

Apparato respiratorio

Funzioni → scambio O₂ e CO₂ + regolazione temperatura corporea.

Afferenze vagali, efferenze simpatiche e parasimpatiche.

Regolazione colinergica:

- M₁ → gangliari
- M₂ → autorecettori
- M₃ → contrazione muscolatura liscia bronchiale e secrezione ghiandolare

Regolazione adrenergica:

- β₂ → rilassamento muscolatura liscia bronchiale

A livello della muscolatura liscia bronchiale, non ci sono terminazioni nervose adrenergiche, bensì il controllo adrenergico del tono della muscolatura è dovuto alle catecolamine circolanti. Ci sono però fibre parasimpatiche.

Invece, il controllo della muscolatura liscia vasale e delle ghiandole è affidato a fibre nervose adrenergiche e colinergiche.

Deprimono il centro del respiro → barbiturici, etanolo, BDZ (a dosi elevate), ...
Stimolano il centro del respiro → **doxapram** (usato in casi di intossicazione grave da barbiturici, ma di solito si ricorre a respirazione assistita)

Asma bronchiale

Sindrome caratterizzata da accessi di:

- Broncospasmo
- Ipersecrezione mucosa
- Edema

In altre parole, l'asma bronchiale è una sindrome caratterizzata da iperreattività bronchiale associata a importante infiammazione. Per curarla, quindi, saranno necessari broncodilatatori + anti-infiammatori.

Fase iniziale → broncocostrizione → somministrare broncodilatatori

Fase tardiva → infiammazione → somministrare anti-infiammatori

Test diagnostico → FEV₁ (volume espiratorio max in 1 s) dopo inalazione di una sostanza broncocostrittrice (acetilcolina, istamina) o di un polline. Questo parametro diminuisce negli asmatici.

Patogenesi: allergene → legame a IgE → degranolazione mastociti → richiamo linfociti T_{H2} → richiamo altre cellule dell'infiammazione (eosinofili).

Sono coinvolti sia fattori ambientali che fattori genetici.

Negli asmatici è talvolta carente il fattore di trascrizione dell'IFN-γ, che inibisce lo sviluppo dei linfociti T_{H2} → c'è quindi un eccesso di linfociti T_{H2}.

Sostanze liberate nell'asma:

- Istantaneamente → istamina, eparina, proteasi
- Sintetizzate da enzimi di membrana → prostaglandine, leucotrieni, PAF
- Tardivamente → IL, TNF- α

Terapia asma:

- Broncodilatatori → β_2 agonisti, anti-colinergici M₃, xantine, (anti-istaminici H₁), antagonisti recettore leucotrieni
- Anti-infiammatori → glucocorticoidi, cromoglicato di Na/Nedocromil, inibitori 5-lipossigenasi, Ac anti-IgE

Broncodilatatori

β_2 agonisti

Sono i broncodilatatori più usati. Antagonismo fisiologico della bronco-costrizione mediata da istamina.

Agiscono dopo 20-30 min.

Due classi:

- Durata 4-5 h → **salbutamolo**, **terbutalina** (da usarsi acutamente)
- Durata 12 h → **salmeterolo** (da usarsi nella terapia cronica)

Meccanismi d'azione → broncodilatazione:

- Diretta
- Indiretta → tramite ↓ TNF- α

Effetti collaterali:

- Tremore
- Tolleranza → antagonizzabile con glucocorticoidi (ostacolano la down regulation dei recettori)

Antagonisti muscarinici M₃

L'atropina ha molti effetti collaterali, perciò si usa un suo derivato, l'**ipratropio** → composto di ammonio quaternario (→ non va nel SNC) selettivo per l'albero bronchiale. Non è però efficace come i β_2 agonisti → è utilizzato in pz che non possono usare questi farmaci: bambini, cardiovascolopatici, pz con tremori.

Xantine

Sono derivati naturali di alcune piante:

- Teofillina → tè
- Teobromina → cacao
- Caffeina → caffè

La più usata è la **teofillina** e il suo derivato **aminofillina**.

Somministrazione: orale, e.v.

Meccanismi d'azione → broncodilatazione (inibizione broncocostrizione):

- Inibizione fosfodiesterasi → ↑ cAMP e cGMP
- Inibizione adenosina → inibizione broncocostrizione

Effetti collaterali:

- Stimolazione SNC → nervosismo, tremori, polipnea, convulsioni (bambini)
- Stimolazione cardiaca → effetti inotropo e cronotropo +, aritmie
- Effetti gastro-intestinali → anoressia, nausea/vomito
- Debole effetto diuretico

L'indice terapeutico è basso → bisogna monitorare strettamente le [] plasmatiche e personalizzare la terapia.

Antagonisti del recettore dei leucotrieni

Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast

Hanno un'azione broncodilatatoria in un numero limitato di casi: asma da sforzo e da aria fredda.

Non sono efficaci da soli, ma in associazione ai glucocorticoidi o altri broncodilatatori.

No effetti collaterali particolari.

Anti-infiammatori

Glucocorticoidi

Somministrazione:

- orale → ***prednisone, prednisolone*** (fase iniziale asma)
- inalatoria → ***fluticasone, beclometasone, budesonide*** (in seguito) → effetto locale bronchiale, < effetti sistemici
- e.v. → ***idro cortisone*** (status asthmaticus)

Meccanismi d'azione:

- ↓ attivazione linfociti T_{H2} → inibizione della secrezione di citochine e quindi del reclutamento di cellule infiammatorie
- Inibizione ciclossigenasi → inibizione della produzione di prostaglandine e leucotrieni

Effetti indesiderati:

- Candidiasi del cavo orale → risolta tramite utilizzo di un distanziatore che blocca le particelle più grosse che si depositano nel cavo orale o di sciacqui
- Disfonia
- Rallentamento dell'accrescimento (bambini)?

Sodio cromoglicato, Nedocromil

Utili nella prevenzione del broncospasmo e dell'infiammazione in un numero limitato di casi (soprattutto nei bambini). Non sono efficaci nel trattamento dell'asma.

Somministrazione → via inalatoria.

Meccanismo d'azione → ignoto.

Altri farmaci anti-asmatici:

- Inibitori della 5-lipossigenasi → zileutina (blocca sia il broncospasmo che l'infiammazione).
- Anti-istaminici H₁ → non più usati.
- Anticorpi anti-IgE → in fase di studio.

Status asthmaticus → attacco di asma grave. Richiede l'ospedalizzazione e la somministrazione di:

- β_2 agonisti
- Glucocorticoidi e.v.
- Aminofillina e.v.
- Assistenza ventilatoria

Gli individui a rischio devono portarsi dietro un iniettore con 300 μ g di adrenalina

Tosse

Riflesso protettivo atto a espellere dall'apparato respiratorio sostanze estranee, microbi e muco, che ostacolano la funzione respiratoria.

Può diventare patologica, perché eccessiva (es., impedisce di dormire). In questi casi va curata. Nel 90% dei casi è rintracciabile una causa, che in tal caso va eliminata: es., bronchite cronica, asma, malformazione delle vie respiratorie, ACE inibitori, reflusso gastro-esofageo, ecc. Qualora non sia possibile rintracciarne la causa, oppure quando questa non possa essere eliminata, la tosse va curata sintomaticamente → farmaci anti-tosse:

- Agenti a livello centrale
- Agenti a livello periferico

Farmaci che agiscono a livello centrale (oppioidi):

- **Codeina** → 10 volte meno attiva della morfina come analgesico. Effetti collaterali → dipendenza, stipsi.
- **Destrometorfano** → derivato destrogiro del levo-orfanolo → mantiene le proprietà anti-tosse, perdendo l'effetto analgesico e gli effetti collaterali degli oppioidi.
- **Folcodeina** → derivato della papaverina. Effetto anti-tosse, ma non analgesico e tossicomane.

Farmaci che agiscono a livello periferico:

- **Difenidramina** → anti-istaminico. Effetti collaterali → sonnolenza. Agisce sia a livello centrale che a livello periferico.
- **Benzomatato** → derivato della procaina. È un anestetico locale.
- **Acetilcisteina** → azione mucolitica (rompe i ponti disolfuro).

Tutti questi farmaci, ad eccezione della codeina, sono presenti in sciroppi da banco, acquistabili senza prescrizione medica.

Apparato digerente

Disturbi della secrezione gastrica

L'ulcera peptica oggi è curabile farmacologicamente: non si ricorre più alla chirurgia. L'85% dei pz con ulcera peptica è infettato da *H. pylori*. È stato discusso se sia conveniente eradicare l'infezione nei soggetti asintomatici e, alla fine, sembra essere prevalso l'orientamento a eradicare l'infezione in ogni caso.

Farmaci utilizzati nei disturbi della secrezione gastrica (spt ulcera peptica):

- Anti-acidi
- Anti-istaminici H₂
- Inibitori della pompa protonica (PPI)
- Citoprotettori

Anti-acidi

Neutralizzano chimicamente l'acidità gastrica. Sono basi o sali basici:

- **Idrossido di magnesio**
- **Idrossido di alluminio**
- **Bicarbonato di sodio**
- **Carbonato di calcio**

Idrossido di magnesio → causa ↑ peristalsi → diarrea

Idrossido di alluminio → causa ↓ peristalsi → stipsi

Perciò questi due farmaci sono stati associati in un unico preparato (Maalox), in modo da neutralizzare i due effetti opposti.

