

Appunti di Farmacologia

Emiliano Bruni (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^AT_EX.

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

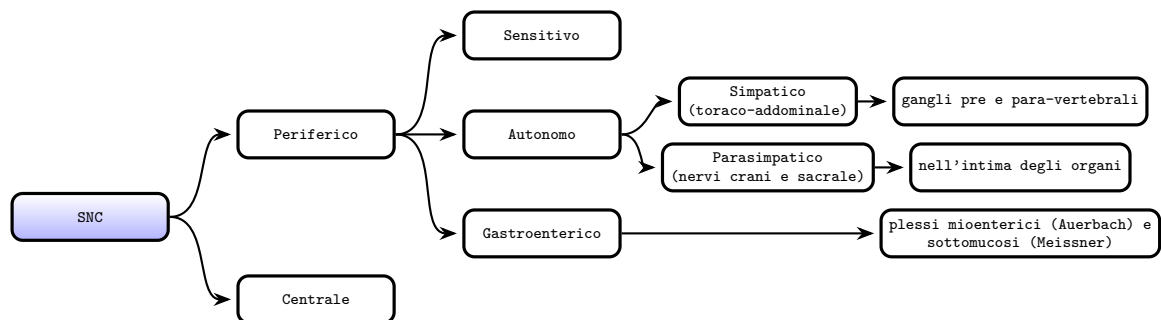
Indice

1	Introduzione	2
2	Farmaci del SNC e del SNP	5
2.1	I neurotrasmettitori del SNC e del SNP	5
2.2	Acetilcolina	7
2.2.1	Recettore colinergico	8
2.2.2	Agonisti colinergici	9
2.2.3	Antagonisti colinergici	11
2.3	Noradrenalina	15
2.3.1	Recettore adrenergico	17
2.3.2	Agonista adrenergico (Farmaci simpaticomimetici)	18
2.3.3	Antagonisti adrenergici	21
2.4	Dopamina	24
2.5	Serotonina (5-idrossitriptamina)	25
2.6	Neurotrasmettitori purinici	26
2.7	Monossido d'azoto (NO)	26
2.8	L-glutammato	27
2.9	GABA (Acido γ -amminobutirrico)	28
2.10	GBH (Acido γ -idrossibutirrico)	29
2.11	Melatonina	29
2.12	Glicina	30
3	Farmaci delle patologie del SN	31
3.1	Farmaci sedativo/ansiolitici e ipnotici	31
3.2	Farmaci anti-psicotici	34
3.3	Farmaci antidepressivi	36
3.4	Farmaci antiepilettici	39
3.5	Malattia di Alzheimer (AD)	41
3.6	Malattia di Parkinson (PD)	43
4	Farmaci del sistema cardiovascolare e renale	47
4.1	Farmaci anti-ipertensivi	47
4.2	Farmaci nell'angina e infarto cardiaco	49
4.2.1	Nitrati organici	50
4.2.2	Calcio antagonisti	51
4.2.3	β -bloccanti	51
4.3	Insufficienza cardiaca	52

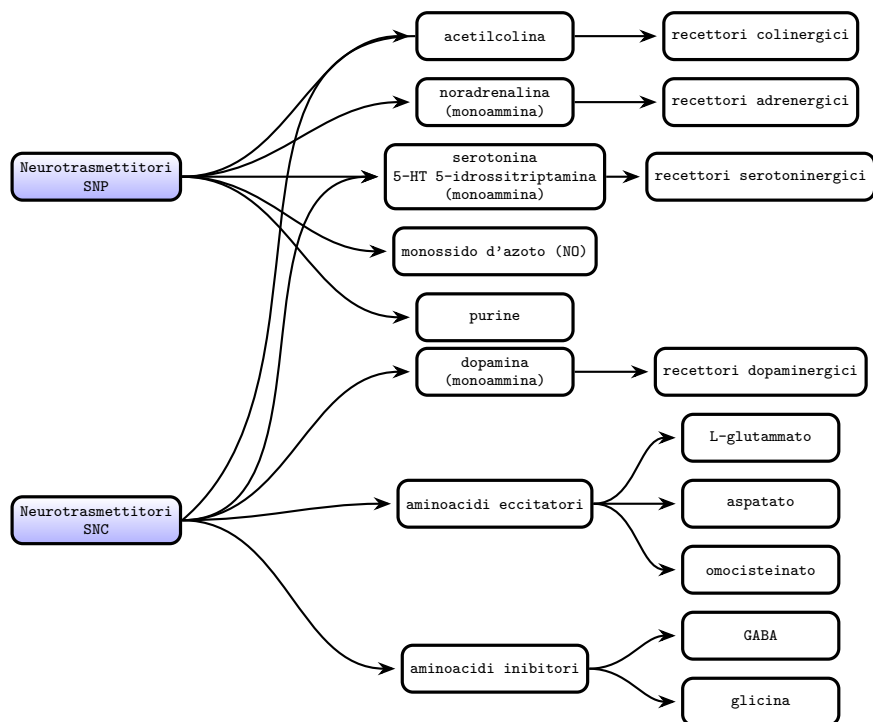
4.4	Aritmie Cardiache	54
4.5	Diuretici	58
4.5.1	Tubulo prossimale	58
4.5.2	Ansa di Henle (tratto discendente)	59
4.5.3	Ansa di Henle (tratto ascendente)	59
4.5.4	Tubulo contorto distale	59
4.5.5	Tubulo collettore	60
5	Farmaci dell'emostasi	62
5.1	Farmaci dell'emostasi	62
5.2	Farmaci antianemici	63
6	Farmaci del sistema respiratorio	65
6.1	Asma	65
7	Farmaci epatici	70
7.1	Citocromo P450	70
8	Temi svolti	71
8.1	Farmaci anti-psicotici	71
8.2	Farmaci antianemici	71
8.3	Farmaci per il trattamento dell'obesità	72
8.4	Le dislipidemie o iperlipidemie	73
8.5	Farmaci anti epilettici	74
8.6	Calcio antagonisti	75
8.7	Chinoloni	75
8.8	Farmaci procinetici	76
8.9	Dipendenza da alcol	77
8.10	Farmaci anti-H ₁	78
8.11	Agenti chelanti	80
9	Farmacocinetica	81
9.1	Emivita	81

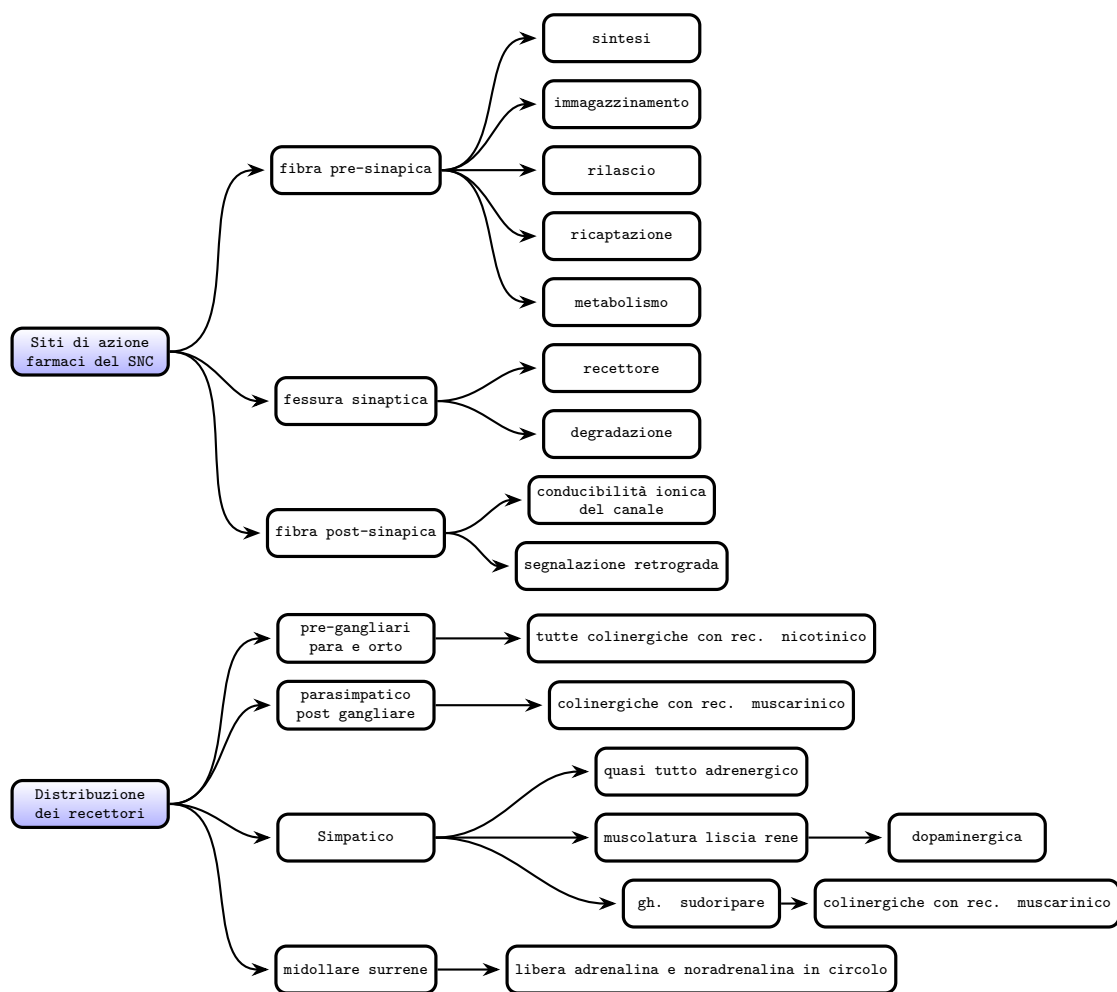
2 Farmaci del SNC e del SNP

2.1 I neurotrasmettitori del SNC e del SNP

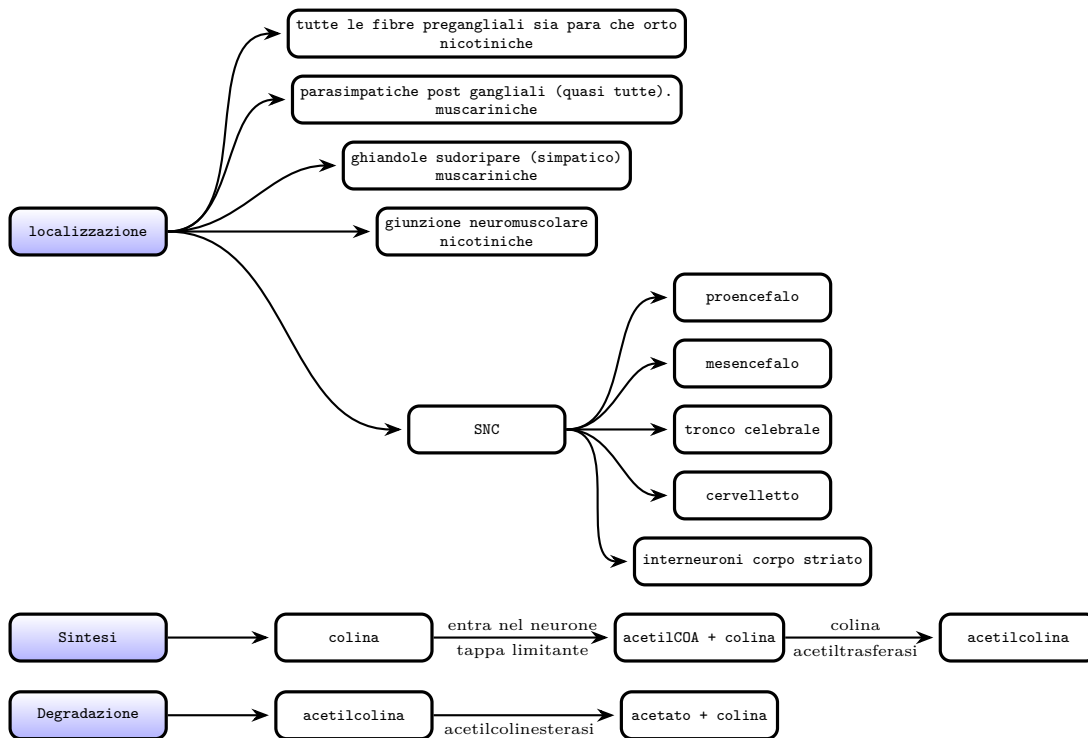


L'adrenalina è un ormone. Noradrenalina è un neurotrasmettitore





2.2 Acetilcolina

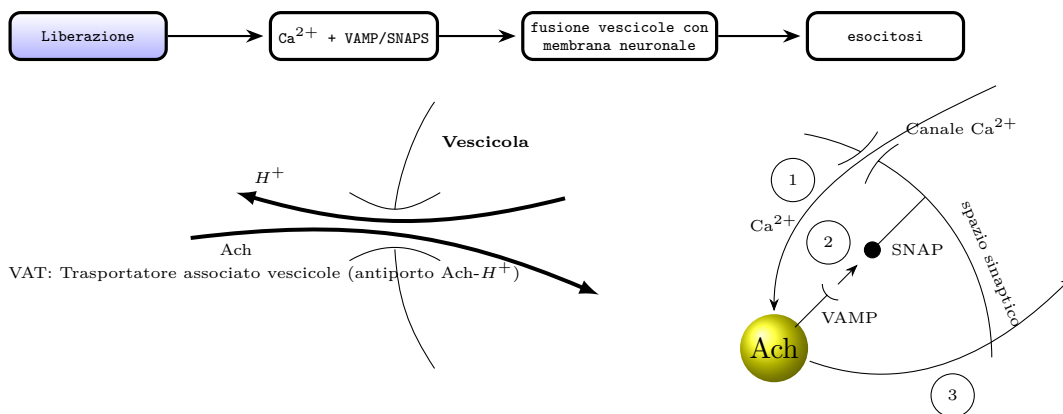


L'acetil-COA è sintetizzato nei mitocondri del neurone

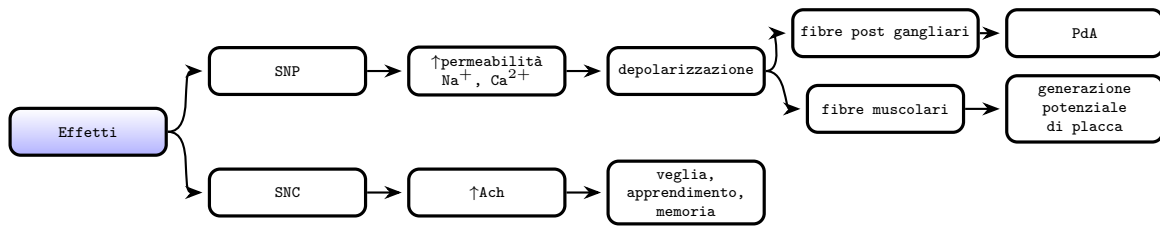
La colina entra nel neurone tramite un trasportatore detto CHT in simporto con il sodio. Questo trasportatore è bloccato da farmaci sperimentali chiamati emicolini.

VAMP

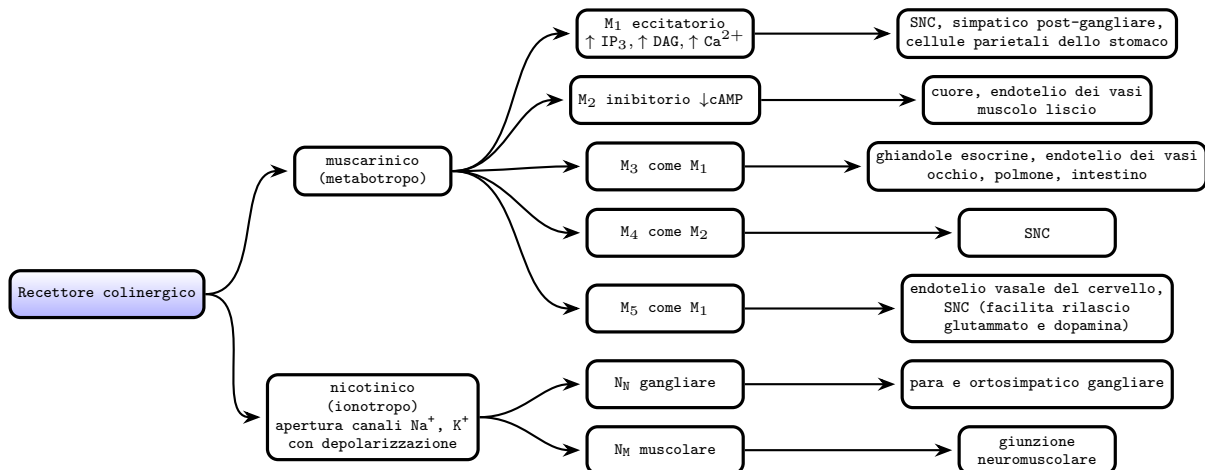
Proteine di membrana associate alle vescicole



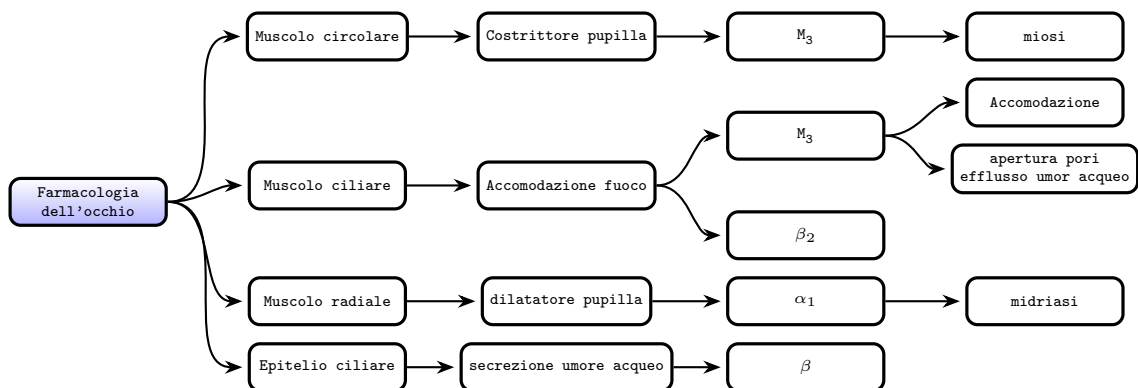
Tossina botulinica altera alcuni amminoacidi di vAMP e SNAP impedendo il rilascio della vescicola



2.2.1 Recettore colinergico



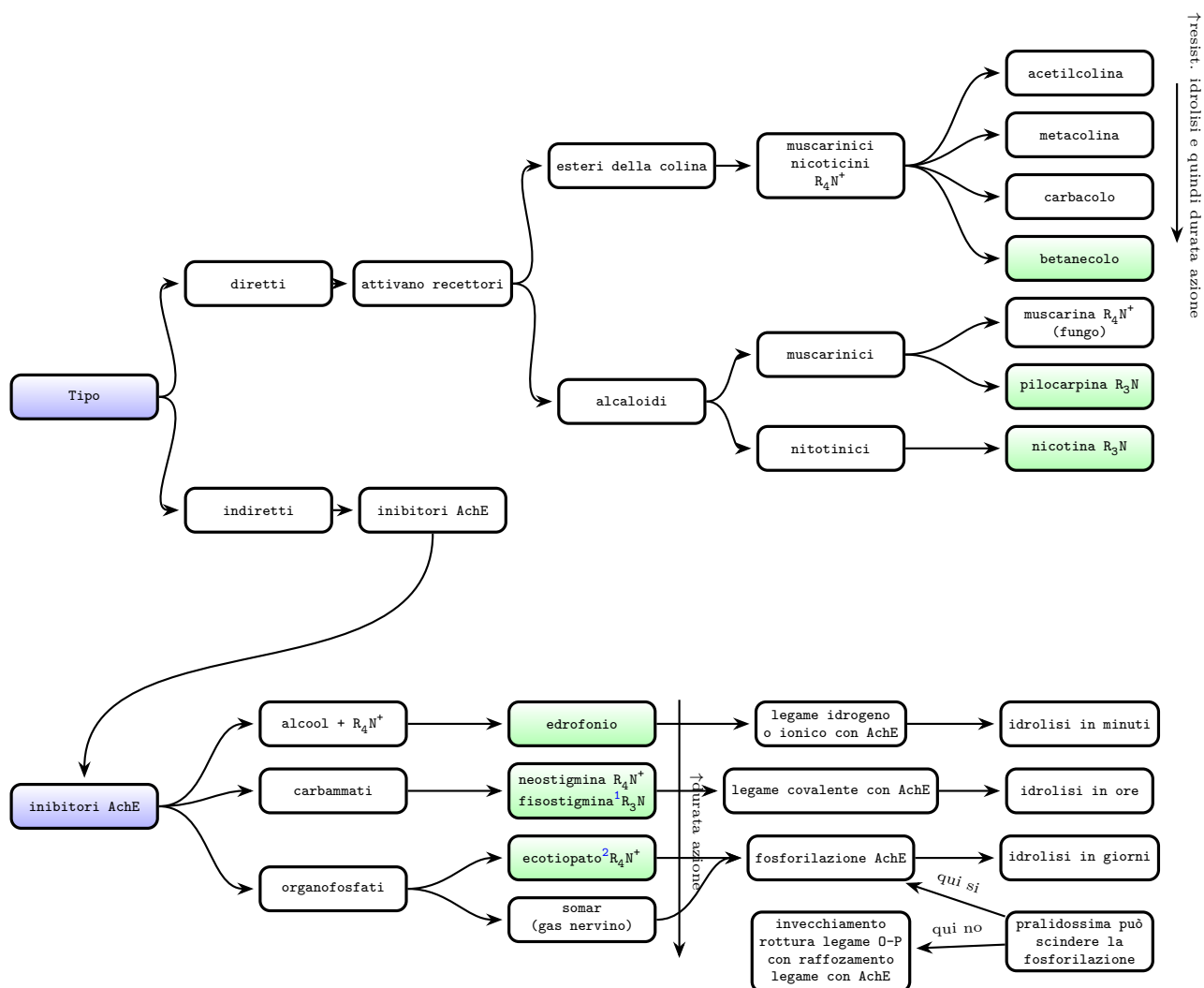
Per il recettore nicotinic, c'è bisogno di due molecole di agonista per attivare il recettore



Glaucoma: colinergici + β -bloccanti

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

2.2.2 Agonisti colinergici

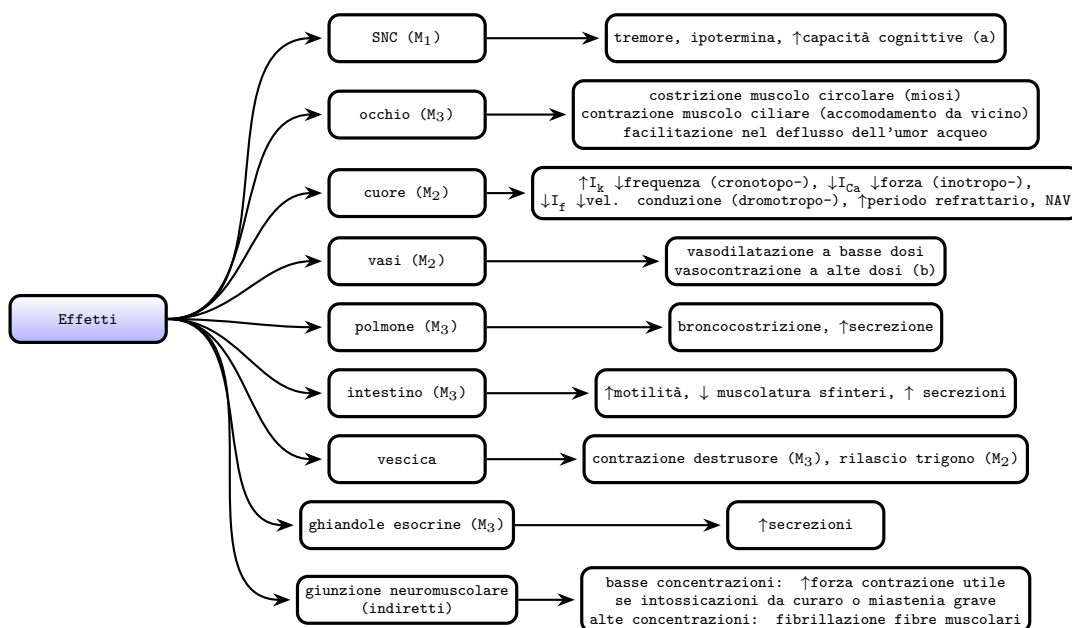


Nota: Mettere da qualche parte il tacrida (si usa nell'Alzheimer) che è un inibitore della colinesterasi che poi si ritrova come inibitori del citocromo P450.

Gli R_4N^+ hanno scarso assorbimento

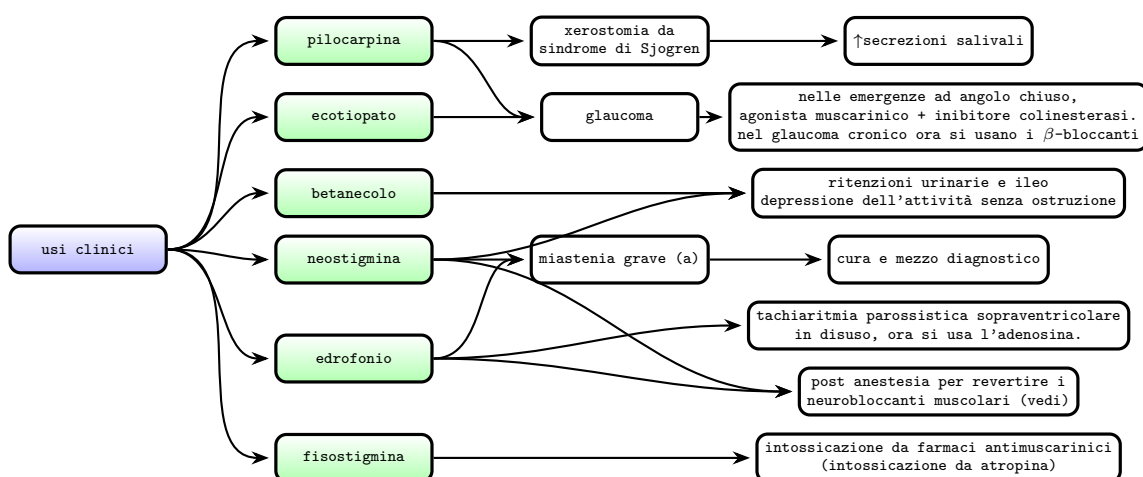
²Presente nella fava del Calabar

²Unico 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.

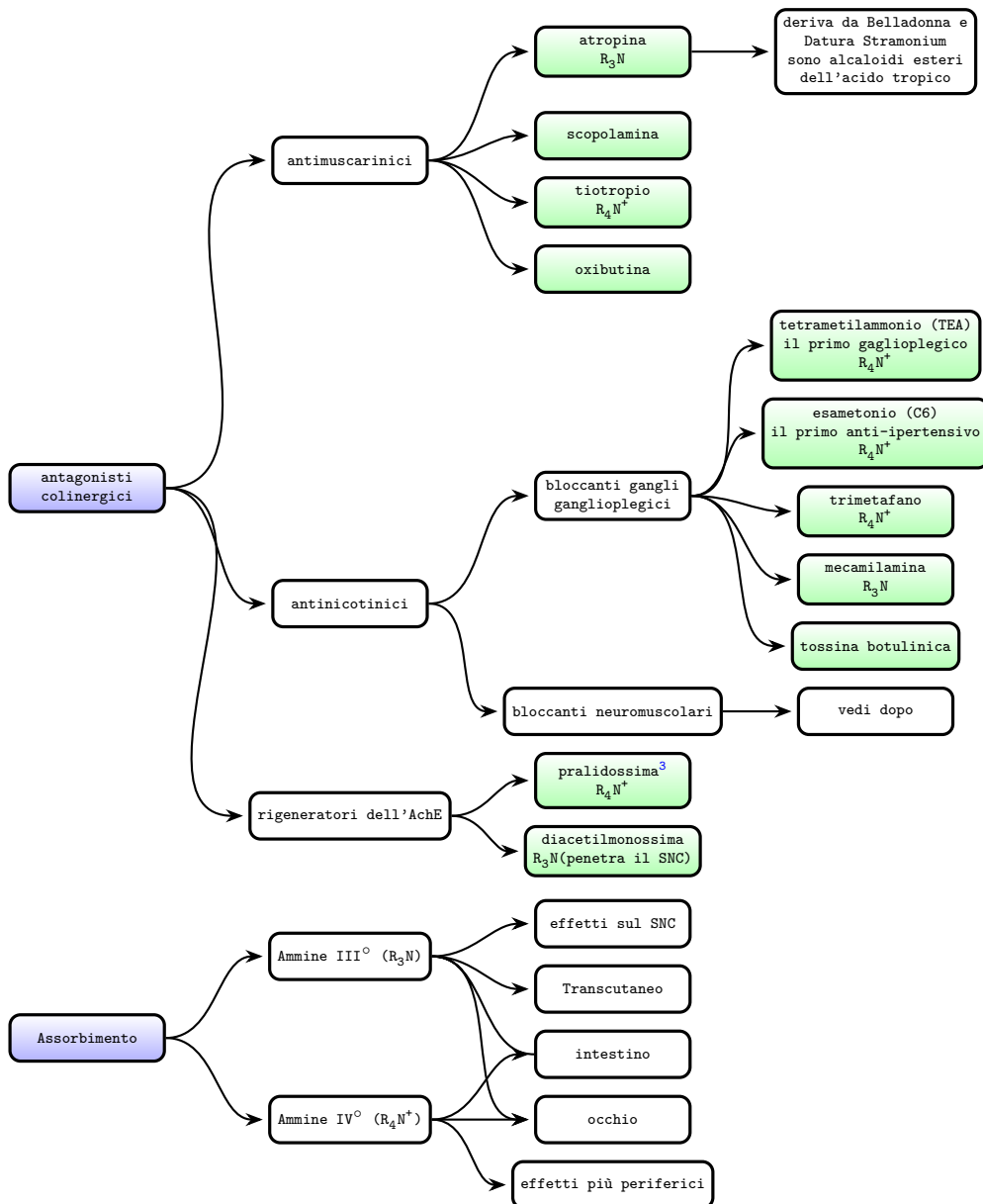
(b) Se l'endotelio vasale è intatto, l'ACh stimola la produzione di NO che attiva la guanidilciclastasi con \uparrow cGMP e conseguente vasodilatazione. Se l'endotelio non è intatto o dose dipendente, prevale l'effetto sui recettori M_3 della muscolatura vasale con \uparrow IP₃ e rilascio di Ca^{2+} 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.

