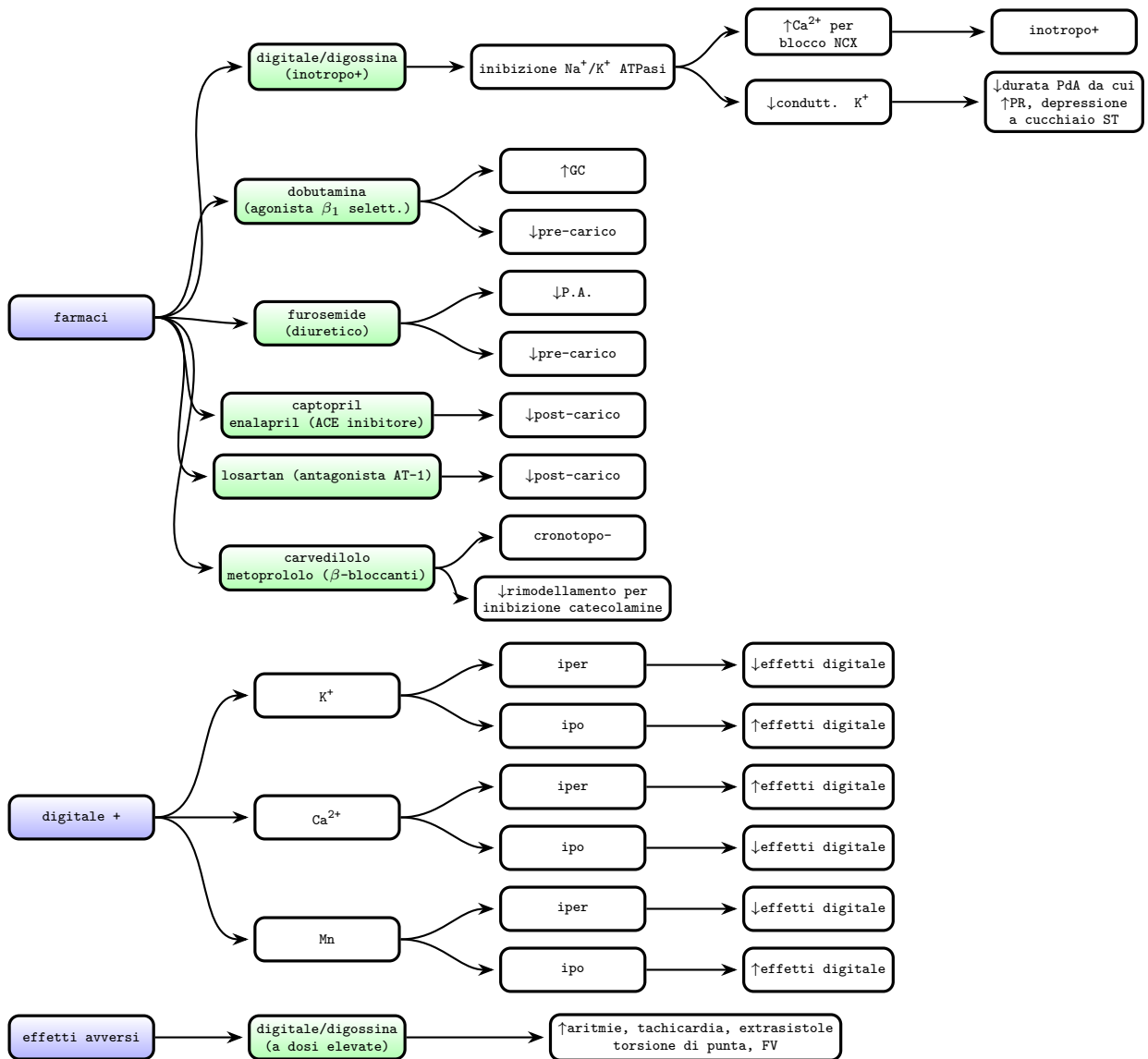




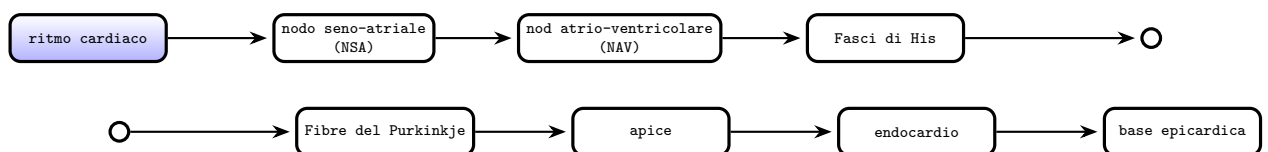
### 6.3 Insufficienza cardiaca

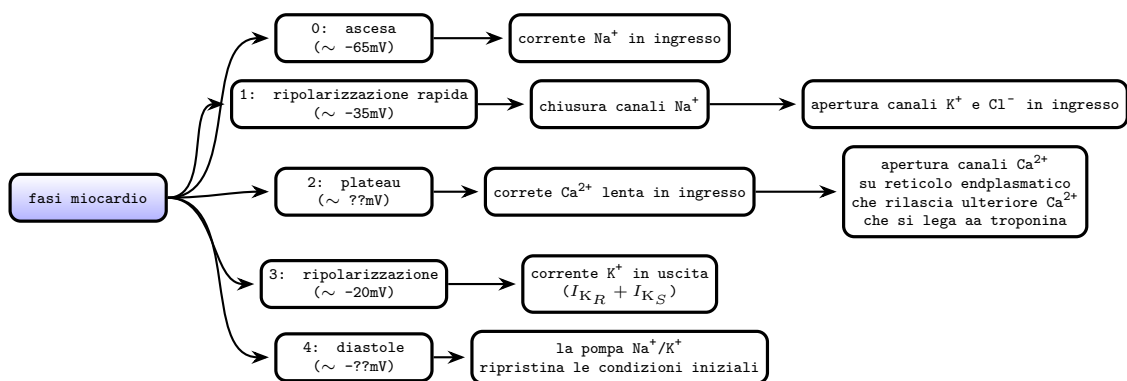




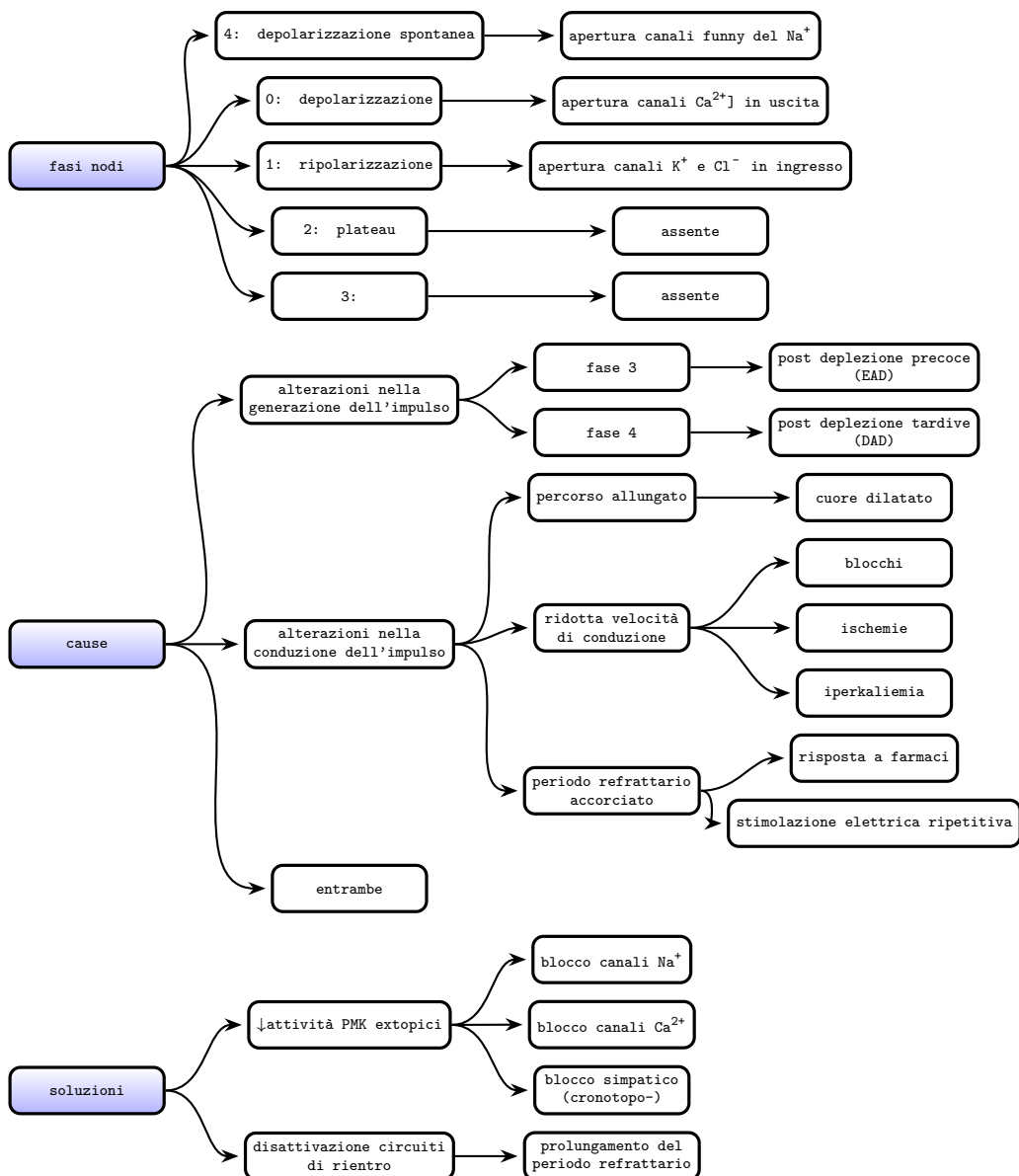


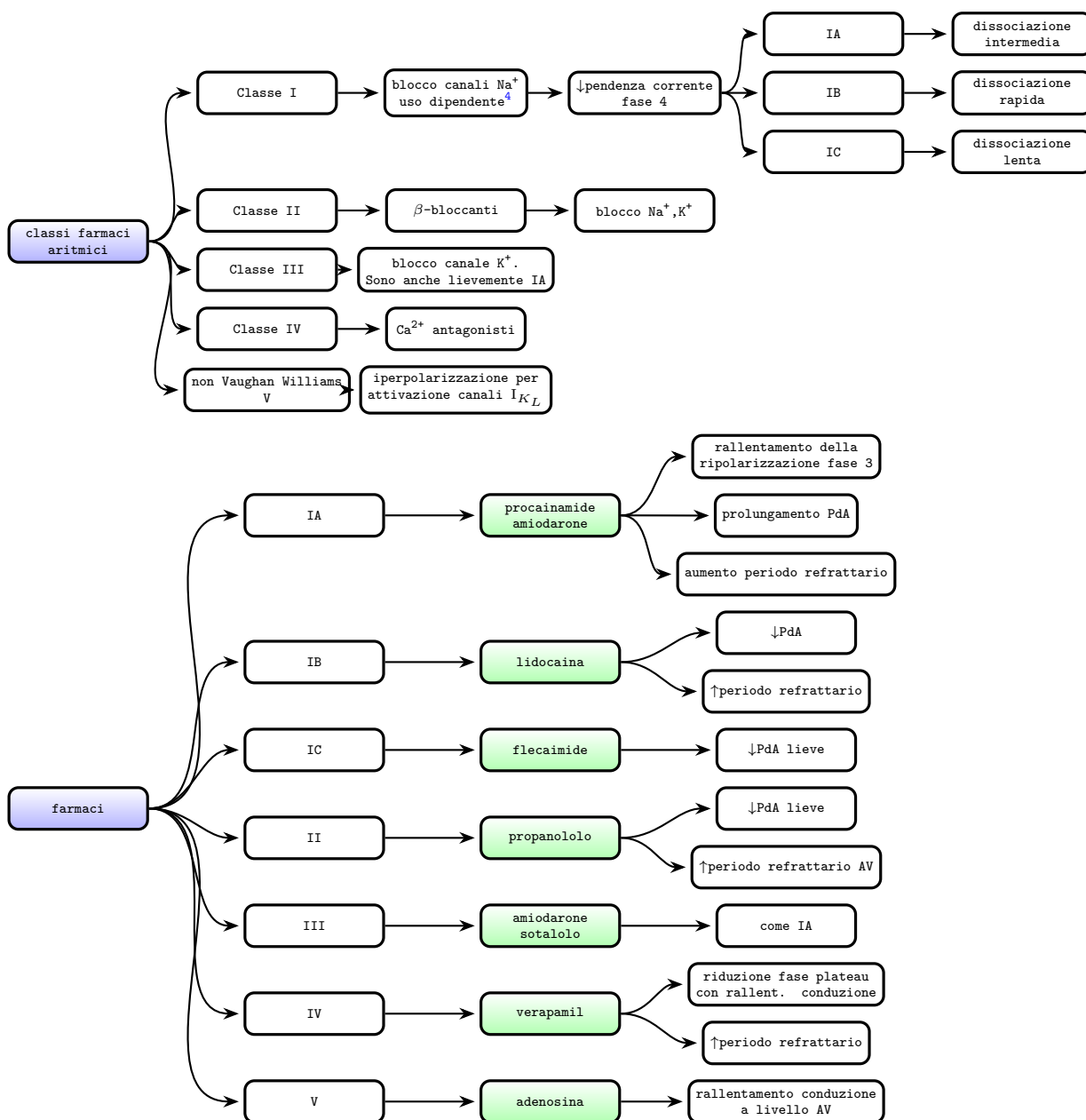
## 6.4 Aritmie Cardiache



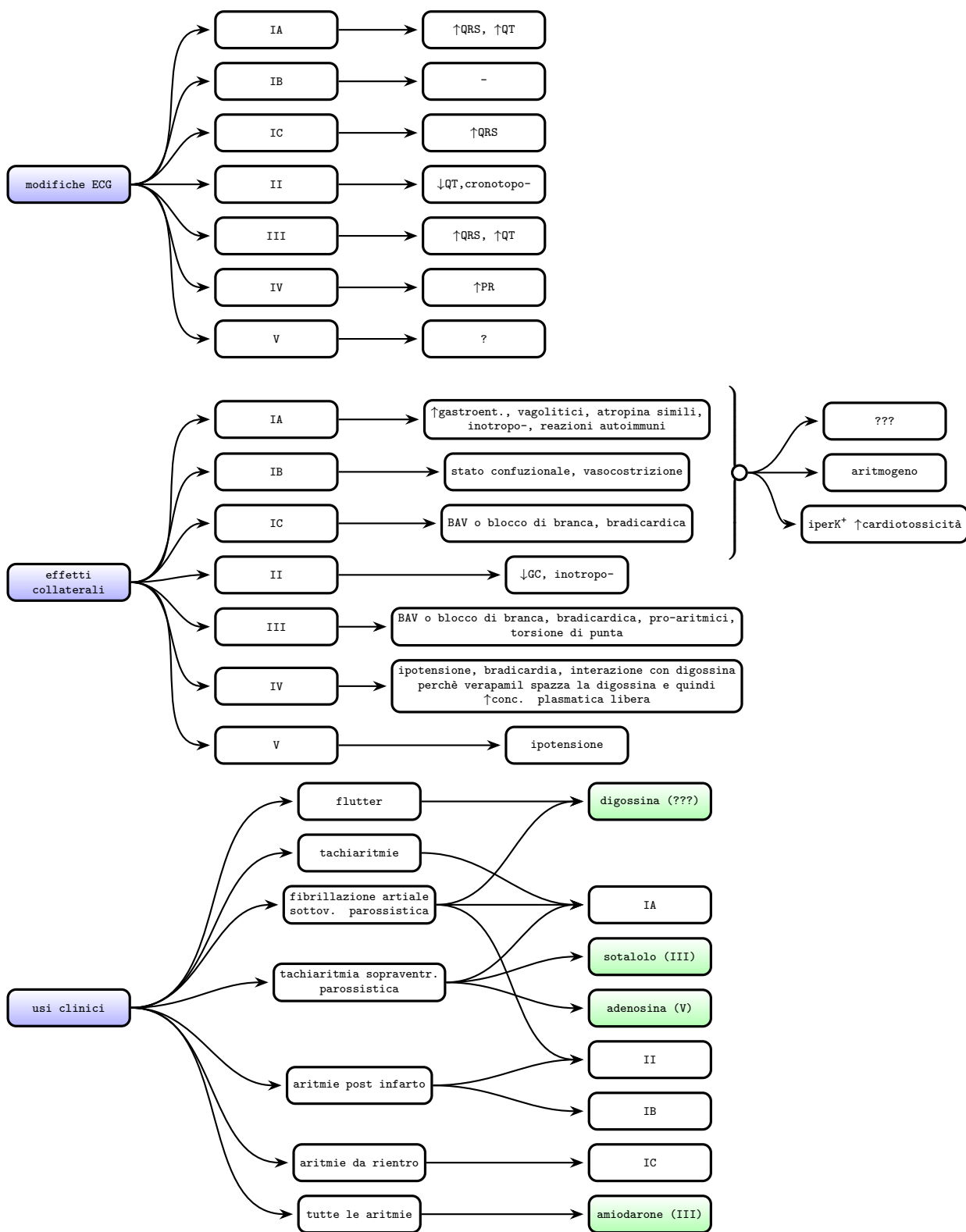


Periodo refrattario tra fase 0 e ripristino del canale  $\text{Na}^+$  utile a consentire il propagarsi di un nuovo PdA.



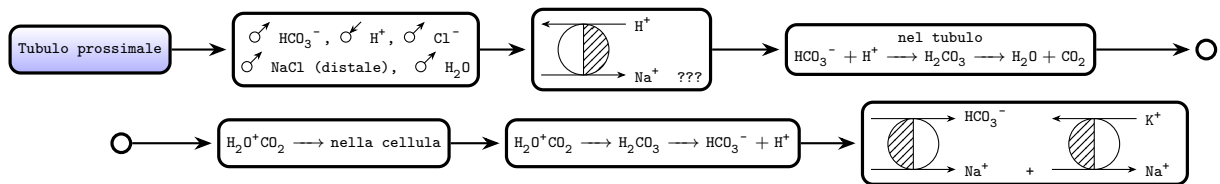


<sup>4</sup>Ossia agiscono soprattutto sui canali in uso ossia aperti o refrattari. Questi sono maggiormente in questi stati nei tessuti aritmici e quindi si ha un maggiore effetto proprio su quei tessuti che stanno causando il problema rispetto a quelle che funzionano normalmente.