Bicarbonato di sodio → efficace anti-acido, però è controindicato in pz ipertesi o con disturbi cardiovascolari. Alla fine si tende a non somministrarlo più in nessun paziente, perché il fabbisogno giornaliero di sodio è ampiamente coperto con l'alimentazione → non si vuole sovraccaricare.

Spesso gli anti-acidi sono associati a **pirenzepina** (anti-colinergico muscarinico) → ↓ (poco) la stimolazione parasimpatica alla secrezione.

Gli anti-acidi sono usati soprattutto per profilassi contro l'ulcera peptica quando il soggetto è a rischio (es., gastrite). I farmaci più usati sono gli anti-istaminici H₂.

Anti-istaminici H₂

- **Cimetidina** → la prima studiata. Ha vari effetti collaterali: inibizione citocromo P450 (→ interazioni farmacologiche: ginecomastia, ↓ libido → interferenza con androgeni), effetti centrali (cefalea, vertigini).
- **Ranitidina** → no inibizione citocromo P450, scarsi effetti centrali. > emivita della cimetidina → una sola somministrazione al giorno, prima di andare a letto (il picco di acidità si ha di notte).
- **Famotidina, nizatidina** → stesse caratteristiche della ranitidina; differiscono solo per la farmacocinetica (via di eliminazione).

Agiscono antagonizzando per competizione l'istamina sul recettore H₂ a livello delle cellule parietali gastriche, diminuendo in questo modo la stimolazione dell'ATPasi H⁺-K⁺.

Essendo così efficaci e relativamente privi di effetti collaterali, gli anti-istaminici H₂ sono somministrati anche in casi di diagnosi dubbia, oppure come seconda scelta nella gastrite, nella sindrome di Zollinger-Ellison e nel reflusso gastro-esofageo.

Inibitori della pompa protonica (PPI)

Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo

Si legano irreversibilmente alla pompa protonica H⁺-K⁺ nelle cellule parietali gastriche (sono inattivi a pH neutro). Il trattamento dura 4-8 giorni.

Sono efficaci nei casi in cui gli anti-H₂ siano risultati inefficaci, nella sindrome di Zollinger-Ellison e nel reflusso gastro-esofageo.

Spesso sono associati ad antibiotici, per eradicare *H. pylori*: omeprazolo/lansoprazolo + amoxicillina + claritromicina/metronidazolo.

Effetti collaterali → ↑ rischio infezioni batteriche per ↓ acidità, cefalea, alterazioni alvo (rari). Sono quindi farmaci efficaci e sicuri.

Ulcera peptica → 1° scelta: anti-H₂; 2° scelta: PPI.

Sindrome di Zollinger-Ellison → 1° scelta: PPI; 2° scelta: anti-H₂.

Reflusso gastro-esofageo → 1° scelta: norme dietetiche; 2° scelta: PPI, anti-H₂.

Citoprotettori

- **Prostaglandine** → inibiscono l'ATPasi H⁺-K⁺, bloccando la produzione di cAMP. Hanno attività fugace, perciò viene somministrato **misoprostolo**, un analogo a maggior emivita. È usato quasi solo in corso di terapia con FANS o glucocorticoidi, che provocano lesioni a livello gastrico (per

inibizione delle prostaglandine). Per il resto, questo farmaco è inefficace. Effetti collaterali → stimola le contrazioni uterine (non somministrarlo in gravidanza!).

- **Sucralfato** → sale complesso di saccarosio e idrossido di alluminio, che riveste con una patina protettiva la mucosa; inoltre stimola la produzione di muco. È utile nell'ulcera moderata. Effetti collaterali → stipsi.
- **Cardenoxolone** → derivato dell'acido glicirizzico (liquirizia). Stimola la secrezione di muco e bicarbonato. Ad alte dosi dà ipertensione → controindicato negli ipertesi.

Vomito

Riflesso protettivo che tende a espellere dall'apparato digerente sostanze tossiche.

Stimoli emetici → sostanze tossiche, odori/visioni repellenti, emozioni, cinetosi.

Sistemi coinvolti nel vomito:

- Colinergico muscarinico
- Istaminergico H₁
- Dopaminergico D₂
- Serotoninergico 5-HT₃

Farmaci con effetti emetici:

- Chemioterapici anti-neoplastici
- Morfina e derivati
- Digitatici
- Alcol
- ...

Farmaci anti-emetici:

- Vomito da cinetosi → anti-colinergici muscarinici, anti-istaminici
- Vomito da altre cause → anti-dopaminergici, anti-serotoninergici

L'azione degli anti-emetici è sia periferica che, spt, centrale.

In gravidanza il vomito non va curato, perché tutti i farmaci finora conosciuti sono teratogeni.

Anti-colinergici muscarinici → **scopolamina**. Può essere somministrata sotto forma di cerotto a lenta cessione.

Anti-istaminici H₁ → **prometazina**

Anti-dopaminergici D₂ → **metoclopramide, domperidone**. La metoclopramide è poco selettiva → spt nei bambini può dare crisi oculogire, tremori, ecc. Inoltre può dare galattorrea e alterazioni del ciclo mestruale.

Anti-serotoninergici 5-HT₃ → *ondansetron, granisetron*. I più importanti. Sono utili in corso di chemioterapia anti-neoplastica.

Glucocorticoidi → *desametasone*. Meccanismo d'azione ignoto.

Nabilone → derivato del tetra-idro-cannabinolo. Meccanismo d'azione ignoto.

Disturbi della motilità intestinale

Farmaci pro-diarroici

È raro che sia davvero necessario ricorrere a farmaci per stimolare la defecazione. Il più delle volte, sono gli stessi pazienti ad auto-prescriversi lassativi/purganti, col risultato che, abusandone, possono alla lunga procurarsi ipotonia/atonìa della muscolatura liscia G-I, fino all'ileo paralitico.

Nella maggior parte dei casi, per stimolare la defecazione è sufficiente agire sulla dieta, aumentando l'assunzione di fibre vegetali (→ non sono assorbite e perciò richiamano acqua → stimolazione della peristalsi).

Farmaci pro-cinetici

Metoclopramide, domperidone → stimolano la peristalsi G-I → terapia ileo paralitico (e reflusso gastro-esofageo). Alla lunga possono dare diarrea.

Farmaci ad azione osmotica (lassativi)

Sali → ***solfo di magnesio, idrossido di magnesio***

Zuccheri → ***lattulosio, mannitolo***

Non vengono riassorbiti → richiamano acqua → stimolazione peristalsi

Farmaci ad azione irritante (purganti)

Rabarbaro, senna, cascara, sagrada → contengono emodina

Bisacodile → utilizzato prima degli interventi chirurgici sull'intestino

Piccole quantità di purganti sono presenti in prodotti da banco (lassativi).

Altri lassativi

Sodio docusato → azione tensioattiva

Olio di vaselina → azione meccanica

Farmaci anti-diarroici

Il problema della diarrea è molto più importante della stipsi.

Octreotide → derivato della somatostatina. Impiegato nel trattamento della diarrea in carcinoidi e vipomi.

Oppioidi

Loperamide, Difenossilato

Stimolano la costrizione degli sfinteri e la dilatazione della muscolatura liscia longitudinale G-I → favoriscono il riassorbimento del contenuto luminale.
Non superano la BEE → no effetti centrali.

Adsorbenti

Carbone attivo, Caolino, Pectina

Adsorbono l'acqua e altre sostanze (es., tossine) sulla propria superficie. Non sono efficacissimi.

Salicilato di bismuto → è il salicilato ad avere attività anti-diarroica. Dà feci molto scure (nere).

Colite ulcerosa e morbo di Crohn

Glucocorticoidi → ***prednisolone***

Sulfasalazina → sulfapiridina (sulfamidico) + acido 5-aminosalicilico. La sulfapiridina dà effetti collaterali (ipersensibilità), mentre l'acido 5-aminosalicilico è il principio attivo. Perciò oggi si tende a preferire composti contententi solo quest'ultima sostanza.

Mesalazina → acido 5-aminosalicilico.

Colelitiasi

Acido chenodeossicolico, acido ursodeossicolico → utili nei calcoli piccoli di colesterolo puro (sono rari): diminuiscono la sintesi epatica e la secrezione del colesterolo. Il più delle volte i calcoli sono misti (colesterolo + carbonato di calcio) → questi farmaci non servono. Di solito, quindi, si preferisce la terapia chirurgica (colecistectomia). Tuttavia questi farmaci possono essere utilizzati per preparare il pz all'intervento, in associazione a litotrixxia.

Sistema endocrino

Tiroide

Farmaci impiegati contro l'ipertiroidismo

- ***Ioduri*** → feedback negativo sulla sintesi di ormoni tiroidei.

- **Tiourileni** (*metimazolo, carbimazolo, propiltiouracile*) → interferiscono con l'organizzazione dello iodio (iodinazione dei residui tirosinici della tireoglobulina). Raramente possono dare discrasie ematiche (agranulocitosi).
- ^{131}I → emette radiazioni β (→ distruggono le cellule follicolari) e γ (→ usate per fini diagnostici). Gli effetti collaterali sono pochi, se questo farmaco è impiegato da personale esperto (attenzione in gravidanza e coi bambini).
- **β bloccanti** → per diminuire le manifestazioni cardiache degli ormoni tiroidei (effetto cronotropo e inotropo +).

