

FARMACOLOGIA

Prof. Alessandra Musella

PRINCIPI GENERALI DI FARMACOLOGIA

FARMACOLOGIA: studia l'interazione tra una sostanza introdotta nell'organismo e la sua influenza nell'organismo sui processi fisiologici e/o patologici. Queste sostanze sono somministrate allo scopo di ottenere un effetto benefico sull'organismo.

TOSSICOLOGIA: branca della farmacologia che si occupa degli effetti dannosi delle sostanze chimiche sull'organismo vivente.

FARMACI e MEDICINALI: qualunque sostanza (sia naturale che di sintesi) usata allo scopo di modificare o studiare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio dell'organismo.

Un farmaco è costituito da un principio attivo e da eccipienti:

Principio Attivo: la molecola, per le sue proprietà chimico-fisiche, è responsabile dell'attività terapeutica e va a generare un'alterazione funzionale con lo scopo di ottenere un beneficio.

Eccipienti: sono le componenti inattive, prive di ogni azione farmacologica, che proteggono il principio attivo dagli agenti esterni che potrebbero danneggiarlo (il caldo, il freddo, l'umidità o altre sostanze chimiche). Protegge la molecola all'interno dell'organismo per farla arrivare intatta al sito bersaglio (es. capsule gastro-resistenti).

ORIGINE dei FARMACI

FARMACI DI ORIGINE NATURALE: molecole prodotte da animali o piante che possono essere estratte e utilizzate con obiettivi farmacologici. Attualmente si fa ricorso all'isolamento dei principi attivi oppure a molecole di sintesi che riproducono la molecola di origine naturale.

Esempi:

- **VICRISTINA**
 - Origine: Vinca rosea;
 - Applicazione: antitumorale;
- **PENICILLINA**
 - Origine: fungo (Penicillium notatum);
 - Applicazione: antibiotico;
- **MORFINA**
 - Origine: papavero da oppio;
 - Applicazione: analgesico;

L'attività farmacologica dipende dalla quantità della sostanza assunta.

FARMACI DI SEMI-SINTESI: derivano dalla manipolazione di molecole con origine naturale ma modificate con l'intento di migliorare le proprietà farmacologiche senza alterare la struttura responsabile della sua azione.

Esempi:

- **MORFINA:** attraverso una serie di passaggi chimici si varia la struttura per ottenere la **BUPRENORFINA**. Questa ha un minor effetto sedativo a livello del SNC, minor dipendenza ma comunque un effetto analgesico;
- **TASSOLO:** isolato dalla corteccia di un albero ma prodotto in grandi quantità tramite processi biotecnologici.

FARMACI DI SINTESI: prodotti attraverso reazioni di sintesi chimica o tramite le biotecnologie. Sostanze di cui non esiste il corrispettivo naturale che si basano sulle ricerche dei rapporti fra la struttura chimica e l'attività biologica.

CLASSIFICAZIONE dei FARMACI

La classificazione è suddivisa in **farmaci non sintetizzati dall'organismo** (XENOBIOTICI) e **farmaci sintetizzati dall'organismo**.

Altri tipi di classificazione riguardano l'impiego, il meccanismo d'azione e la struttura chimica del farmaco. Molecole con stesso meccanismo d'azione possono essere usati per scopi diversi.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN BASE ALLA NATURA CHIMICA

MOLECOLE ORGANICHE SEMPLICI/CHIMICHE: sono la maggioranza ed agiscono con un meccanismo specifico. Si possono identificare gli atomi che li compongono;

MACRO MOLECOLE BIOLOGICHE (POLIMERI): proteine e anticorpi monoclonali. Molecole di grandi dimensioni dove si evidenzia solo la loro struttura terziaria;

COMPOSTI INORGANICI: agiscono con meccanismo non specifico. Per esempio il **Li** (antipsicotico) e l'**idrossido di Al** e **Mg** (antiacidi).