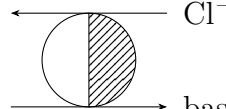


## 6.5 Diuretici

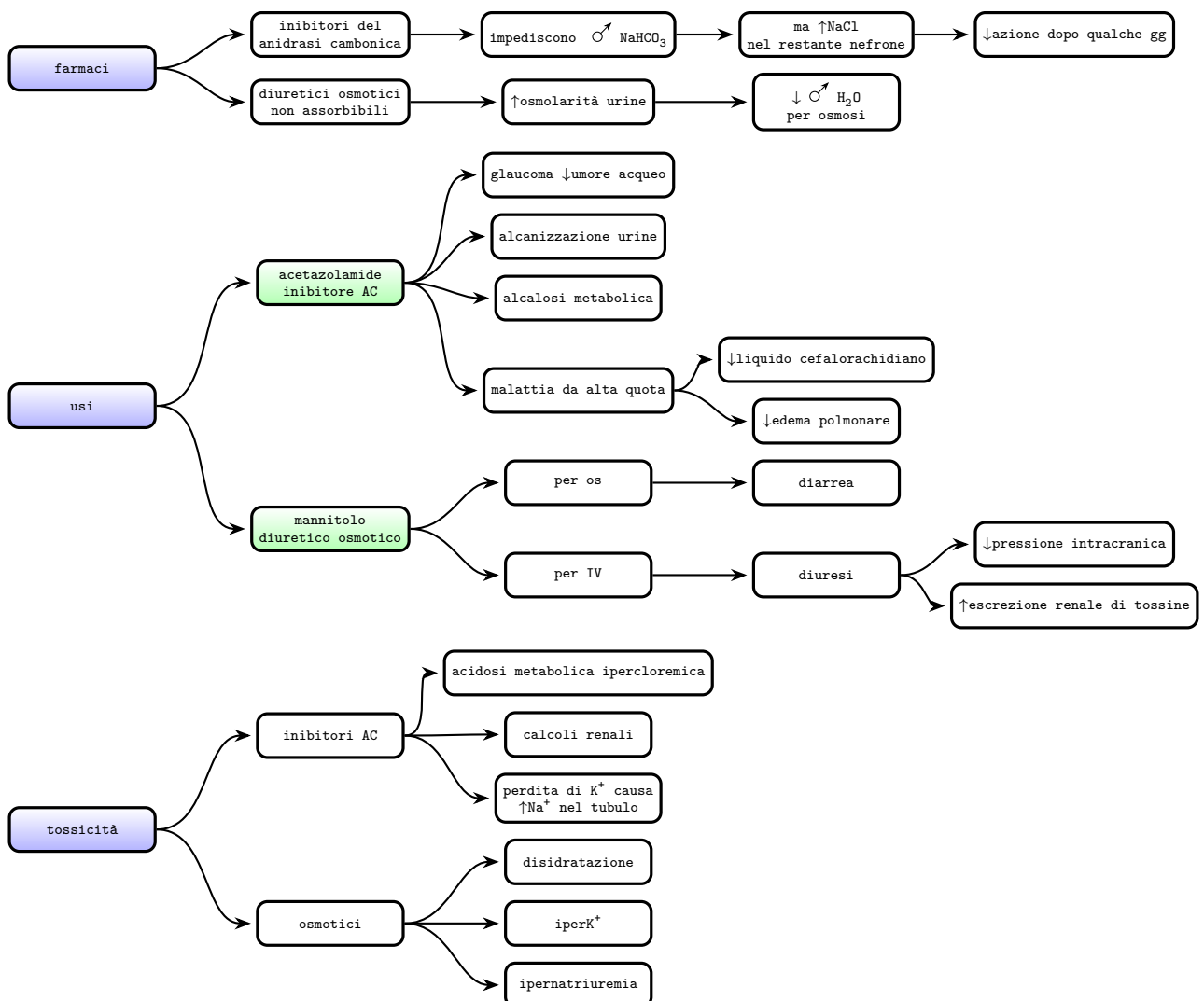
### 6.5.1 Tubulo prossimale



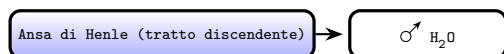
Nella parte terminale del tubulo gli  $\text{H}^+$  pompato fuori non trovano quasi più  $\text{HCO}_3^-$  da



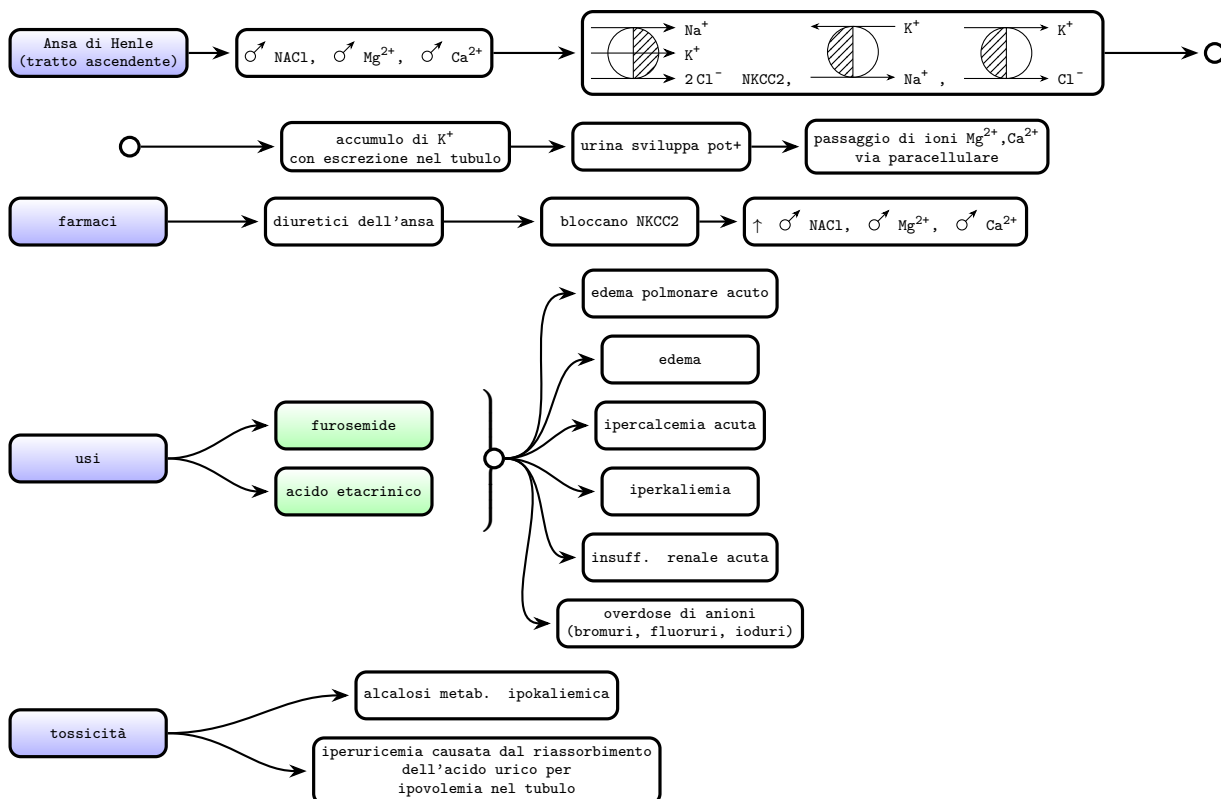
convertire per cui  $\downarrow$  pH dell'urina che fa attivare le  $\text{base}^-$  che  $\text{NaCl}$ .



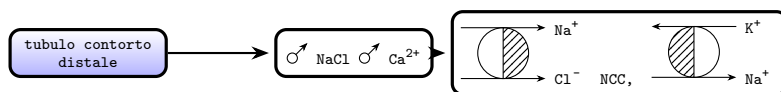
### 6.5.2 Ansa di Henle (tratto discendente)



### 6.5.3 Ansa di Henle (tratto ascendente)



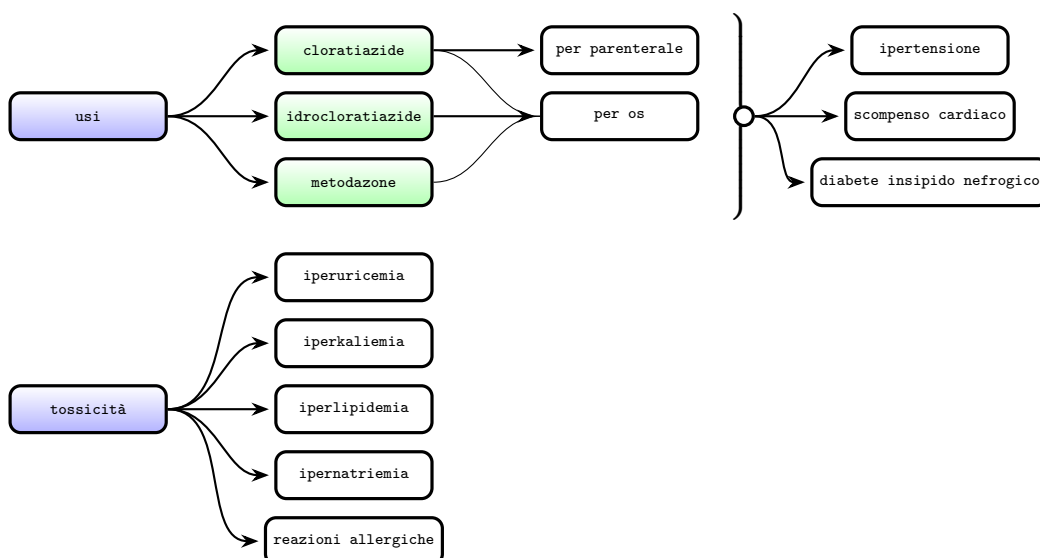
### 6.5.4 Tubulo contorto distale



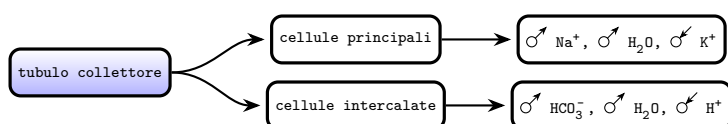
Non c'è qui l'ingresso del  $\text{K}^+$  quindi non c'è il riassorbimento del  $\text{Mg}^{2+}$ . C'è invece il riassorbimento del  $\text{Ca}^{2+}$  in quanto c'è un canale dedicato e regolato dall'ormone PTH.







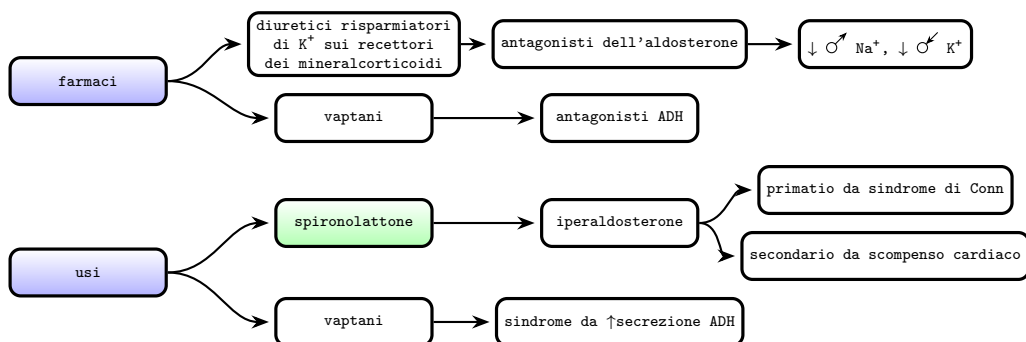
### 6.5.5 Tubulo collettore

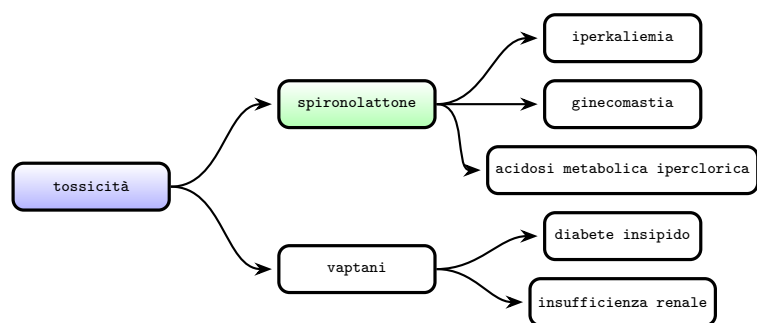


Il sodio viene riassorbito dal tubulo, il potassio viene escreto e la pompa sodio-potassio tenta di mantenere l'equilibrio. Più  $\text{Na}^+$  viene assorbito e più  $\text{K}^+$  viene escreto. Tutto questo regolato dall'aldosterone.