Farmaci impiegati contro l'ipotiroidismo

- Levo-tiroxina → T4 → ipotiroidismo
- Liotironina → T3 → coma da mixedema

Osso

L'osso è sottoposto a un equilibrio di rimodellamento durante tutta la vita: sintesi (osteoblasti) e distruzione (osteoclasti). Attorno ai 40 anni d'età questo equilibrio inizia a sbilanciarsi → gli osteoclasti aumentano la loro attività. Questa situazione si fa particolarmente grave nell'età senile e inoltre nelle donne in menopausa, in cui viene meno l'effetto anti-osteoclastico degli estrogeni.

Rachitismo

Malattia della prima infanzia causata da ↓ vit D, per carenza nella dieta associata a insufficiente esposizione solare. La terapia consiste nel somministrare **vit D**.

Osteoporosi

È una malattia tipica della post-menopausa e dell'età senile, in cui l'obiettivo terapeutico è migliorare il rapporto osteoblasti/osteoclasti a favore degli osteoblasti (normalmente, essi sono in equilibrio; con l'età ↑ osteoclasti).

Difosfonati:

- **Alendronato** → per os
- **Pamidronato**
- **Zolendronato** → e.v.

Si tratta di derivati difosforilati che inibiscono gli osteoclasti (e ne inducono l'apoptosi) e stimolano gli osteoblasti. Hanno una lunghissima durata d'azione (anche 6 mesi).

Effetti collaterali → disturbi GI (esofagiti, gastriti, ulcera) (non frequenti).

Calcitonina → non è molto efficace. Somministrazione s.c.

Estrogeni → venivano usati in passato per controllare l'osteoporosi e le cardiovasculopatie post-menopausa.

Agonisti parziali degli estrogeni:

- **Tamoxifene**
- **Raloxifene**

Agiscono come antagonisti nel tessuto mammario e come agonisti nell'osso e nell'endometrio.

Calcio e fosfato → somministrati insieme ai farmaci precedenti.

Farmaci estro-progestinici

Estrogeni → legame ad α_2 -globuline e all'albumina. Metabolizzati nel fegato (glucuroconiugati, idrossilati, esterificati e metabolizzati da COMT).

Derivati naturali → brevissima emivita

Derivati sintetici → lunga emivita

Azioni estrogeni:

- Mantenimento della densità del tessuto osseo
- Differenziazione degli organi sessuali femminili
- Produzione di fattori della coagulazione
- Accrescimento del tessuto mammario
- Cardioprotezione (\uparrow HDL, \downarrow LDL)
- Influenza sulla quantità di acqua nella cute
- Vasodilatazione arteriosa
- Influenza sul tono dell'umore
- Protezione dei neuroni
- \downarrow P oculare

Indicazioni della somministrazione di estrogeni:

- Ipogonadismo primitivo
- Contraccezione
- Terapia sostitutiva post-menopausa

Indicazioni della somministrazione di progesterone:

- Disfunzioni della contraccezione
- Disturbi dell'ovulazione

Poco usato da solo; di solito è usato in associazione agli estrogeni.

Effetti collaterali degli estro-progestinici:

- Lievi → nausea, cefalea, emorragie vaginali lievi
- Moderati → emorragie vaginali gravi, pigmentazione cutanea, irsutismo, infezioni vaginali

- Gravi → tromboembolia

Non è ancora chiaramente stabilito se gli estrogeno-progestinici causano tumore della mammella. Sono comunque controindicazioni assolute alla terapia estrogeno-progestinica un'anamnesi familiare positiva per K mammella e sospette alterazioni della mammella.

Terapia sostitutiva → somministrazione di estrogeno-progestinici durante la post-menopausa per antagonizzare i disturbi tipici di questa età: vampate di calore, ↑ rischio malattie coronariche, osteoporosi. Essi sono dovuti alla mancata soppressione delle gonadotropine (FSH, LH) causata dall'assenza di estrogeni e progesterone.

Nel maggio 2002 è uscito uno studio che dimostra che non è vero che la terapia estrogeno-progestinica ↓, bensì ↑, il rischio di malattie cardiovascolari.

Oggi la terapia sostitutiva estrogeno-progestinica non è più raccomandata per la prevenzione dell'osteoporosi.

Anziane, obese, fumatrici → categorie più esposte a IMA, se in terapia estrogeno-progestinica.

Non associare antibiotici ad ampio spettro ed estrogeno-progestinici → distruzione flora batterica → ↓ assorbimento estrogeno-progestinici → gravidanza indesiderata.

Pillola → etinilestradiolo + progestinico (es., levonorgestrel). L'estrogeno inibisce il rilascio di FSH (inibizione della maturazione del follicolo); il progestinico inibisce il rilascio di LH (inibizione dell'ovulazione + modificazioni del muco cervicale); entrambi alterano l'endometrio in modo da sfavorire l'impianto dell'ovulo.

Mini-pillola → solo progestinici. È usata in pz che manifestano alterazioni cardiovascolari, epatologiche o tendenza alla calcolosi → non possono utilizzare i normali contraccettivi estrogeno-progestinici.

< incidenza di emorragie rispetto agli estrogeno-progestinici, ma anche < efficacia. L'azione è dovuta a modificazioni dell'endometrio → ostacolo all'impianto dell'ovulo.

Antagonisti degli estrogeni

Antagonizzano il feedback negativo sull'ipotalamo-ipofisi.

Clomifene → terapia sterilità.

Tamoxifene e derivati (**Raloxifene**) → agonisti parziali degli estrogeni: sono agonisti nel tessuto osseo e nell'endometrio, antagonisti nel tessuto mammario. Il tamoxifene è utilizzato nella prevenzione delle recidive del

carcinoma della mammella ormono-dipendente. Il raloxifene è molto efficace come anti-osteoporotico.

Antagonisti dei progestinici

Mifepristone → “pillola del giorno dopo”. Effetto abortivo se somministrato entro 24 h dal coito. Somministrato da solo o in associazione a misoprostolo o gemeprost (analoghi delle prostaglandine).

Androgeni

Testosterone → regola lo sviluppo del testicolo e i caratteri sessuali secondari maschili. È usato nella terapia sostitutiva (ipogonadismo primitivo), in malattie debilitanti (per ↑ sintesi proteica; es., in anemie gravi, debilitazione grave) e come anabolizzante per sportivi.

Nandrolone → usato da sportivi per ↑ massa muscolare e resistenza all'esercizio in dosi da 20 a 100 volte > a quelle terapeutiche → gravi effetti tossici: alterazioni dell'equilibrio idrosalino, delle funzioni gonadiche (sterilità, mascolinizzazione), ecc.

Antagonisti degli androgeni

Ciproterone → agonista parziale degli androgeni (attività progestinica)

Finasteride → inibitore della 5 α -reduttasi (trasforma il testosterone in di-idro-testosterone → più attivo)

Uso limitato → tumore/ipertrofia della prostata, situazioni di iperattività androgenica (virilizzazione, acne, pubertà precoce maschile) → per ↓ effetto androgeni.

Analoghi del GnRH

Goserelina → uso limitato (troppi effetti collaterali legati all'interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi)

Diabete mellito

Rilascio di insulina: glucosio → recettore legato a PLC → ↑ Ca²⁺ → liberazione insulina

Azione dell'insulina: legame a recettore → autofosforilazione recettore → ↑ Ca²⁺ + stimolazione adenilato ciclasi → effetti.

Azioni dell'insulina:

- ↑ uptake glucosio e AA, glicogenosintesi, liposintesi, sintesi proteica

- ↓ glicogenolisi, gluconeogenesi, lipolisi, catabolismo proteico

Trattamento del diabete tipo I

Insulina → ci sono vari tipi di insulina, con azione:

- Rapida → durata 6-8 h
- Intermedia → es., insulina isofano
- Ritardata → es., sospensioni di insulina e zinco

Somministrazione → siringa, pompe sensibili alla glicemia. Avviene sottocute. In casi eccezionali (es., chetoacidosi diabetica), può essere somministrata anche e.v. (in associazione a grandi volumi di soluzione isotonica).

Effetti collaterali → ipoglicemia. È corretta mediante assunzione di carboidrati o, se il paziente non è cosciente, mediante e.v. di soluzione glucosata o i.m. di glucagone. Quando veniva usata insulina animale, si potevano osservare resistenza all'insulina (→ Ac), reazioni di ipersensibilità e lipodistrofia.

Terapia del diabete tipo II

Dieta + esercizio fisico → all'inizio della malattia può essere necessario solo questo approccio.

Sulfaniluree:

- **Tolbutamide** → prima generazione
- **Glipizide, glibulide** → seconda generazione (sono sulfonamidi)

Meccanismo d'azione → ↑ liberazione insulina dal pancreas. Inibiscono il canale del K^+ ATP-dipendente → depolarizzazione → entrata di Ca^{2+} che attiva PLC → ↑↑ Ca^{2+} → ↑ secrezione insulina.

Possono essere somministrate solo fintanto che il pancreas è funzionante. Poi si passa alle biguanidi e ai glitazoni.

Effetti collaterali:

- Ipersensibilità → eruzioni cutanee, vasculiti periferiche, alterazioni della sensibilità cutanea.
- Interazioni farmacologiche → diuretici, anti-malarici, ...
- Anemia emolitica → in soggetti con carenza di G-6-P deidrogenasi.
- ↑ appetito

Inibitori dell'a-glucosidasi:

- **Acarbosio** → ritarda l'assorbimento intestinale dei carboidrati. Effetti collaterali → disturbi GI (diarrea, flatulenza, dolori addominali).

Biguanidi:

- **Metformina** → facilitazione della captazione del glucosio da parte delle cellule. Effetti collaterali → disturbi GI transitori, acidosi lattica.