CHIMICO	BIOLOGICO
Prodotto per sintesi chimica	Prodotto da colture di cellule viventi
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Struttura ben definita	Struttura complessa ed eterogenea
Per la maggior parte indipendente dal processo di produzione	Fortemente dipendente dal processo di produzione
Completamente <u>caratterizzato</u>	Impossibile caratterizzare completamente la composizione e l'eterogeneità della molecola
Stabile	Instabile, sensibile alle condizioni esterne
Per la maggior parte non <u>immunogenico</u>	Immunogenico

La maggior parte dei farmaci adotta la classificazione basata sull'uso terapeutico; vi sono delle sottoclassi che dipendono dai gruppi chimici che caratterizzano le varie molecole.

Per esempio nella categoria dei **farmaci ansiolitici-ipnotici** ci sono le **BENZODIAZEPINE** ed i **BARBITURICI** che si differenziano per la struttura chimica che si riflette sul meccanismo d'azione ma sempre funzionale nell'azione sedativa.

NOMENCLATURA dei FARMACI

Quando parliamo di un farmaco, lo possiamo contraddistinguere in base al:

- **NOME CHIMICO:** dato al principio attivo tramite nomenclatura IUPAC (es. 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-diidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one);
- **NOME GENERICO:** come viene chiamato il principio attivo (es. Diazepam);
- **NOME COMMERCIALE:** marchio registrato del farmaco (es. Valium).

PRINCIPIO ATTIVO e MEDICINALI

Quando parliamo di medicinali, avremo diversi principi attivi che agiscono con vari meccanismi d'azione e immessi in commercio con specifiche denominazioni in confezioni e forme (comprese, supposte, sciroppo, ecc.) particolari create dalle case produttrici.

Esempio:

- Nome Generico: paracetamolo (antiinfiammatorio-antipiretico)
- Nome Commerciale: tachipirina /paracetamolo doc generici / etc.
- Suddivisione: compresse, supposte, compresse effervescenti

SCOPERTA e SELEZIONE DELLA MOLECOLA

Ci sono diversi principi su cui si basa la scoperta di una molecola: può essere casuale, derivare da un farmaco già noto (tramite manipolazioni) o tramite screening di vari composti con l'intento di trovare una molecola con azione farmacologica per formare un LEAD COMPOUND (farmaco capostipite). Questo viene manipolato per ottimizzare la struttura e la formulazione farmaceutica (per far raggiungere al principio attivo il sito bersaglio) per passare poi ad una sperimentazione pre-clinica, sviluppo industriale, sperimentazione clinica ed infine alla commercializzazione del farmaco.

CASUALE: la **PENICILLINA** (nel 1928 Fleming ha scoperto che in una piastra di coltura contaminata da una muffa la crescita batterica era inibita);

STUDI DI RELAZIONE-STRUTTURA-ATTIVITÀ: si selezionano dei composti guida e si cercano modi per ottimizzare la struttura chimica. Per esempio l'**ALBUTEROLO** è stato selezionato partendo da neurotrasmettitori come l'**adrenalina** e la **noradrenalina** con azione broncodilatatrice ma con anche una serie di effetti collaterali/non necessari per chi vuole ottenere un'azione bronco-asmatica; si è studiato quindi come avere una selettività d'azione.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN BASE AL TIPO DI AZIONE

- **PREVENTIVI:** somministrati per proteggere da eventuali future affezioni (vaccini);
- **SOSTITUTIVI:** integrano una carenza dovuta a diverse cause (supplementi vitaminici, insulina);
- **SINTOMATICI:** alleviano i sintomi collegati a una certa patologia (antinfiammatori);
- **EZIOLOGICI:** combattono i sintomi collegati ad una certa patologia (antibiotici, antibatterici, antivirali).