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

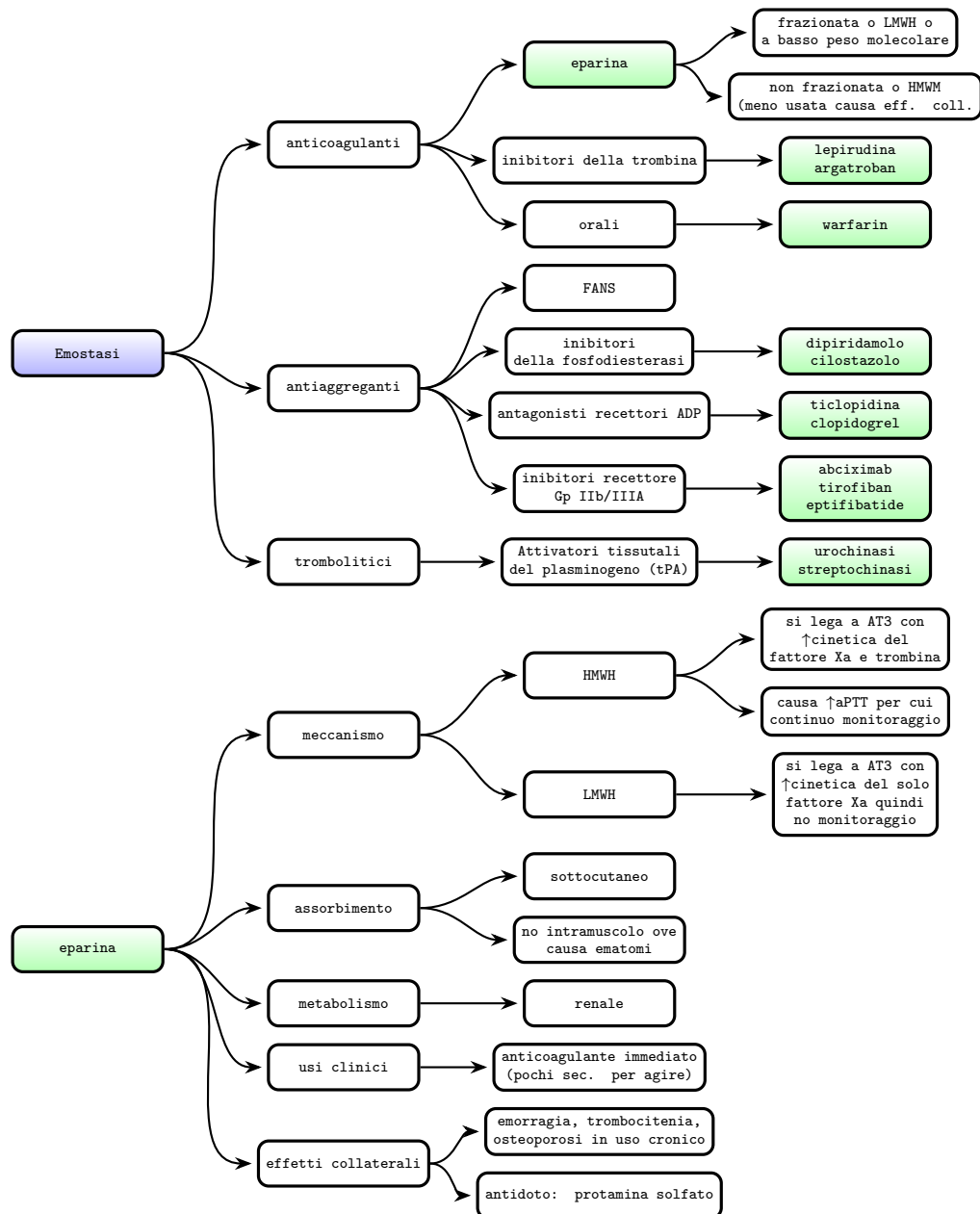
In questo stesso settore, l'ADH regola l'espressione di acquaporine di tipo 2 e  $\uparrow\text{ADH}$  causa  $\uparrow\text{acq2}$  e quindi  $\uparrow\text{H}_2\text{O}$