Glitazoni:

- **Troglitazone** → facilitazione della captazione del glucosio da parte delle cellule. Effetti collaterali → epatotossicità.

Insulina → nello stadio finale, il pancreas è esaurito e quindi si rende necessaria la somministrazione di insulina.

Obesità

90% pz con DM II → obesi. USA: 33% popolazione è obesa. Europa: 15-20%. Per valutare l'obesità, si usa il BMI → 25-30: sovrappeso; > 30: obesità.

Sulfaniluree → ↑ appetito (inducendo la liberazione di insulina)

Biguanidi, glitazoni → ↓ appetito → preferibili in pz diabetici e obesi

Fattori condizionanti lo sviluppo dell'obesità:

- Spesa di energia
- Consumo di cibo
- Genetica

Gene Ob (topi) → gene della leptina (→ determina la magrezza). Iniettata in obesi, ↓ introito di cibo. In pz normali la [leptina] è normale, in obesi è ↑. La [leptina] è direttamente proporzionale al BMI.

Nell'ipotalamo ci sono due tipi di neuroni (nel nucleo arcuato) influenzati dalla [leptina] nel sangue, che a sua volta è influenzata da vari fattori (insulina, glucocorticoidi, ...).

Alcuni neuroni sono sensibili a ↓ leptina → attraverso NPY e CRF determinano ↑ assorbimento cibo, ↓ spesa energetica, ↑ numero e massa adipociti.

Altri neuroni sono sensibili a ↑ leptina → attraverso gli stessi meccanismi determinano effetti opposti.

L'obesità è un problema serio per l'aumentata incidenza di malattie concomitanti (spt cardiovascolari, diabete, neoplasie). Pertanto va curata.

Terapia obesità:

- ↓ introito di cibo
- ↑ spesa energetica → esercizio fisico
- **Derivati dell'amfetamina** → efficaci. Agiscono sul centro della fame (↓ appetito). Però hanno dato molti effetti collaterali cardiovascolari e di dipendenza → ritiro dal commercio.

- **Sibutramina** → inibisce reuptake 5-HT e NA. Effetti collaterali → ipertensione → controindicata in cardiovascolopatici.
- **Orlistat** → inibisce la lipasi pancreatica, che scinde i trigliceridi, rendendoli assorbibili a livello intestinale: solo 2/3 dei trigliceridi assunti vengono perciò assorbiti (il 1/3 rimanente è escreto nelle feci). Effetti collaterali → disturbi GI (diarrea, flatulenza, malassorbimento vitamine liposolubili).

Sistema cardiovascolare

Diuretici

Farmaci che \uparrow l'escrezione urinaria di Na^+ e H_2O . Sono impiegati spt nel trattamento dello scompenso cardiaco, dell'edema e dell'ipertensione.

Agiscono in due modi:

- Azione diretta sulle cellule del neurone
- Modificazione indiretta del contenuto del filtrato

Classificazione dei diuretici:

- A debole intensità → <10% perdita Na^+ (inibitori anidrasi carbonica, risparmiatori di K^+)
- A media intensità → 10-15% perdita Na^+ (tiazidici)
- A forte intensità → 15-25% perdita Na^+ (diuretici dell'ansa)

I diuretici agiscono nel tubulo.

Diuretici osmotici (mannitolo)

Non interferiscono col riassorbimento del Na^+ . Sono sostanze non riassorbibili osmoticamente attive, che richiamano acqua nel tubulo.

Indicazioni → insufficienza renale, edema cerebrale, glaucoma.

Inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide)

Ormai non più usati come diuretici.

L'anidrasi carbonica scinde l' H_2CO_3 sull'orletto a spazzola del tubulo contorto prossimale → $\uparrow \text{H}^+$ → \uparrow riassorbimento Na^+ in scambio con H^+ (che escono).

Effetti collaterali → acidosi metabolica

Indicazioni → glaucoma, epilessia (piccolo male).

Diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide, acido etacrinico)

I più potenti. Inibiscono il sistema di cotrasporto $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ della branca ascendente dell'ansa di Henle. Qui avviene la maggior parte del riassorbimento

di Na^+ . Inoltre, qui avviene anche il riassorbimento di Mg^{2+} e di Ca^{2+} → i diuretici dell'ansa ↓ il loro riassorbimento.

I diuretici dell'ansa hanno anche un'azione venodilatatoria.

Effetti collaterali → ipokaliemia, ototossicità, ↓ escrezione urinaria di acido urico, alcalosi metabolica, ↓ Mg^{2+} e Ca^{2+} (meno importante).

Indicazioni → edemi gravi, IRA.

Tiazidici (clorotiazide, clortalidone)

Inibiscono il cotrasporto Na^+ - Cl^- nel tubulo contorto distale.

Hanno anche un effetto vasodilatatorio.

Sono usati come anti-ipertensivi. *Diazossido* → tiazide non diuretico, ma solo vasodilatatore.

Effetti collaterali → ipokaliemia, ↑ glicemia, uricemia e colesterolo.

Indicazioni → ipertensione, edemi non gravi.

Risparmiatori di K^+ (spironolattone, amiloride, triamterene)

Interferiscono sul controllo, mediato dall'aldosterone, del Na^+ e del K^+ , nel tubulo distale e collettore. Questi farmaci ↓ Na^+ e ↑ K^+ . Non sono usati tanto come diuretici, quanto piuttosto come risparmiatori di K^+ , in associazione a diuretici che promuovono la perdita di K^+ .

Lo spironolattone è un antagonista competitivo dell'aldosterone: compete per il sito di legame sul recettore dell'aldosterone, ma poi non induce la trascrizione genica.

L'amiloride e il triamterene bloccano i canali del Na^+ controllati dall'aldosterone. Spesso si associa l'amiloride con un tiazide.

Effetti collaterali → iperkaliemia, acidosi, disturbi GI.

ACE inibitori e sartanici

Renina ACE
 ↓ ↓

Angiotensinogeno → Angiotensina I → Angiotensina II

Interferiscono con l'attivazione dell'angiotensina I in angiotensina II ad opera dell'Angiotensin Converting Enzyme.

Stimolazione della secrezione di renina:

- Ipovolemia (cellule juxtaglomerulari)
- ↓ Na^+ (macula densa)
- ↓ pressione (afferenze simpatiche)

Effetti dell'angiotensina (mediati dai recettori AT-1):

- Stimolazione della secrezione di aldosterone
- ↑ riassorbimento Na^+
- Vasocostrizione (spt arteriola efferente)
- ↑ liberazione NA

- Stimolazione del rimodellamento cardiaco (\uparrow espressione geni e GF)

Quindi, gli ACE inibitori determinano acutamente \downarrow pressione arteriosa, e cronicamente ostacolano il rimodellamento cardiaco che sta alla base dello scompenso cardiaco. Vengono usati anche nella nefropatia diabetica.

Gli ACE inibitori determinano una \downarrow dell'incidenza di IMA e ictus e della mortalità.

Gli ACE inibitori curano il 50% dei pz con ipertensione media; questo valore sale a 90% se ad essi si associano altri anti-ipertensivi (Ca^{2+} antagonisti, β bloccanti, diuretici).

ACE inibitori più comuni:

- **Captopril**
- **Enalapril**
- **Lisinopril**
- **Ramipril**

Effetti collaterali:

- Ipotensione \rightarrow spt in pz con \uparrow renina (in pz normali la P \downarrow poco)
- Tosse stizzosa \rightarrow frequente. Causa: \uparrow bradichinina (perché l'ACE si occupa anche di catabolizzare questo peptide). Se compare, bisogna cambiare farmaco (sartanici?).
- Edema angioneurotico della glottide \rightarrow molto raro
- Fetotossicità \rightarrow non sono teratogeni, però alterano l'apparato respiratorio in alcuni neonati \rightarrow sono proibiti in gravidanza.
- Proteinuria \rightarrow non grave, non ne impedisce l'uso in insufficienza renale.

Tuttavia, l'angiotensina II si forma non solo per opera dell'ACE, ma anche per azione di altri enzimi (es., chimasi). Sono quindi stati studiati farmaci che agiscano più a valle nel SRA, come i **sartanici** \rightarrow **inibitori del recettore AT-1** dell'angiotensina (**losartan**). Questi farmaci sono meno efficaci degli ACE inibitori, però sono utili in associazione ad essi, oppure quando questi non siano tollerati a causa della tosse stizzosa.