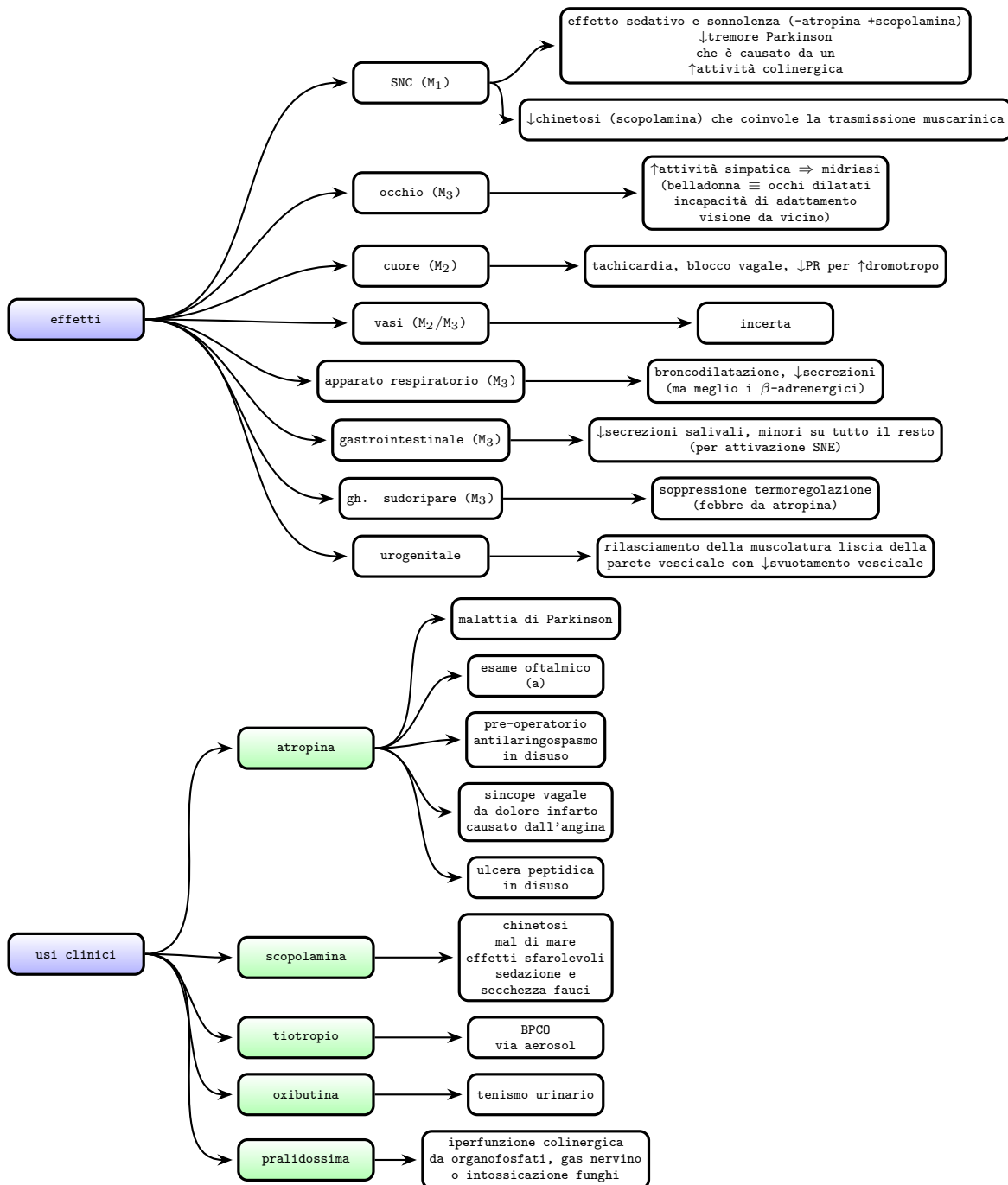
2.2.3 Antagonisti colinergici

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

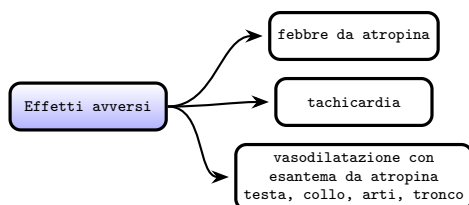


ANTIMUSCARINICI

³vedi inibitori dell'AchE



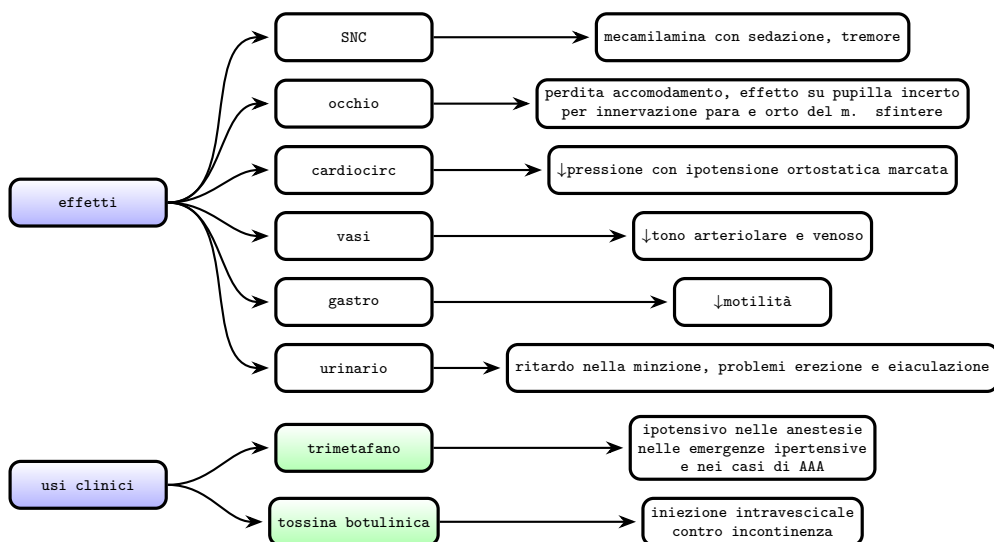
(a) Ma meglio α -adrenergico a meno che non si voglia anche la paralisi del muscolo ciliare



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.



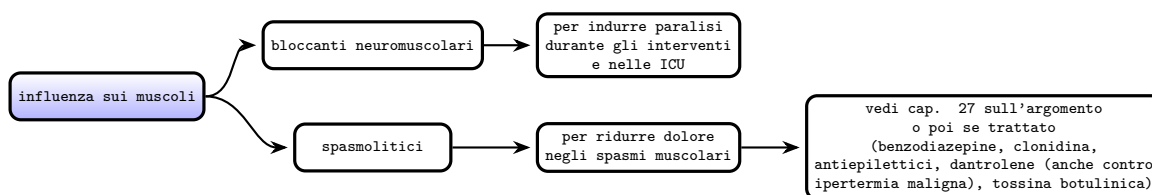
BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI

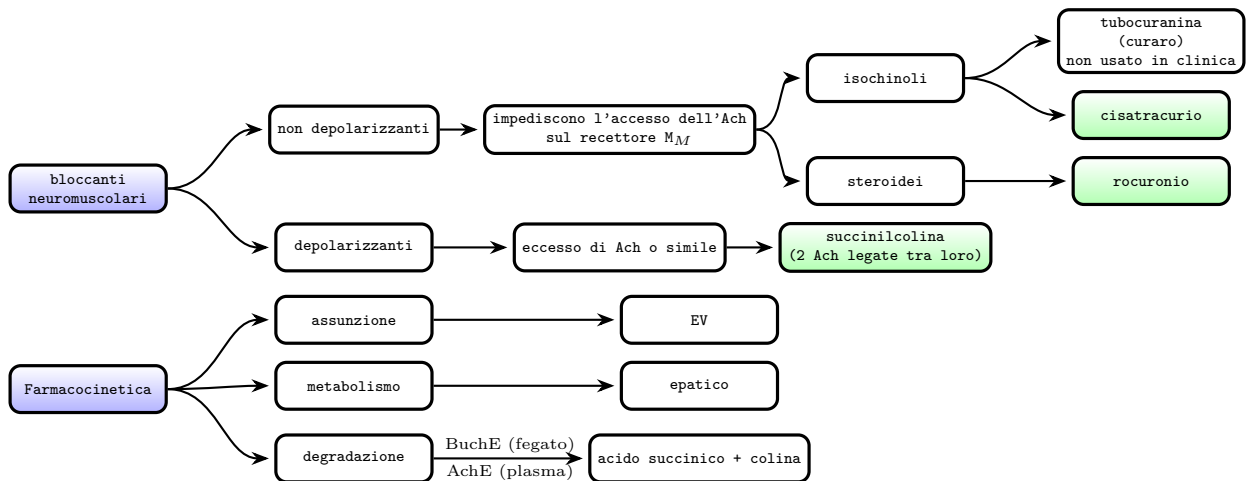
Il blocco della giunzione neuromuscolare può avvenire per blocco depolarizzante o non depolarizzante. La stessa Ach può causare un blocco.

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 Na^+ .

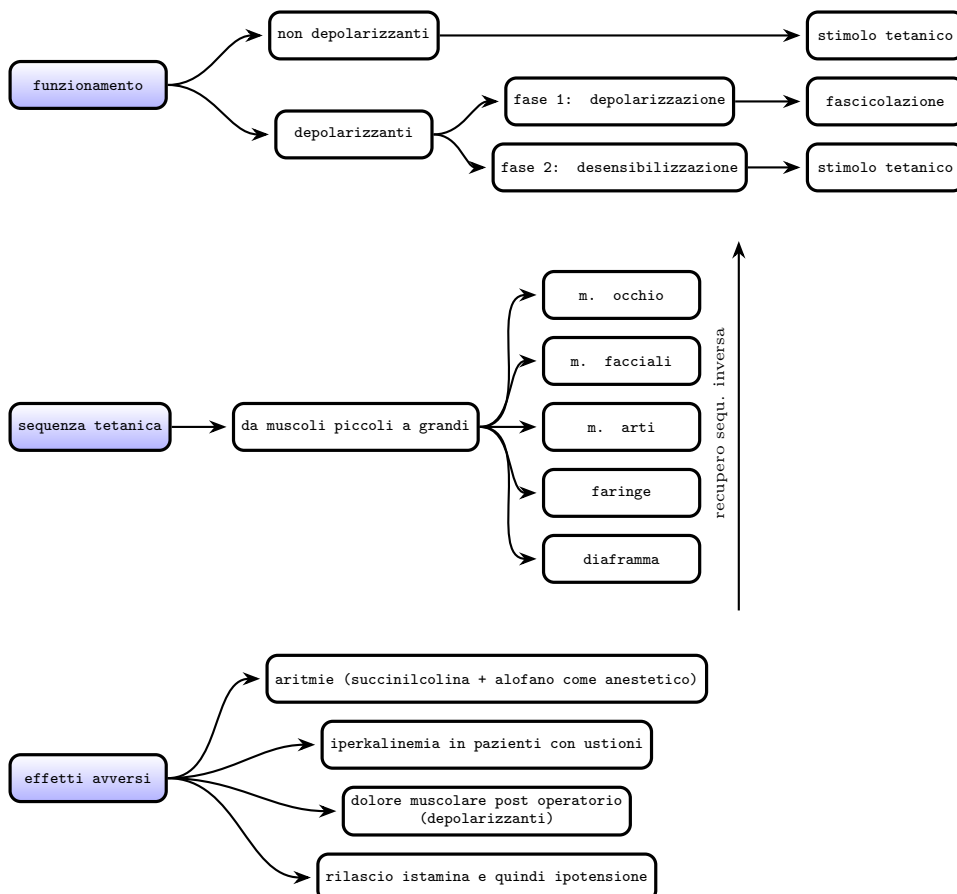
Sono tutti R_4N^+ quindi non attivi per os.

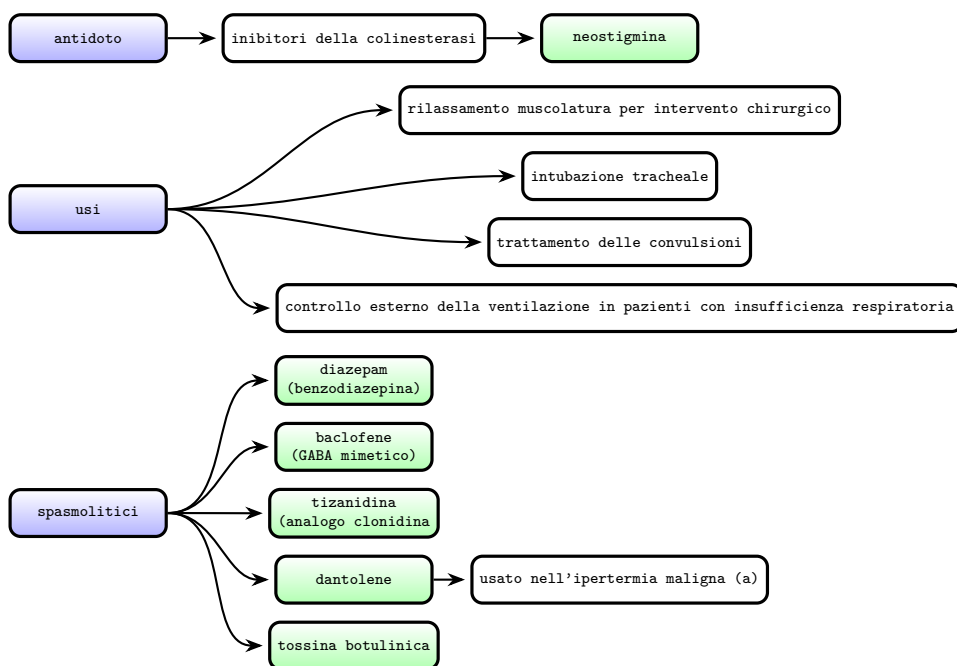




Una mutazione del gene che codifica la pseudocolinesterasi plasmatica rende alcuni pazienti più sensibili a metabolizzare la succinilcolina.

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.



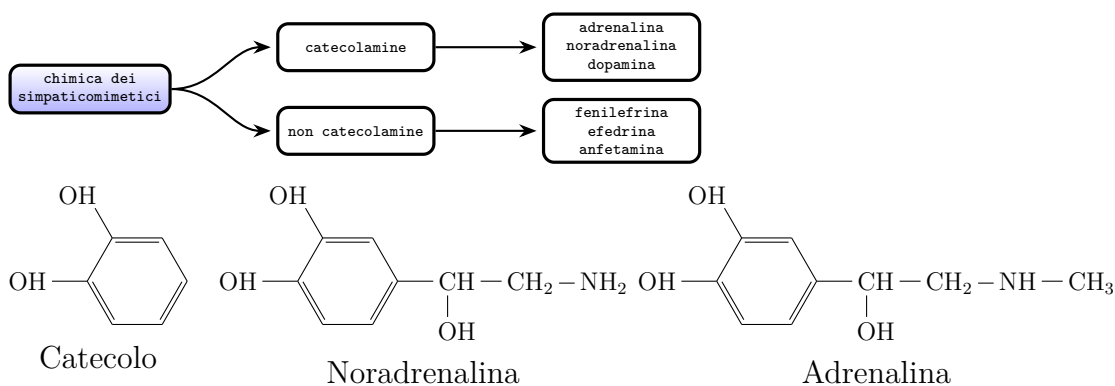


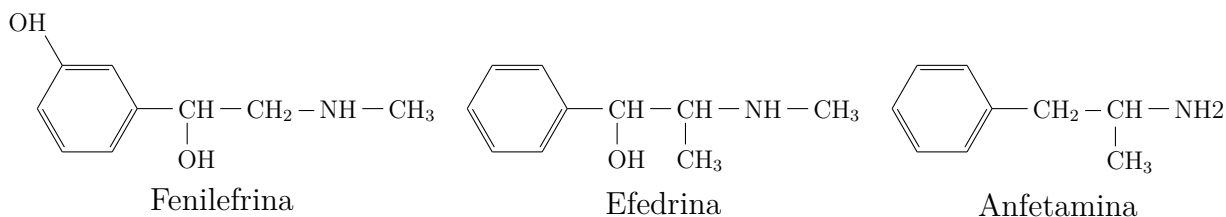
(a) il dantolene interferisce con la liberazione di calcio dal reticolo sarcoplasmatico bloccando il recettore per la rianidina che apre un canale del reticolo sarcolemmatico che lascia uscire il Ca^{2+} .

2.3 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)

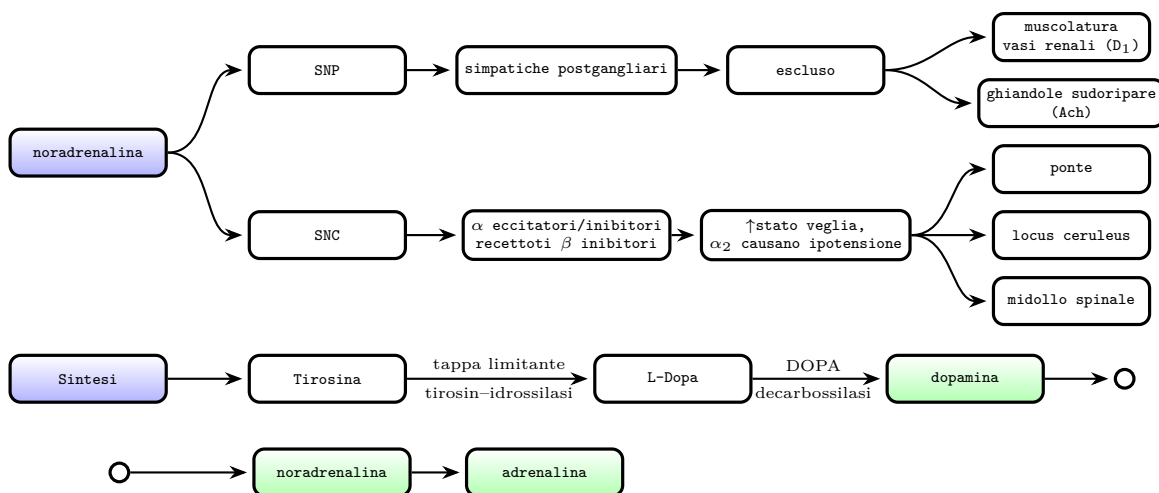




Le catecolamine sono degradate da COMT a livello intestinale e epatico per cui l'assorbimento per os è praticamente nulla.

L'assenza di uno o di ambedue i gruppi —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.

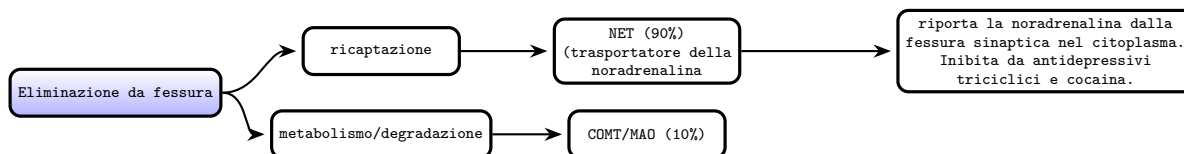


La tappa limitante è inibita dalla metirosina, un analogo della tirosina.

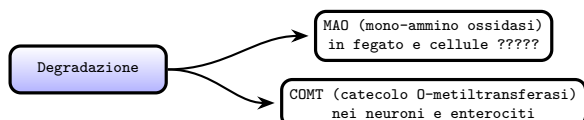
Il processo si interrompe alla dopamina nei neuroni dopaminergici.

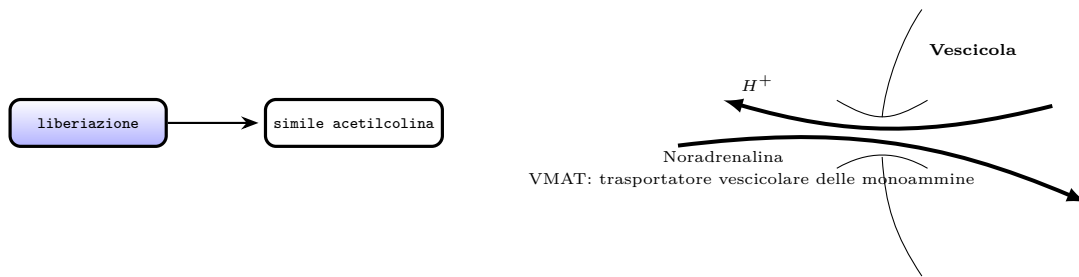
Il processo si interrompe alla noradrenalina nei neuroni del simpatico.

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.



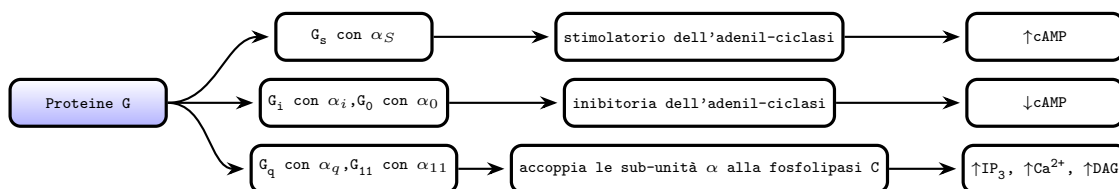


2.3.1 Recettore adrenergico

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

Terminale N extra, C intracellulare.

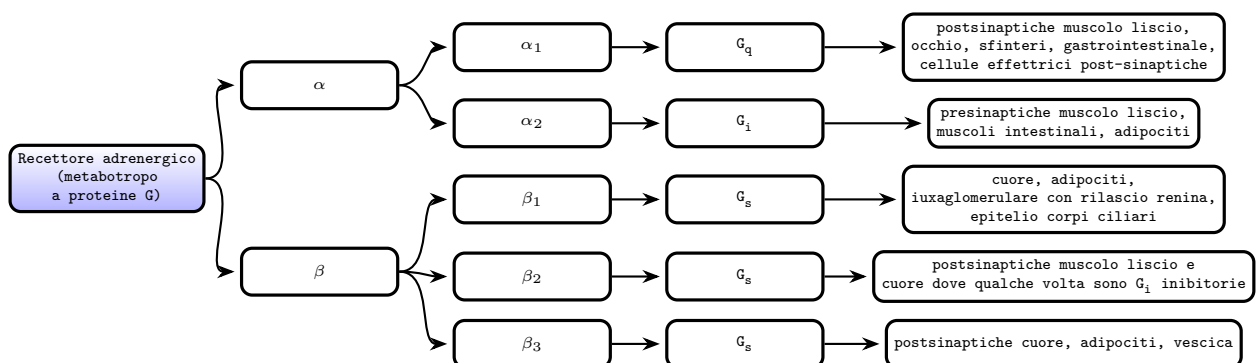
Proteina G formata da tre sub-unità α , β , γ che si differenziano per la sub-unità α in



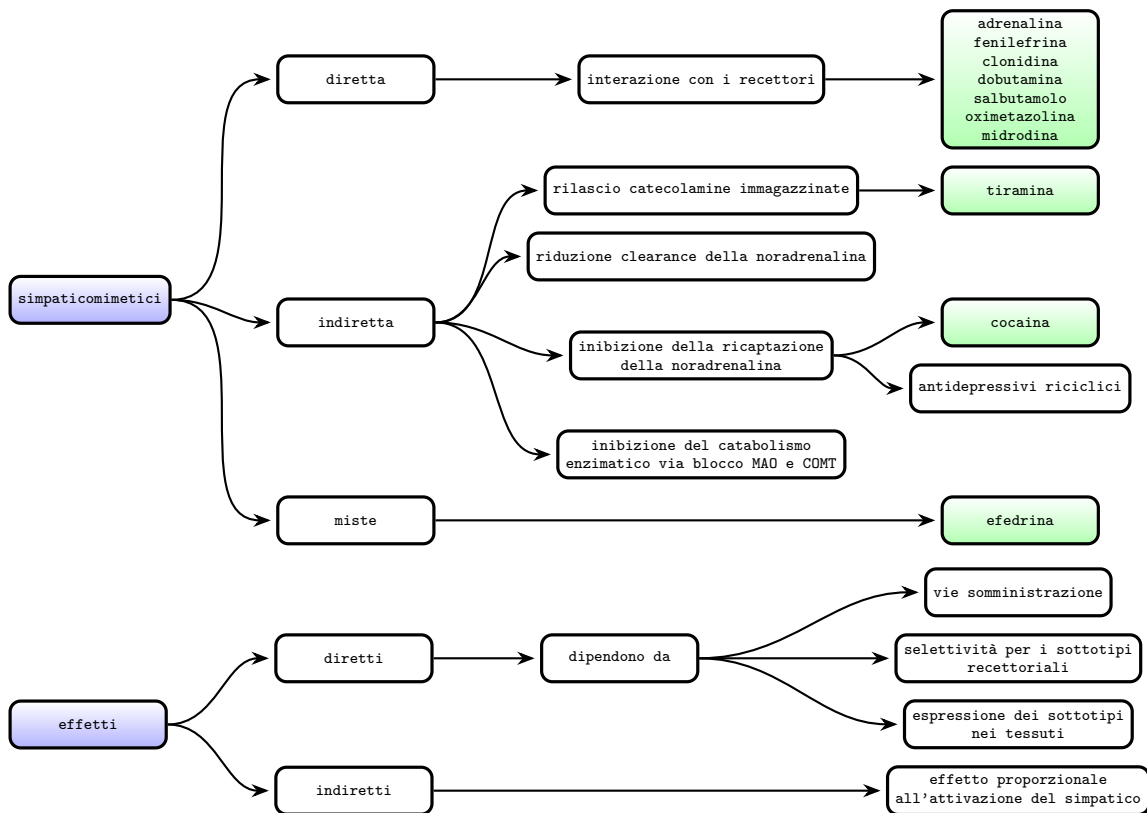
L'agonista adrenergico si lega in una tasca extracellulare. Ciò causa una modificazione che causa il distacco di GDP dalla sub-unità α . A essa si lega GTP che causa il distacco della sub-unità α da β e γ .

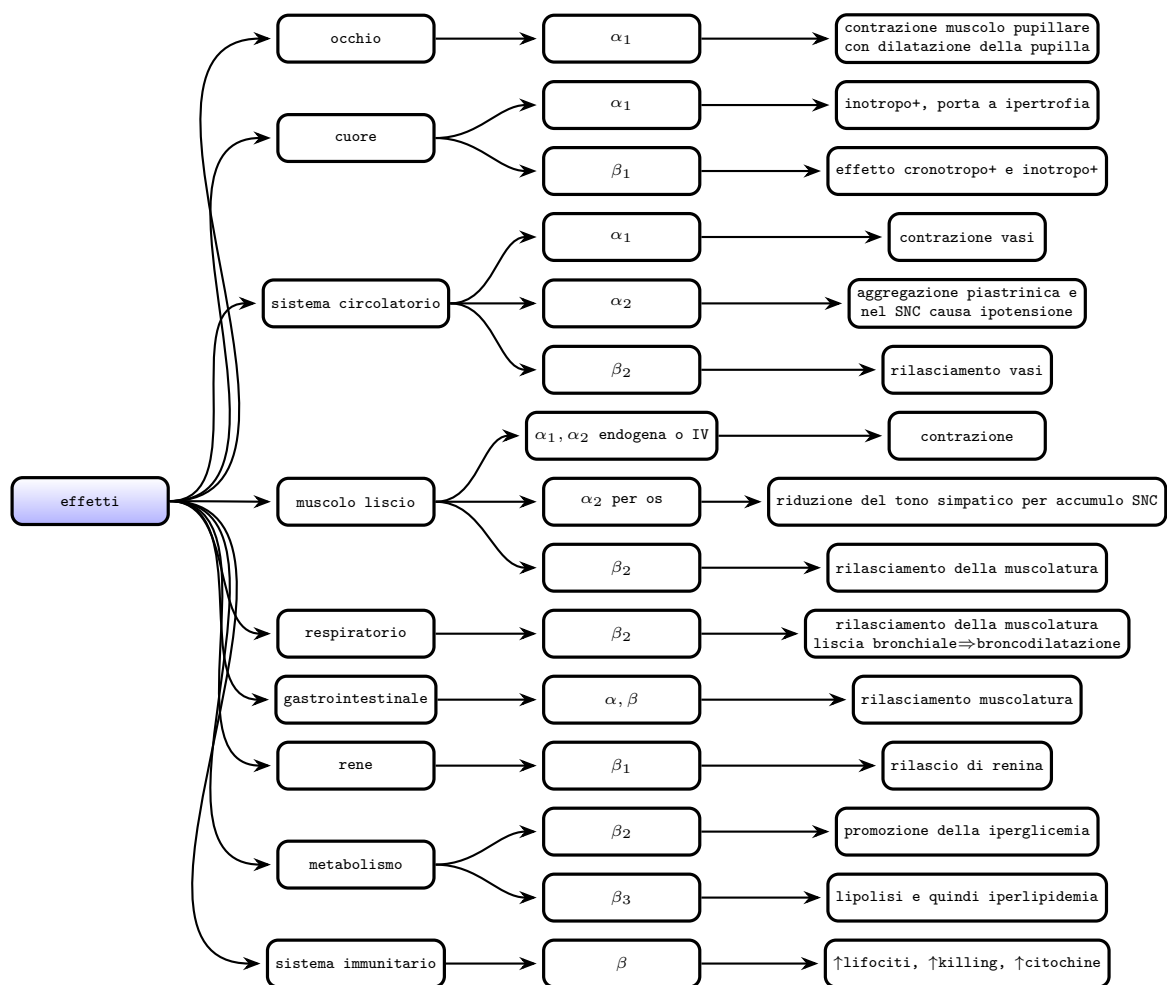
α attivata produce gli effetti sopra descritti a seconda del tipo di α .

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



2.3.2 Agonista adrenergico (Farmaci simpaticomimetici)





Nell'ipotensione acuta con pericolo di perfusione a cervello e coronarie si possono usare gli α -agonisti che causano vasocostrizione (fenilefedrina α_1 -agonista).

Idem nel caso di shock soprattutto cardiogeno dove agenti inotropi come la dobutamina possono aumentare la gittata con vasocostrizione periferica ridotta di modo da ottimizzare la perfusione.

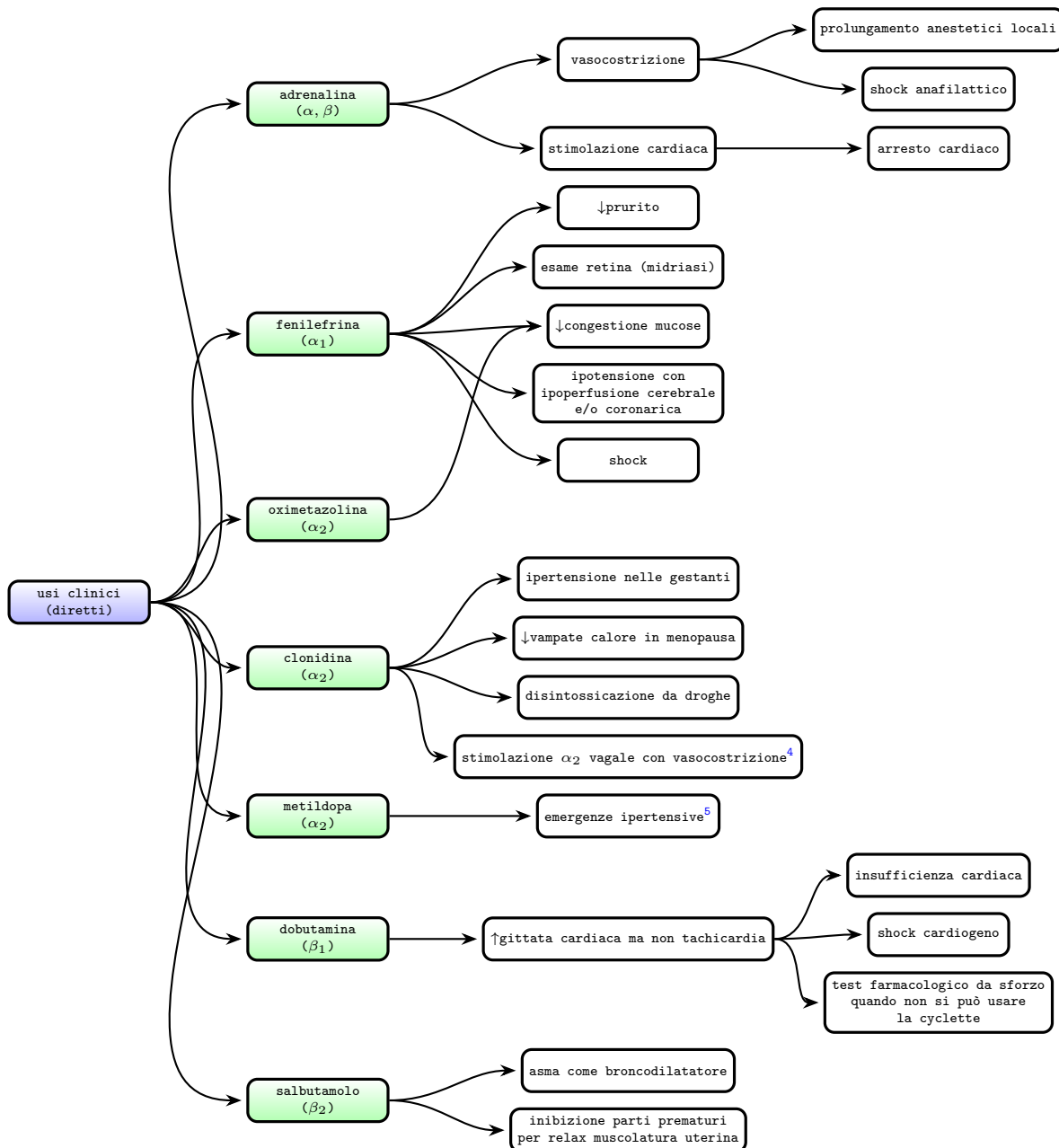
La dobutamina viene anche usata nei test cardiologici da stress farmacologico.