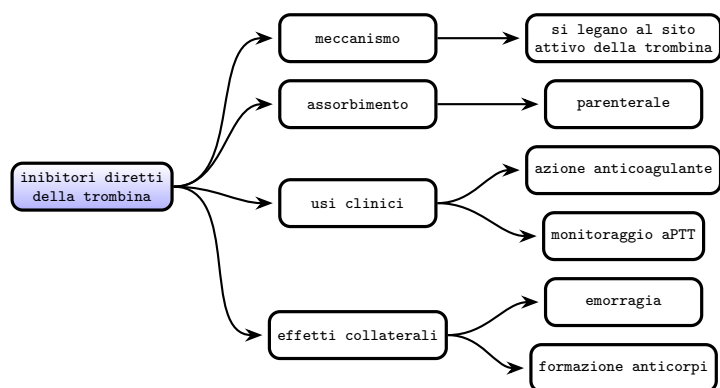




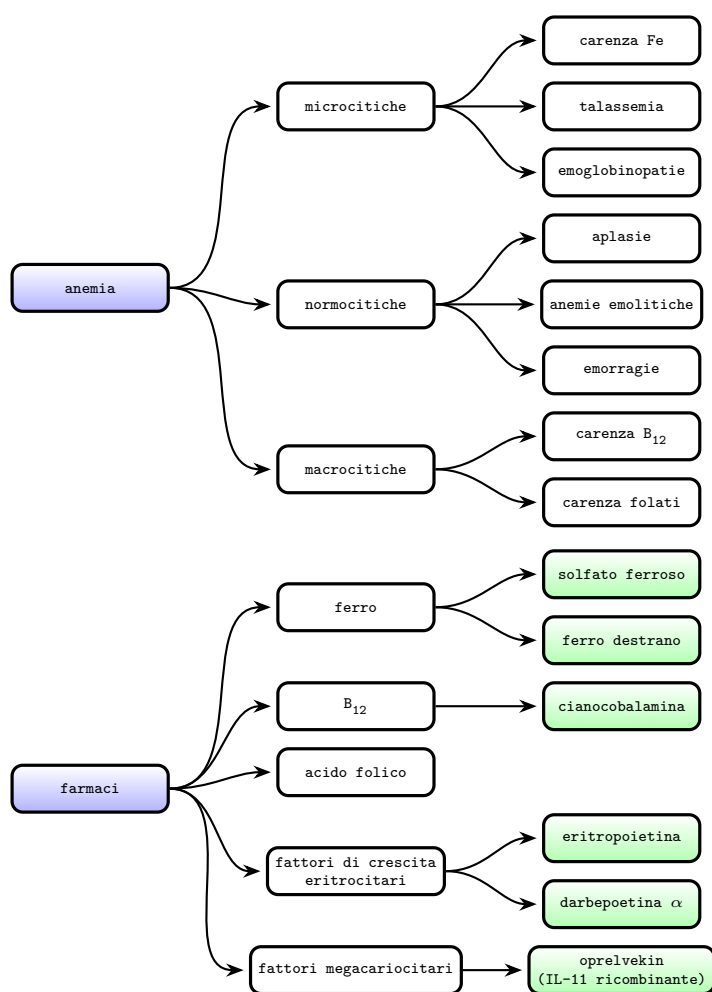
# 7 Farmaci dell'emostasi

## 7.1 Farmaci dell'emostasi

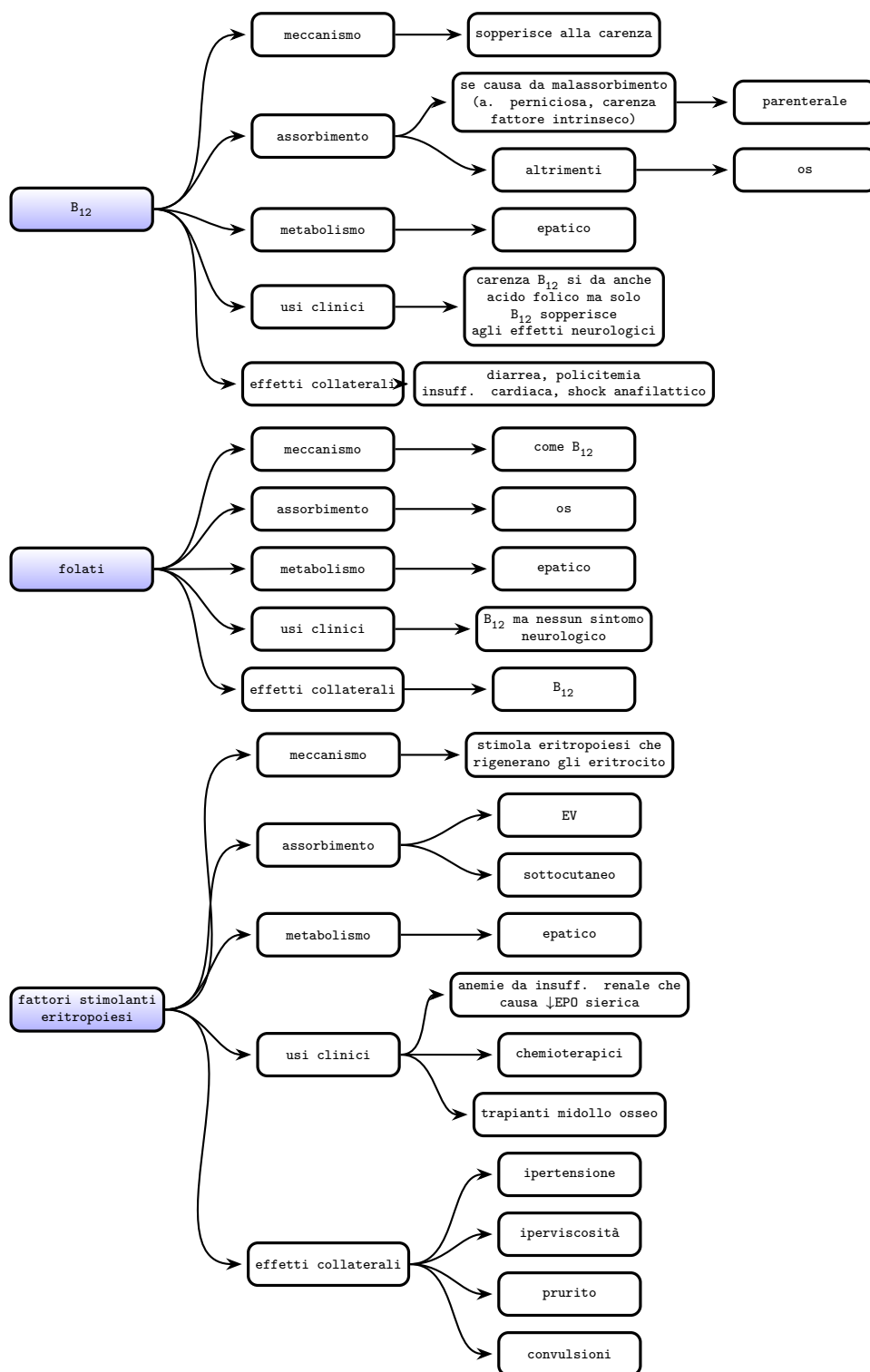




## 7.2 Farmaci antianemici

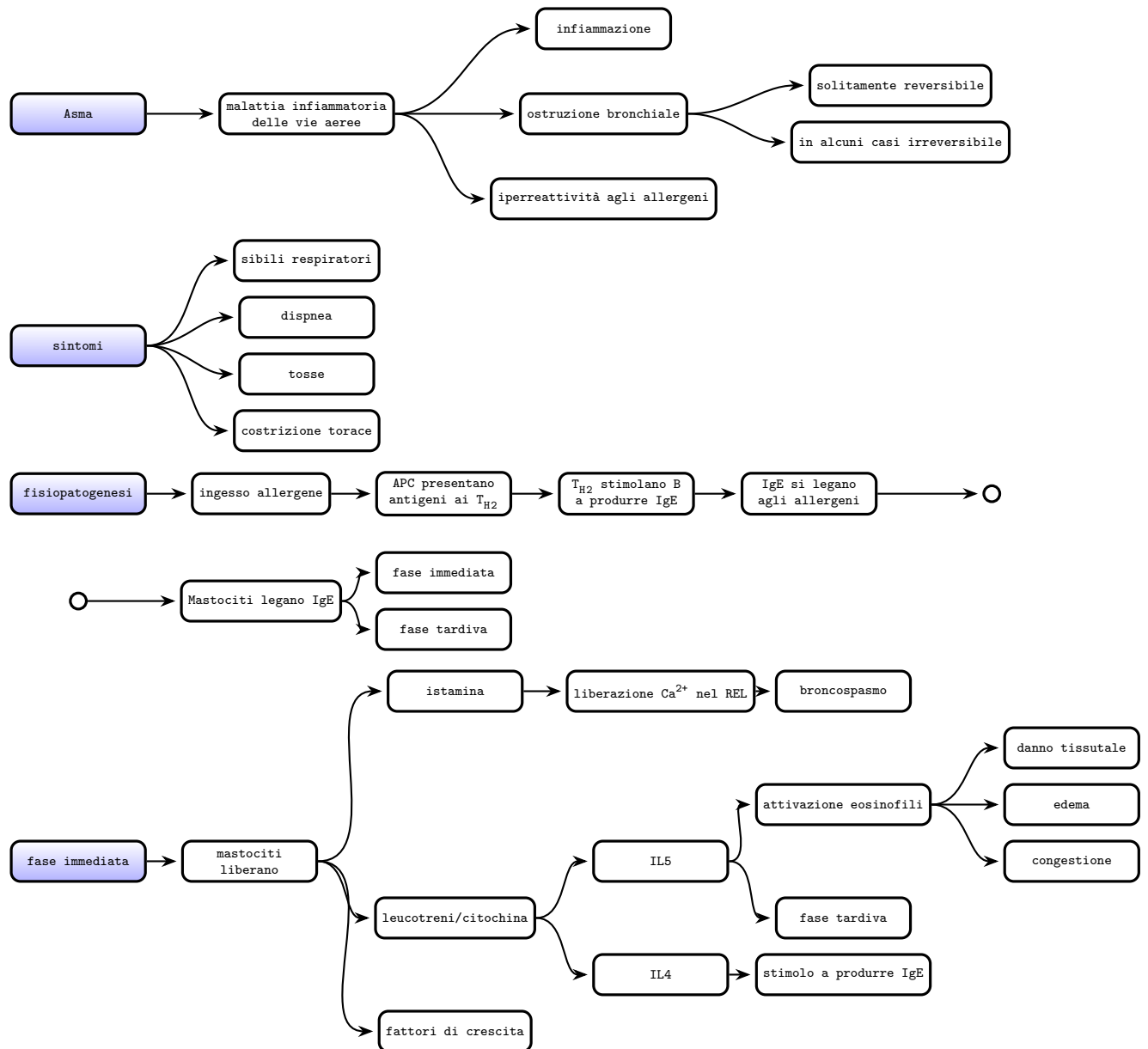


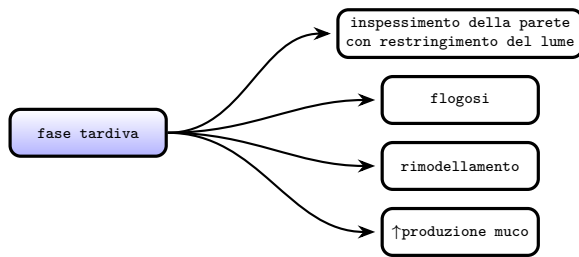
Chelanti del ferro (desferrioxamina) nel caso di intossicazione dal ferro.