	<u>ACE inibitori</u>	<u>Sartanici</u>
Iperensione	\downarrow	\downarrow
Iper-AngI	\downarrow	\downarrow
Iper-AngII	-	\downarrow
Resistenze periferiche	\downarrow	\downarrow
Ritorno venoso	\downarrow	\downarrow
Flusso renale	\uparrow	\uparrow
Eliminazione Na^+	\uparrow	\uparrow
Iperkalemia	\uparrow	-
Effetto anti-rimodellamento	Sì	Sì

Nitroderivati

Angina stabile → stenosi su base aterosclerotica delle coronarie → statine + dieta

Angina instabile → rottura di una placca aterosclerotica nelle coronarie + trombosi → aspirina

Angina vasospastica (di Prinzmetal) → vasocostrizione transitoria delle coronarie → nitroderivati, Ca^{2+} antagonisti

Farmaci anti-anginosi:

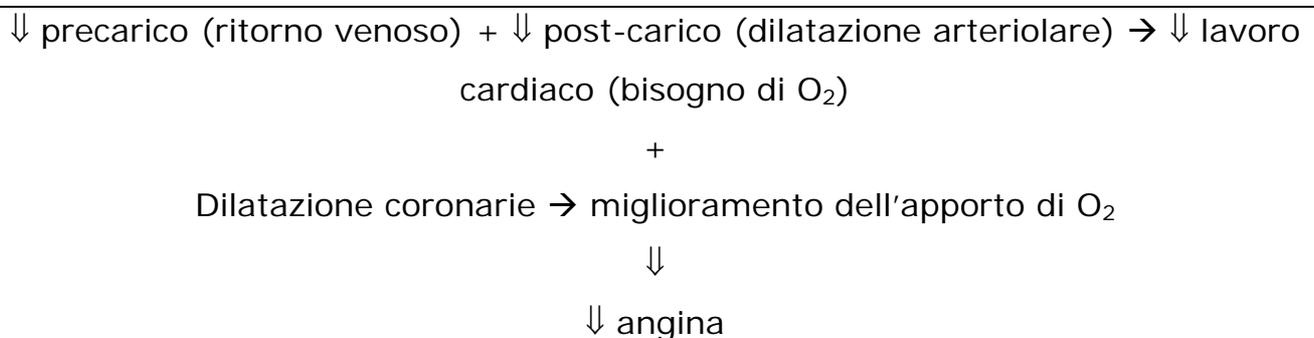
- Migliorano apporto di O_2
- Riducono bisogno di O_2

Si dividono in:

- ✓ Nitroderivati
- ✓ Ca^{2+} antagonisti
- ✓ β bloccanti

Effetti dei nitroderivati:

- Dilatazione delle arteriole, ma spt delle vene
- Dilatazione delle coronarie
- Dilatazione della muscolatura liscia GI



Meccanismo d'azione

Fanno rilasciare NO (reazione che coinvolge gruppi $-\text{SH}$) → stimola la guanilato ciclasi → ↑ cGMP → defosforilazione catene leggere miosina → rilasciamento muscolatura liscia

Nitroderivati:

- **Nitroglicerina** → somministrazione sub-linguale; usata durante l'attacco di angina. Salta il filtro epatico; agisce in 1-2 min.
- **Nitroprussiato di Na^+** → somministrazione e.v.; usato nelle emergenze. Contiene già NO al suo interno (maggior rapidità d'azione).

- **Isosorbide mono-/di-nitrato** → somministrazione orale/transdermica; usata nella terapia di mantenimento, per prevenire l'angina. Emivita → 4 h. Può dare tolleranza.

Effetti collaterali:

- ipotensione ortostatica
- cefalea
- flushing al volto
- tolleranza dopo alcune somministrazioni (è un problema solo per l'isosorbide nitrato) → deplezione dei gruppi –SH liberi
- metaemoglobinemia
- tachicardia riflessa, ↑ contrattilità → ↑ richieste di O₂.

Indicazioni → tutti i tipi di angina (ma nell'angina vasospastica sono più efficaci i Ca²⁺ antagonisti)

I nitroderivati sono essenziali per l'angina, non sono efficaci contro l'infarto → non ↓ mortalità!

Tutti questi farmaci possono interagire col sildenafil (Viagra). Questo inibisce la PDE 5 → ↑ cGMP → rilassamento muscolatura liscia. Si ha quindi un potenziamento. Non bisogna dare sildenafil e nitroderivati insieme (almeno 24 h di distanza).

Ca²⁺ antagonisti

Bloccano i canali lenti del Ca²⁺ (L), impedendo l'entrata del Ca²⁺ e quindi la contrazione della muscolatura.

- **Verapamile, Diltiazem** → impediscono il passaggio di Ca²⁺ nella muscolatura liscia vasale (→ vasodilatazione) e nel nodo A-V (→ effetto inotropo e cronotropo –)
- **Nifedipina** → impedisce il passaggio di Ca²⁺ nella muscolatura liscia vasale (→ vasodilatazione). Gli effetti sul cuore sono molto minori.

I Ca²⁺ antagonisti più usati sono la nifedipina e i suoi derivati di-idro-piridinici (es., amlodipina), perché agiscono solo inducendo vasodilatazione, e non interferiscono sul cuore (ciò è particolarmente grave nello scompenso cardiaco → non bisogna ↓ forza e frequenza cardiaca).

Farmacocinetica → first pass effect molto alto. È un problema spt per la nifedipina → azione troppo breve. Perciò sono stati studiati dei derivati con > selettività per il sistema vascolare e con > emivita. Il metabolismo è dovuto a varie isoforme del citocromo P450 → interazioni farmacologiche con inibitori (es., cimetidina) e induttori.

Effetti collaterali:

- Ipotensione
- Edema alle caviglie
- Cefalea
- Blocco A-V → solo verapamile e diltiazem

I Ca^{2+} antagonisti da un lato ↑ apporto di sangue al cuore (vasodilatazione delle coronarie), dall'altro ↓ richiesta (vasodilatazione generalizzata) → sono farmaci anti-anginosi.

Indicazioni:

- Tutte le forme di angina → spt angina vasospastica e instabile
- Ipertensione → nifedipina e derivati
- Tachiaritmie sopraventricolari → verapamile e diltiazem

β bloccanti

Effetti cardiaci → prevalentemente β_1

Effetti vascolari → prevalentemente β_2

- ✓ β bloccanti non selettivi → **propranololo** (il più liposolubile)
- ✓ β_1 bloccanti → **metoprololo, atenololo** (il più idrosolubile)
- ✓ β agonisti parziali → **pindololo**
- ✓ α_1/β bloccanti → **labetalolo, carvedilolo** (gli α_1 bloccanti danno vasodilatazione periferica, che provoca tachicardia riflessa, che è antagonizzabile dai β bloccanti → sono anti-ipertensivi efficaci)

Effetti:

- Vasodilatazione
- Effetto inotropo e cronotropo – → effetto anti-anginoso, perché ↓ lavoro cardiaco e danno più tempo per il flusso coronario (↑ diastole perché ↓ frequenza)

Effetti collaterali:

- Blocco A-V
- Broncocostrizione → spt β bloccanti non selettivi, per interferenza con i recettori β_2 ; tuttavia tutti i β bloccanti sono controindicati negli asmatici, in quanto anche quelli cosiddetti selettivi non lo sono in maniera assoluta.

I β bloccanti, come gli ACE inibitori, sono in grado di ↓ l'incidenza di IMA, ictus e aritmie post-IMA, e la mortalità.

Indicazioni:

- Ipertensione
- Angina
- IMA
- Aritmie
- Scopenso cardiaco → in questo caso, ↓ rimodellamento cardiaco

- Cardiomiopatia ipertrofica

Anti-ipertensivi

Ipertensione → P diastolica >90 mmHg, P sistolica >140 mmHg

Bisogna però trattare anche soggetti con pressioni minori, per evitare complicanze a lungo termine (es., insufficienza renale, scompenso cardiaco, ictus).

La maggior parte (90%) dei casi di ipertensione è idiopatica. Talvolta è possibile rintracciarne la causa: feocromocitoma, stenosi dell'arteria renale, farmaci (es., glucocorticoidi), ecc.

L'origine dell'ipertensione è multifattoriale: genetica, abitudini di vita, malattie concomitanti.

<u>Farmaci anti-ipertensivi:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione dell'equilibrio idro-salino (diuretici) • Regolazione del tono simpatico <ul style="list-style-type: none"> ○ Farmaci attivi a livello centrale ○ Farmaci attivi sui gangli ○ Farmaci attivi sul neurone adrenergico ○ Farmaci attivi sui recettori adrenergici
<ul style="list-style-type: none"> • Regolazione del tono della muscolatura liscia vasale (vasodilatatori) • Regolazione del sistema renina-angiotensina (ACE inibitori)

Diuretici

Vengono utilizzati soprattutto i **tiazidici** (*clorotiazide*, *clortalidone*). Sono efficaci nell'ipertensione lieve, soprattutto se accompagnati da misure dietetiche (dieta povera di Na⁺).

Effetti collaterali → ipokaliemia (correggibile con risparmiatori di K⁺), iperuricemia, iperglicemia, ipercolesterolemia.

Farmaci che agiscono sul sistema nervoso simpatico

Farmaci attivi a livello centrale

Stimolano gli auto-recettori α_2 → azione anti-adrenergica.

- **α -metil-DOPA** → si trasforma in α -metil-dopamina e quindi in α -metil-noradrenalina → stimolazione auto-recettore α_2 → feedback – → ↓ liberazione NA. Alto metabolismo di primo passaggio. Effetti collaterali → sedazione, sonnolenza, variazione del tono dell'umore, ipersensibilità.
- **Clonidina** → azione vasodilatatrice periferica + effetto inotropo e cronotropo –. Effetti collaterali → depressione (antagonizzabile con TCA).
- **Propranololo** → parte dell'effetto anti-ipertensivo di questo farmaco è dovuto ad azione a livello centrale.

Farmaci attivi sui gangli

- **Trimetafano** → oggi questi farmaci non sono più usati, a causa dell'effetto parasimpaticolitico → alterazioni della funzionalità renale e della muscolatura liscia intestinale.

Farmaci attivi sul neurone adrenergico

- **Guanitidina** → si sostituisce alla NA nelle vescicole di neurotrasmettitore mediante un meccanismo di competizione. All'inizio si ha ipertensione transitoria per liberazione di NA, ma poi si ha ipotensione marcata.
- **Reserpina** → stesso effetto della guanitidina, ma non è più usata perché agisce anche a livello centrale → dà depressione.