Nel caso di ipotensione ortostatica cronica si possono usare un α -agonista (midodrina α_1) per migliorare il riflesso di vasocostrizione periferico.

Cocaina, adrenalina e altri α -agonisti possono essere usati localmente con anestetici locali per ridurre l'area di anestesia grazie ai loro effetti vasocostrittori. Occhio al rischio necrosi in alcuni distretti capillari (cocaina—naso).

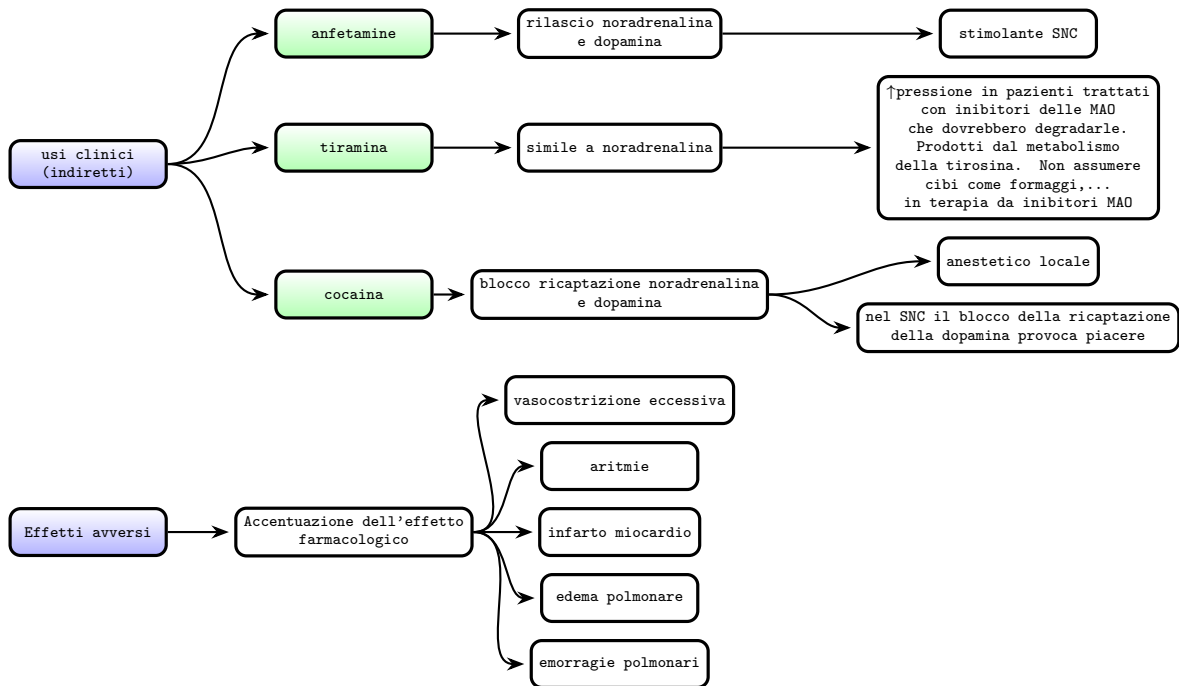
I decongestionanti nasali solo α -agonisti

Farmaci α_2 -agonisti selettivi sono usati nel trattamento del glaucoma.

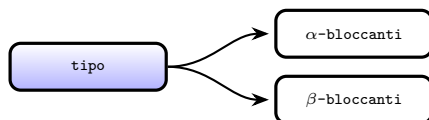


⁵Per cui può dare anche un aumento della pressione e per questo non si usa nelle emergenze da ipertensione

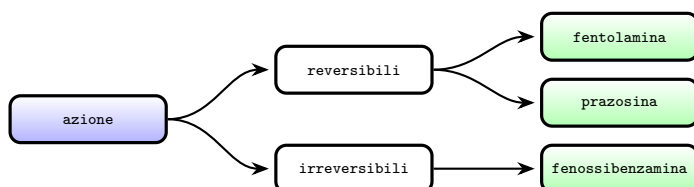
⁵È anche un inibitore della DOPA decarbossilasi per cui ↓dopamina.



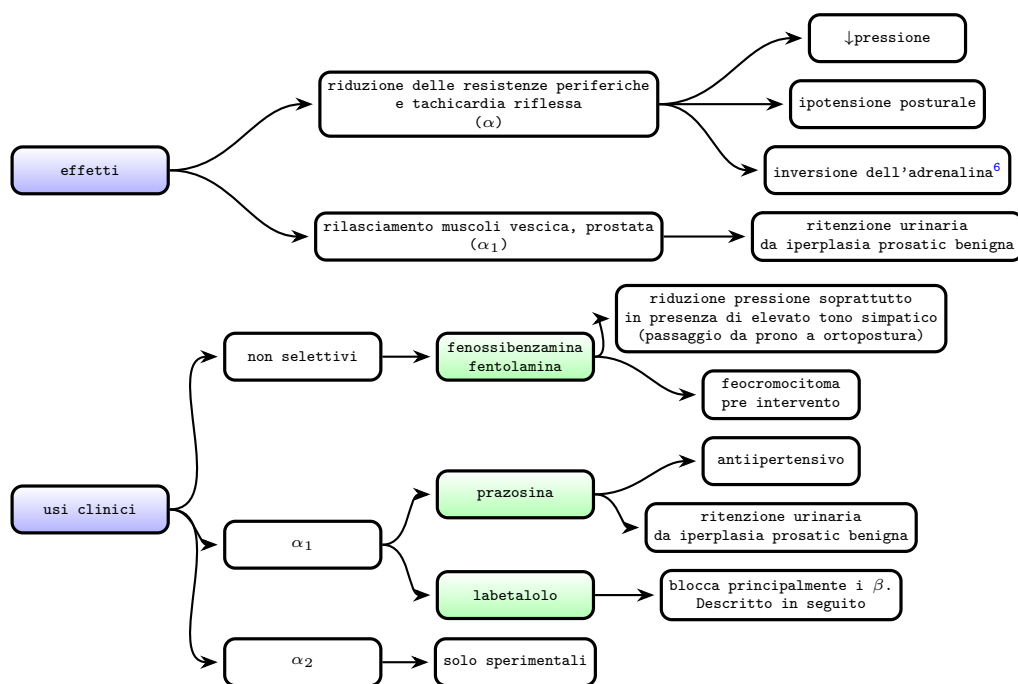
2.3.3 Antagonisti adrenergici



α-bloccanti



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



Il feocromocitoma non operabile viene trattato con α -metiltirosina, α -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???)

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.

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

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.

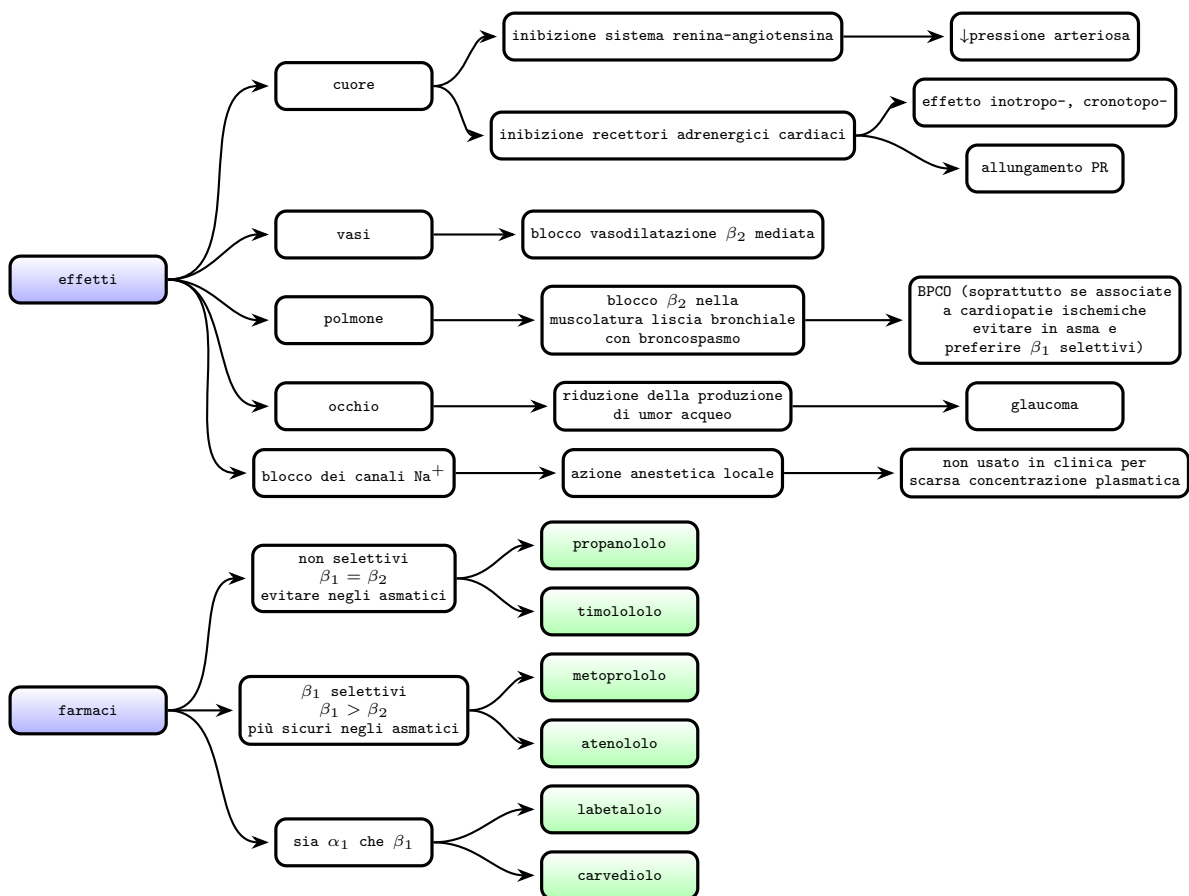
Quasi tutti i β -bloccanti sono lipofili tipo il propranololo e sono assunti per os e ben assorbiti, con intenso metabolismo epatico.

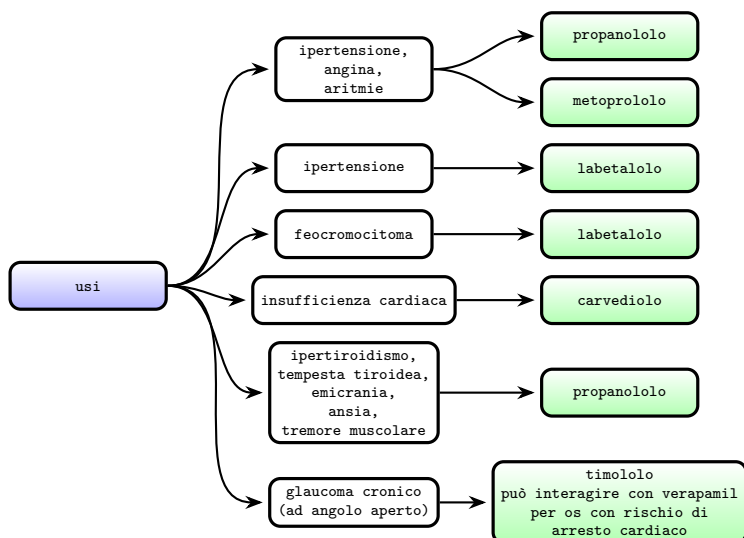
Alcuni β -bloccanti sono idrofili tipo l'atenololo e non sono ben assorbiti per os.

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

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

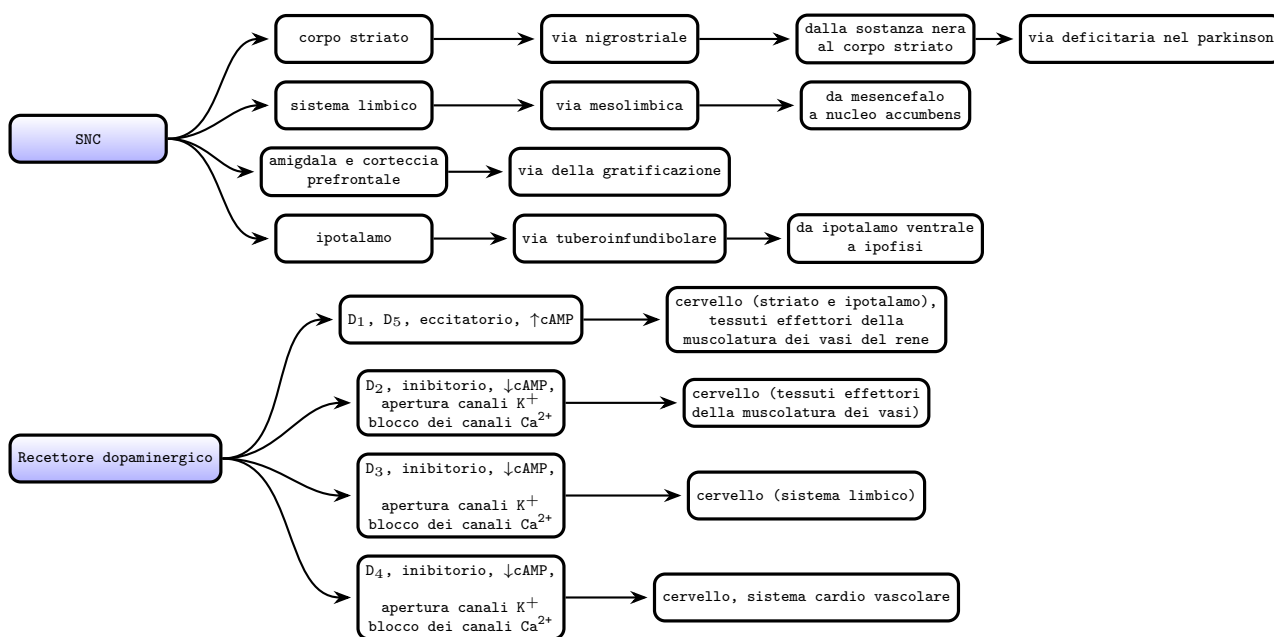
Hanno un notevole metabolismo di primo passaggio, volumi di distribuzione elevati e clearance epatica via P450.

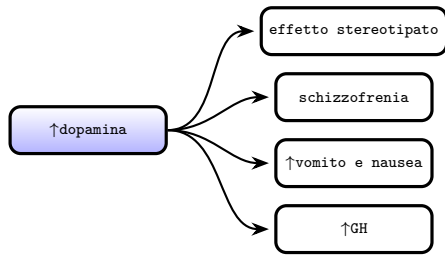




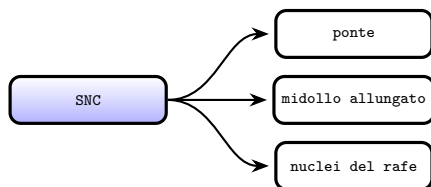
2.4 Dopamina

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

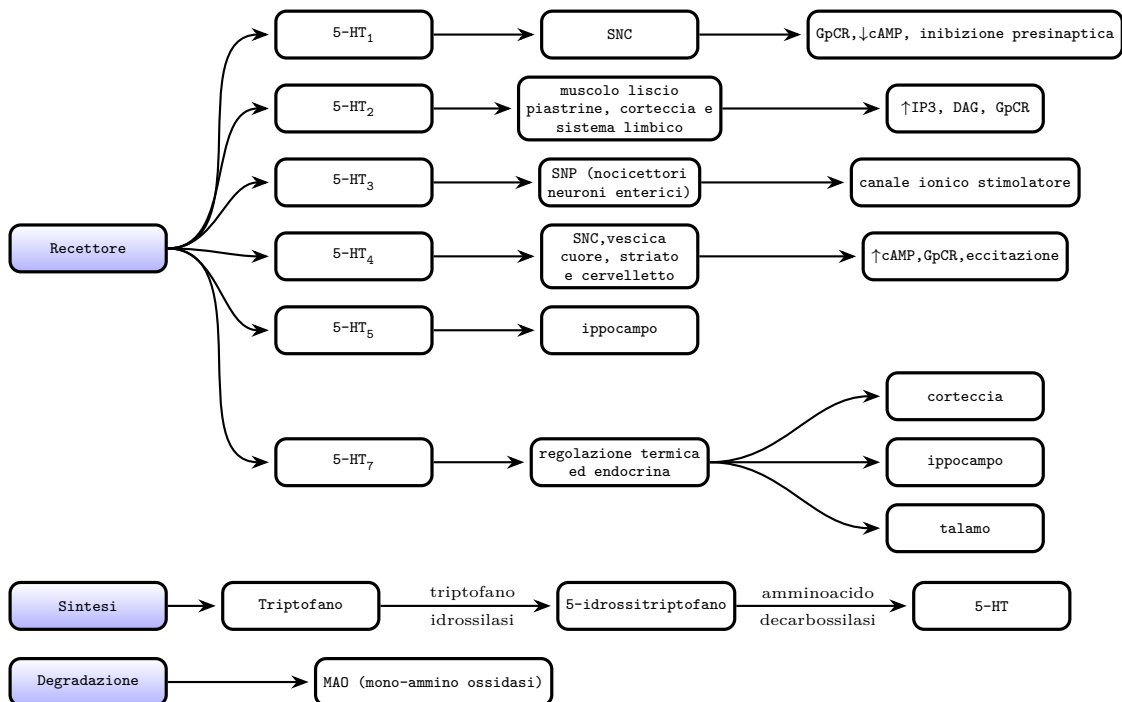


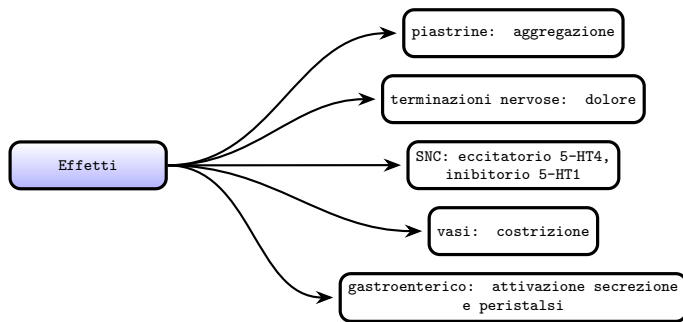


2.5 Serotonina (5-idrossitriptamina)

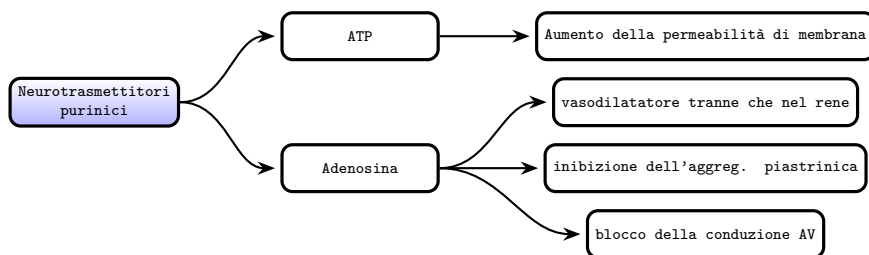


Tranne 5-HT₃, tutti i recettori sono metabotropi.



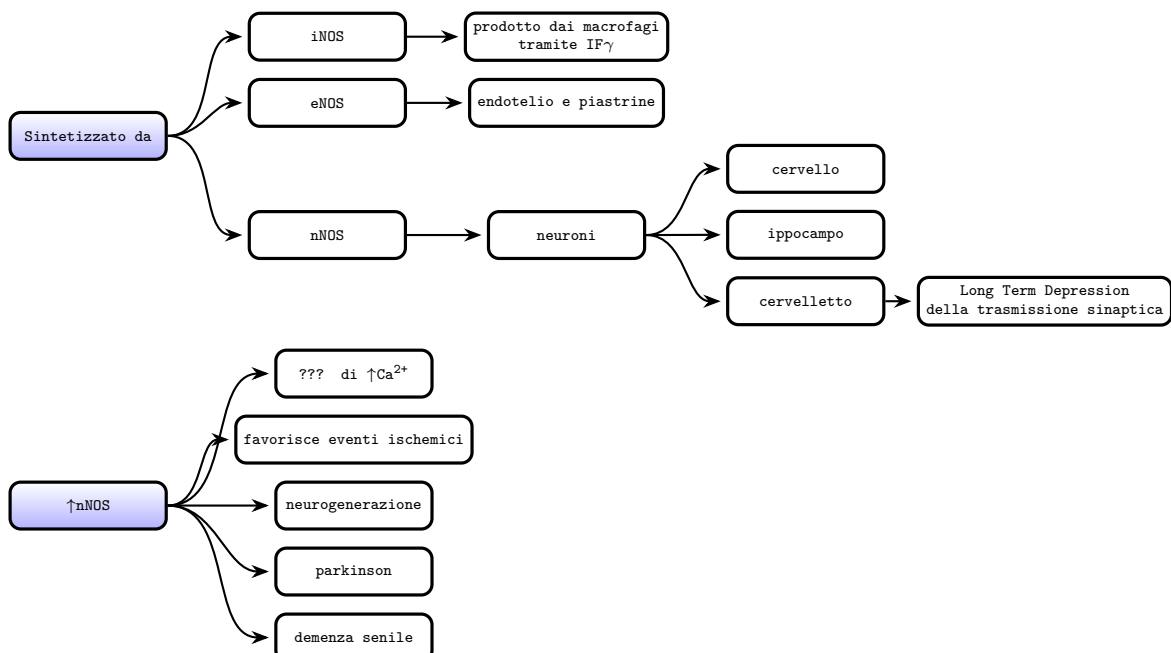


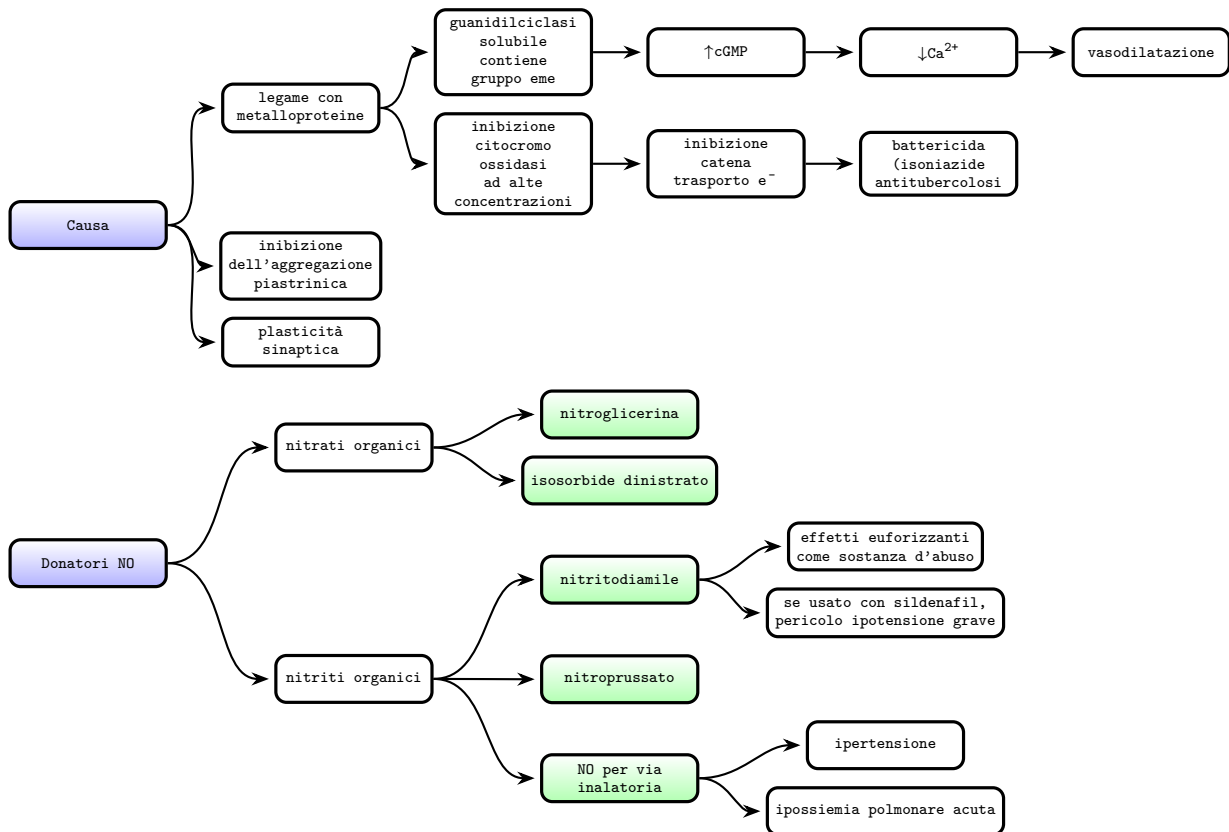
2.6 Neurotrasmettitori purinici



2.7 Monossido d'azoto (NO)

Molecola altamente reattiva con un elettrone spaiato





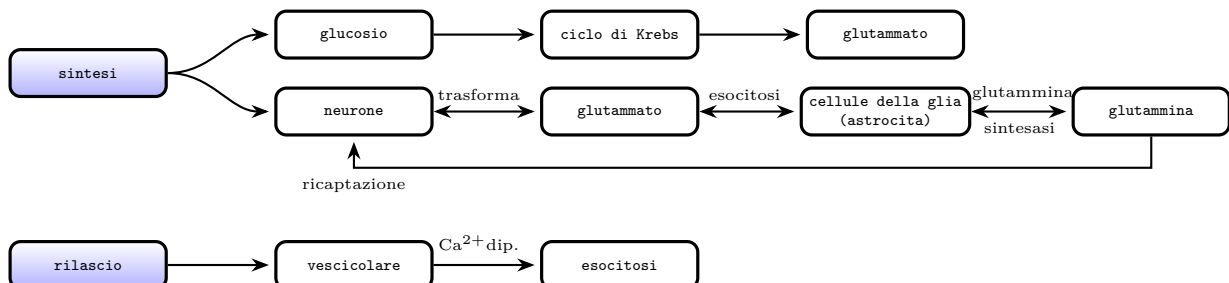
Nella sepsi, le endotossine batteriche inducono l'espressione di iNOS con \uparrow NO e shock settico. Inibitori del NOS possono invertire questa ipotensione.

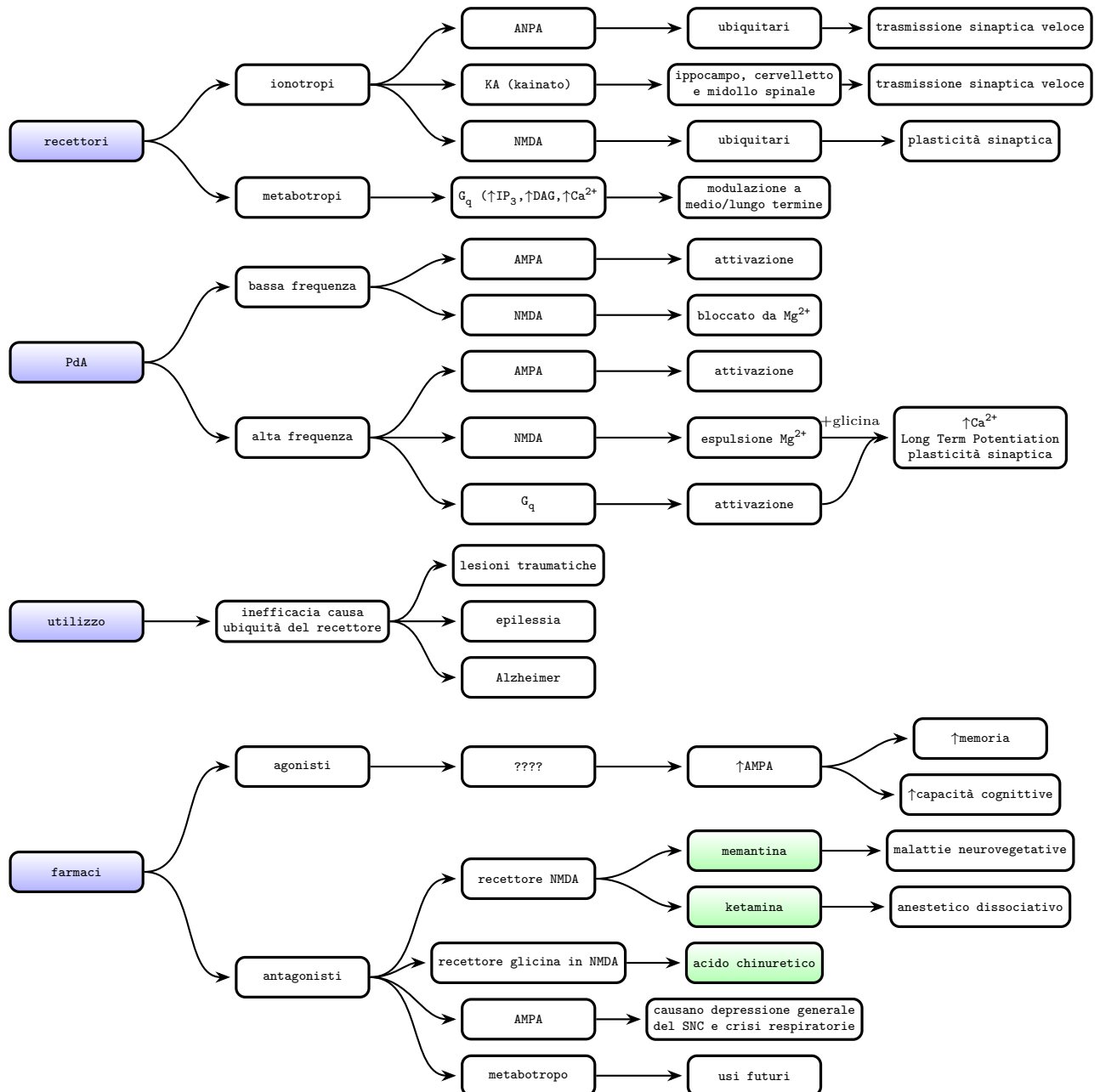
Per via inalatoria \downarrow shunt, \downarrow broncocostrizione, \downarrow ipertensione polmonare e quindi utile anche nella cura dell'asma.