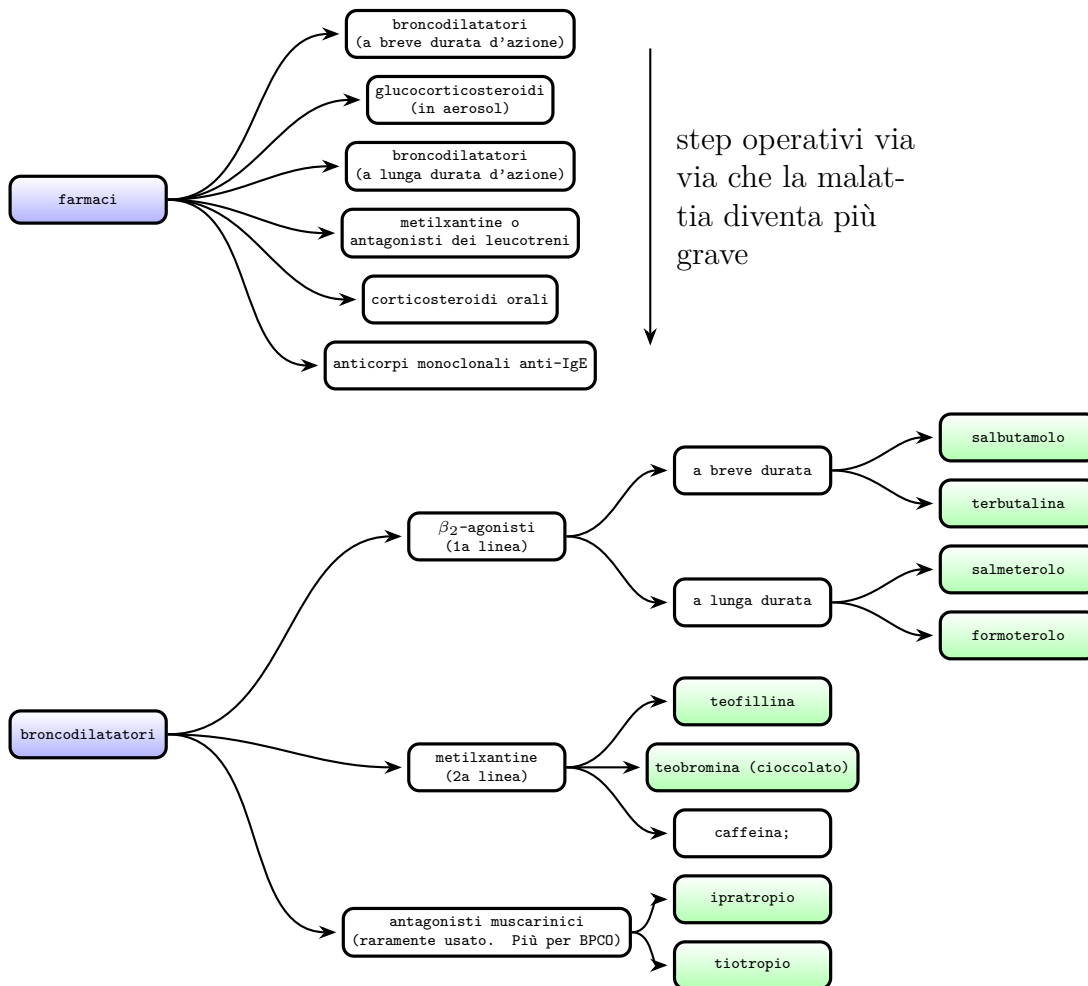
# 8 Farmaci del sistema respiratorio

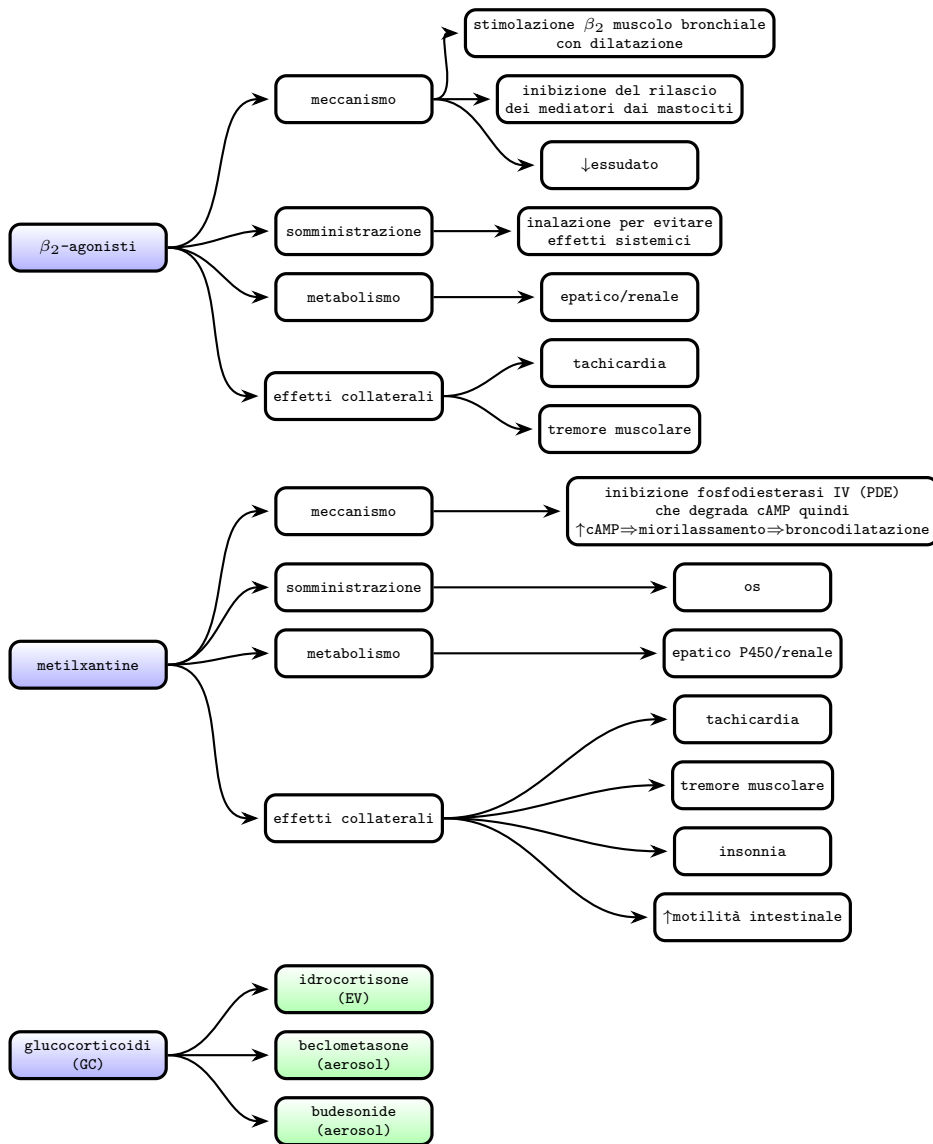
## 8.1 Asma



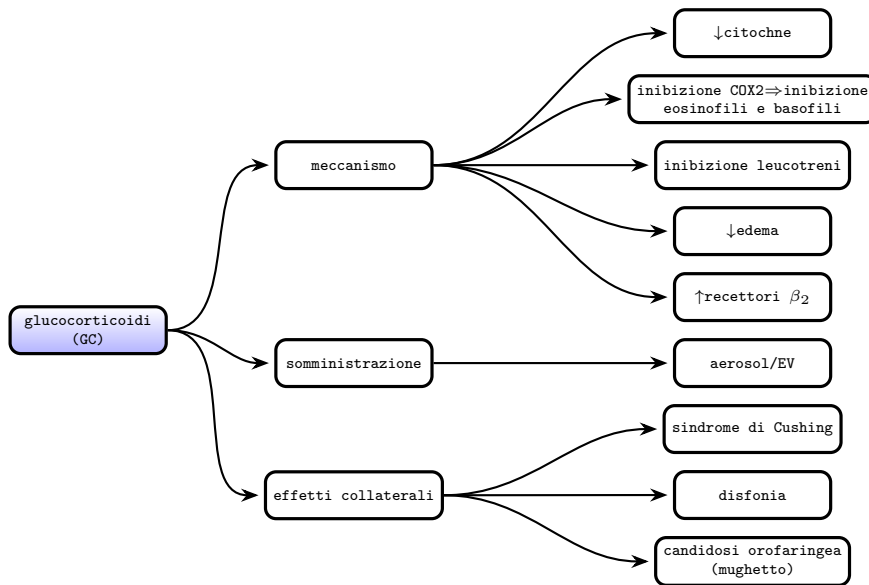


tutto ciò causa iperresponsività bronchiale futura.

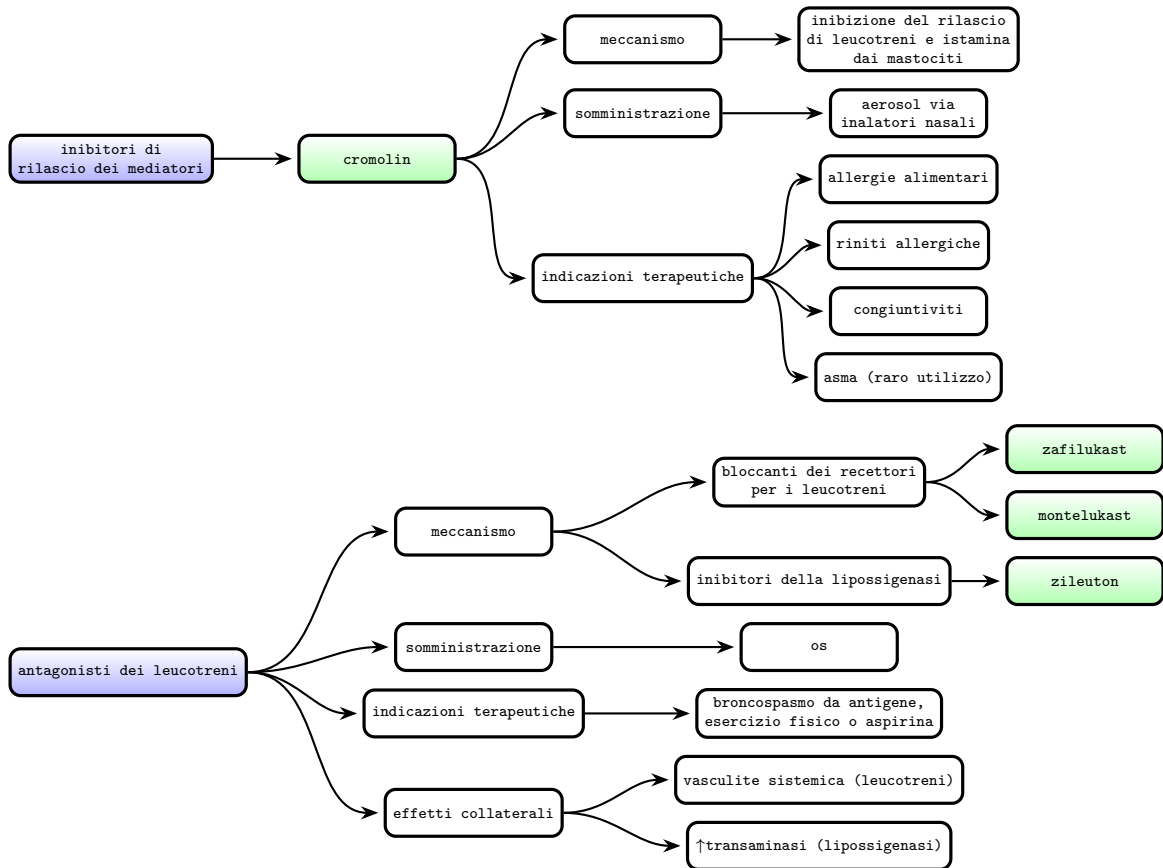


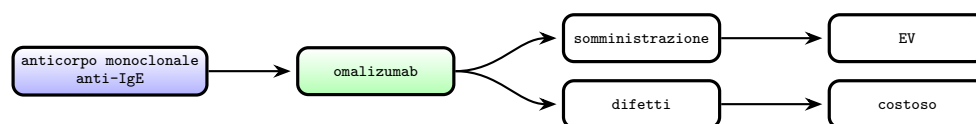






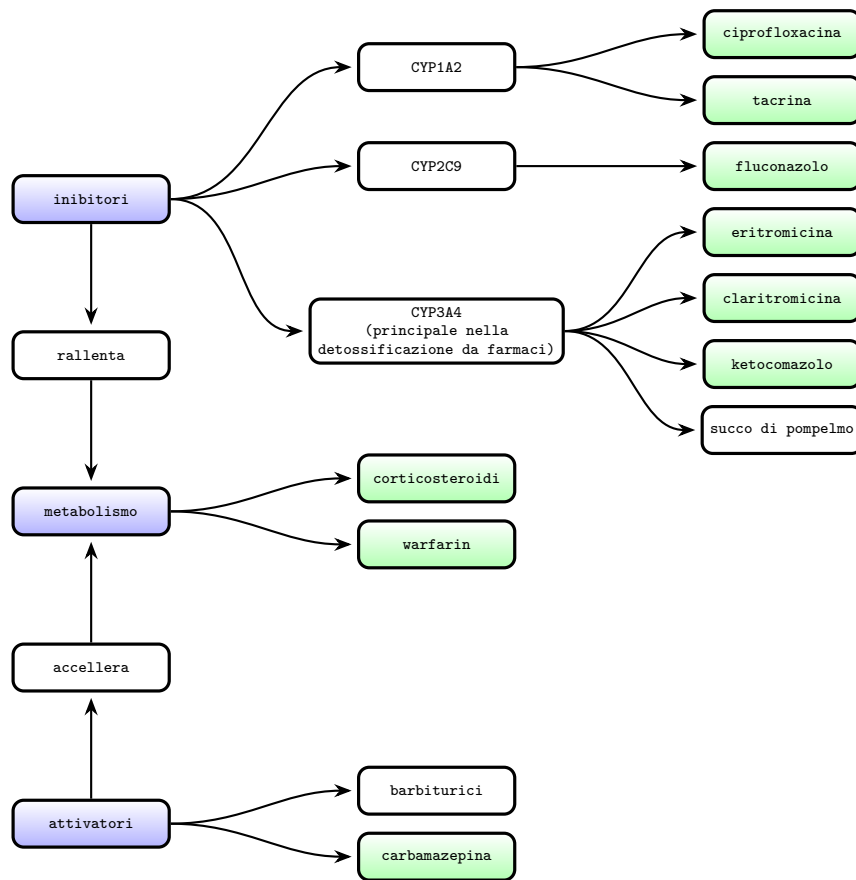
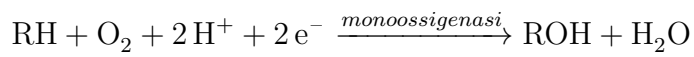
I GC vengono dati alle partorienti con figlio prematuro per velocizzare la funzione del surfactante polmonare che innalza la tensione degli alveoli e evita il collasso polmonare.