Farmaci attivi sui recettori adrenergici

- **α_1 bloccanti**
 - **Prazosina** → inattivata al primo passaggio. Usata anche nell'ipertrofia prostatica benigna; può anche dare ↑ HDL e ↓ colesterolo. Effetti collaterali → ipotensione ortostatica.
 - **Terazosina** → > emivita; no ipotensione ortostatica.
- **α bloccanti non selettivi**
 - **Fenossibenzamina** → effetti collaterali centrali. Usata nella diagnosi e nel trattamento del feocromocitoma.
- **β bloccanti**
 - **β bloccanti non selettivi** → **propranololo**. È usato perché ha buona biodisponibilità e lunga emivita, in ipertensioni moderate. Effetti collaterali → broncospasmo, blocco A-V.
 - **β_1 bloccanti** → **atenololo, metoprololo**.
 - **β agonisti parziali** → **pindololo**.
 - **α_1/β bloccanti** → **labetalolo, carvedilolo**.

Vasodilatatori

- Per os → terapia ipertensione:
 - **Idralazina** → buon assorbimento, inattivazione di primo passaggio. Attività su sistema arterioso e venoso. Effetti collaterali → cefalea, nausea, tachicardia riflessa, LES.
 - **Minoxidil** → agisce sui canali del K^+ , con un meccanismo sconosciuto. Effetti collaterali → stimolazione dei bulbi piliferi → crescita capelli (in passato usato come anti-calvizie).
 - **Ca^{2+} antagonisti** → **nifedipina** e derivati (es., **amlodipina**).
- e.v. → emergenze ipertensive:
 - **Nitroprussiato di Na^+** → donatore di gruppi NO (> rapidità di azione). Effetti collaterali: blocco della respirazione cellulare (ha un gruppo -CN che in condizioni normali è coniugato con un gruppo tiosolfato, dando luogo a un tiocianuro -SCN; ma se il trattamento è prolungato, le scorte di tiosolfato si esauriscono e si accumula cianuro).

- **Diazossido** → tiazide non diuretico. Ha azione vasodilatatoria e iperglicemizzante → utile in insulinomi.

ACE inibitori

Inibiscono il sistema renina-angiotensina con un meccanismo ormonale. Es., **captopril, enalapril, lisinopril, ramipril.**

Trattamento dell'ipertensione:

- Forme lievi:
 - Dieta povera di Na⁺
 - Attività fisica
- Forme gravi → politerapia farmacologica, es.:
 - Diuretici (tiazidici) + β bloccanti
 - Diuretici (tiazidici) + ACE inibitori
 - Diuretici (tiazidici) + vasodilatatori
 - ACE inibitori + Ca²⁺ antagonisti
 - Vasodilatatori + β bloccanti
 - ...

Scompenso cardiaco

Incapacità del cuore di svolgere la sua funzione di pompa e di assicurare un'adeguata irrorazione dei tessuti periferici.

Causa più frequente di scompenso cardiaco → cardiopatia ischemica.

Il cuore si dilata perché non riesce a svuotarsi bene → violazione della legge di Starling → ↓↓ forza contrattile.

Nella patogenesi dello scompenso cardiaco, a lungo andare, è importante l'ipertono simpatico, che all'inizio ha effetti positivi, ma che in seguito diventa svantaggioso. Si ha infatti attivazione del SRA → vasocostrizione, ↑ riassorbimento di Na⁺ e H₂O. C'è poi anche tachicardia sopraventricolare, ↑ forza di contrazione, stimolazione dei barocettori → ↑ pressione.

Contrazione del cardiomiocita:

Il Ca²⁺ entra nelle cellule → liberazione di Ca²⁺ dal reticolo sarcoplasmatico → stimolazione del meccanismo acto-miosinico → contrazione. Il Ca²⁺ è poi in parte riaccumulato nel reticolo sarcoplasmatico e in parte è espulso in diastole dallo scambiatore Na⁺-Ca²⁺, il quale è regolato dalla [Na⁺], la quale a sua volta è regolata dalla pompa Na⁺-K⁺.

Farmaci attivi contro scompenso cardiaco:
<ul style="list-style-type: none">• Farmaci inotropi positivi• Farmaci vasodilatatori

- Farmaci diuretici
- Farmaci che inibiscono il simpatico
- Farmaci che inibiscono il rimodellamento

Scopo della terapia → controllare lo stato emodinamico con vasodilatatori (↓ precarico), inotropi + (↑ forza di contrazione) e diuretici (↓ volume). È anche fondamentale ostacolare il rimodellamento (→ ACE inibitori e β bloccanti).

Fasi dello scompenso cardiaco e trattamento:

1. Fattori di rischio (obesità, ipercolesterolemia, fumo, ecc.), educare il pz
2. ACE inibitori, sartanici, diuretici, β bloccanti (solo in pz selezionati)
3. ACE inibitori + β bloccanti + diuretici in tutti i pz, angioplastica/bypass, inotropi + vasodilatatori
4. Inotropi, trapianto

Digitalici

Sono contenuti in varie piante e anche in animali (bufo e homo sapiens).

Hanno una struttura ciclopentanoperidrofenantrenica legata a un anello lattonico a 5 atomi di carbonio. Ad essa (aglicone) sono legati vari zuccheri, che connotano lo specifico farmaco.

Aglicone → attività farmacologica

Zuccheri → proprietà farmacocinetiche

Il numero di ossidrili legati agli anelli steroidei condiziona la liposolubilità:

- **Digitossina** → liposolubile (pochi ossidrili); somministrabile per os.
- **Digossina** → - liposolubile; somministrabile per os.
- Ouabaina → idrosolubile (molti ossidrili); somministrabile solo per e.v.; breve durata d'azione → non si usa in clinica.

Effetti:

- Effetto cronotropo – a livello del nodo S-A (↑ tono vagale)
- Effetto inotropo +
- ↑ refrattarietà a livello atriale
- ↑ eccitabilità e automatismo a livello ventricolare
- Inibizione SRA

I digitalici sono gli unici farmaci che uniscono un'azione emodinamica (effetto inotropo +) a un'azione neuroumorale (inibizione SRA).

L'effetto inotropo + richiede più tempo per verificarsi (digossina → 20-30 min; digitossina → 2 h) ed è cmq modesto. Per questo motivo, i digitalici non sono utili nelle emergenze, quanto piuttosto nella terapia dello scompenso cardiaco.

Meccanismo d'azione dell'effetto inotropo +:

I digitalici inibiscono selettivamente la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasi dei cardiomiociti $\rightarrow \uparrow [\text{Na}^+]_{\text{intracellulare}} \rightarrow$ inibizione scambiatore $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+} \rightarrow$ il Ca^{2+} non esce più dopo la contrazione \rightarrow prolungamento della contrazione.

La $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasi, durante il trattamento, non modifica le proprie caratteristiche, quindi i digitalici non danno tachifilassi.

Vie di somministrazione:

- per os
- e.v. \rightarrow non usata (nelle emergenze si usano farmaci più potenti e rapidi ad agire)

Dose d'attacco + dose di mantenimento \rightarrow digitalizzazione

Indice terapeutico \rightarrow bassissimo \rightarrow pericolo tossicità.

La digossina è il digitalico più usato \rightarrow ha $t_{1/2}$ breve. Però è eliminata per via renale \rightarrow in caso di insufficienza renale si preferisce la digitossina (\rightarrow eliminazione biliare).

Effetti collaterali:

- Effetti cardiaci \rightarrow blocco A-V, extrasistoli, tachiaritmie, fibrillazione ventricolare
- Effetti GI \rightarrow nausea e vomito
- Effetti sul SNC \rightarrow allucinazioni, disorientamento, disturbi visivi
- Effetti ormonali \rightarrow ginecomastia
- Ipersensibilità (rara)

Nell'intossicazione da digitalici \rightarrow anti-aritmici (lidocaina) + Fab (frammenti di Ac che neutralizzano le molecole di digitalico)

Digitalici \rightarrow non \downarrow mortalità, però \downarrow l'ospedalizzazione.

Indicazioni:

- Scopenso cardiaco con aritmie (soprattutto fibrillazione atriale)
- Scopenso cardiaco in cui ACE inibitori e diuretici non sono efficaci

Non sono più i farmaci di prima scelta.

Inotropi non digitalici non adrenergici

A causa della tossicità dei digitalici, si è cercato di scoprire altri inotropi +:

- **Ca^{2+} agonisti** \rightarrow non utilizzabili in clinica, perché non sono controllabili
- **Ca^{2+} sensibilizzatori** \rightarrow \uparrow sensibilità del complesso acto-miosinico al Ca^{2+} . Es., **pimobendano** (è anche un inibitore della fosfodiesterasi).
- **Inibitori delle fosfodiesterasi** \rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow \uparrow liberazione di Ca^{2+} (cuore), defosforilazione catene leggere miosina (vasi) \rightarrow effetto inotropo + e vasodilatatorio ("inodilatatori"). Sembravano ideali, ma in realtà si è scoperto che \uparrow mortalità nel trattamento prolungato. Es., **amrinone**, **milrinone** \rightarrow effetti collaterali: trombocitopenia (spt amrinone), tachicardia. Somministrazione orale. Non sono più usati nello scopenso cardiaco cronico per os, bensì nell'insufficienza cardiaca acuta

per e.v., al posto della dopamina/dobutamina, qualora esse non funzionino.