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

2.8 L-glutammato

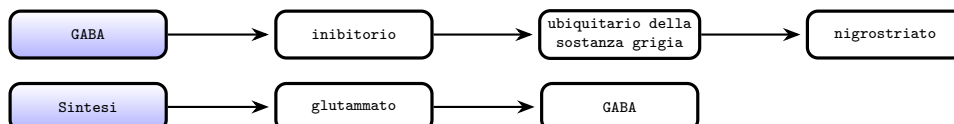
Neurotrasmettitore ubiquitario eccitatorio del SNC

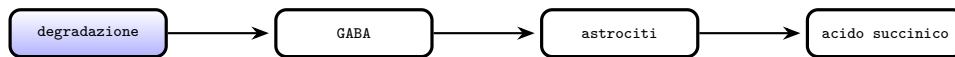




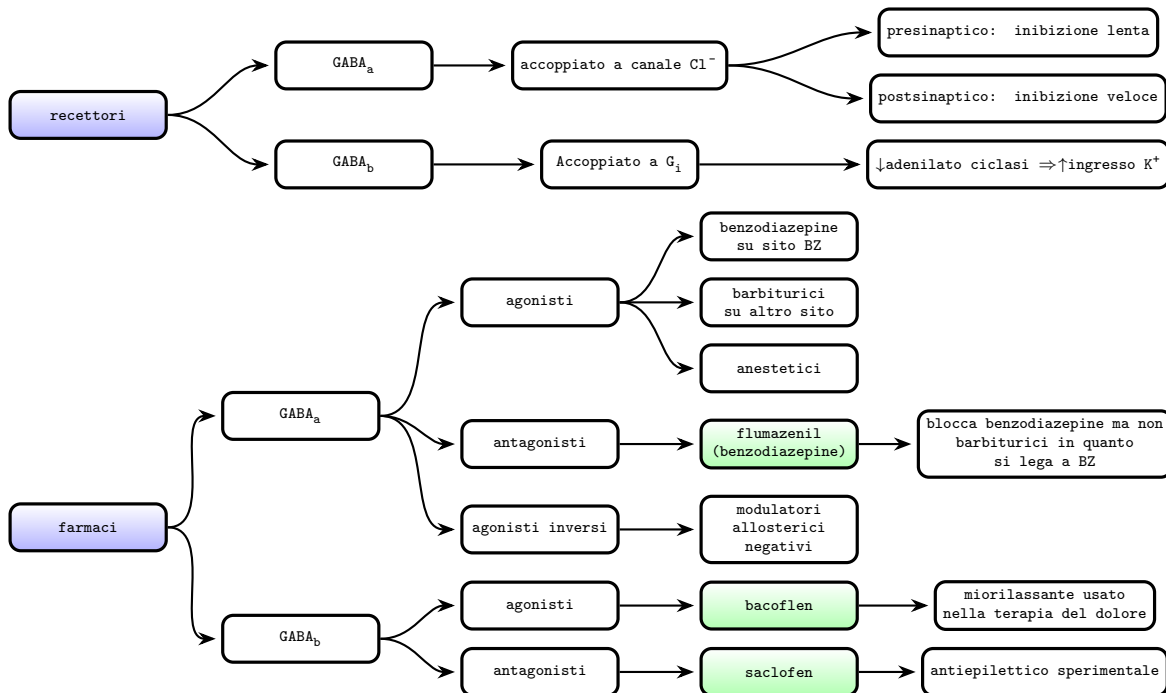
2.9 GABA (Acido γ -amminobutirrico)

da studiare insieme ai sedativo-ipnotici e antiepilettici.





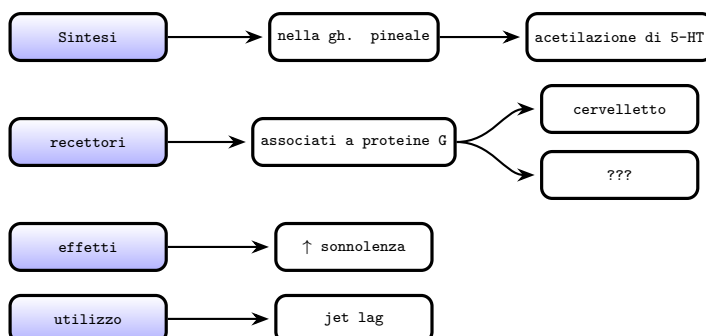
Enzima GABA-transaminasi (o GABA amminotransferasi). Utile informazione relativamente al valproato (farmaco antiepilettico, vedi).



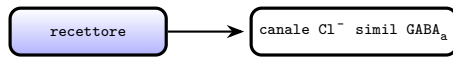
2.10 GBH (Acido γ -idrossibutirrico)

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

2.11 Melatonina



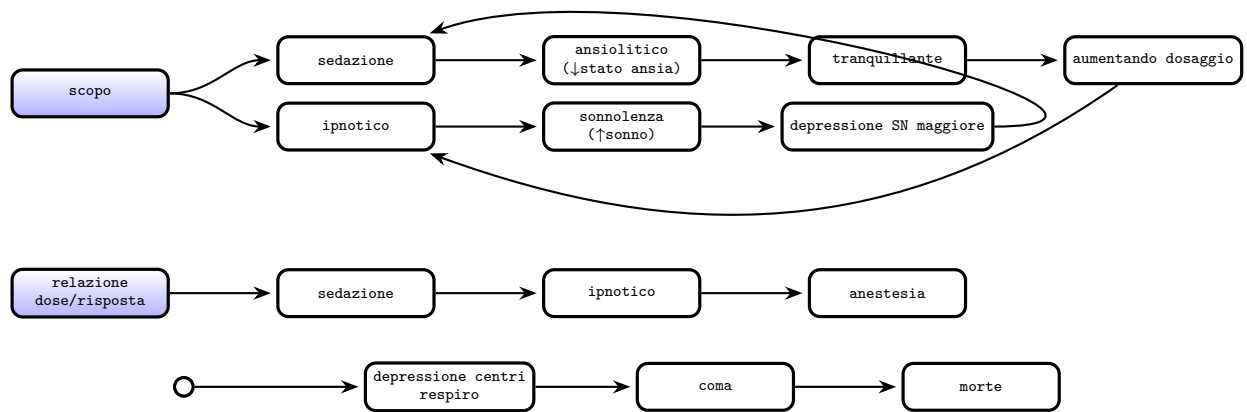
2.12 Glicina

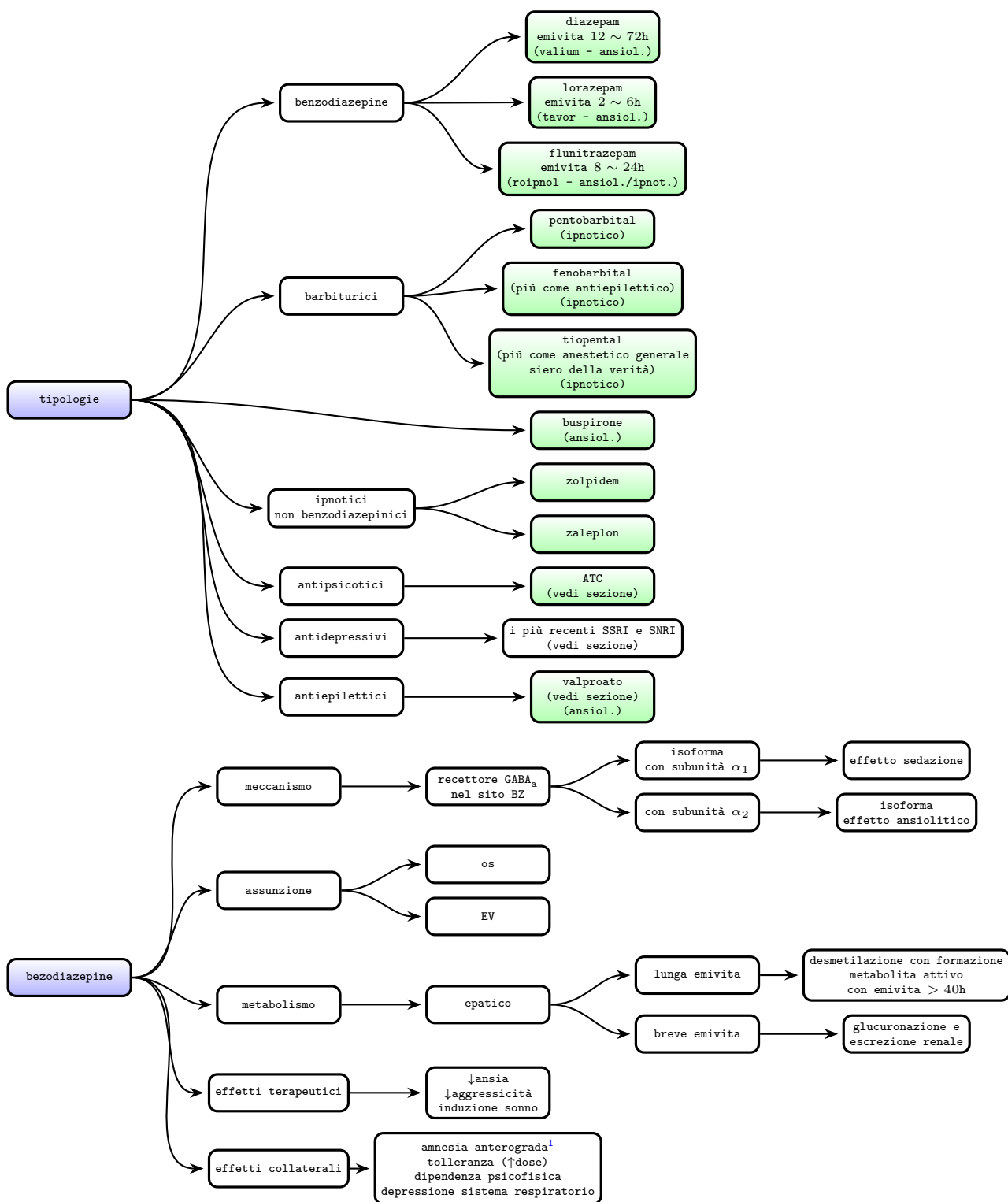


Nessun farmaco in uso agisce su questo recettore. Stricnina e tossina tetanica prevengono il rilascio di glicina

3 Farmaci delle patologie del SN

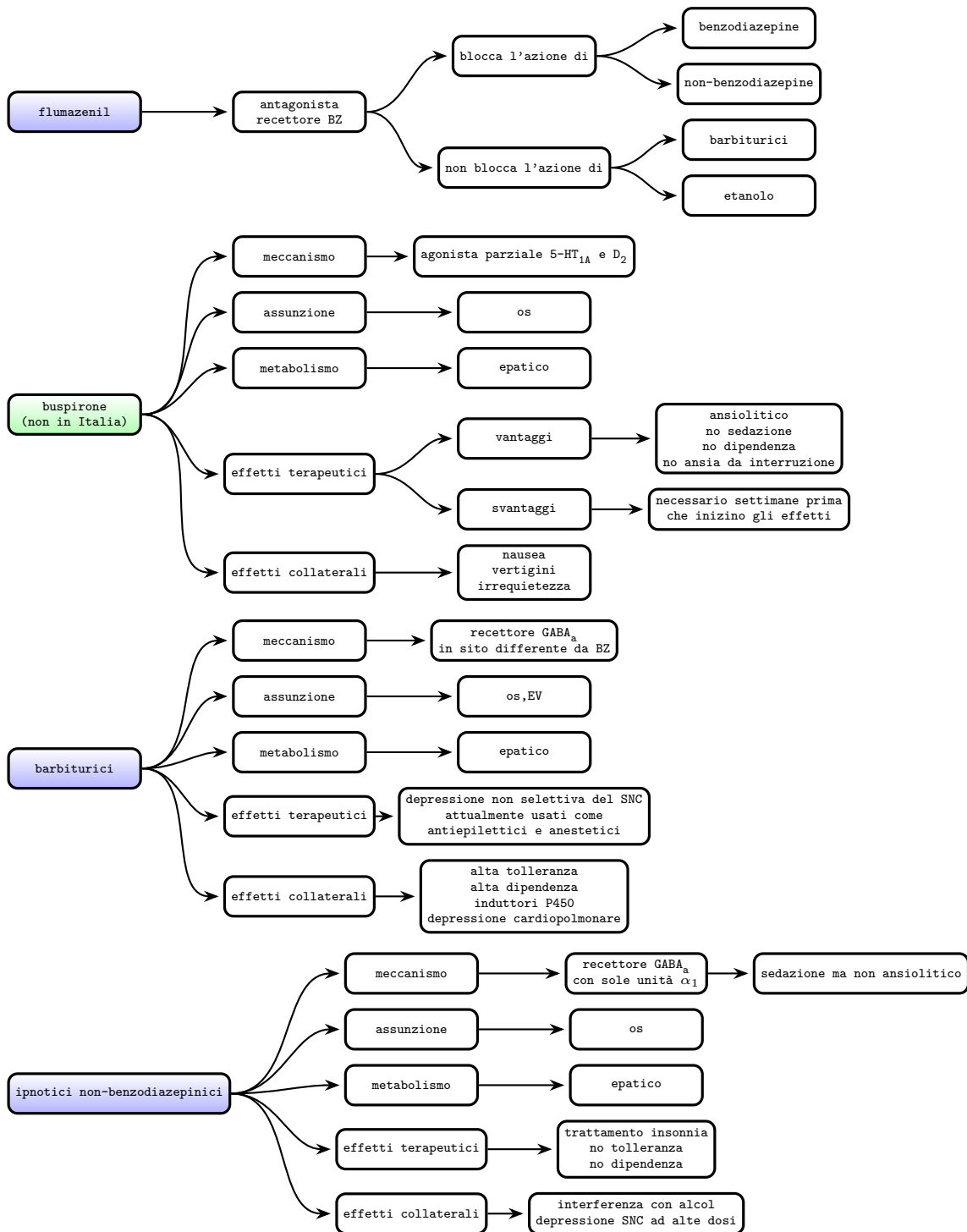
3.1 Farmaci sedativo/ansioliti e ipnotici

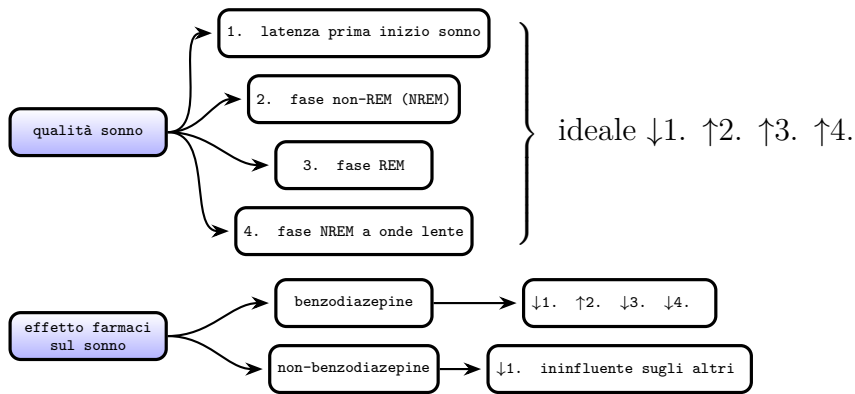




Per antagonizzare i sovradosaggi delle benzodiazepine si usa il flumazenil, anche lui una benzodiazepina ma con azione antagonista su BZ.

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





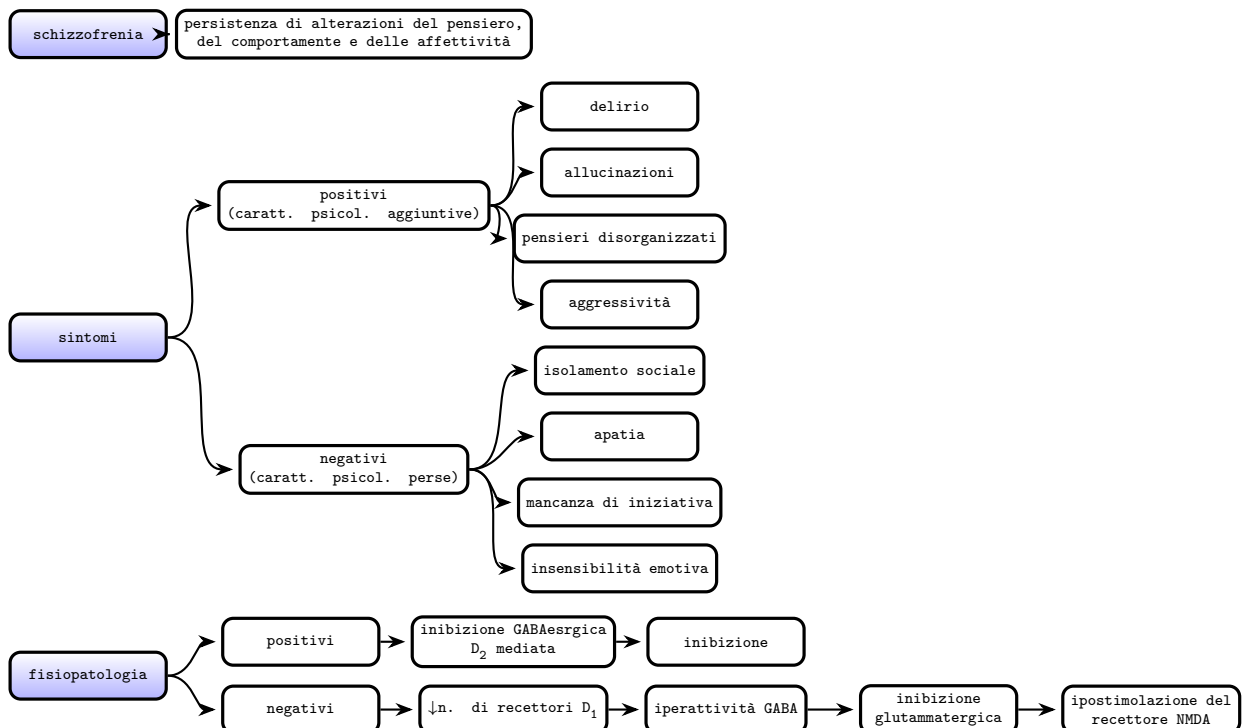
Tutti questi farmaci si legano al GABA_A tranne il buspirone che agisce come agonista parziale per 5-HT_{1A} e D_2 .

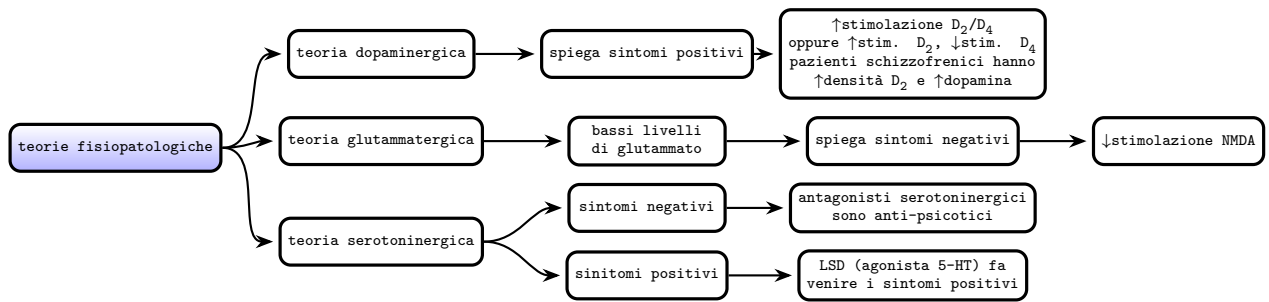
GABA_B attivato da agenti spasmolitici come baclofene.

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

Le benzodiazepine ↑frequenza apertura del canale. I barbiturici ↑durata apertura del canale. I barbiturici sono anche GABA-mimetici quindi funzionano teoricamente anche senza GABA.

3.2 Farmaci anti-psicotici



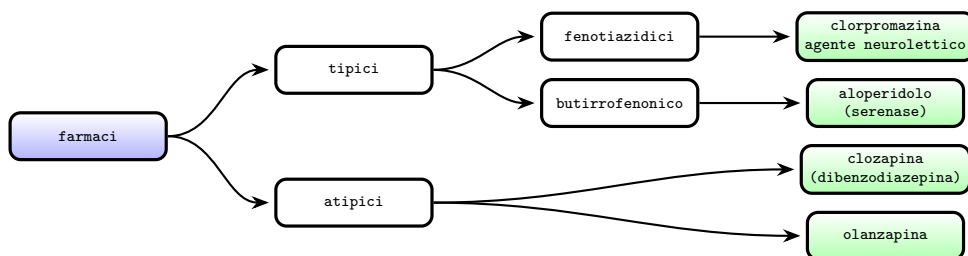


Effetti collaterali extrapiramidali



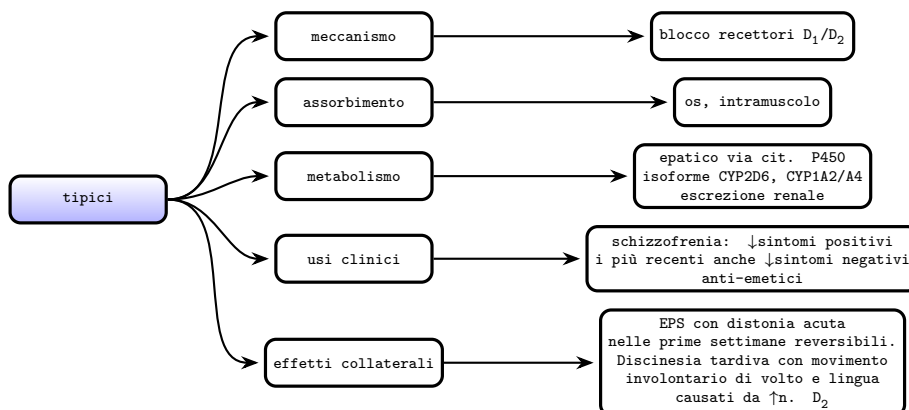
Agente neurolettico

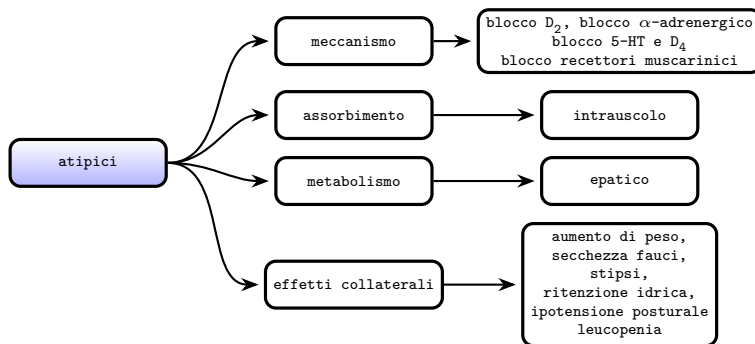
alta incidenza di EPS a dosi efficaci



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.

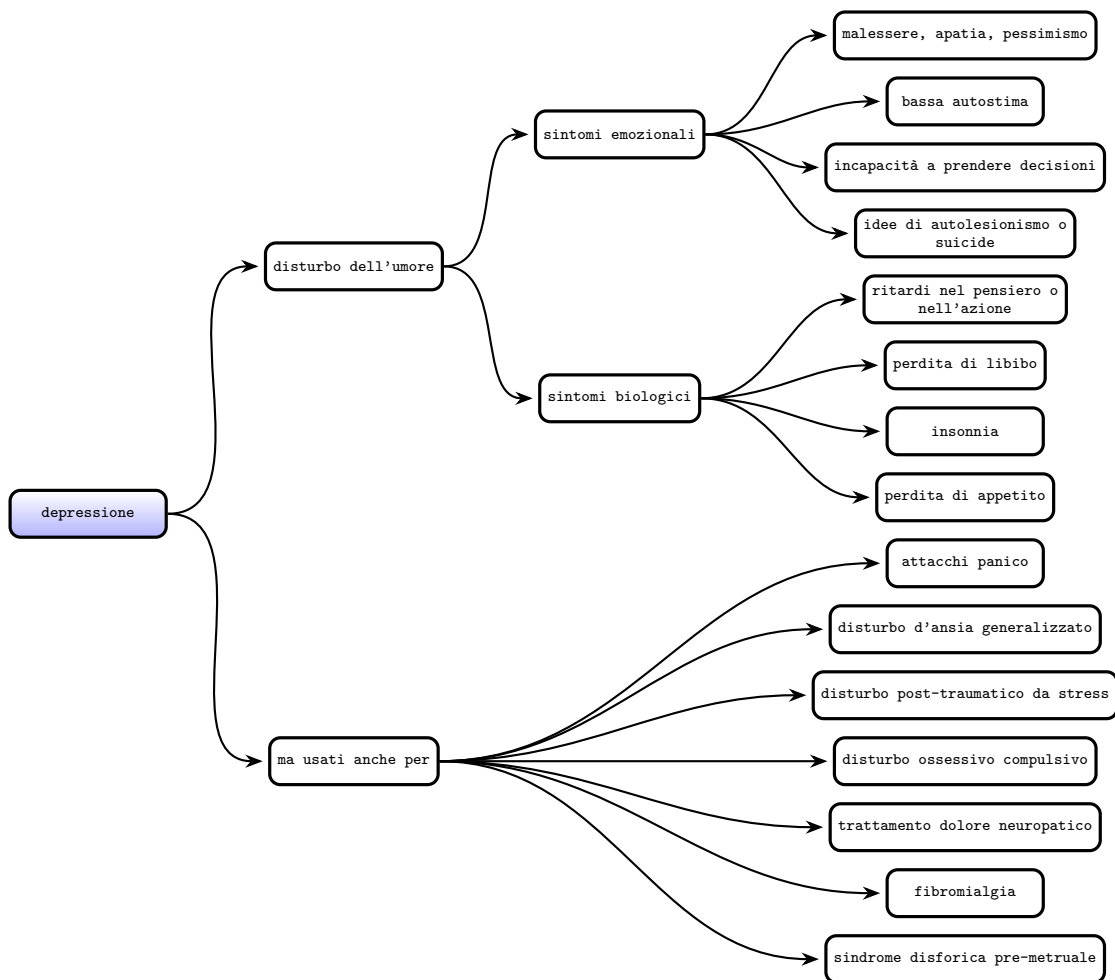
Tutti hanno effetti a lunga durata (mesi) dopo l'ultima somministrazione. Solo clozapina non va mai sospesa bruscamente sia per le recidive rapide sia per effetti sfavorevoli quali miocarditi e agranulocitosi.

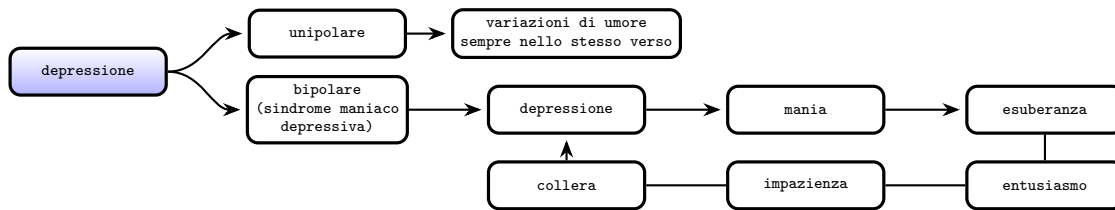




I farmaci atipici danno meno effetti collaterali motori perchè bloccano selettivamente la via mesolimbica (della gratificazione) invece del nigro-striato. Impegnati quindi se i sintomi extrapiramidali dei tipici fossero problematici.