# 9 Farmaci epatici

## 9.1 Citocromo P450



# 10 Temi svolti

## 10.1 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 amorragie 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  $B_{12}$  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  $\alpha$  con reazioni avverse un eventuale aumento dell'ematocrito e aumentata viscosità oltre che al prurito.

## 10.2 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  $\beta$ -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 noradrenalina (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.

## 10.3 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, ipercolesterolemia, insufficienza renale cronica o per effetto collaterale da farmaci.

I farmaci che agiscono sulla via endogena sono le statine (simvastatina) 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.

## 10.4 Farmaci anti epilettici

L'epilessia è una anomala scarica parossistica dei neuroni corticali dovuta, in alcuni casi, ad un deficit di inibizione GABA<sub>A</sub>-mediata 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  $\text{Na}^+$  con alta scarica di frequenza evitando così il blocco dei neuroni nello stato normale. Blocca anche i canali  $\text{Ca}^{2+}$ . 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 il valproato ha 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 fentobarbital, usato come cura delle epilessie in età pediatrica, fenitoina, carbamazepina.

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

## 10.5 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  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\beta$ -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.

## 10.6 Chinoloni

I chinoloni sono farmaci ad azione battericida analoghi sintetici fluorati dell'acido nalixidico che interferiscono con la sintesi di DNA batterico inibendo la topoisomerasi II, una DNA girasi che previene lo svolgimento di DNA superspiralizzato impedendo quindi trascrizione e replicazione.

Questa famiglia inibisce anche la topoisomerasi IV coinvolta con la separazione del DNA cromosomico.

Vengono classificati sulla base dello sviluppo temporale della molecola in una prima generazione comprendente lo stesso acido nalixidico e i primi suoi derivati fluorati come la norfloxacin che agisce sui gram- principalmente nelle infezioni urinarie.

La seconda generazione ha un più ampio spettro di azione come la ciprofloxacina con maggiore attività sui gram-, gonococco, molti gram+ e micobatteri. Questa generazione dà però precocemente la comparsa di ceppi resistenti.

La terza generazione come la levofloxacina ha spettro di azione minore contro i gram- ma maggiore sui gram+, *S. pneumoniae* e alcuni enteri e stafilococchi metilicillina resistenti.

Gli ultimi, di più recente introduzione come la moxifloxacina sono l'ultima linea di difesa contro ceppi resistenti, hanno il più ampio spettro di azione e hanno attività anche contro gli anaerobi.

I meccanismi di resistenza presuppongono lo sviluppo di pompe di efflusso e cambiamenti strutturali nelle porine al fine di ridurre la concentrazione di farmaco assorbito e una ridotta sensibilità agli enzimi bersaglio oltre che mutazioni del gene delle DNA girasi.

Gli effetti indesiderati sono disturbi gastrointestinali, eritemi, insonnia, tendiniti e rottura dei tendini, in particolare di quello di Achille.

Vi possono poi essere sovrainfezioni di candida e streptococco.

Nelle interazioni, aumentano i livelli plasmatici delle metilxantine.



## 10.7 Farmaci procinetici

Sono una famiglia di farmaci che agiscono a livello del sistema nervoso enterico con effetti su aumento della peristalsi e relativa diminuzione del tempo di svuotamento gastrico, aumento del tono dello sfintere gastroesofageo e conseguente prevenzione del reflusso gastroesofageo, effetto antiemetico.

Questi farmaci sono quindi utili per il trattamento di emesi e di alterazioni motorie del tratto gastroesofageo come dispepsia funzionale, stasi gastrica e reflusso gastroesofageo oltre alla sindrome da intestino irritabile.

I farmaci di prima generazione, della famiglia dei buttirrofenoni, come il metoclopramide o plasil e il domperidone sono antidopaminergici, bloccando il recettore  $D_2$  della dopamina e agiscono principalmente sul tratto prossimale dove l'attivazione dei recettori dopaminergici inibisce la stimolazione colinergica della muscolatura liscia aumentando la peristalsi e la pressione dello sfintere gastroesofageo.

Bloccando i  $D_2$  anche nel bulbo, nella zona del grilletto, produce importanti effetti antinausea e antiemetici.

Il domperidone, al contrario del plasil non attraversa la barriera ematoencefalica ed ha quindi minori effetti centrali quali parkinsonismo, effetti extrapiramidali quali trisma e torcicollo e senso di spossatezza propri del metoclopramide.

Il domperidone favorisce la montata latte in quanto è un suo effetto collaterale.

I farmaci di seconda generazione come il metoclopramide o l'ondansetron e agiscono come antagonisti del recettore serotoninergico  $5-HT_3$  che bloccato, favorisce l'azione procinetica. Agendo nel tratto prossimale, questa famiglia di farmaci ha azione antiemetica.

I farmaci di terza generazione della famiglia dei benzofurani e aminoguanidil-indoli, sono agonisti del recettore  $5-HT_4$  che stimolato, ha azione procinetica sul tratto distale. Questi sono utili nelle sindromi da colon irritato e hanno come effetti collaterali emicrania, sonnolenza e vertigini.

## 10.8 Dipendenza da alcol

L'assunzione per lunghi tempi di grandi quantità di alcolici instaura una dipendenza di tipo fisico e psicologico.

L'etanolo è una piccola molecola idrosolubile che viene rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale. La sua distribuzione è rapida con livelli tissutali e nel sistema nervoso centrale simili a quelli ematici. Viene eliminato principalmente nel fegato ad opera di alcol-deidrogenasi che la metabolizzano in acetaldeide a poi l'aldeide deidrogenasi

la converte in acetato. Una parte viene invece eliminata da enzimi microsomiali del citocromo P450 e in parte per via respiratoria e nelle urine.

L'alcol agisce deprimendo il sistema nervoso centrale aumentando la funzione recettoriale del GABA<sub>A</sub> e diminuendo la trasmissione eccitatoria tramite inibizione dei recettori NMDA e kainato del glutammato.

Inoltre l'alcol aumenta la sintesi di POMC con effetti gratificanti simil oppioidi.

Per dosi moderate ha effetti psichici di disinibizione, espansività, loquacità, aumento della libido ma anche sonnolenza e disturbi dell'attenzione mentre ha effetti neurovegetativi come innalzamento della soglia del dolore, freddo, riduzione della coordinazione motoria.

Per dosi elevate ha effetti prettamente vegetativi con profonda depressione del SNC, depressione respiratoria, coma etilico, collasso cardiocircolatorio, morte.

I danni derivanti invece da una somministrazione cronica sono principalmente a carico del fegato con dapprima steatosi epatica reversibile fino alla cirrosi, danni muscolari, cardiopatie, pancreatiti, anemia, aumentato incidenza di cancro del gastrointestinale, impotenza.

Da ricordare la sindrome di Wernike-Korsakoff con paralisi dei muscoli oculari, atassia, amnesia fino alla demenza causata da carenza di assorbimento della tiamina (vitamina B1).

Gravi danni sul feto nel caso di utilizzo durante la gravidanza con ritardo mentale, alterazioni del SNC causata da migrazioni neuronale aberrante.

L'interruzione dell'assunzione cronica causa come detto un sindrome da astinenza fisica con sintomi che partono da tremore, tachicardia, irritabilità fino a disturbi percettivi e allucinazioni, per sfociare nei casi più gravi in convulsioni tonico-cloniche e delirium tremens con pericolo anche per la vita se non gestito.

Il principale farmaco usato per dissuadere i pazienti dal bere alcol è il disulfiran, un inibitore dell'aldeide deidrogenasi che causa quindi un accumulo di acetaldeide nel sangue con spiacevoli sintomi quali nausea, vomito, vampate di calore. Analogamente un antagonista oppioide come il naloxone o il naltrexone, blocca le proprietà di rinforzo dell'alcol causate dalla sintesi di POMC. Sempre come dissuasore si può usare un inibitore del reuptake della serotonina quale la fluoxetina (prozac. Antiemetici antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub> come ondansetron possono essere efficaci nell'alcolismo ad insorgenza precoce.

La disintossicazione si attua alleviando i sintomi della sindrome da astinenza. L'ansia con benzodiazepine come a lunga durata come il diazepam o a breve durata come il lorazepam; le eventuali convulsioni con farmaci anticonvulsivanti quali la vigabatrina; farmaci antipsicotici per i deliri e le allucinazioni e  $\beta$ -bloccanti adrenergici o agonisti  $\alpha_2$ -adrenergici quali la clonidina per il controllo della sintomatologia neurovegetativa. Integrazione di fluidi ed elettroliti è altresì fondamentale come lo il  $\gamma$ -idrossibutirrato o

GHB con il nome commerciale di alcover per lo svezzamento anche noto come metadone dell'alcol.

La forma acuta si tratta con la gestione delle funzioni vitali, l'eventuale intubazione e ventilazione meccanica, lavanda gastrica e emodialisi.

## 10.9 Farmaci anti- $H_1$

L'istamina è un importante mediatore delle reazioni allergiche oltre che con funzioni di neurotrasmettitore e neuromodulatore.

L'istamina si trova principalmente sequestrata in forma legata in mastociti e basofili. Il principale meccanismo di rilascio dell'istamina in forma libera è immunologico ove queste cellule, sensibilizzate da anticorpi di tipo IgE rilasciano forti dosi di istamina quando esposti ad un opportuno antigene.

Una volta in circolo essa esercita azioni biologiche legandosi a 4 diversi recettori  $H_{1-4}$  associati a proteine G.

Gli effetti indesiderati sono esacerbazioni dei loro effetti fisiologici che vanno da arrossamenti cutanei e ponfi, ipotensione per vasodilatazione dei letti arteriolari e rilascio degli sfinteri pre-capillari, tachicardia, edema tra cui il temutissimo edema della lottide, broncocostrizione.

Gli antagonisti del recettore  $H_1$  sono utilizzati da lungo tempo come anti-allergici (antistaminici), anti-nausea e nelle chinetosi.

Si classificano in farmaci di prima generazione con effetti sedativi che, per alcuni, con spiccato effetto sedativo, questo effetto collaterale è usato a scopo terapeutico, e di II generazione senza tali effetti grazie alla loro non completa diffusione nel sistema nervoso centrale.