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN BASE ALLA SEDE D'AZIONE DEI FARMACI

- **LOCALE:** il farmaco ha effetto dove viene applicato;
- **REGIONALE:** il farmaco ha effetto su un'intera regione connessa con la zona di applicazione del farmaco;
- **SISTEMICA:** il farmaco può esercitare la sua azione nell'intero organismo.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN BASE A VIE DI SOMMINISTRAZIONE:

NATURALI

- **VIA ORALE:** il farmaco passa dal fegato quando viene assorbito dal tratto intestinale e subisce il metabolismo di primo passaggio;
- **SUBLINGUALE:** bypassa l'effetto di primo passaggio epatico passando direttamente alla vena cava senza passare dalla vena porta;
- **RETTALE:** questa via supera solo al 50% l'effetto del passaggio epatico ed è di seconda scelta perché non ha un dosaggio molto preciso (usata per i neonati).
- **TOPICA** (es. collirio, pomata);
- **INALATORIA.**

ARTIFICIALI (prevedono iniezione)

- **ENDOVENOSA:** il farmaco viene iniettato direttamente in vena;
- **INTRAMUSCOLARE:** la più usata perché comporta minori rischi;
- **INTRADERMICA;**
- **SOTTOCUTANEA:** è tipica del paziente diabetico (insulina);
- **INTRACARDIACA;**
- **INTRARTERIOSA.**

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI IN BASE ALLA CLASSE DI PRODOTTI MEDICINALI

- **FARMACI SENZA OBBLIGO DI RICETTA:** medicinali da banco (OTC) che possono essere pubblicizzati e, non soggetti a prescrizione medica (SOP) che non possono essere pubblicizzati;
- **FARMACI CON OBBLIGO DI RICETTA:** vari tipi di ricetta che caratterizzano il medicinale (ricetta ripetibile, non ripetibile, in triplice copia).

CLASSIFICAZIONE FARMACOLOGIA

FARMACOLOGIA GENERALE: studia il rapporto tra l'organismo ed il farmaco. Viene divisa in:

- **Farmacodinamica:** studio del meccanismo d'azione dei farmaci sull'organismo, ovvero i loro effetti biochimici e fisiologici;
- **Farmacocinetica:** studio del destino dei farmaci nell'organismo vivente;

FARMACOTERAPIA: studio dell'impiego dei farmaci nel trattamento di malattie;

TOSSICOLOGIA: studio degli effetti nocivi dei farmaci e di qualsiasi sostanza chimica.

FARMACO GENETICA: studio della risposta ai farmaci di diverse popolazioni e ricerca delle basi genetiche di questa individualità;

FARMACOGNOSIA;

FARMACO SORVEGLIANZA;

FARMACO EPIDEMIOLOGIA;

FARMACO ECONOMIA.

SVILUPPO DI UN FARMACO E AZIONE FARMACOLOGICA

Quando si procede allo sviluppo di un farmaco, questo è caratterizzato da una ricerca pre-clinica e clinica. La prima fa riferimento a ricerche non condotte sull'essere umano ed è suddivisa in studi:

- **IN VITRO**: modelli di studio in provetta per identificare efficacia, effetti collaterali e solubilità della sostanza;
- **IN VIVO**: modelli di studio sugli animali per identificare i parametri farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) e la tossicità.

La seconda avviene sull'uomo e sono divise in fasi:

- **STUDIO CLINICO DI FASE 1**: effettuato su soggetti volontari sani in età non avanzata per valutare la farmacocinetica, la farmacodinamica e la tollerabilità; essi ricevono dosi diverse di farmaco per valutare la tossicità ed in caso positivo passa alla prossima fase.
- **STUDIO CLINICO DI FASE 2**: effettuato su pazienti (maggior numero, sempre limitato rispetto alla fase 1) per valutare il dosaggio e verificare l'efficacia della molecola; essi riceveranno dosi diverse di farmaco e alcuni dei placebo.
Gli studi si divideranno in singolo cieco (il paziente non sa nulla del farmaco assunto) e doppio cieco (il paziente e il medico non sanno nulla del farmaco assunto ma l'operatore che analizza i dati sì).
- **STUDIO CLINICO DI FASE 3**: il numero di pazienti sale e possono essere fatti confronti tra farmaco e placebo; consente di confermare l'efficacia e la sicurezza del farmaco per proseguire alla richiesta di immissione in commercio tramite l'AIFA.
- **STUDIO CLINICO DI FASE 4**: verifica post-marketing per il monitoraggio di sicurezza (farmacovigilanza). Si raccolgono segnalazioni su reazioni indesiderate e informazioni sulle modalità di prescrizione.