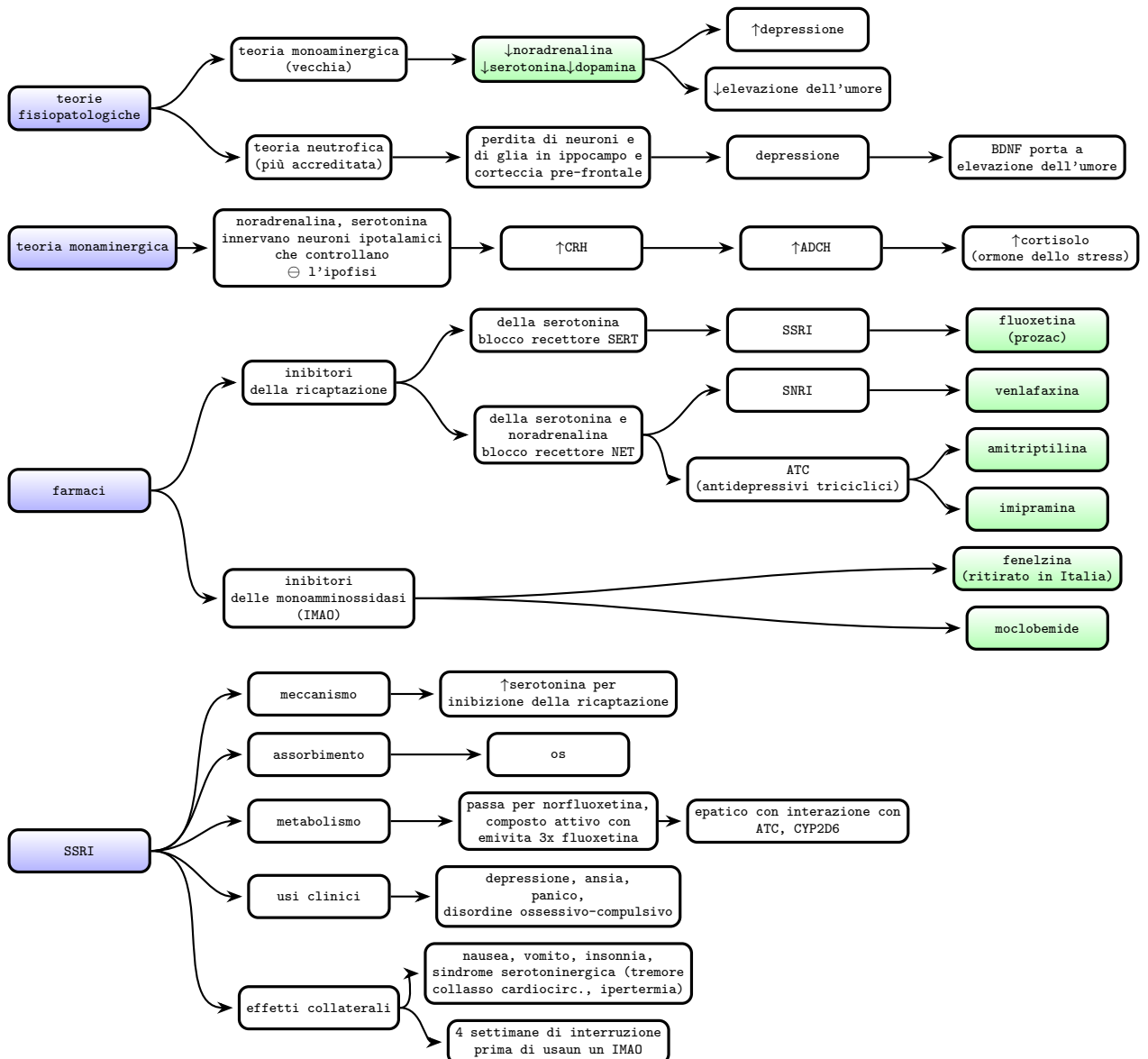
3.3 Farmaci antidepressivi

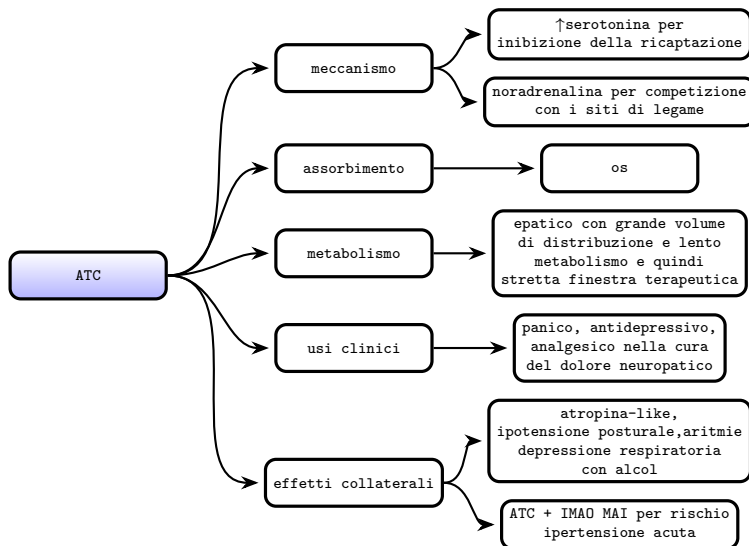




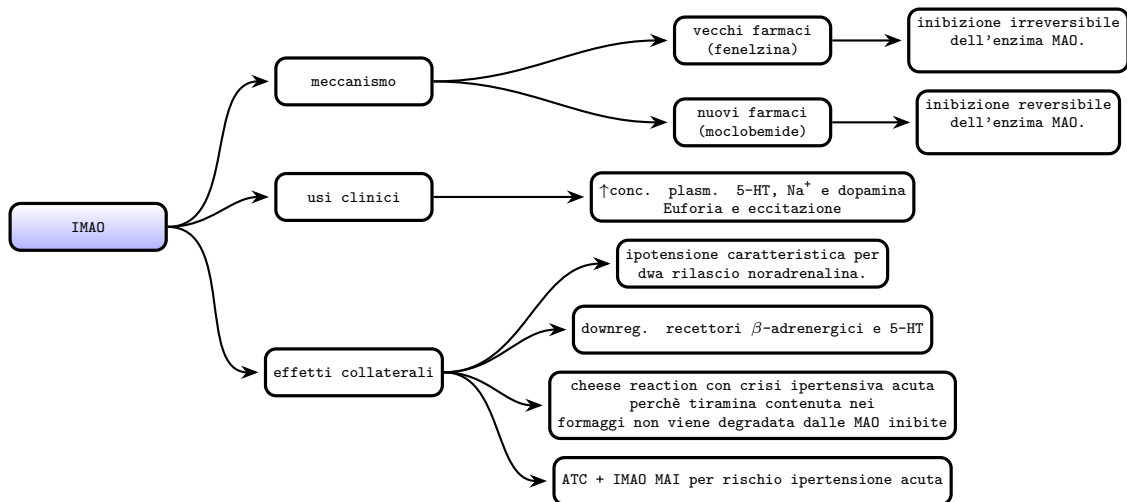
BDNF

Brain-derived neurotrophic factor: fattore di crescita nervoso

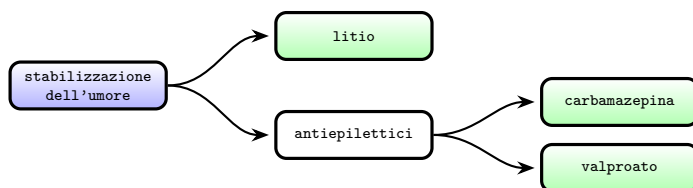


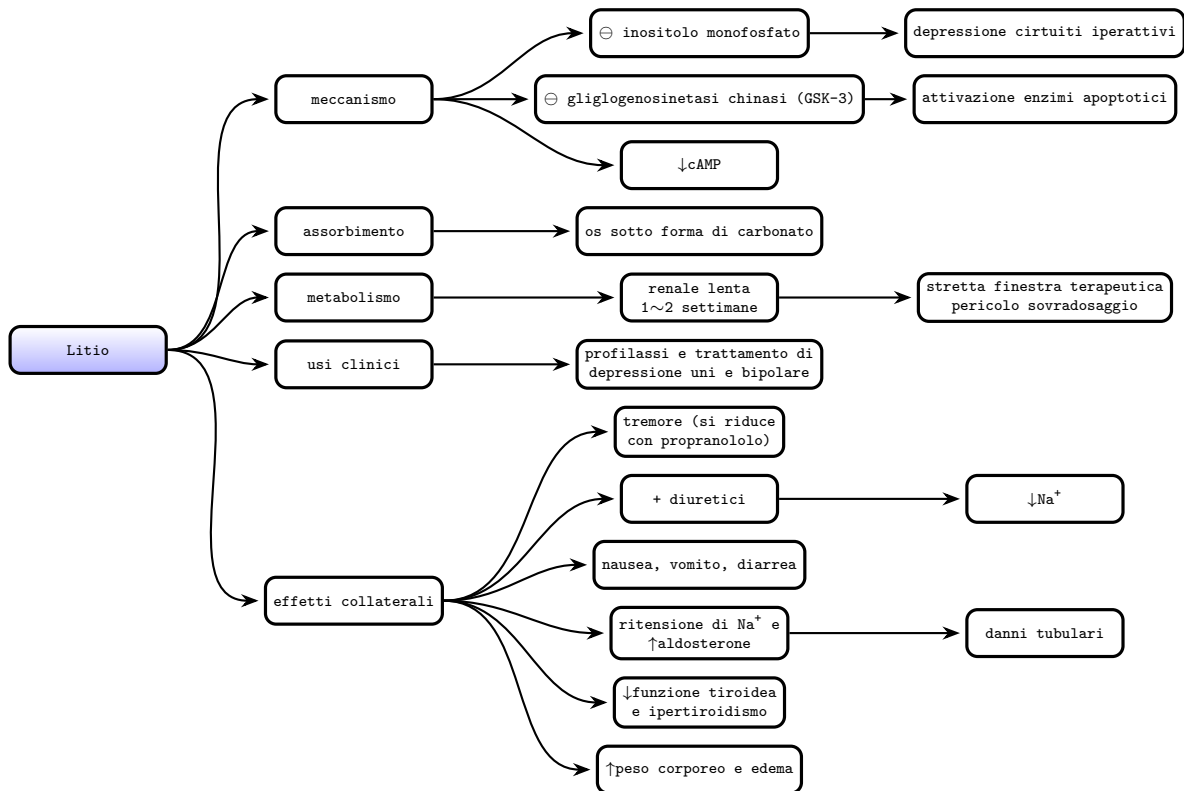


Il 10% dei caucasici ha una mutazione del gene della CYP2D6 con effetti collaterali agli ATC molto più pesanti



Di solito quindi la terapia è ATC + SSRI.

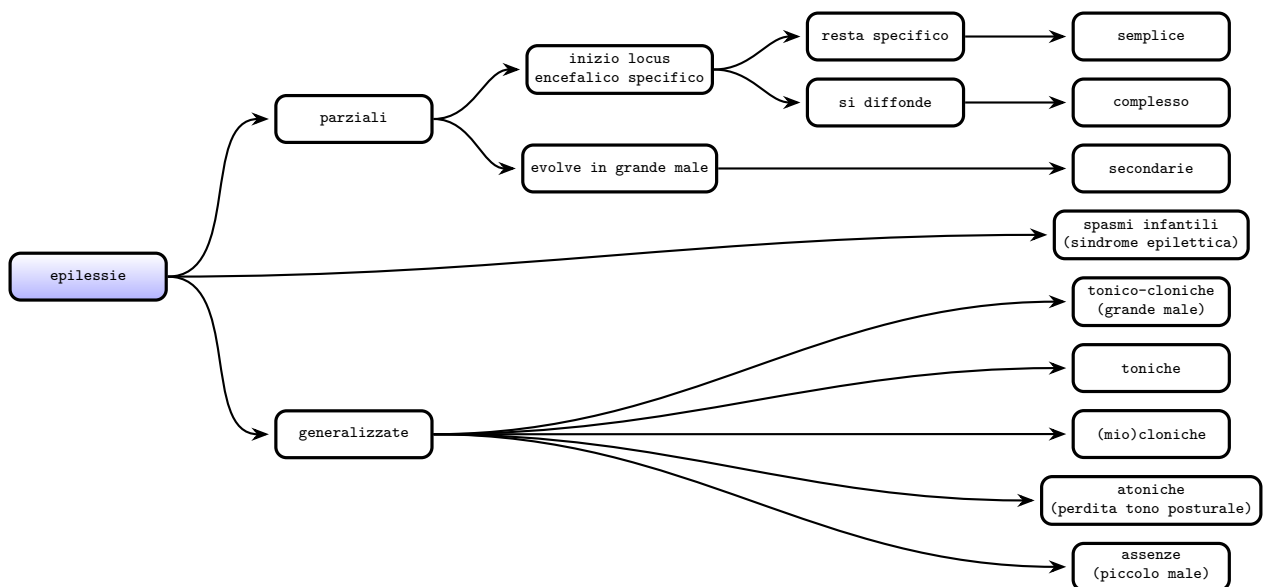


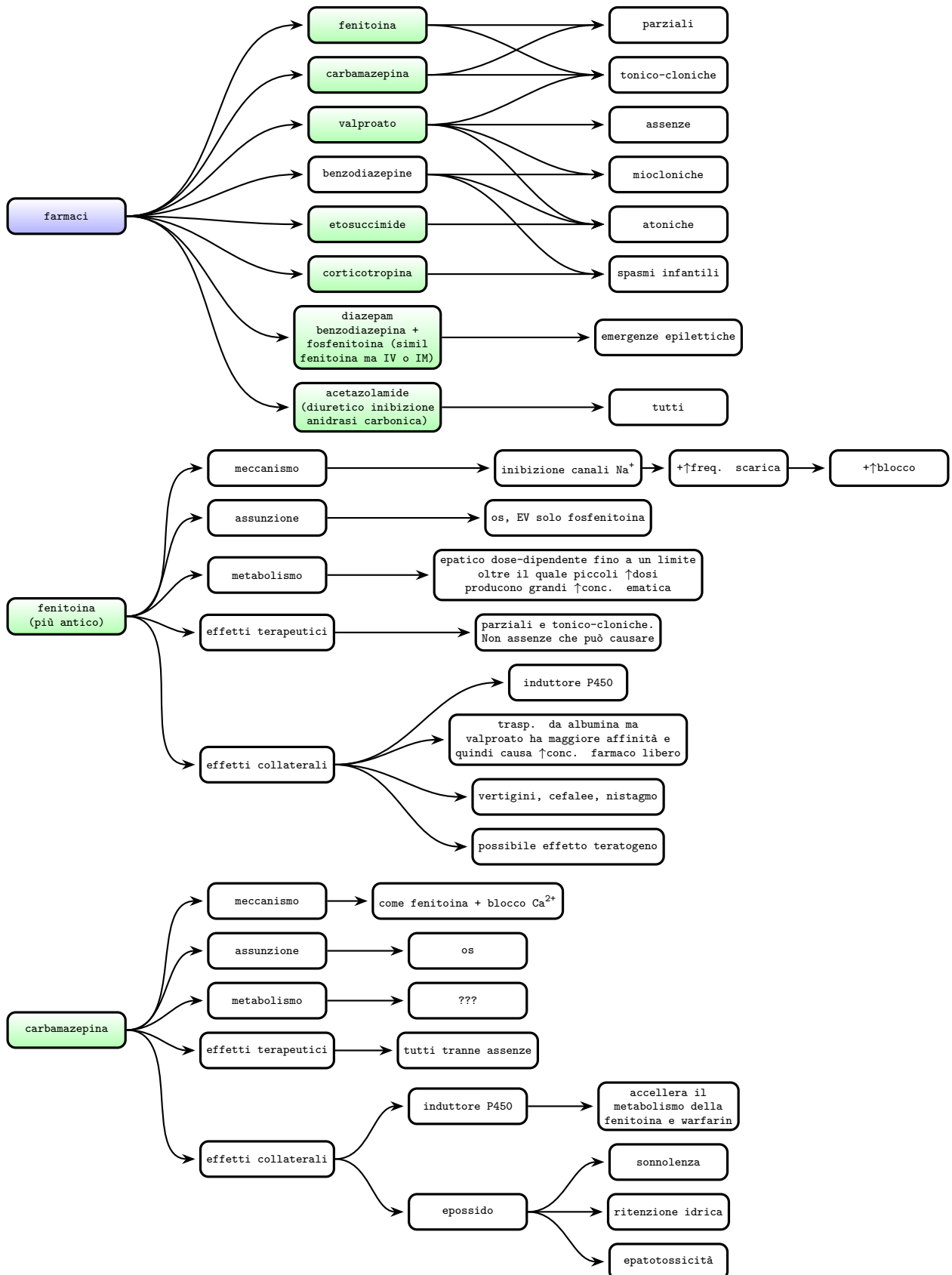


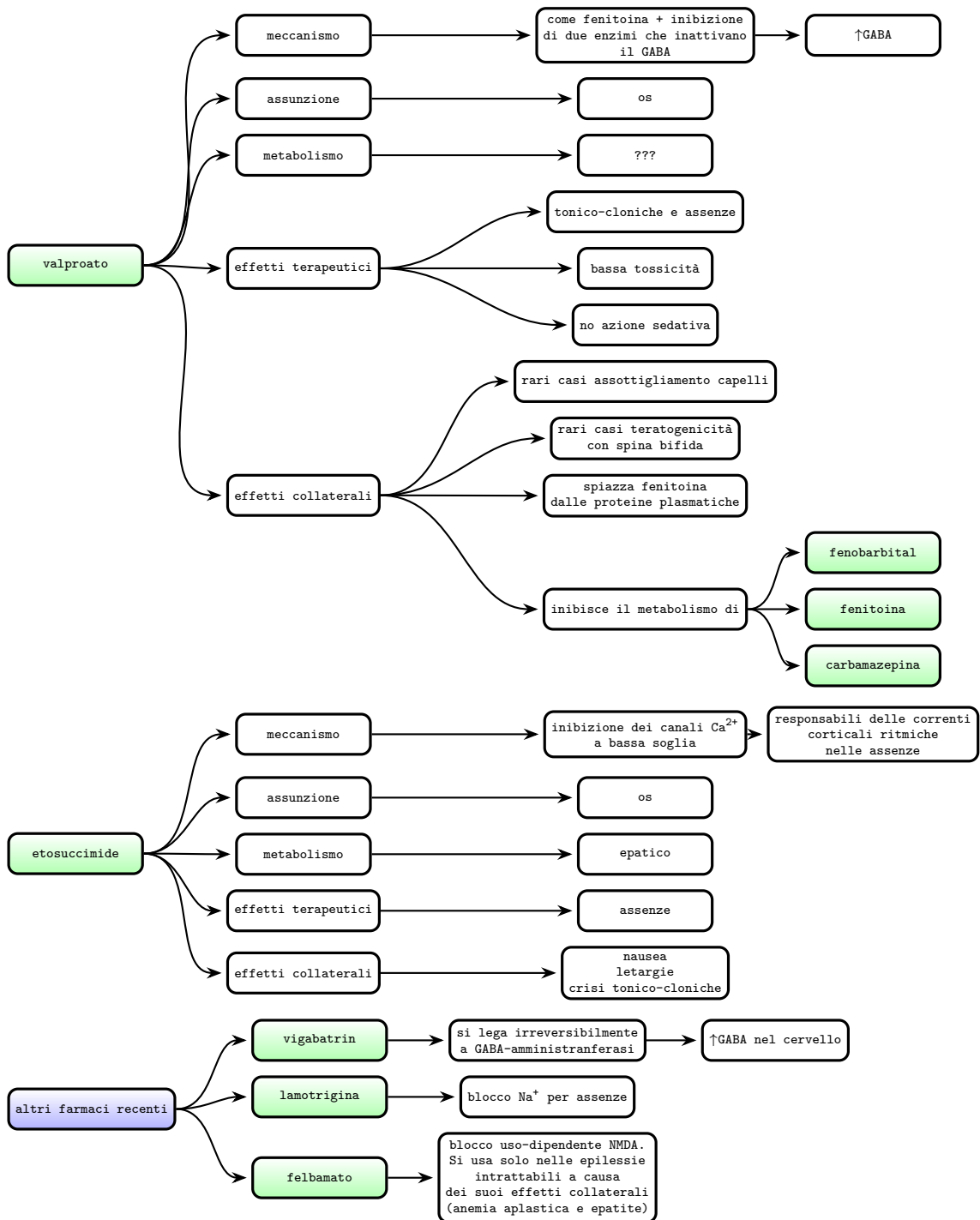
Carbamazepina: \ominus IP

Valproato: \ominus IP + \ominus GSK-3

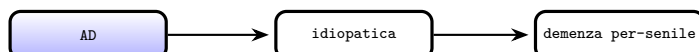
3.4 Farmaci antiepilettici

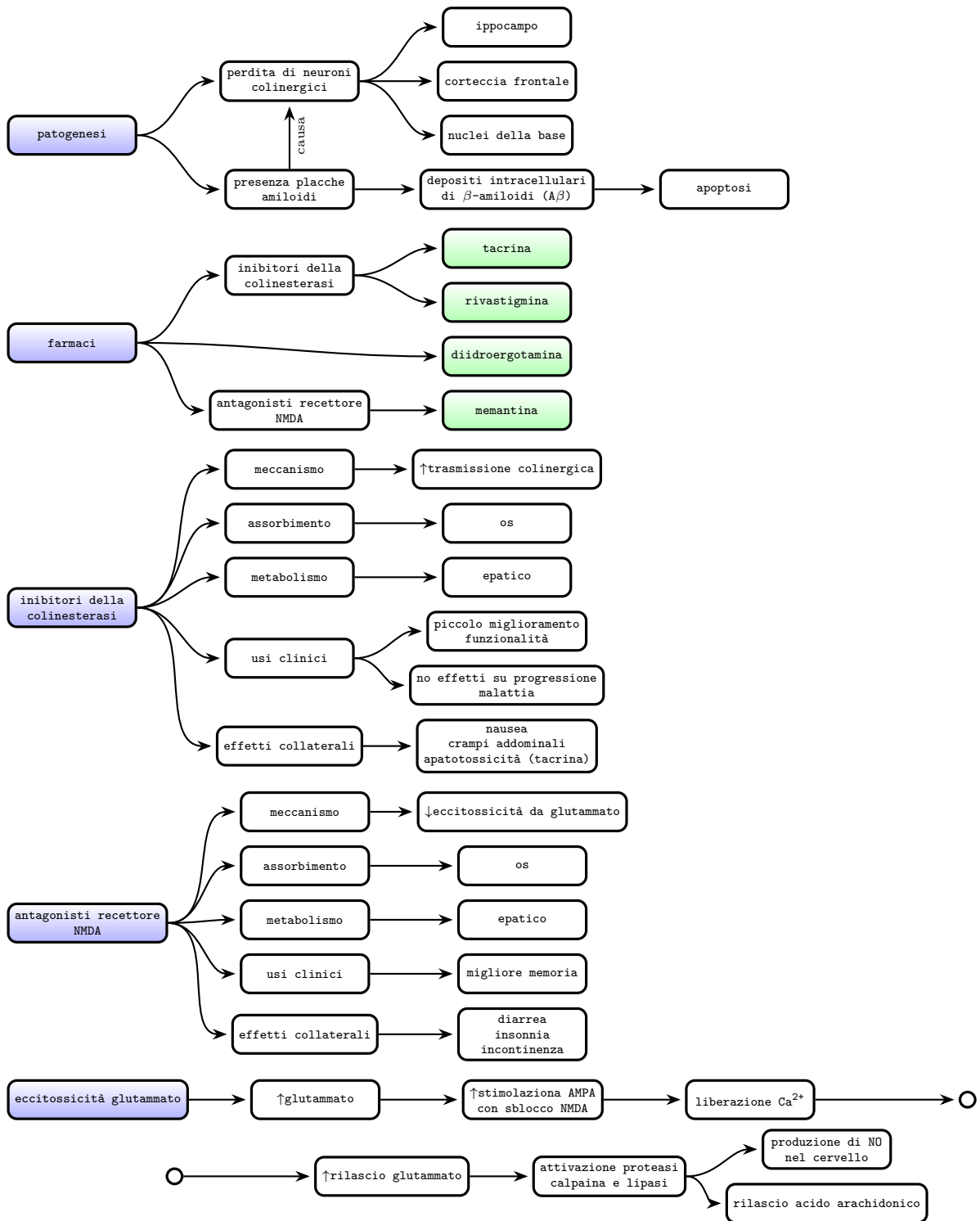


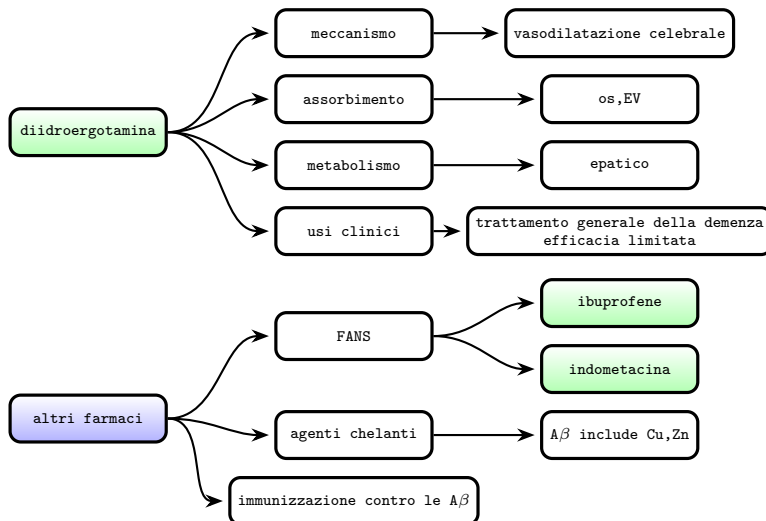




3.5 Malattia di Alzheimer (AD)

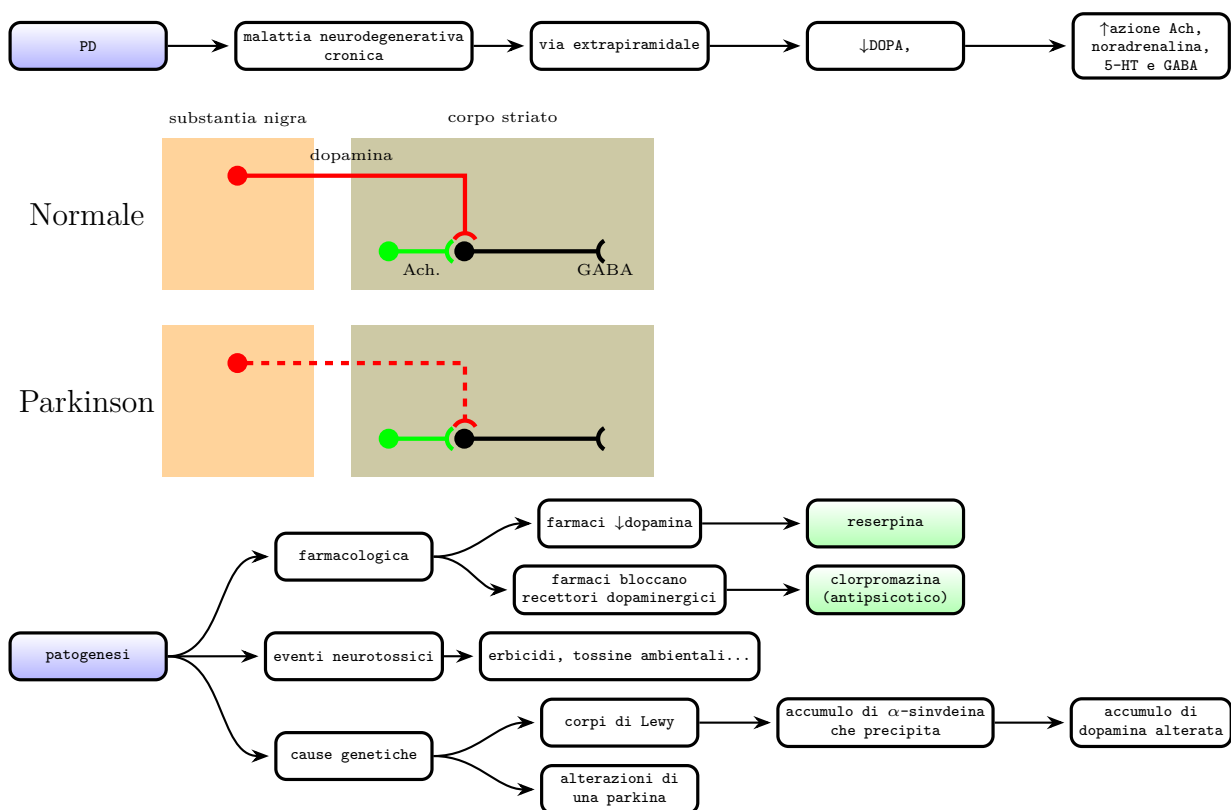


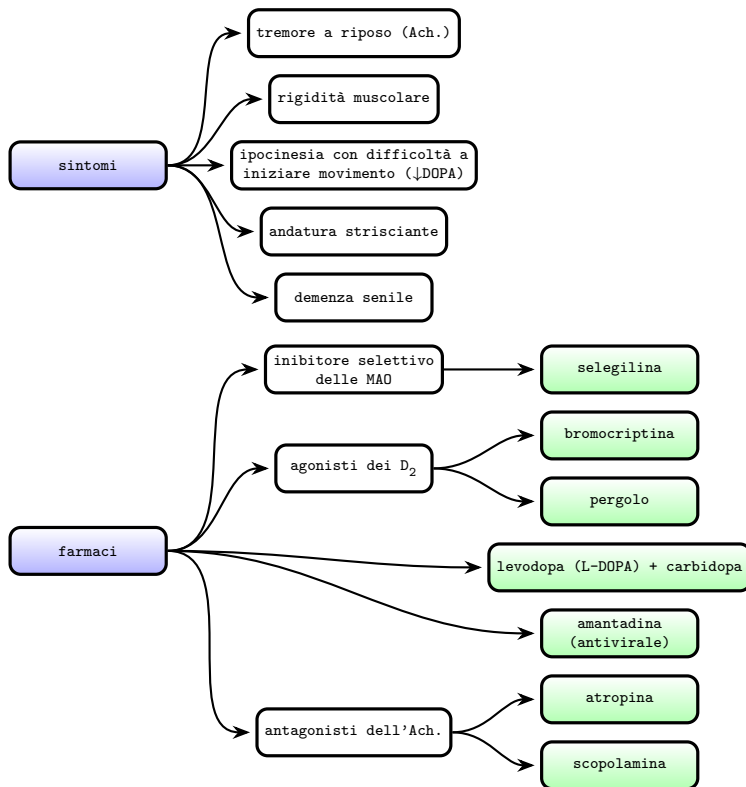




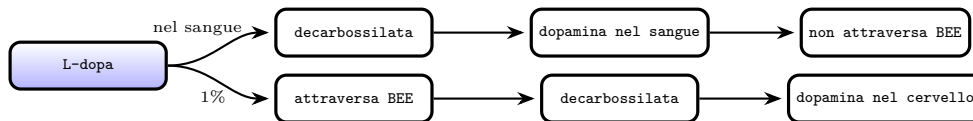
Anche impianto di cellule ingegnerizzate per produrre il fattore di crescita dei neuroni (fattore neurotrofico derivato dal cervello BDNF).

3.6 Malattia di Parkinson (PD)

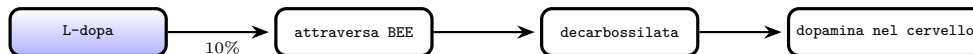


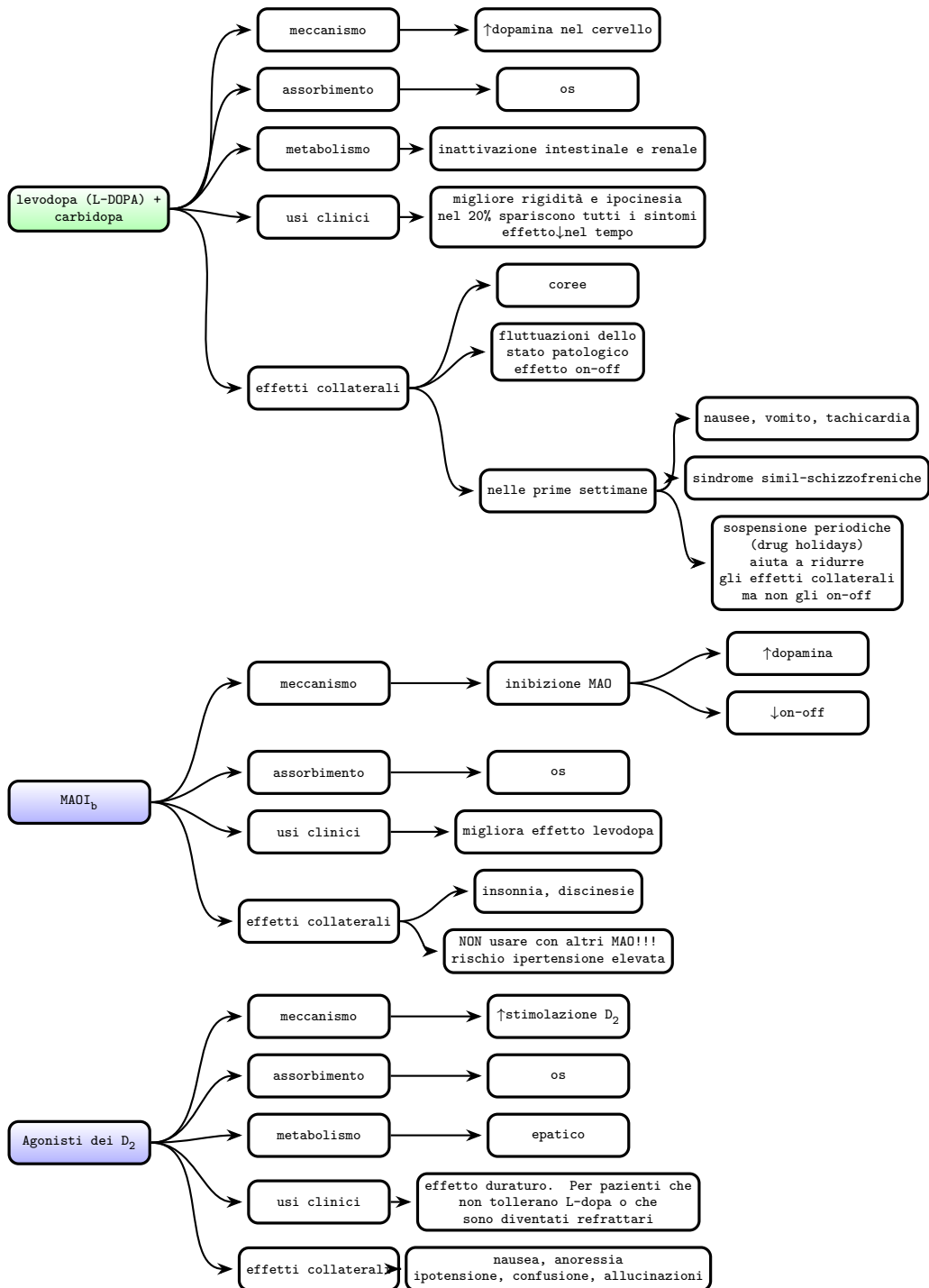


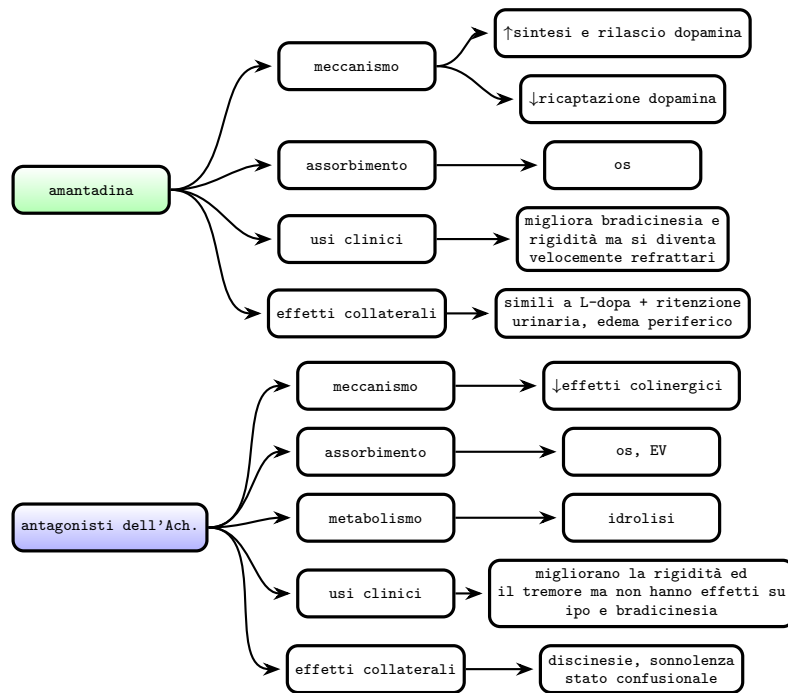
La dopamina come farmaco per os o parenterale non attraversa la barriera emato-encefalica (BEE).