Tutti gli anti- $H_1$  sono ammine rapidamente assorbibili per os e metabolizzate da O450 epatico con durata d'azione di poche ore per quelli di prima generazione e fino a un giorno per quelli di seconda.

La maggior parte degli anti- $H_1$  sono agonisti inversi mentre altri sono antagonisti.

Come detto, il principale effetto degli anti- $H_1$  è antistaminico ed è utile sia nella prevenzione che nel trattamento dei sintomi di riniti allergiche e orticarie. L'edema scatenato dall'istamina non è invece influenzato dagli anti- $H_1$  in quanto sembra dipendere da peptidi della famiglia delle chinine.

Un'altra azione importante degli anti- $H_1$  è antinausea e antiemetica. La scopolamina è l'agente più usati nelle chinetosi mentre la doxilamina è usata nelle nausee da gravidanza anche se questo farmaco ha avuto una storia di caccia alle streghe di aumentata incidenza di malformazioni neonatali che però non furono mai dimostrate anche se la

cattiva pubblicità fece ritirare dal mercato il prodotto commerciale che lo conteneva come principio attivo.

Altri farmaci anti- $H_1$  come la difenidramina sopprimono i sintomi collaterali acuti extrapiramidali di molti antipsicotici.

Gli effetti avversi degli anti- $H_1$  sono sedazione e azione anticolinergica. Nei bambini, al contrario, si può avere eccitazione e convulsioni.

Nei casi di sovradosaggio gli effetti sono simil-atropina e sono trattati nello stesso modo.

## 10.10 Agenti chelanti

Gli agenti chelanti sono farmaci che, legandosi ai metalli pesanti, rendono quest'ultimi non disponibili per possibili interazioni tossiche.

Essi contengono uno o più atomi di coordinazione che doneranno elettroni per formare legami covalenti chiamati legami dentati con cationi metallici.

Esempi di metalli e relativi agenti chelanti sono:

:Piombo ;dimercaprolo e EDTA nella fase iniziale e succimer per os come mantenimento

:Arsenico ;dimercaprolo o unitolo in acuto, succimer per os in cronico

:Mercurio ;dimercaprolo + in acuto, unitolo + succimer in cronico. Il dimercaprolo non viene usato perchè sposta il mercurio metallico e organico dai siti al SNC quindi non va usato in questi tipi di intossicazione

Quindi il legamen con agenti chelanti può aumentare l'escrezione del metallo ma può, come per il dimercaprolo e il mercurio metallico, spostarlo da un sito ad un altro.

Un altro esempio è il Cadmio dove gli agenti chelanti non possono essere usati perchè redistribuiscono il Cadmio nel rene aumentando la sua nefrotossicità e annullando l'uso terapeutico.

Dato che c'è la possibilità che agenti chelanti possano ridurre la disponibilità di cationi essenziali come lo zinco, andrebbe considerata una integrazione di questi cationi con la dieta.

Vediamo nello specifico alcuni agenti chelanti più importanti.

Il dimercaprolo è un liquido oleoso con odore di uova marce sviluppato in Inghilterra durante la seconda guerra mondiale come antidoto per un'arma chimica a base di arsenico chiamata Lewisite. Per questo il dimercaprolo è noto con il nome di BAL British Anti-Lewisite. Viene somministrato con iniezioni IM molto dolorose. Le reazioni avverse

sono tachicardia, vomito, febbre, trombocitopenia che porta ad ematomi nella sede di iniezione.

Il succimer è un analogo idrosolubile del BAL con una formulazione per os. Le sue azioni avverse sono nausea, vomito, diarrea e eruzioni cutanee.

L'EDTA è un agente chelante dato come edetano calcio bisodico per evitare il duppamento del calcio. Ionico quindi somministrato per EV è nefrotossico se non vi è un opportuno volume urinario escreto.

Il DTPA dietil-EDTA è usato contro uranio, plutonio, americio e curio.

# Indice analitico

- $\alpha$ -metiltirosina, 32  
 $\gamma$ -idrossibutirrato, 89
- abciximab, 74  
acetazolamide, 51, 70  
acido chinuretico, 38  
acido etacrinico, 71  
acido nalixidico, 87  
adenosina, 68, 69  
adrenalina, 26, 28, 30  
alcover, *vedi*  $\gamma$ -idrossibutirrato  
aloperidolo, 45, 46  
amantadina, 56, 58  
amiodarone, 68, 69  
amitriptilina, 49  
argatroban, 74  
ATC, 42  
atenololo, 33  
atosiban, 87  
atropina, 21, 22, 56
- baclofene, 25  
bacoffen, 39  
BAL, *vedi* dimercaprolo  
BDNF, 48, 55  
beclometasone, 79  
benzodiazepine, 89  
benzofibrato, 85  
betanecolo, 19, 20  
bromocriptina, 56  
budesonide, 79  
buspirone, 42, 43
- calpaina, 54  
captopril, 60, 66  
carbamazepina, 50–53, 82, 85, 86
- carbidopa, 56, 57  
carvedilolo, 66  
carvedilolo, 33, 34  
cianocobalamina, 75  
cilostazolo, 74  
ciprofloxacina, 82, 87  
cisatracurio, 24  
claritromicina, 82  
clonazepam, 85  
clonidina, 23, 25, 28, 30, 59, 89  
clopidogrel, 74  
clorapina, 45  
clorotiazide, 72  
clorpromazina, 45, 46, 55  
clozapina, 46  
cocaina, 28, 31  
corticosteroidi, 82  
corticotropina, 51, 86  
cromolin, 80
- dantolene, 25  
dantrolene, 23  
darbepoetina  $\alpha$ , 75  
darbepoetina  $\alpha$ , 83  
desferrioxamina, 75, 83  
diacetilmonossima, 21  
diazepam, 25, 42, 43, 51, 86, 89  
difenidramina, 91  
digitale, 66, 69  
diidroergotamina, 54, 55  
diidropiridine, 61  
diltiazem, 61, 63, 86  
dimercaprolo, 9, 91  
dipiridamolo, 74  
disulfiram, 89

- dobutamina, 28, 30, 66  
domperidone, 88  
dopamina, 26, 48  
doxazosina, 59  
doxilamina, 90  
DTPA, 92
- ecotiopato, 19, 20  
edrofonio, 19, 20  
EDTA, 91, 92  
efedrina, 28  
enalapril, 60, 66  
eparina, 74  
eptifibatide, 74  
eritromicina, 82  
eritropoietina, 75, 83  
esametonio, 21  
etosuccimide, 51, 53, 86  
ezetimide, 85
- felbamato, 53  
fenelzina, 49  
fenilefedrina, 29  
fenilefrina, 28, 30  
fenitoina, 51–53, 85, 86  
fenobarbital, 42, 53  
fenossibenzamina, 31, 32  
fentobarbital, 86  
fentolamina, 31, 32  
ferro destrano, 75  
fisostigmina, 19, 20  
flecainide, 68  
fluconazolo, 82  
flumazenil, 39  
flunitrazepam, 42  
fluoxetina, 49, 89  
formoterolo, 78  
fosfofenitoina, 86  
fosinopril, 60  
furosemide, 59, 66, 71
- GHB, *vedi*  $\gamma$ -idrossibutirrato
- ibuprofene, 55  
idralazina, 60
- idrocloratiacide, 72  
idrocortisone, 79  
imipramina, 49  
indometacina, 55  
ipratropio, 78  
isoniazide, 37  
isosorbide dinistrato, 37  
isosorbide mononitrato, 61
- ketamina, 38  
ketocomazolo, 82
- labetalolo, 32–34, 59  
lamotrigina, 53  
lepirudina, 74  
levodopa, 56, 57  
levofloxacin, 87  
lidocaina, 68  
litio, 50  
lorazepam, 42, 89  
losartan, 66
- mannitolo, 70  
MAOI, 86  
mecamilamina, 21, 23  
memantina, 38, 54  
metildopa, 30, 59  
metilxanina, 87  
metoclopramide, 88  
metodazone, 72  
metoprololo, 33, 34, 66  
midodina, 30  
midrodina, 28  
moclobemide, 49  
montelukast, 80  
moxifloxacin, 87
- naloxone, 89  
naltrexone, 89  
neostigmina, 19, 20, 25  
nicotina, 19  
nifedipina, 60, 61, 63, 86, 87  
nitritodiamile, 37  
nitroglicerina, 37, 61  
nitroprussato, 37

- nitroprussiato, 60  
NO, 37  
noradrenalina, 26, 48, 49  
norfloxacin, 87  
norfluoxetina, 49  
  
olanzapina, 45, 46  
omalizumab, 81  
ondansetron, 88, 89  
oprelvekin, 75  
orlistat, 84  
oxibutina, 21, 22  
oximetazolina, 28, 30  
  
pentobarbital, 42  
pergolo, 56  
pilocarpina, 19, 20  
plasil, *vedi* metoclopramide  
pralidossima, 21, 22  
prazosina, 31, 32  
procainamide, 68  
propanololo, 32–34, 59, 61, 68  
propranololo, 50  
protamina solfato, 74  
prozac, *vedi* fluoxetina  
  
reserpina, 31, 46, 55  
rivastigmina, 54  
rocuronio, 24  
  
saclofen, 39  
salbutamolo, 28, 30, 78  
salmeterolo, 78  
scopolamina, 21, 22, 56, 90  
selegilina, 56  
serotonina, 48, 49  
sibutramina, 84  
sildenafil, 37  
simvastina, 85  
solfato ferroso, 75  
sotalolo, 68, 69  
spironolattone, 59, 72, 73  
streptochinasi, 74  
succimer, 91, 92  
succinilcolina, 24  
  
tacrina, 54, 82  
teobromina, 78  
teofillina, 78  
terbutalina, 78  
tetrametilammonio, 21  
ticlopidina, 74  
timololo, 33, 34  
timolololo, 33  
tiopental, 42  
tiotropio, 21, 22, 78  
tiramina, 28, 31, 50  
tirofiban, 74  
tizanidina, 25  
tossina botulinica, 21, 23, 25  
trimetafano, 21, 23  
tubocuranina, 20, 24  
  
unitolo, 91  
urochinasi, 74  
  
valproato, 42, 50–53, 85, 86  
venlafaxina, 49  
verapamil, 34, 61, 63, 68, 86  
vigabatrin, 53  
vigabatrina, 89  
  
warfarin, 74, 82, 86  
  
zafilukast, 80  
zaleplon, 42  
zileuton, 80  
zolpidem, 42