Inotropi non digitalici adrenergici

Azioni:

- Vasodilatatrice
- Inotropica
- Neuro-umorale
- Diuretica

Farmaci:

- **α/β agonisti** → utilizzabili solo in acuto
- **Dopamina** → stimola vari recettori:
 - β_1 (cardiostimolanti)
 - β_2 (vasodilatatori)
 - α_1 (vasocostrittori a lenta comparsa)
 - D_1 (vasodilatatori splancnici e renali)
 - D_2 (stimola a feedback – i recettori α_2)

Gli effetti emodinamici della dopamina compaiono a varie []:

- Basse → vasodilatazione renale e splancnica (D_1)
- Medie → effetto inotropo e cronotropo + (β_1)
- Alte → vasocostrizione (α_1)

La dopamina è usata ad alte dosi nello shock, in cui serve anche un po' di vasocostrizione.

- **Dobutamina** → prevalentemente effetto β adrenergico.
 - Basse dosi → effetto inotropo +, senza variazioni della frequenza
 - Medie dosi → effetto inotropo e cronotropo +
 - Alte dosi → vasodilatazione, ↑ gittata, tachicardia, rischio aritmieL'effetto aritmogeno è della dobutamina più frequente della dopamina. La dobutamina può dare tolleranza.

Dopamina e dobutamina sono usate nello scompenso cardiaco resistente a diuretici/digitalici/vasodilatatori. Sono somministrate come boli e.v. in ambiente ospedaliero.

Oggi, nello scompenso cardiaco, gli inotropi si usano solo in NYHA II/III, quando diuretici, ACE inibitori e vasodilatatori non sono più sufficienti.

Altri farmaci usati nello scompenso cardiaco

- ✓ **Diuretici** → risolvono il problema dell'espansione del volume extracellulare. Si usano i **diuretici dell'ansa (furosemide)** e i **tiazidici**, qualora i primi non siano efficaci. Se usati da soli, i diuretici non ↓ la mortalità.

- ✓ **Antagonisti dell'aldosterone** → se aggiunti agli ACE inibitori, migliorano di molto le condizioni dei pz → ↓ 30% mortalità. Si usa lo **spironolattone** (l'aldosterone, nello scompenso cardiaco, può ↑ fino a 20 volte i valori normali).
- ✓ **ACE inibitori** → sono fondamentali nello scompenso cardiaco, in quanto l'angiotensina II dà vasocostrizione, rimodellamento, aritmie, ritenzione di Na⁺, ipertrofia miocardica, stimola la liberazione di NA. Gli ACE inibitori hanno effetti emodinamici e inibiscono il rimodellamento cardiaco. Perciò, ↓ la mortalità nello scompenso cardiaco e nel post-IMA.
- ✓ **Vasodilatatori** → spesso si associano **isosorbide dinitrato** e **idralazina**.
- ✓ **β bloccanti** → sembrerebbe paradossale impiegarli nello scompenso cardiaco, in quanto hanno effetto inotropo e cronotropo -. Tuttavia si è visto che, a basse dosi, in pz in NYHA II/III, ↓ mortalità. Si utilizza il **carvedilolo** (α₁/β bloccante), che sensibilizza i recettori β₁ all'azione della dobutamina.

Meccanismi d'azione dei β bloccanti nello scompenso cardiaco:

- Nello scompenso cardiaco c'è down regulation dei recettori β₁ (per prolungata secrezione di NA dovuta a ipertono simpatico) → i β bloccanti invertono questo fenomeno → ↑ recettori β₁.
- Interferenza con l'azione di rimodellamento.
- Effetto anti-aritmico (nello scompenso ci sono aritmie ventricolari).

Terapia dello scompenso cardiaco

Casi lievi → diuretici + ACE inibitori

NYHA II/III → anche β bloccanti, digitalici, spironolattone

Se c'è fibrillazione atriale → digitalici + warfarina

Se c'è tosse stizzosa da ACE inibitori → sostituire gli ACE inibitori con sartanici o idralazina.

Misure non farmacologiche:

- dieta
- attività fisica
- rivascolarizzazione
- trapianto

Anti-aritmici

Il ritmo è dettato dalle cellule pacemaker del nodo S-A. È coinvolta una decina di canali.

Una zona di ischemia cardiaca o l'ipertrofia possono indurre modificazioni nella funzionalità di questi canali → alterazioni del ritmo.

Non tutte le aritmie vanno trattate farmacologicamente: quelle lievi non vanno trattate; alcune gravi vanno risolte chirurgicamente.

La sola aritmia ipocinetica trattata farmacologicamente è l'arresto cardiaco → somministrazione intracardiaca di adrenalina o isoproterenolo. Le altre aritmie ipocinetiche sono corrette con l'impianto di un pacemaker.

Perciò il trattamento farmacologico è focalizzato sulle aritmie ipercinetiche.

Meccanismo d'azione dei farmaci anti-aritmici:

- Modificazione della funzionalità dei canali
- Modificazione del sistema nervoso autonomo (frequenza cardiaca)

Depolarizzazione:

1. Depolarizzazione rapida per entrata di Na^+
2. Depolarizzazione lenta per entrata di Ca^{2+}
3. Iperpolarizzazione per entrata di K^+
4. Ritorno alla condizione di partenza (potenziale di pacemaker)

Farmaci anti-aritmici → 4 classi:

- | | |
|------|---|
| I. | Bloccanti i canali Na^+ (anestetici locali) |
| II. | β bloccanti |
| III. | Farmaci che \uparrow periodo refrattario e durata del potenziale d'azione |
| IV. | Ca^{2+} antagonisti |

Classe I

- ✓ Ia → chinidina, procainamide, disopiramide
- ✓ Ib → lidocaina
- ✓ Ic → propafenone

Chinidina

Derivato della corteccia della china. È un isomero della chinina (antimalarico). Inibisce i canali del Na^+ e agisce anche come anti-colinergico muscarinico (azione che contrasta con l'effetto principale).

Somministrazione orale o e.v. Emivita = 6-8 h. Forte legame alle proteine plasmatiche.

Effetti collaterali:

- Torsione di punta
- \downarrow eliminazione renale dei digitalici
- Effetti GI → nausea/vomito, diarrea
- Effetti SNC → alterazioni visive e uditive (cinconismo)

Indicazioni:

- ✓ Aritmie sopra-ventricolari
- ✓ (Aritmie ventricolari)

Procainamide

Derivato della procaina. Caratteristiche simili alla chinidina, ma no effetti anti-colinergici. Ha però effetto inotropo – e ganglioplegico.

Somministrazione → i.m., e.v., orale (poco usata)

Effetti collaterali:

- Ipotensione
- Alterazioni uditive, tremori

Indicazioni:

- ✓ Aritmie sopra-ventricolari
- ✓ Aritmie ventricolari

Disopiramide

Ha effetto anti-colinergico muscarinico e inotropo –.

Somministrazione e.v.

Effetti collaterali:

- Ritenzione urinaria
- Disturbi visivi

Indicazioni:

- ✓ Aritmie sopra-ventricolari

Lidocaina

Somministrazione e.v. durante le emergenze aritmiche.

Effetti collaterali:

- Disturbi dell'udito, convulsioni

Indicazioni:

- ✓ Aritmie ventricolari

È usata spt nell'intossicazione da digitalici e nel post-IMA, per prevenire aritmie ventricolari (es., fibrillazione ventricolare).

Propafenone

Ha un po' di attività β bloccante, ma spt blocca i canali del Na^+ .

Effetti collaterali:

- Aritmie ventricolari

Indicazioni:

- ✓ Aritmie sopra-ventricolari

Tutti gli anti-aritmici possono talora dare aritmie.

Classe II (β bloccanti)

↓ l'influenza del simpatico sulla conducibilità A-V e sull'attività del nodo S-A. sono usati quando c'è iperattività simpatica.

Sotalolo → β bloccante + bloccante i canali K^+ e Na^+ → prolunga il potenziale d'azione e dà quindi QT lungo → rischio torsione di punta.

Classe III

↑ periodo refrattario e ↑ durata del potenziale d'azione.

Amiodarone → blocca i canali del K^+ e del Ca^{2+} . Ha un effetto β bloccante. $t_{1/2} = 12-100$ h → tempi lunghi per raggiungere la [] plasmatica efficace e per l'eliminazione. Dopo la sospensione della terapia, ci vogliono giorni/mesi perché il farmaco scompaia dall'organismo → interazioni farmacocinetiche possibili anche dopo sospensione.

Effetti collaterali:

- ↓ attività nodo S-A e conducibilità nodo A-V → bradicardia fino all'arresto cardiaco.
- Fibrosi polmonare, deposizione di microcristalli di amiodarone nella cornea (ma no alterazioni visus) e nella cute (fotosensibilizzazione).
- Iper-/ipo-tiroidismo → l'amiodarone contiene iodio e perciò interferisce con la funzione tiroidea.
- Inibizione citocromo P450 → interazioni farmacologiche (warfarina, teofillina, digitalici).

Indicazioni:

- ✓ Aritmie sopra-ventricolari
- ✓ Aritmie ventricolari

Classe IV (Ca^{2+} antagonisti)

Verapamile → attivo sui canali del Ca^{2+} a livello del nodo A-V.

Effetti collaterali:

- Stipsi
- Disturbi del tono dell'umore

Indicazioni:

- ✓ Aritmie da digitalici (in cui c'è tanto Ca^{2+})

Adenosina → non rientra in alcuna delle 4 classi. Antagonizza il cAMP.

Effetti collaterali:

- Broncospasmo
- Vasodilatazione cutanea

Indicazioni:

- ✓ Aritmie ventricolari

Ipolipemizzanti

Curano le dislipidemie, che sono alla base dell'aterosclerosi.