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

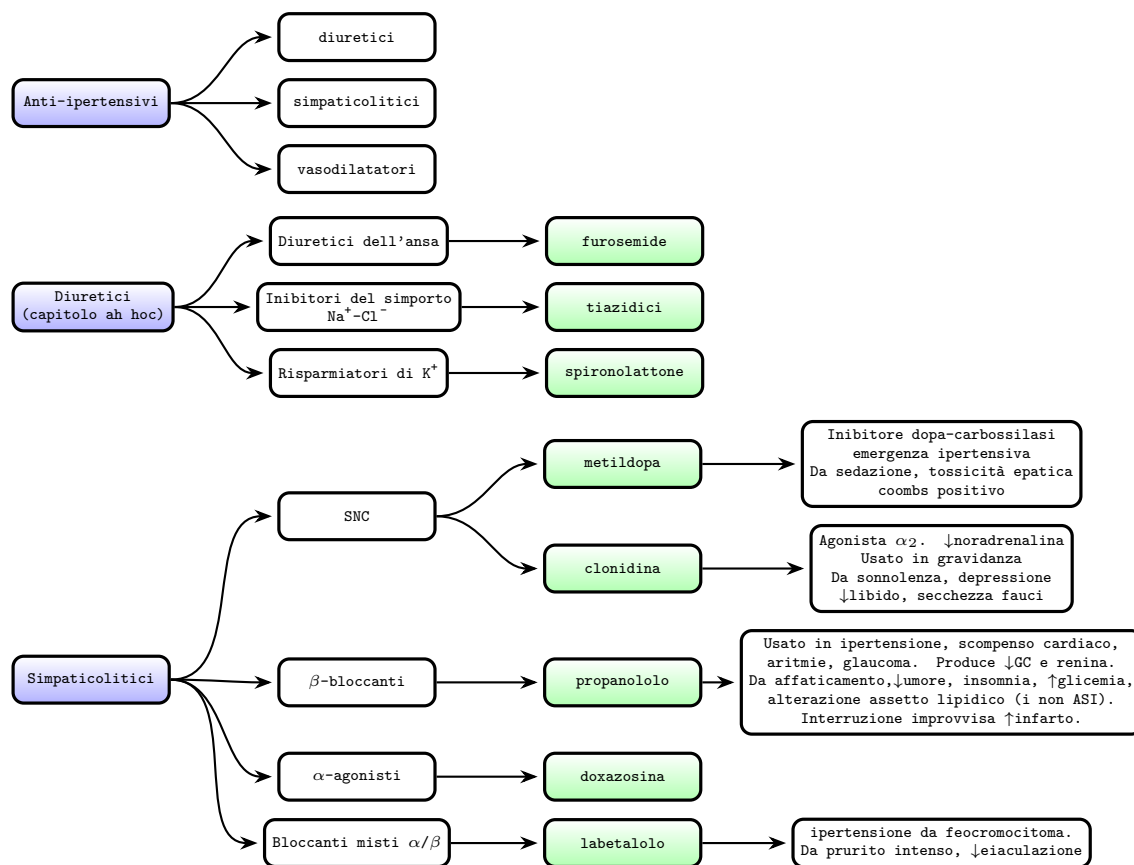


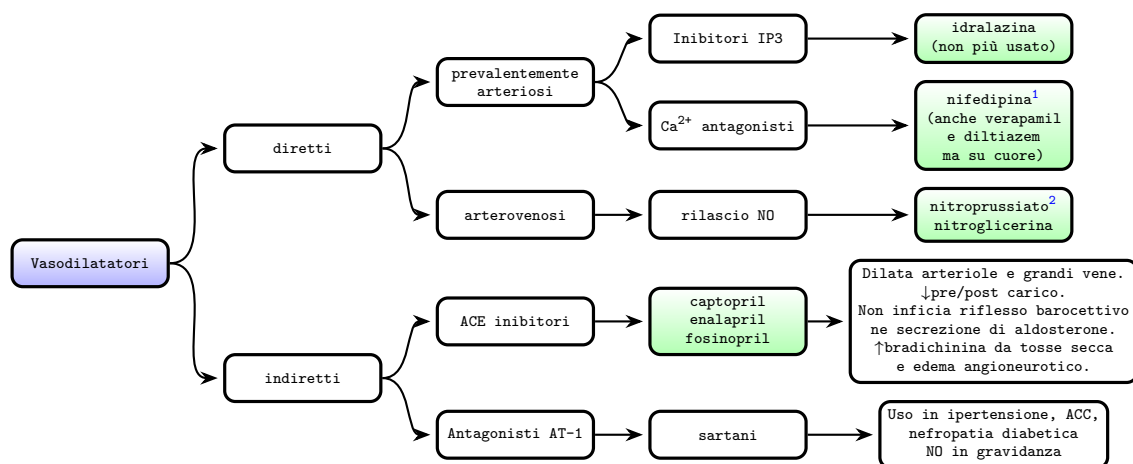




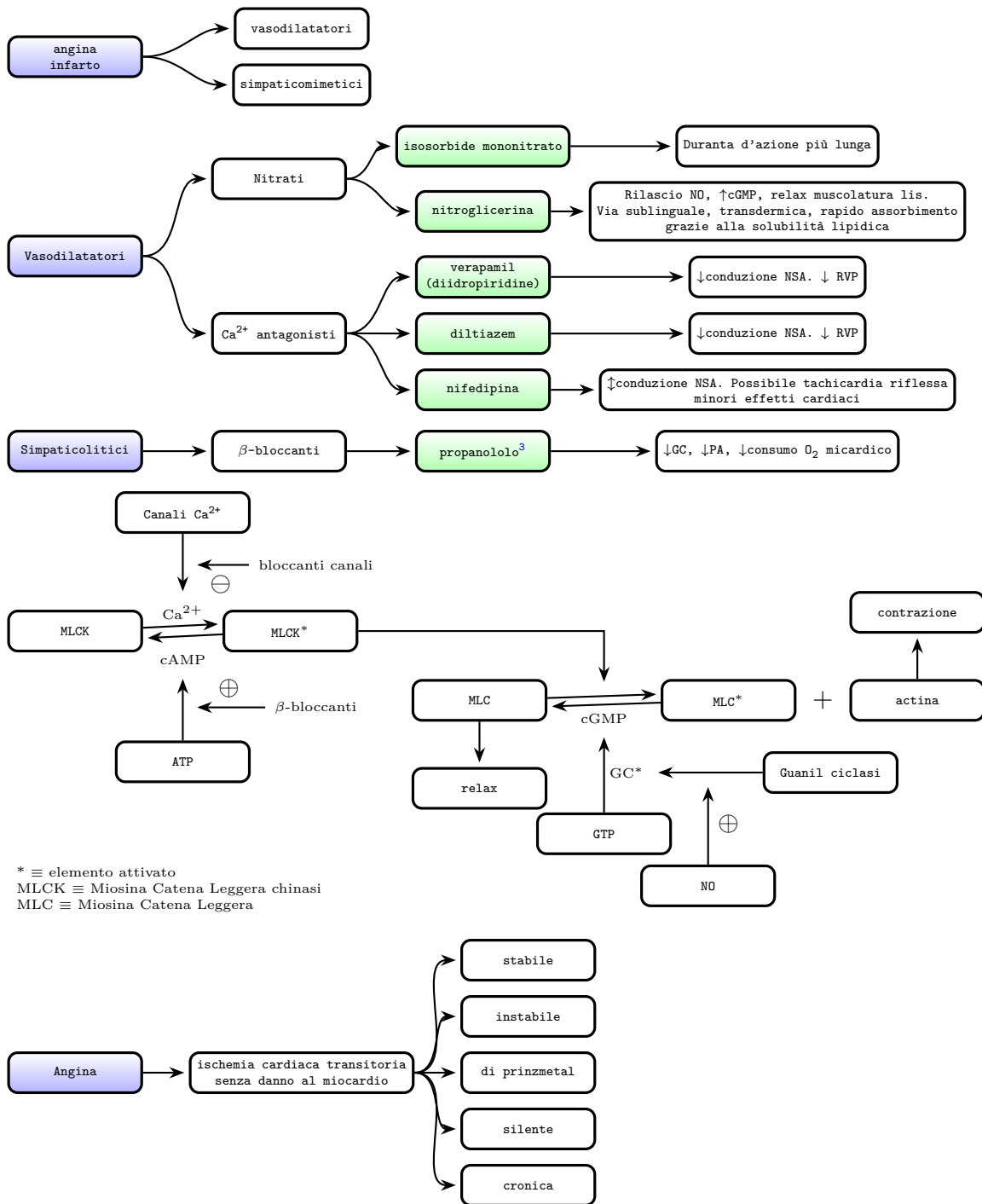
4 Farmaci del sistema cardiovascolare e renale

4.1 Farmaci anti-ipertensivi

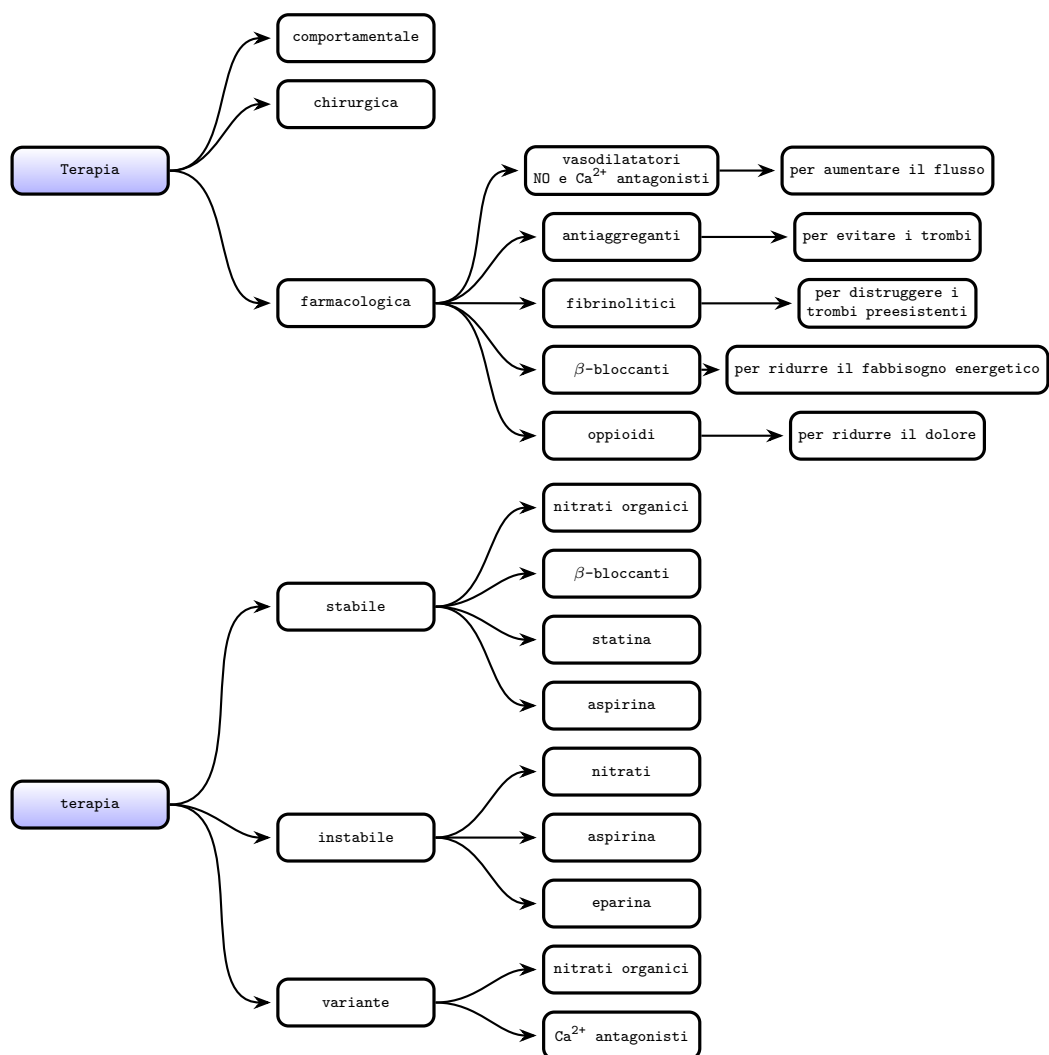


²Vedere farmaci angina²Vedere farmaci angina

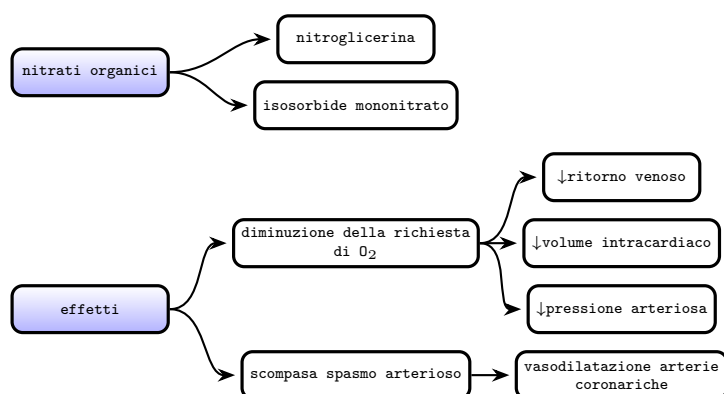
4.2 Farmaci nell'angina e infarto cardiaco

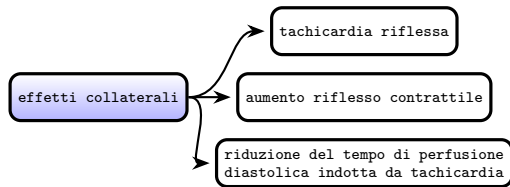


³vedi farmaci anti-ipertensivi

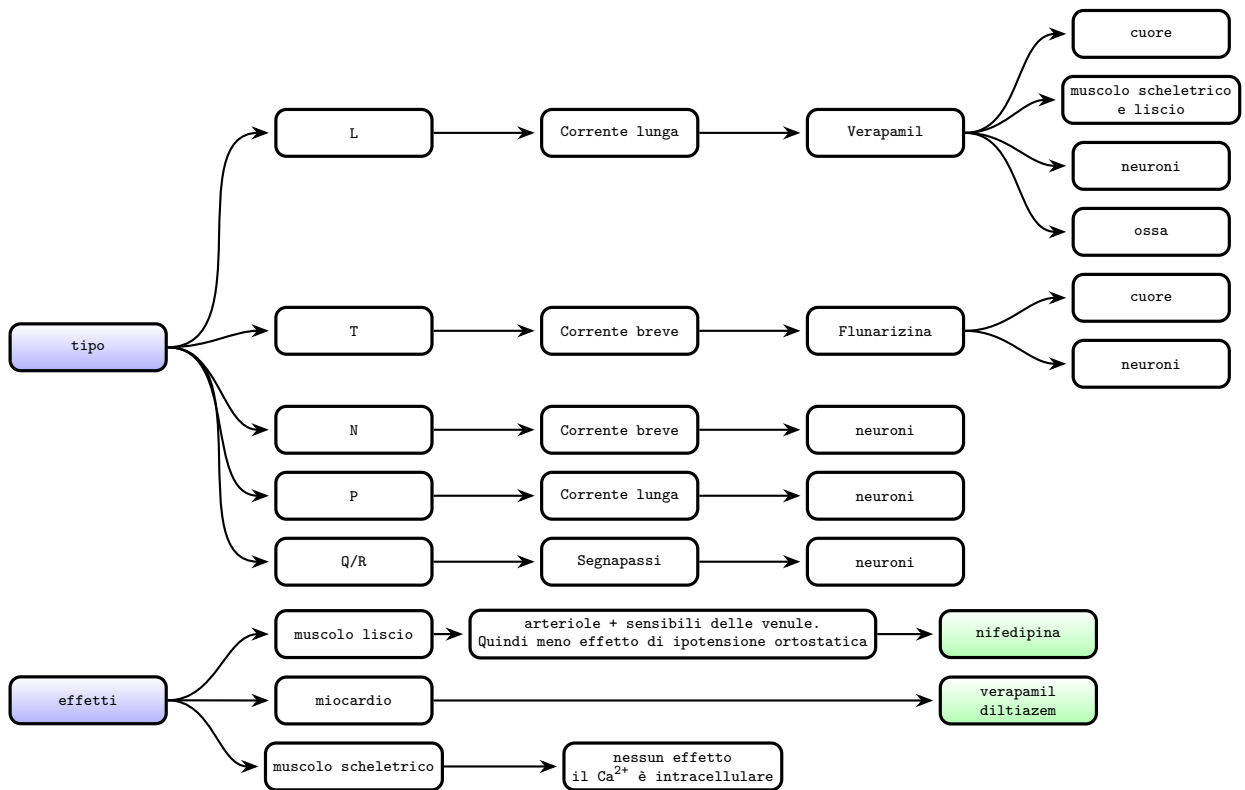


4.2.1 Nitrati organici

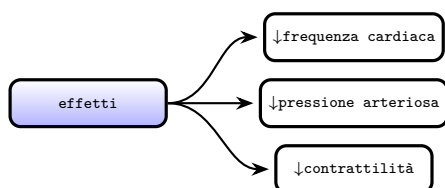


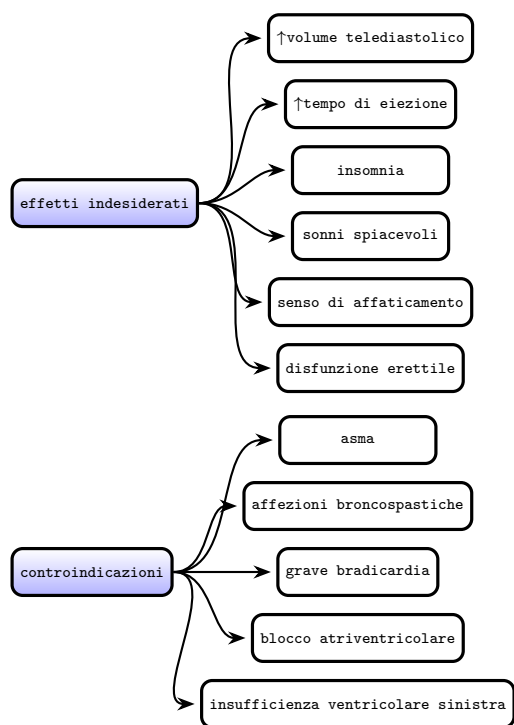


4.2.2 Calcio antagonisti

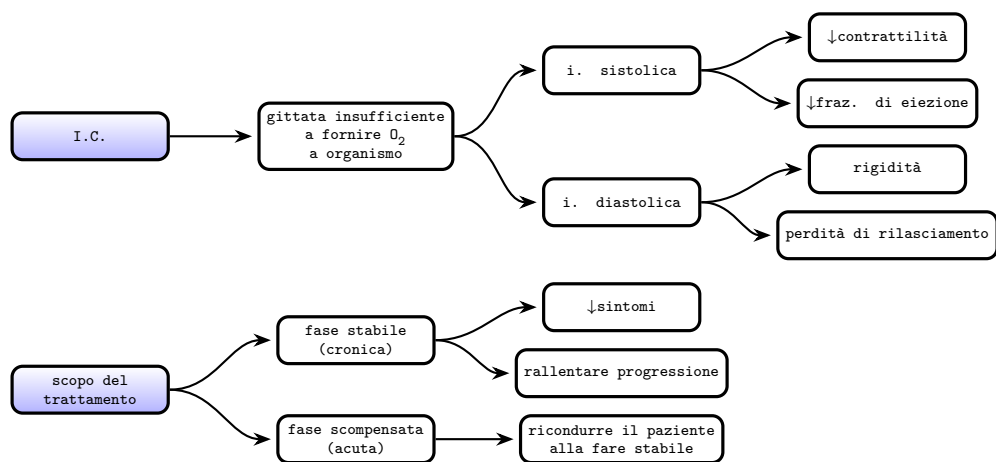


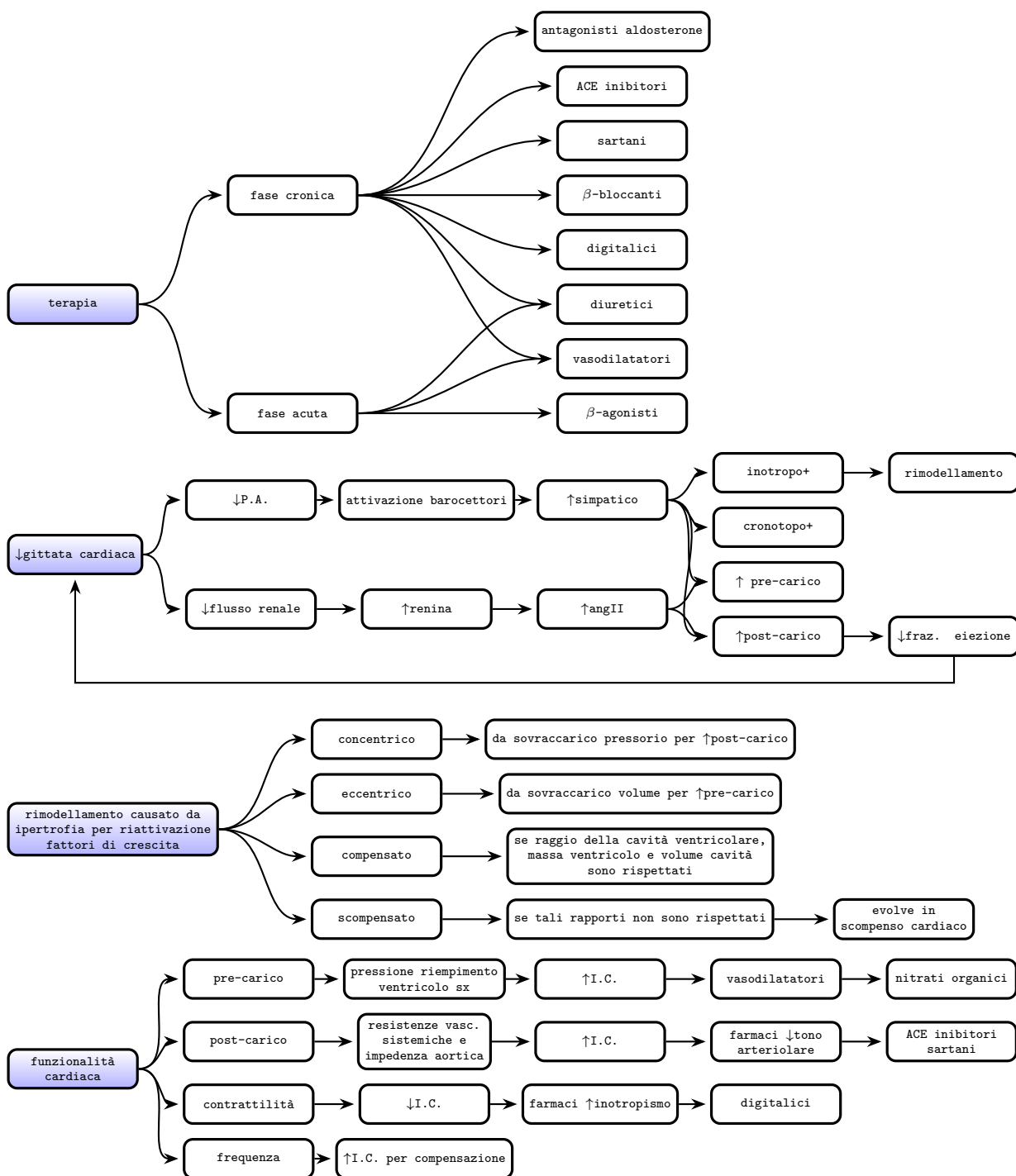
4.2.3 β -bloccanti

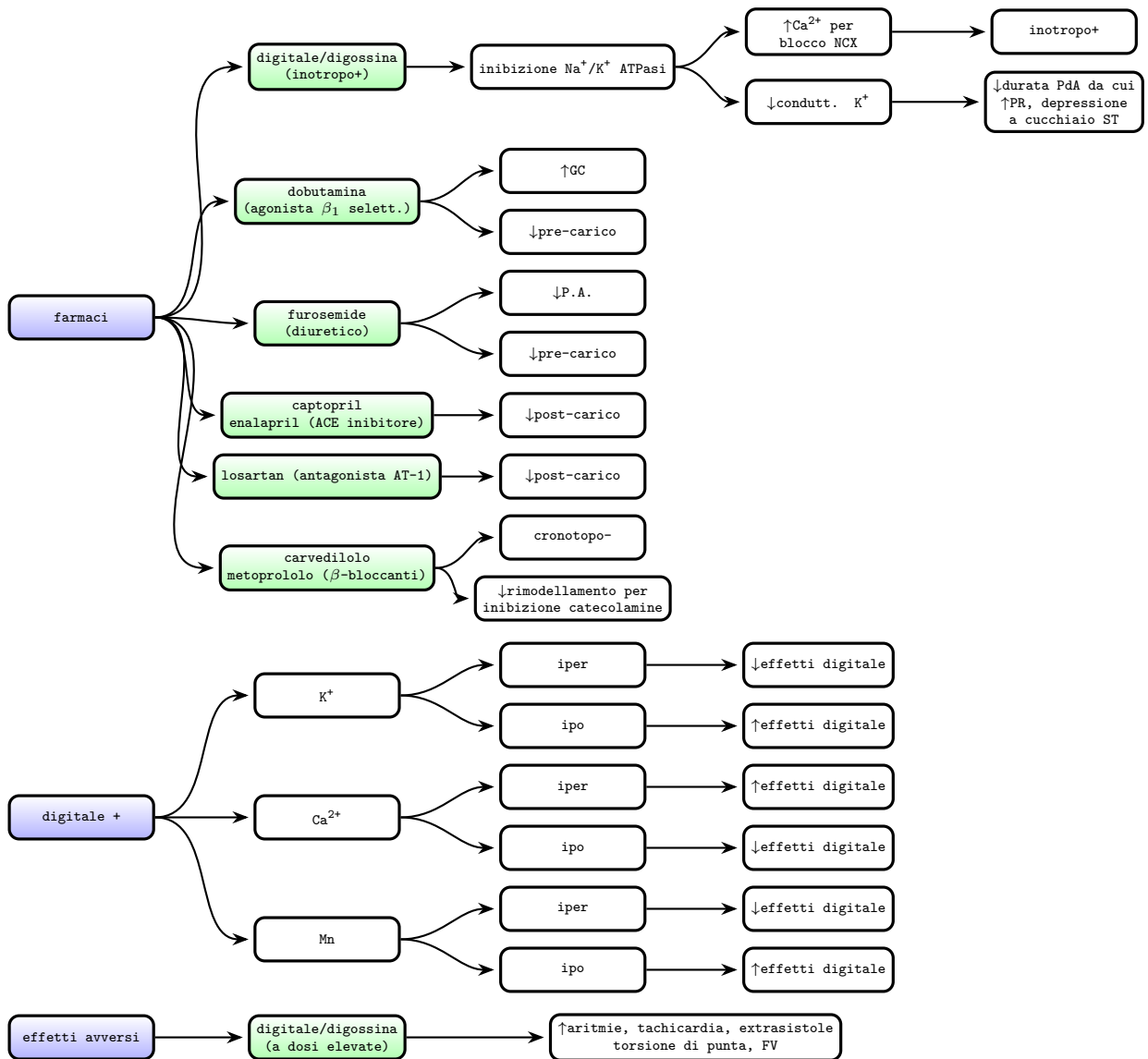




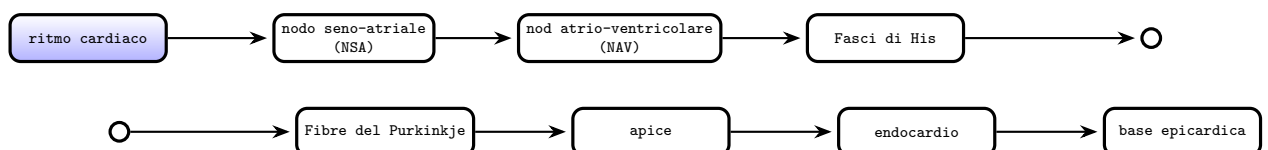
4.3 Insufficienza cardiaca

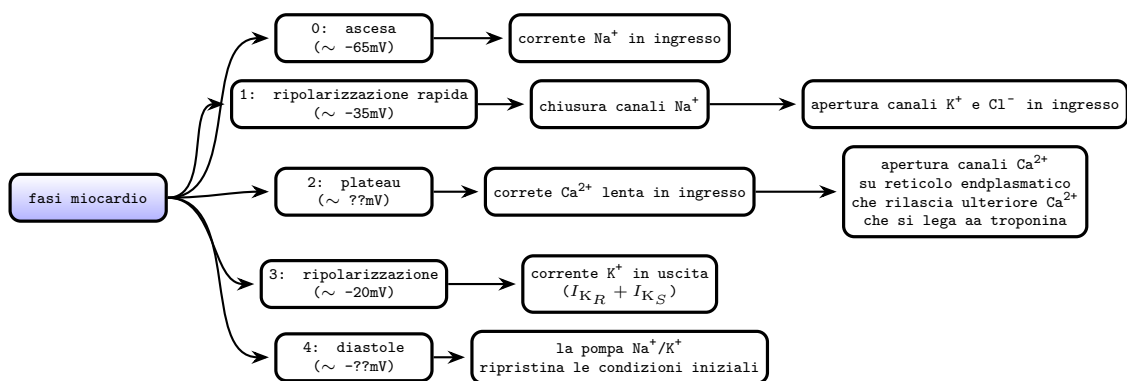




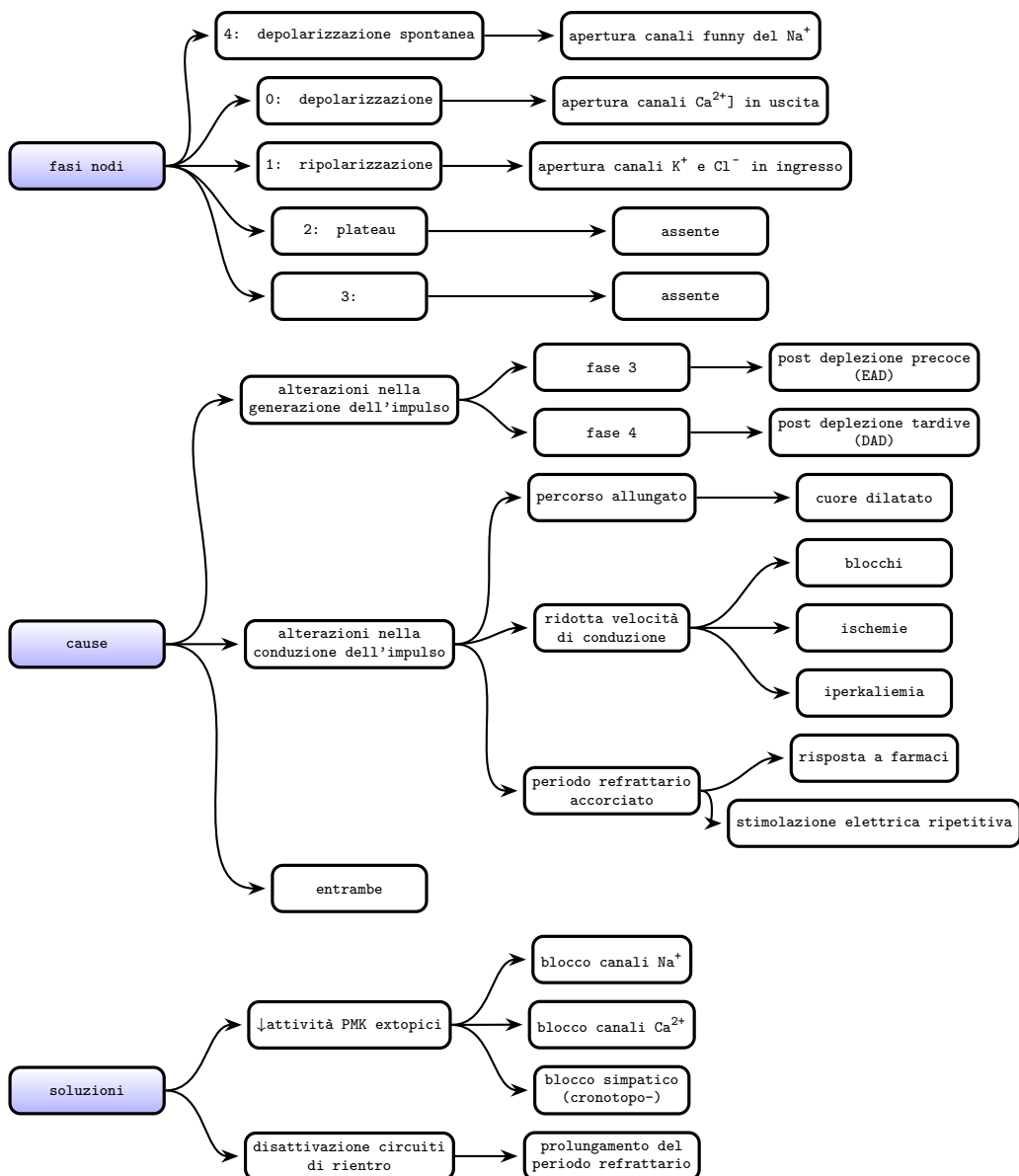


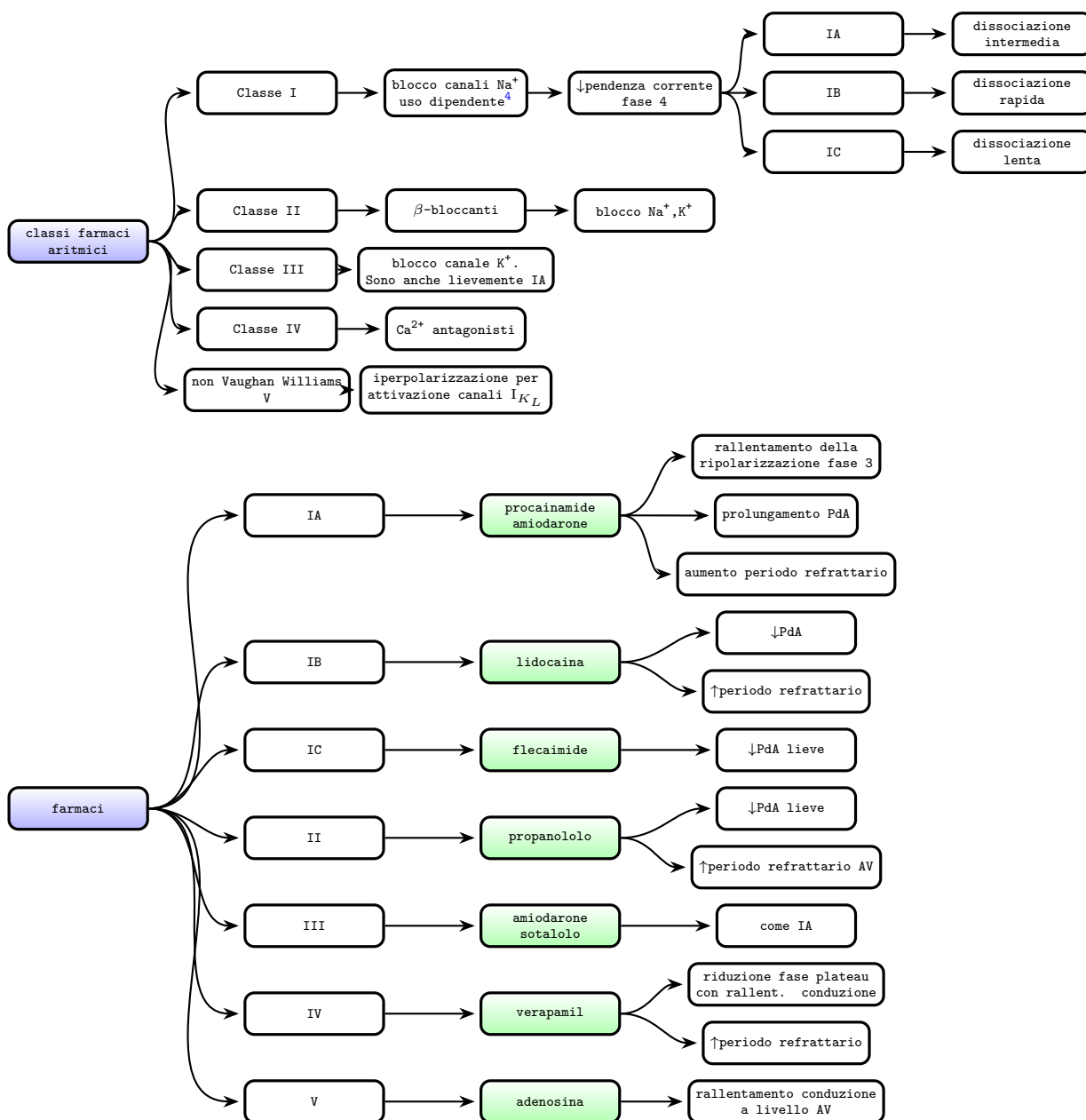
4.4 Aritmie Cardiache



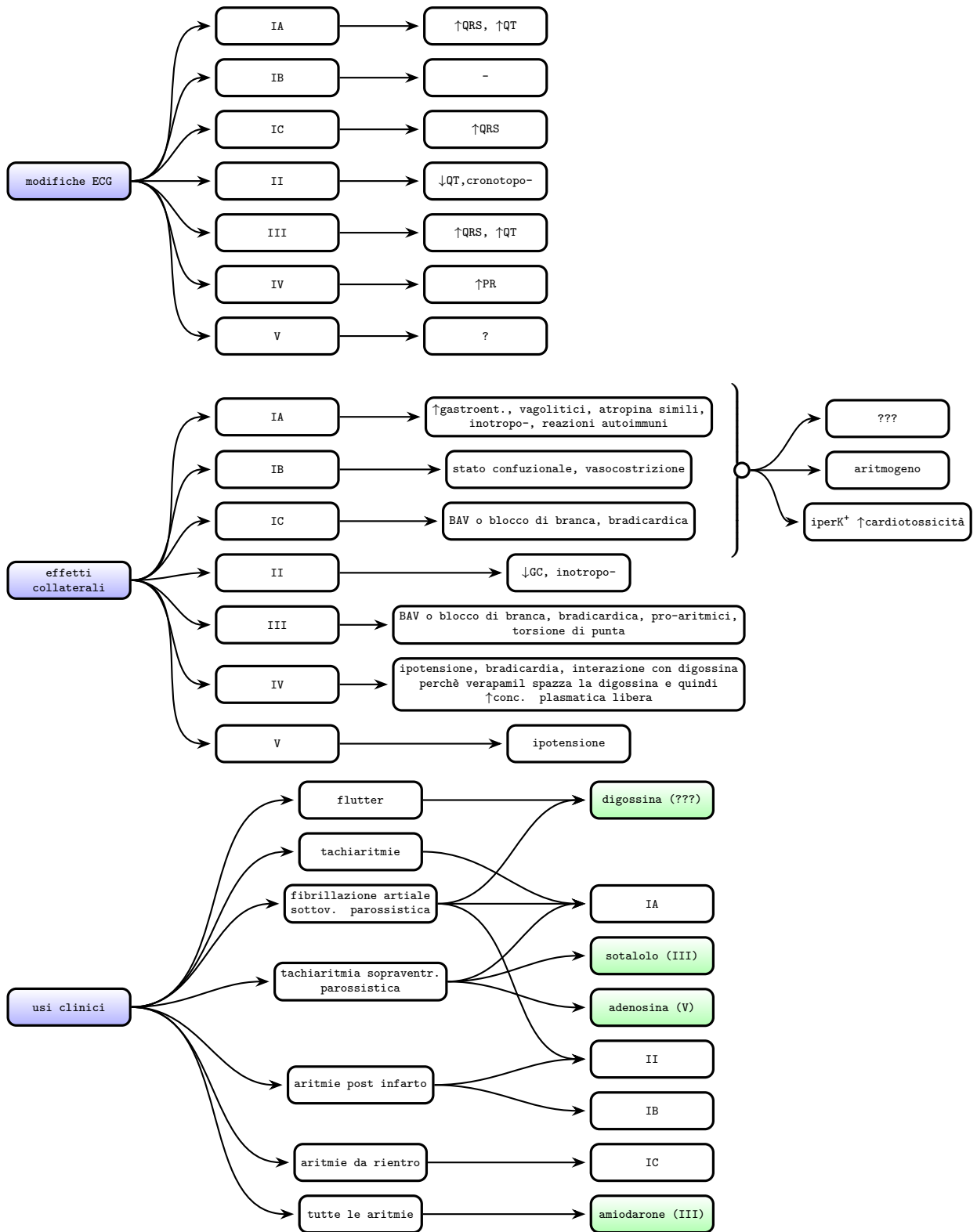


Periodo refrattario tra fase 0 e ripristino del canale Na^+ utile a consentire il propagarsi di un nuovo PdA.



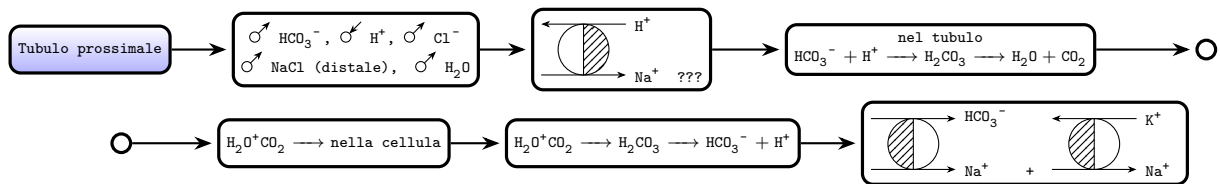


⁴Ossia agiscono soprattutto sui canali in uso ossia aperti o refrattari. Questi sono maggiormente in questi stati nei tessuti aritmici e quindi si ha un maggiore effetto proprio su quei tessuti che stanno causando il problema rispetto a quelle che funzionano normalmente.

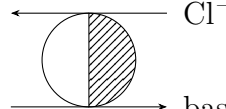


4.5 Diuretici

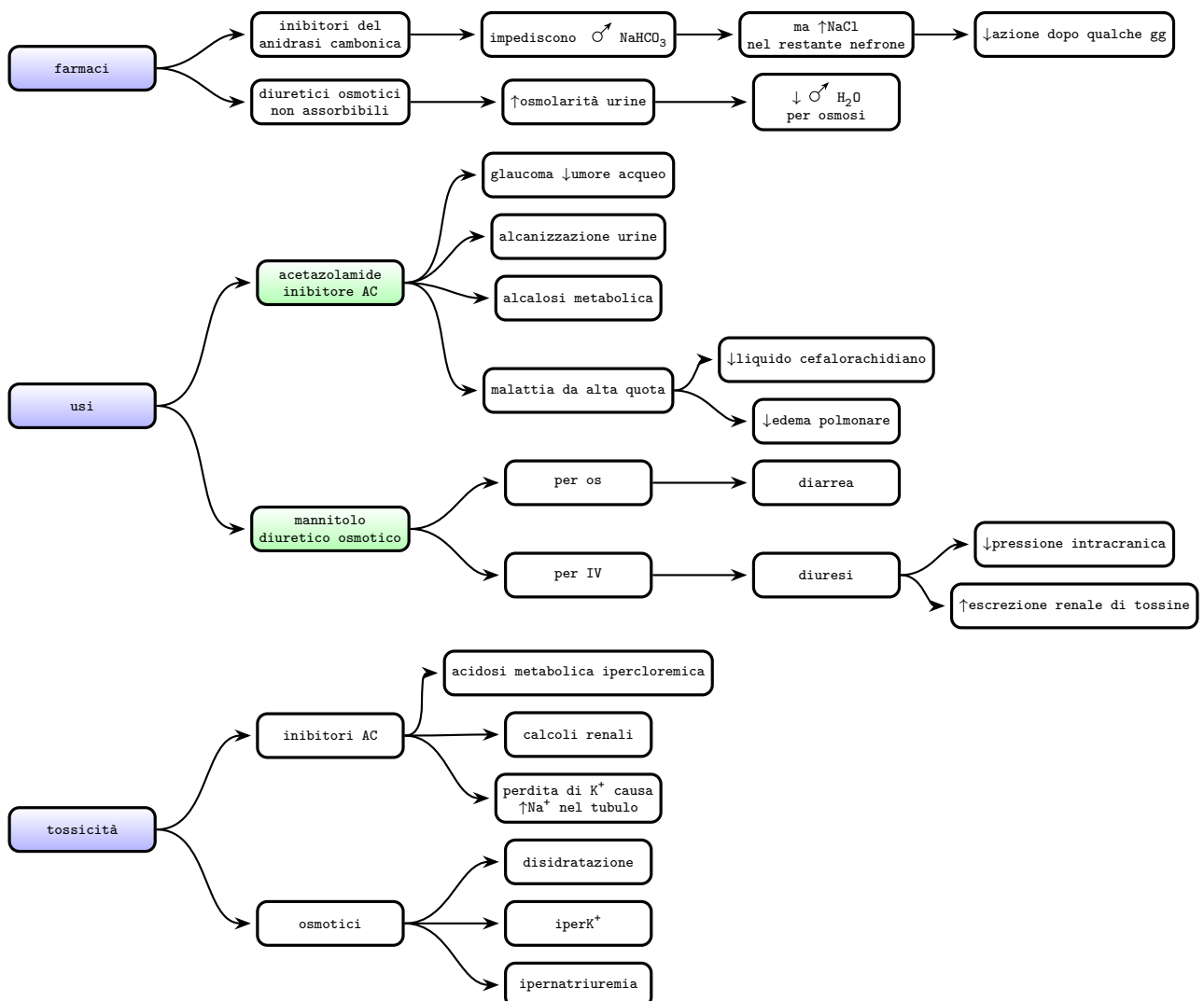
4.5.1 Tubulo prossimale



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



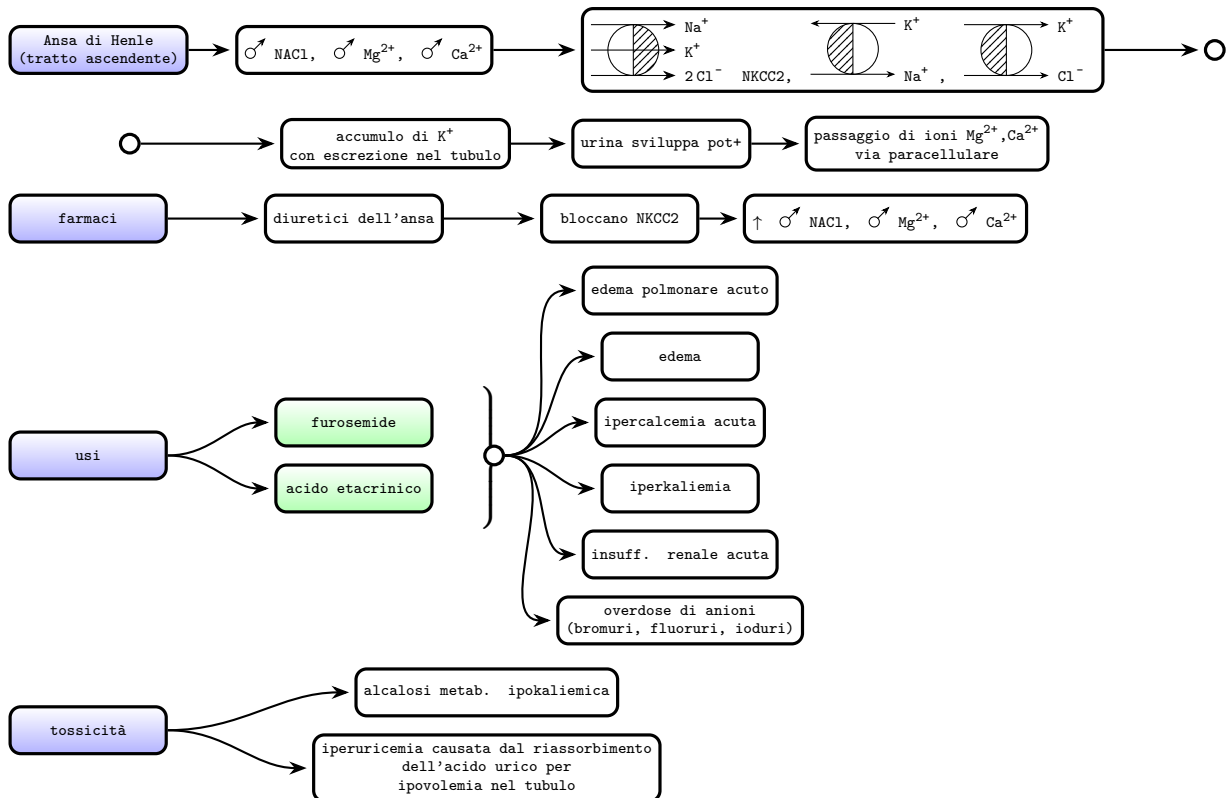
convertire per cui \downarrow pH dell'urina che fa attivare le base^- che NaCl .



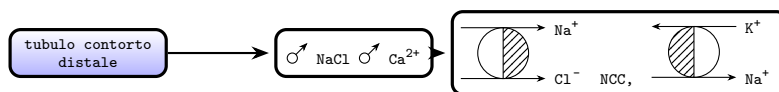
4.5.2 Ansa di Henle (tratto discendente)



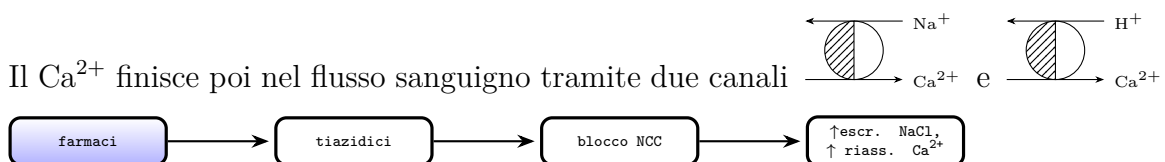
4.5.3 Ansa di Henle (tratto ascendente)

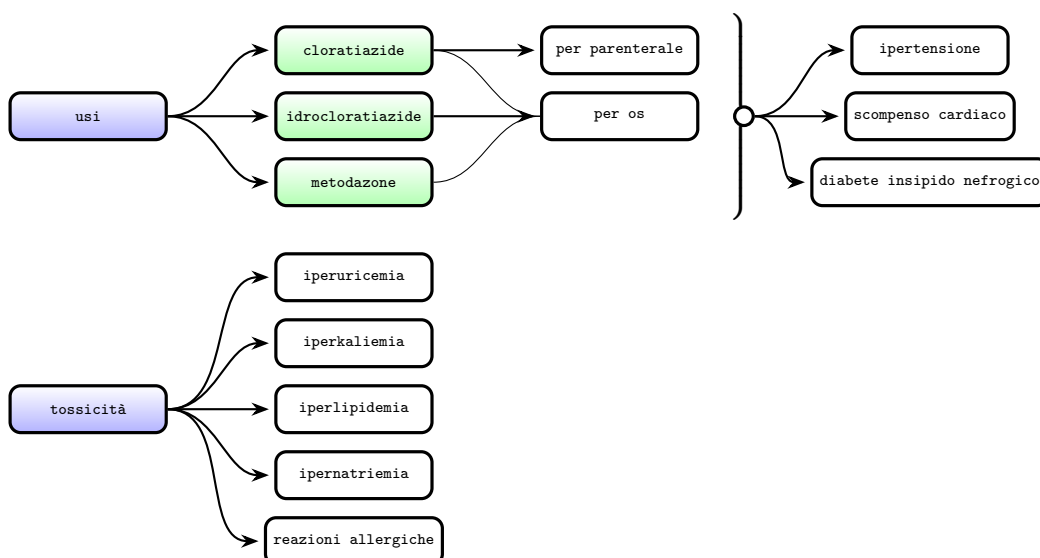


4.5.4 Tubulo contorto distale

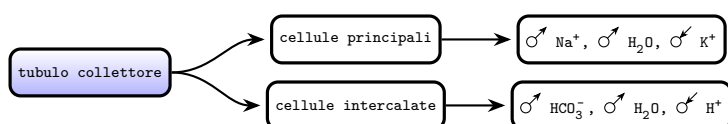


Non c'è qui l'ingresso del K^+ quindi non c'è il riassorbimento del Mg^{2+} . C'è invece il riassorbimento del Ca^{2+} in quanto c'è un canale dedicato e regolato dall'ormone PTH.





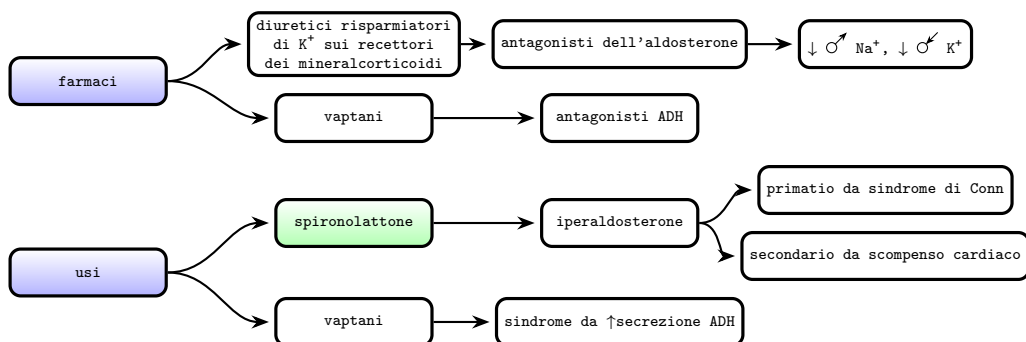
4.5.5 Tubulo collettore

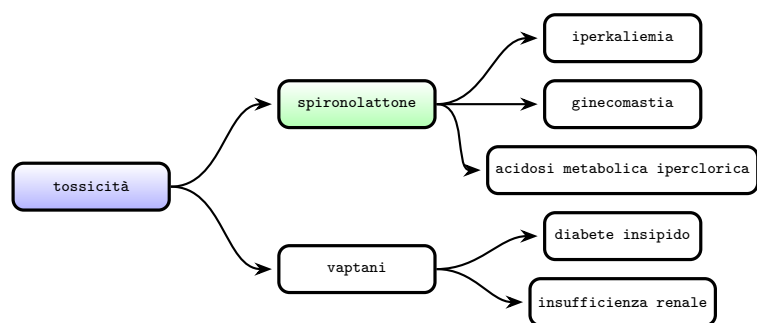


Il sodio viene riassorbito dal tubulo, il potassio viene escreto e la pompa sodio-potassio tenta di mantenere l'equilibrio. Più Na⁺ viene assorbito e più K⁺ viene escreto. Tutto questo regolato dall'aldosterone.

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

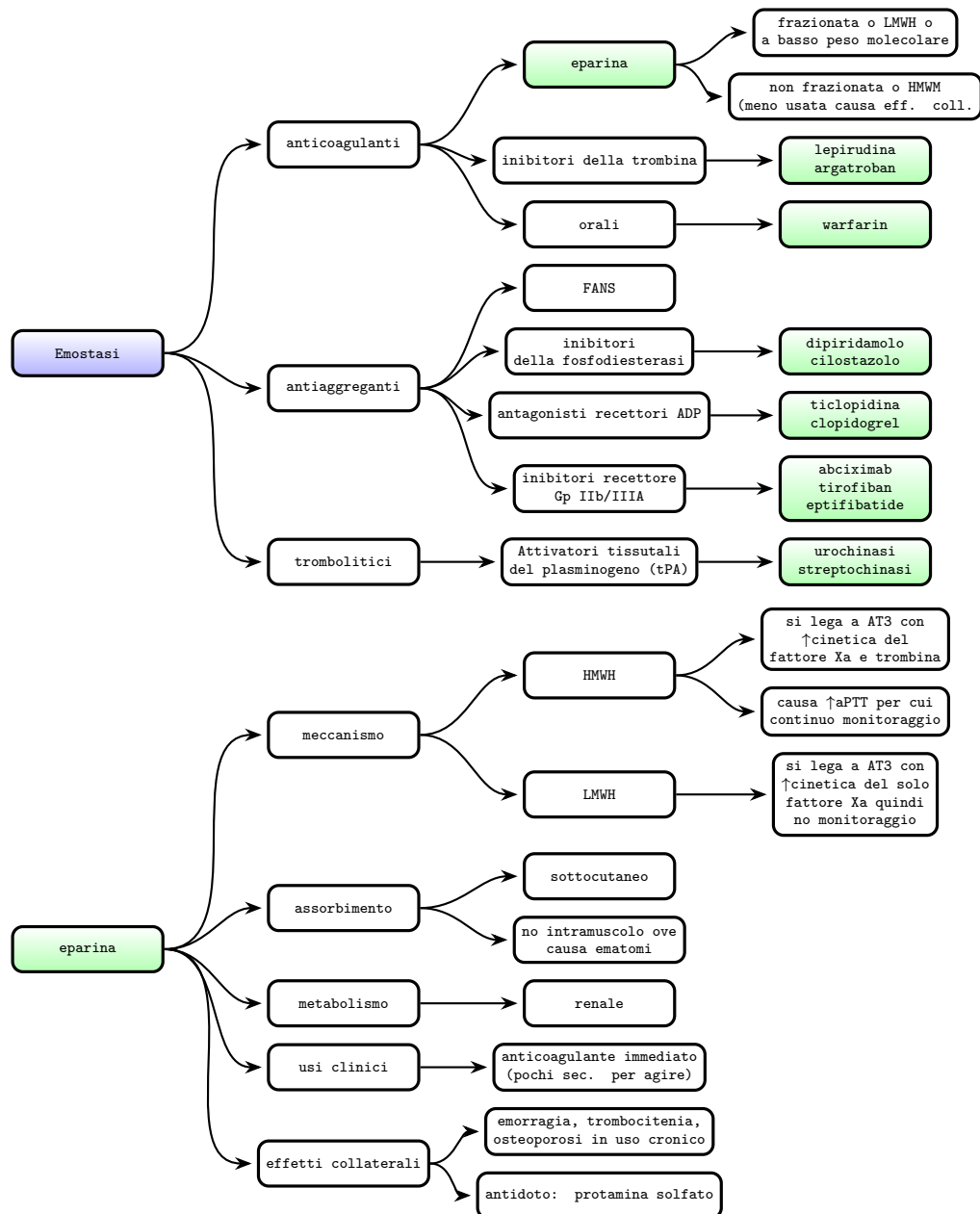
In questo stesso settore, l'ADH regola l'espressione di acquaporine di tipo 2 e ↑ADH causa ↑acq2 e quindi ↑♂ H₂O