L'aterosclerosi è una malattia di tipo infiammatorio-degenerativo, che riconosce numerosi fattori di rischio: dislipidemie, fumo, ipertensione, diabete, obesità, sedentarietà, ↑ fattori della coagulazione, ↑ PCR, ↑ omocisteina, ↑ LP-A.

L'obiettivo della terapia delle dislipidemie è:

LDL

HDL

L'aterosclerosi è causata da una disfunzione endoteliale. Il danno endoteliale è legato all'ipertensione e al passaggio di monociti nell'intima → rottura endotelio + coagulazione + ossidazione LDL e incorporazione in foam cells → placca aterosclerotica.

Inflammatione + alterazione del metabolismo lipidico → aterosclerosi.

Classificazione delle iperlipoproteinemie (secondo Frederickson):

- I → iperchilomicronemia, ma no ↑ rischio aterosclerosi → no trattamento farmacologico, ma solo norme dietetiche: ↓ apporto trigliceridi.
- IIa → ↑ LDL, ↑ colesterolo → statine + resine
- IIb → ↑ LDL e VLDL, ↑ colesterolo e trigliceridi → statine + resine + fibrati + acido nicotinico
- III → ↑ VLDL → fibrati
- IV → ↑ VLDL → fibrati + olio di pesce
- V → ↑ chilomicroni e VLDL → nessun trattamento (solo olio di pesce)

Inibitori della HMGCoA reduttasi (statine)

Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina.

I più importanti farmaci attivi contro le dislipidemie. Inibiscono la sintesi del colesterolo (e in < parte dei trigliceridi), mediante antagonismo competitivo per l'HMGCoA reduttasi.

Somministrazione per os. Assorbimento molto buono (15-20%). 95% legame a proteine plasmatiche. Inattivazione al primo passaggio.

Meccanismi d'azione:

- Inibizione HMGCoA reduttasi → ↓ colesterolo
- ↑ sintesi recettori LDL → ↑ uptake LDL da parte dell'epatocita → ↓ LDL
- ↓ secrezione VLDL da parte dell'epatocita
- ↑ HDL

Effetti:

- ↓ LDL (colesterolo)
- ↓ VLDL (trigliceridi)
- ↑ HDL

- Riportano a livelli normali la [NO] (↑ produzione di NO sintetasi) → ↑ capacità dell'acetilcolina di dare vasodilatazione
- Stabilizzazione della placca aterosclerotica → ↓ passaggio di monociti nell'intima + inibizione metalloproteasi
- ↓ proliferazione del tessuto muscolare liscio
- ↓ [PCR]plasma

- ↓ ossidazione LDL → ↑ enzimi anti-ossidanti

Effetti collaterali:

- Epatotossicità
- Cefalea
- Mialgia (rabbdomiolisi) → rara, ma fastidiosa: c'è ↑ mioglobina. Se essa ↑ troppo → alterazione della funzione renale.

Cerivastatina (Lipobay) → dà miosite grave + insufficienza renale (mioglobinuria) → perciò è stata ritirata dal commercio. Questa condizione, molto più rara con le altre statine, si verifica con più frequenza nel caso della cerivastatina, in quanto quest'ultima è assorbita per il 98% ed è 100 volte più potente delle normali statine. I sintomi di miosite sono: dolore muscolare e affaticamento.

Resine a scambio ionico ***Colestiramina, Colestipol.***

Meccanismi d'azione:

- Legano gli acidi biliari, impedendo così il loro legame al colesterolo.
- Siccome ↓ colesterolo, ↑ recettori LDL e quindi ↑ uptake LDL → ↓ LDL (come le statine).
- ↓ anche i trigliceridi, con un meccanismo ignoto.

Effetti collaterali:

- Up regulation HMGCoA reduttasi
- Disturbi GI → stipsi/diarrea, gonfiore
- Legame (e quindi malassorbimento) di altri farmaci

Acido nicotinico

È una vitamina del gruppo B. Agisce su tutte le lipoproteine.

Meccanismo d'azione → ↓ ossidazione degli acidi grassi liberi. Ciò porta a ↓ sintesi VLDL (trigliceridi) → ↓ LDL (colesterolo). Inoltre, ↑ HDL.

Effetti collaterali:

- Flushing al volto
- Rush cutaneo
- Prurito
- Epatotossicità
- Iperglicemia
- Iperuricemia
- Teratogenesi

Fibrati

Clofibrato, Gemfibrozil.

Meccanismi d'azione (legati a una ↑ ossidazione degli acidi grassi):

- ↑ attività lipoprotein lipasi (↓ VLDL)
- Stimolazione apo-A e apo-B (↑ HDL)

Effetti collaterali:

- Disturbi GI
- Miositi → spt se si associano i fibrati a statine

L'acido nicotinico e i fibrati possono essere associati a statine, però bisogna ridurre il dosaggio delle statine a ¼ dei valori normali, per prevenire il rischio di miosite grave e insufficienza renale.

Acidi ω₃ dell'olio di pesce

Acido eicosapentaenoico, acido docosaesenoico.

Si sostituiscono all'acido arachidonico nella sintesi dei leucotrieni da parte della lipossigenasi → si formano leucotrieni non tossici (no ↑ permeabilità endotelio a monociti).

Ipertrigliceridemia → fibrati, acido nicotinico

Ipercolesterolemia → statine, resine

Le statine sono sicuramente utili nella prevenzione secondaria delle malattie legate all'aterosclerosi. È discusso se siano utili anche nella prevenzione primaria.

Nelle condizioni in cui ci sono ↓ HDL, il rischio di malattie cardiovascolari è > di quello che si ha se sono ↑ LDL.

Anti-coagulanti

Fattori anti-coagulanti → anti-trombina III, proteine C e S. Su di essi agiscono gli anti-coagulanti.

Eparina

Glicosaminoglicano che attiva l'anti-trombina III → inibizione dei fattori della coagulazione IX, X, XI, XII.

Somministrazione e.v. (→ effetto immediato) o sottocute (→ effetto ritardato).

La durata d'azione arriva anche a 40 h.

Siccome non supera la barriera placentare, può essere somministrata in gravidanza.

Oggi ci sono anche **eparine a basso pM** (4.000-15.000 contro 750.000).

Effetti collaterali:

- Emorragia → se avviene, si dà solfato di protamina, che lega e neutralizza l'eparina.
- Trombocitopenia → con le eparine a basso pM questo evento è più raro.
- Epatotossicità, osteoporosi → rare.

Anti-coagulanti orali

Warfarina → Blocca la γ -carbossilazione dei residui glutammici dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, inibendo la riduzione della vitamina K (antagonismo competitivo sulla vitamina K reduttasi).

Ha un lungo tempo di latenza (12 h). L'emivita arriva a 40 h.

Somministrazione → per os.

Effetti collaterali:

- Emorragia → per rimediare, si danno fattori della coagulazione.
- Teratogenesi (condrodiplosia) → no somministrazione in gravidanza
- Interazioni farmacologiche → fenomeni di spiazzamento (si lega alle proteine plasmatiche per il 99%); può essere induttore/inibitore enzimatico.

Dicumarolo → azione simile a warfarina. È preferita la warfarina. Può dare disturbi GI.

Irudina → contenuta nelle sanguisughe. Ha un effetto anti-trombinico diretto (non come l'eparina attraverso l'anti-trombina III) → blocco degli effetti lesivi della trombina sull'endotelio e blocco della coagulazione.

Indicazioni alla terapia anti-coagulante:

- Trombo-embolia venosa profonda → infusione e.v. di eparina; dopo alcuni giorni si passa ad anti-coagulanti orali.
- Embolia polmonare → idem
- Interventi chirurgici → eparina, eparina a basso pM
- IMA, ictus, angina instabile → eparina

Fibrinolitici

La plasmina è l'enzima fibrinolitico. Origina per attivazione dal plasminogeno. Ci sono attivatori circolanti, tissutali ed esogeni → fanno sciogliere il trombo:

- **Streptochinasi** → attivatore esogeno (estratta da streptococchi)

- **Urochinasi** → attivatore tissutale

Indicazioni:

- IMA → spt (entro 12 h dalla comparsa)
- Trombosi arteriosa periferica
- Trombosi cerebrale

Quanto più precoce è il trattamento, tanto maggiori saranno le probabilità di riuscire a sciogliere il trombo.

Controindicazioni:

- Emorragie gravi
- Ipertensione grave
- Vicinanza temporale (<10 gg) con intervento chirurgico

Anti-aggreganti piastrinici

Danno endoteliale → adesione → attivazione → aggregazione piastrinica

L'aggregazione piastrinica è ostacolata da:

- Prostaglandine
- NO
- cAMP
- cGMP

È invece favorita da:

- Trombossano
- Serotonina
- Trombina
- ADP

Acido acetilsalicilico (ASA) → acetila irreversibilmente la COX-1 (costitutiva) → impedisce la formazione di trombossano. Siccome nelle piastrine non c'è COX-2 (inducibile) ed esse non possono sintetizzare proteine, risultano irreversibilmente incapaci di dare luogo alla formazione di trombossano. 100 mg/die → dose molto efficace per prevenire recidive di IMA.

Dipiridamolo → agisce sulla fosfodiesterasi (→ cAMP).

Ticlodipina, Clopidogrel → inibitori non competitivi del recettore dell'ADP. Sono profarmaci. Possono dare disturbi GI, emorragie, trombocitopenia, neutropenia. Sono impiegati negli stent medicati.