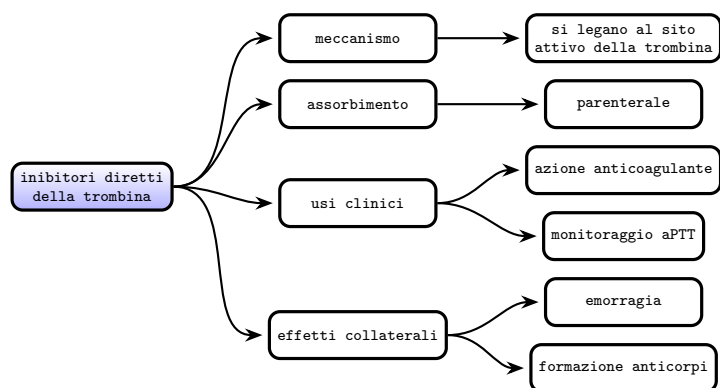




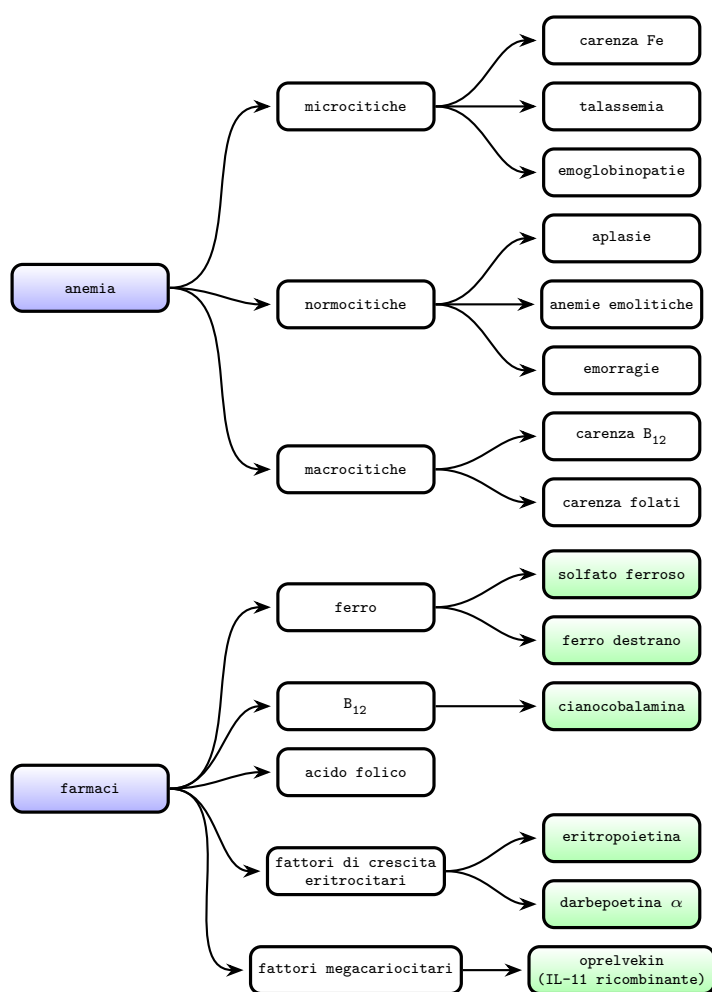
5 Farmaci dell'emostasi

5.1 Farmaci dell'emostasi

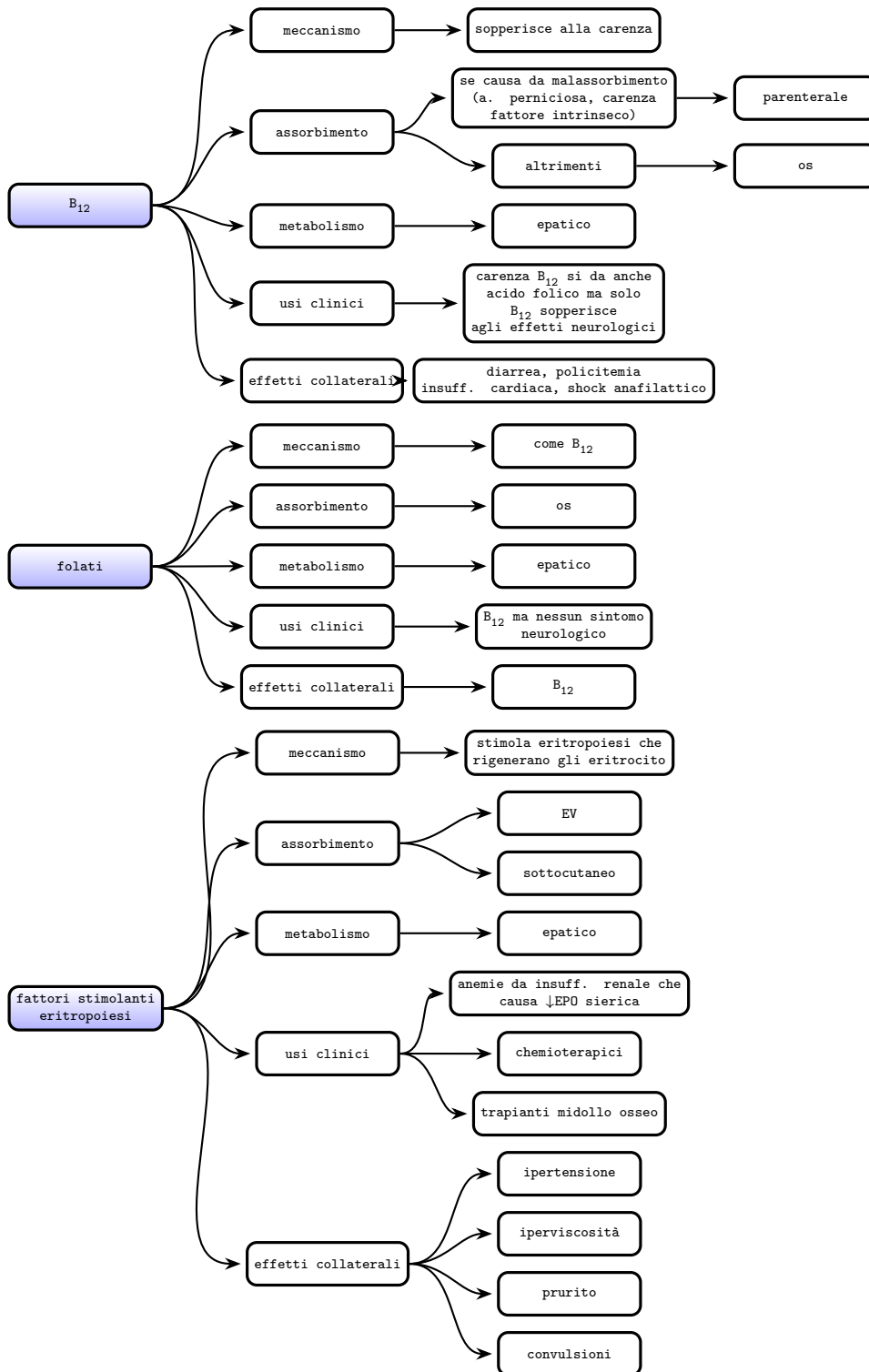




5.2 Farmaci antianemici

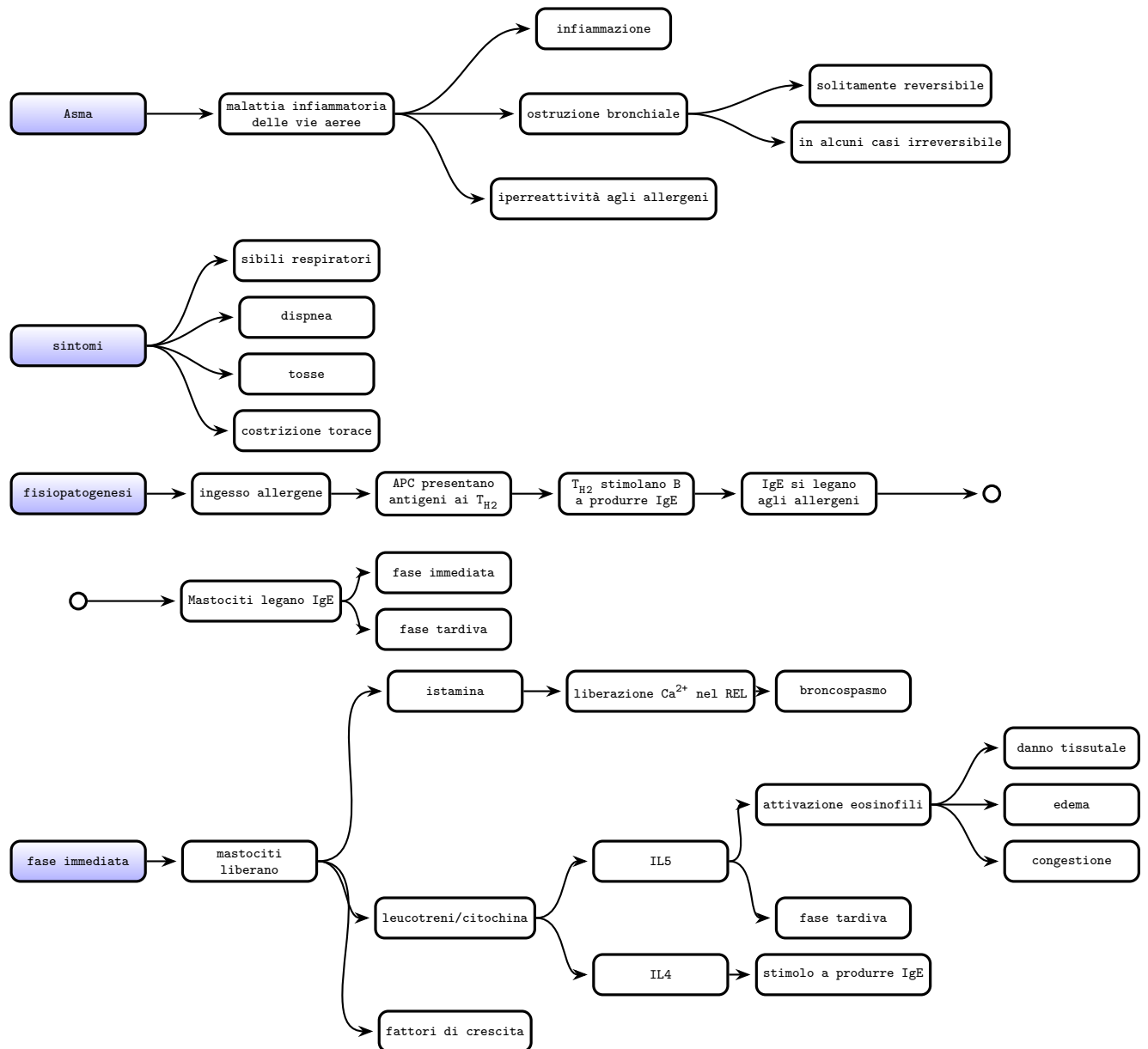


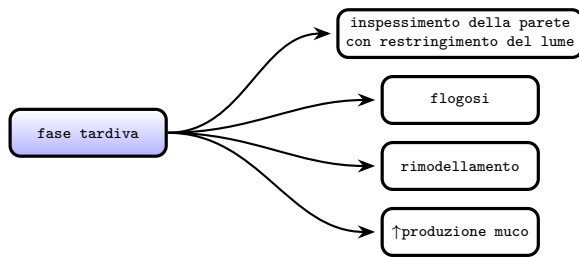
Chelanti del ferro (desferrioxamina) nel caso di intossicazione dal ferro.



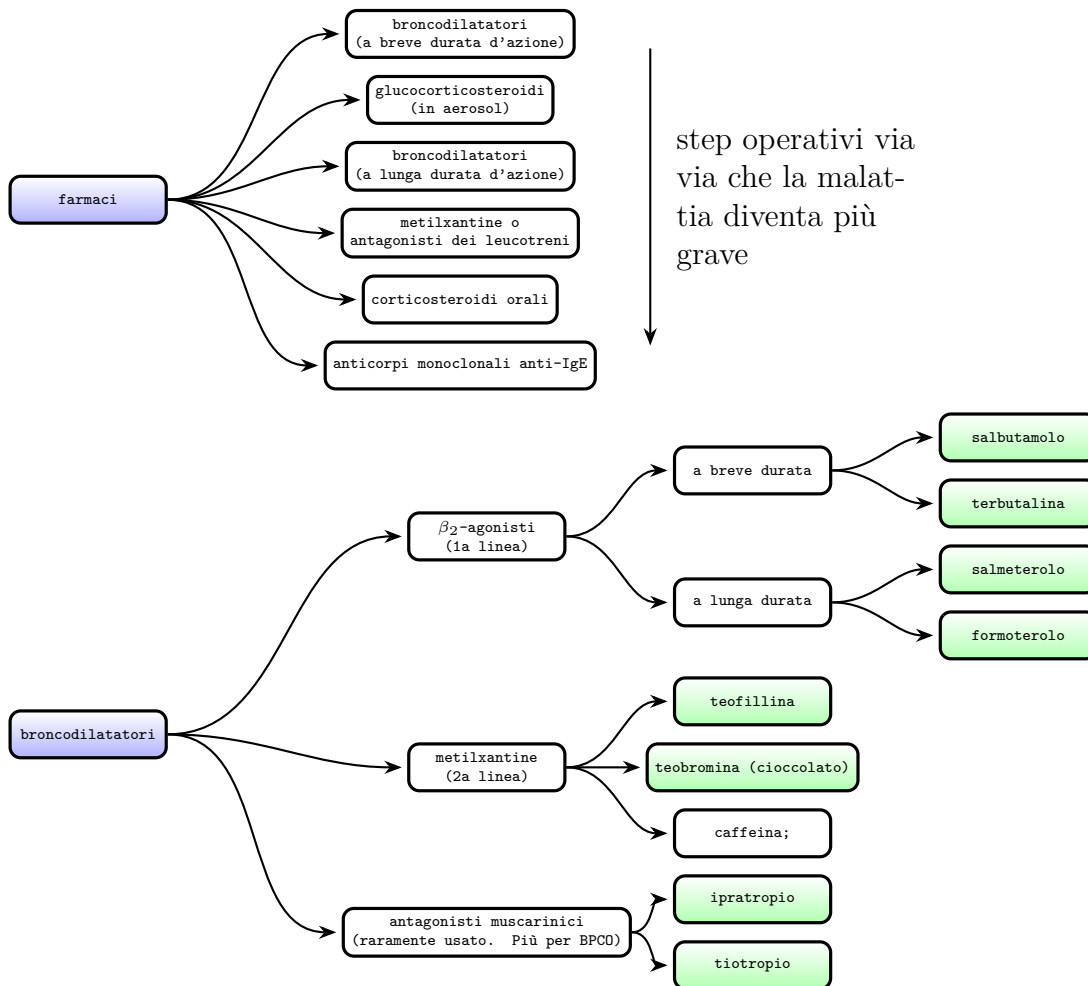
6 Farmaci del sistema respiratorio

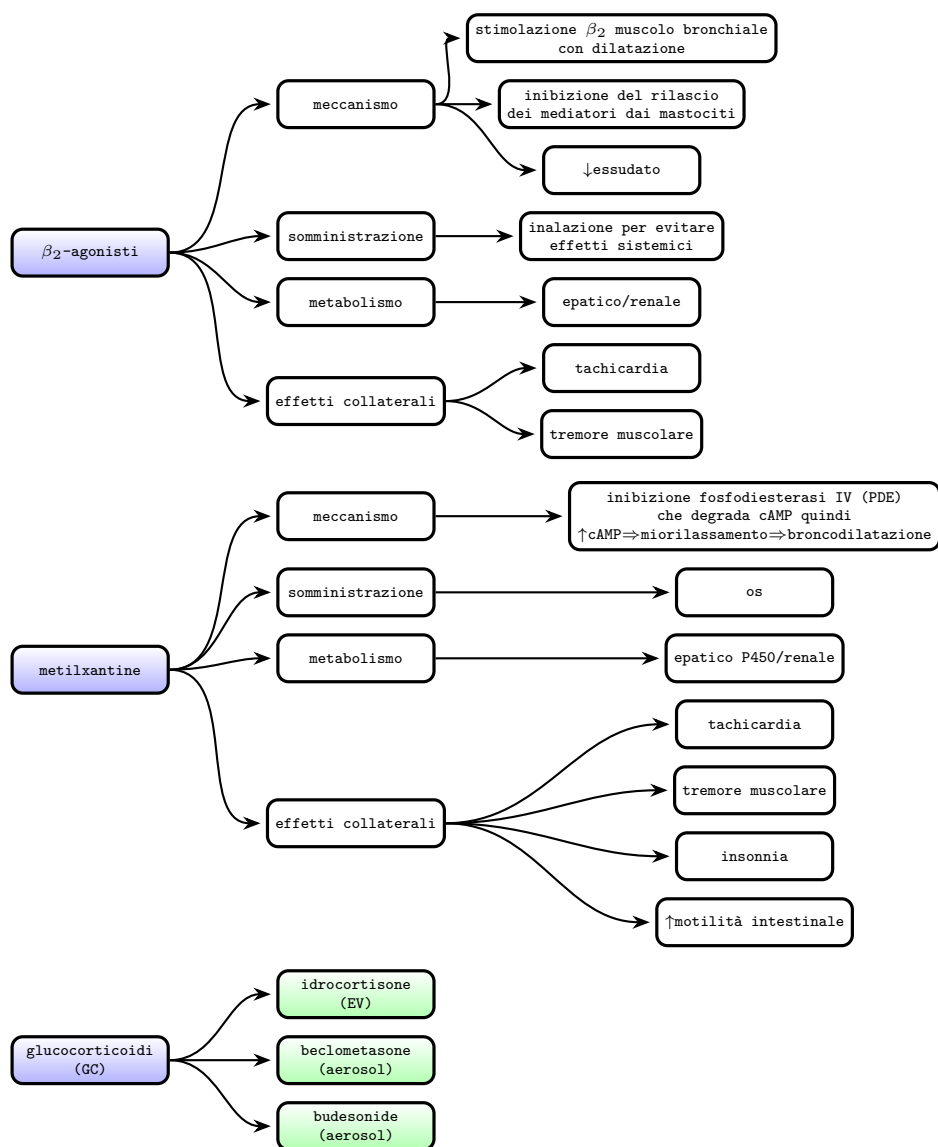
6.1 Asma

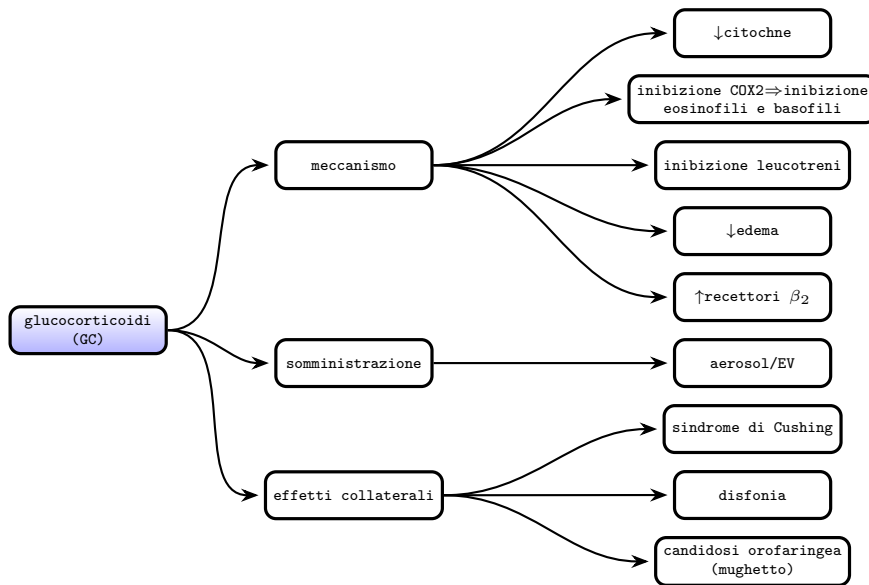




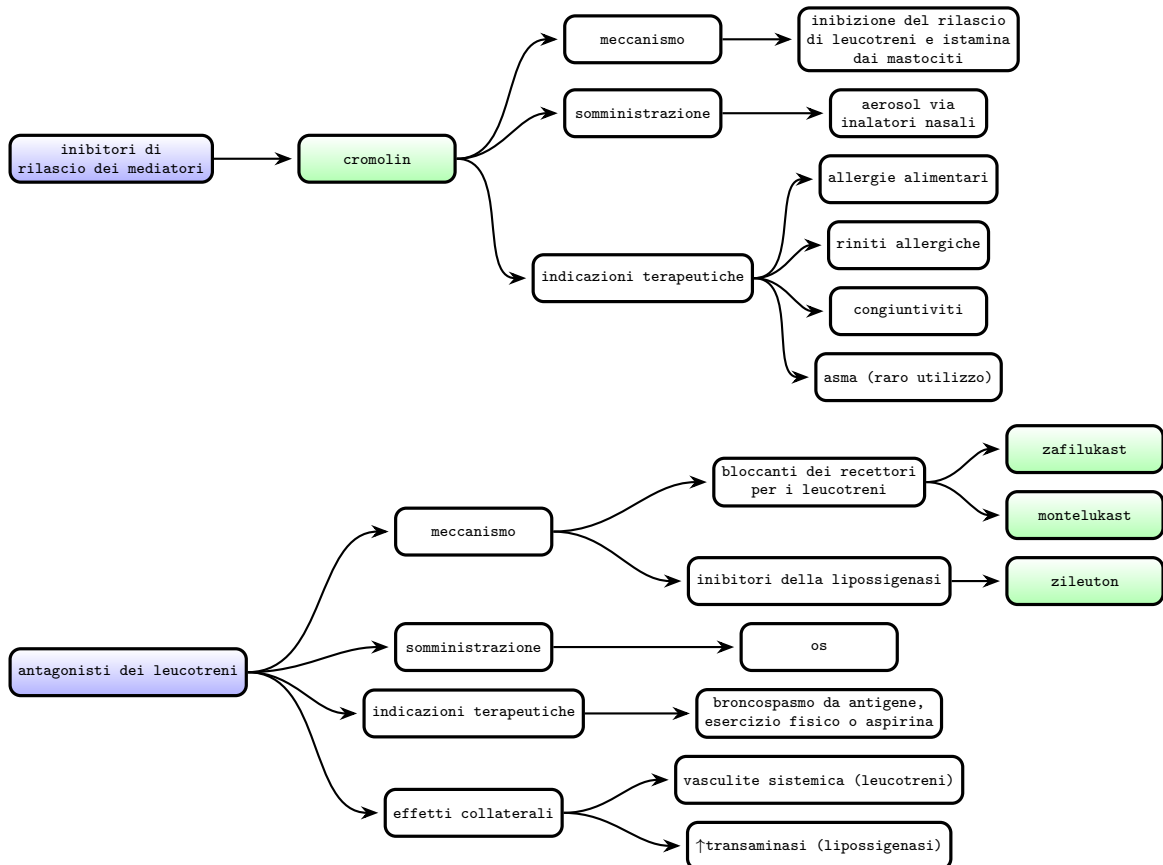
tutto ciò causa iperresponsività bronchiale futura.

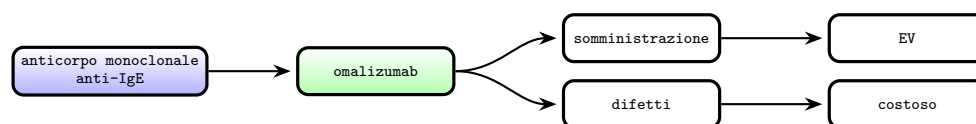






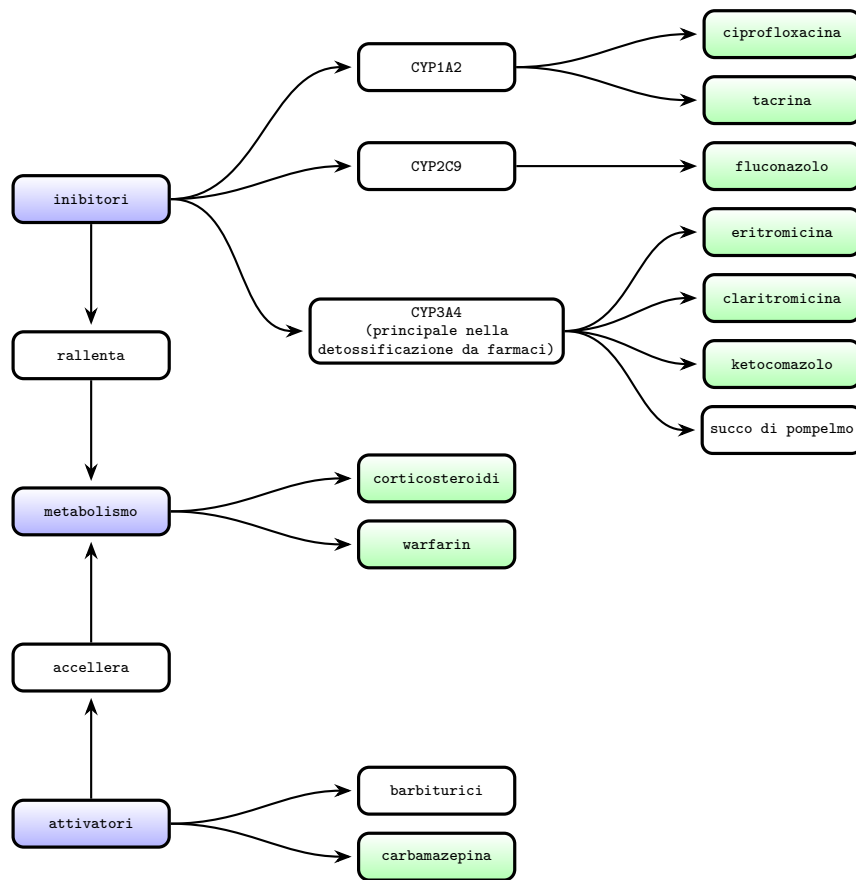
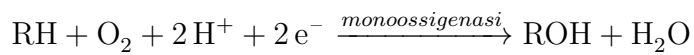
I GC vengono dati alle partorienti con figlio prematuro per velocizzare la funzione del surfactante polmonare che innalza la tensione degli alveoli e evita il collasso polmonare.





7 Farmaci epatici

7.1 Citocromo P450



8 Temi svolti

8.1 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 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 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.

8.2 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 ($100 < \text{MCV} < 80 \text{ fl}$) e deficit di B_{12} o folati con caratteristiche macrocitiche ($\text{MCV} > 100 \text{ fl}$).

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 α con reazioni avverse un eventuale aumento dell'ematocrito e aumentata viscosità oltre che al prurito.

8.3 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 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.

8.4 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.

8.5 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 Ca²⁺. 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 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.

8.6 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.

8.7 Chinoloni

I chinoloni sono farmaci ad azione battericida analoghi sintetici fluorati dell'acido nalidixico 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 da però precocemente la comparsa di ceppi resistenti.

La terza generazione come la levofloxacina ha spettro di azione minore contro i grma- ma maggiore sui gram+, *S. pneumonia* e alcuni entero e stafilococchi meticillina 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 cambi 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 DNS 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.

8.8 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 butirrofenoni, come il metoclopramide o plasil e il domperidone sono antidopaminergici, bloccando il recettore D₂ 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.

8.9 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 $GABA_A$ 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-HT₃ 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 β -bloccanti adrenergici o agonisti α_2 -adrenergici quali la clonidina per il controllo della sintomatologia neurovegetativa. Integrazione di fluidi ed elettroliti è altresì fondamentale come lo il γ -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.

8.10 Farmaci anti-H₁

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

L'isamina 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 arteriolarari 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 usato 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.

8.11 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 dupageamento 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.

9 Farmacocinetica

9.1 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

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

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

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

e quindi

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

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

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

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

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

Indice analitico

- α -metiltirosina, 22
 γ -idrossibutirrato, 78
- abciximab, 62
acetazolamide, 40, 58
acido chinuretico, 28
acido etacrinico, 59
acido nalixidico, 75, 76
adenosina, 56, 57
adrenalina, 16, 18, 20
alcover, *vedi* γ -idrossibutirrato
aloperidolo, 35, 71
amantadina, 44, 46
amiodarone, 56, 57
amitriptilina, 37
argatroban, 62
ATC, 32
atenololo, 23
atosiban, 75
atropina, 11, 12, 44
- baclofene, 15
bacoffen, 29
BAL, *vedi* dimercaprolo
BDNF, 37, 43
beclometasone, 67
benzodiazepine, 78
benzofibrato, 74
betanecolo, 9, 10
bromocriptina, 44
budesonide, 67
buspirone, 32, 33
- calpaina, 42
captopril, 48, 54
carbamazepina, 38, 40, 41, 70, 74, 75
- carbidopa, 44, 45
carvedilolo, 54
carvediolo, 23, 24
cianocobalamina, 63
cilostazolo, 62
ciprofloxacina, 70, 76
cisatracurio, 14
claritromicina, 70
clonazepam, 74
clonidina, 13, 15, 18, 20, 47, 78
clopidogrel, 62
clorapina, 71
clorotiazide, 60
clorpromazina, 35, 43, 71
clozapina, 35
cocaina, 18, 21
corticosteroidi, 70
corticotropina, 40, 74
cromolin, 68
- dantolene, 15
dantrolene, 13
darbepoetina α , 63
darbepoetina α , 72
desferrioxamina, 63, 72
diacetilmonossima, 11
diazepam, 15, 32, 40, 74, 78
difenidramina, 79
digitale, 54, 57
diidroergotamina, 42, 43
diidropiridine, 49
diltiazem, 49, 51, 75
dimercaprolo, 80
dipiridamolo, 62
disulfiram, 78

- dobutamina, 18–20, 54
domperidone, 76, 77
dopamina, 16, 37
doxazosina, 47
doxilamina, 79
DTPA, 80
- ecotiopato, 9, 10
edrofonio, 9, 10
EDTA, 80
efedrina, 18
enalapril, 48, 54
eparina, 62
eptifibatide, 62
eritromicina, 70
eritropoietina, 63, 72
esametonio, 11
etosuccimide, 40, 41, 74, 75
ezetimide, 74
- felbamato, 41
fenelzina, 37
fenilefedrina, 19
fenilefrina, 18, 20
fenitoina, 40, 41, 74, 75
fenobarbital, 32, 41
fenossibenzamina, 21, 22
fentobarbital, 75
fentolamina, 21, 22
ferro destrano, 63
fisostigmina, 9, 10
flecainide, 56
fluconazolo, 70
flumazenil, 29
flunitrazepam, 32
fluoxetina, 37, 78
formoterolo, 66
fosfofenitoina, 74
fosinopril, 48
furosemide, 47, 54, 59
- GHB, *vedi* γ -idrossibutirrato
- ibuprofene, 43
idralazina, 48
- idrocloratiacide, 60
idrocortisone, 67
imipramina, 37
indometacina, 43
ipratropio, 66
isoniazide, 27
isosorbide dinistrato, 27
isosorbide mononitrato, 49
- ketamina, 28
ketocomazolo, 70
- labetalolo, 22–24, 47
lamotrigina, 41
lepirudina, 62
levodopa, 44, 45
levofloxacina, 76
lidocaina, 56
litio, 38
lorazepam, 32, 78
losartan, 54
- mannitolo, 58
MAOI, 74
mecamilamina, 11, 13
memantina, 28, 42
metildopa, 20, 47
metilxanina, 76
metoclopramide, 76, 77
metodazone, 60
metoprololo, 23, 24, 54
midodrina, 19
midrodina, 18
moclobemide, 37
montelukast, 68
moxifloxacina, 76
- naloxone, 78
naltrexone, 78
neostigmina, 9, 10, 15
nicotina, 9
nifedipina, 48, 49, 51, 75
nitritodiamile, 27
nitroglicerina, 27, 49
nitroprussato, 27

- nitroprussiato, 48
NO, 27
noradrenalina, 16, 37
norfloxacin, 76
norfluoxetina, 37

olanzapina, 35, 71
omalizumab, 69
ondansetron, 77, 78
oprelvekin, 63
orlistat, 73
oxibutina, 11, 12
oximetazolina, 18, 20

pentobarbital, 32
pergolo, 44
pilocarpina, 9, 10
plasil, *vedi* metoclopramide
pralidossima, 11, 12
prazosina, 21, 22
procainamide, 56
propanololo, 22–24, 47, 49, 56
propranololo, 39
protamina solfato, 62
prozac, *vedi* fluoxetina

reserpina, 43
rivastigmina, 42
rocuronio, 14

saclofen, 29
salbutamolo, 18, 20, 66
salmeterolo, 66
scopolamina, 11, 12, 44, 79
selegilina, 44
serotonina, 37
sibutramina, 73
sildenafil, 27
simvastina, 74
solfato ferroso, 63
sotalolo, 56, 57
spironolattone, 47, 60, 61
streptochinasi, 62
succimer, 80
succinilcolina, 14

tacrina, 42, 70
teobromina, 66
teofillina, 66
terbutalina, 66
tetrametilammonio, 11
ticlopidina, 62
timololo, 23, 24
timolololo, 23
tiopental, 32
tiotropio, 11, 12, 66
tiramina, 18, 21, 38
tirofiban, 62
tizanidina, 15
tossina botulinica, 11, 13, 15
trimetafano, 11, 13
tubocuranina, 10, 14

unitolo, 80
urochinasi, 62

valproato, 32, 38, 40, 41, 74, 75
venlafaxina, 37
verapamil, 24, 49, 51, 56, 75
vigabatrin, 41
vigabatrina, 78

warfarin, 62, 70, 74

zafilukast, 68
zaleplon, 32
zileuton, 68
zolpidem, 32