EFFETTI DEI FARMACI

Il farmaco non crea nuove funzioni ma modula quelle preesistenti; gli effetti del farmaco sono la conseguenza della loro interazione con molecole funzionalmente importanti dell'organismo.

MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI

- **ASPECIFICI**: i farmaci esercitano producono i loro effetti in virtù delle loro proprietà chimico-fisiche (es. antiacidi, lassativi, ecc.);
- **SPECIFICI**: la maggior parte dei farmaci produce i suoi effetti in seguito all'interazione con specifici bersagli; la loro azione dipende dall'interazione con uno specifico target (recettori ed enzimi).

BERSAGLI DEI FARMACI:

1. Proteine regolatrici* (recettori classici)
2. Enzimi
3. Proteine strutturali e trasportatrici
4. Acidi nucleici
5. Altro

Esempi di farmaci

- Recettori per neurotrasmettitori (*Benzodiazepine*)
Ciclossigenasi (*Aspirina*)
Tubulina (colchicina)
Cisplatino e altri antitumorali

SITI D'AZIONE DEI FARMACI

I bersagli dei farmaci possono trovarsi nell'organismo in determinati siti:

- **B. DI MEMBRANA:** si trovano sulla membrana cellulare e i più rilevanti sono i recettori di membrana;
- **B. CITOPLASMATICI:** si trovano all'interno della cellula e il farmaco deve essere in grado di superare la membrana e interagire su vari bersagli come enzimi, RNA, mitocondri, ecc.;
- **B. NUCLEARI:** il bersaglio è all'interno del nucleo e il farmaco deve essere in grado di raggiungerlo; interagisce con il DNA, enzimi nucleari come le polimerasi, cromosomi, fattori di trascrizione, ecc.

INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

Avviene la formazione del complesso FARMACO-RECETTORE che provoca la comparsa della risposta biologica desiderata; il recettore occupato subisce modifiche chimico-fisiche che portano all'interazione con le molecole cellulari e svolge una funzione fisiologica rilevante per mediare/contrastare una situazione patologica.

Il farmaco mima una molecola naturale.

PRINCIPALI MECCANISMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE

- **CANALI IONICI ATTIVATI DAL LIGANDO:** per esempio recettori colinergici e nicotinici;
- **RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G:** per esempio recettori alfa e beta-adrenergici;
- **RECETTORI ACCOPPIATI AD ENZIMI:** per esempio recettori per l'insulina;
- **RECETTORI INTRACELLULARI:** per esempio recettori per gli steroidi.

FARMACI AGONISTI e ANTAGONISTI

AGONISTA: l'interazione tra il farmaco e il recettore provoca una risposta biologica che riproduce gli effetti che si sarebbero ottenuti nel momento in cui la molecola endogena presente nell'organismo si fosse legata al suo recettore. Si distinguono in:

- **Agonista totale:** determina la completa attivazione del recettore dando origine alla massima risposta biologica;
- **Agonista parziale:** molecole che si legano al recettore determinando una risposta biologica che non è massimale rispetto all'agonista endogeno (anche a dosi elevate);
- **Agonista inverso:** molecole che si legano al recettore determinando una risposta biologica inversa rispetto a quella che avrebbe dato la molecola endogena.

Esempi di farmaci agonisti: morfina (analgesico oppioide), benzodiazepine (sedativi-ipnotici), adrenalina (anti-anafilassi, stimolante cardiaco).

ANTAGONISTA: l'interazione tra il farmaco e il recettore non provoca una risposta biologica ma impedisce il legame dell'agonista (endogeno o esogeno) a quel recettore. Si distinguono in:

- **Antagonista competitivo:** il farmaco si lega reversibilmente al recettore impedendo il legame con la molecola endogena agonista; può spiazzare l'antagonista dal recettore se la sua concentrazione lo permette e determinare la risposta clinica.
- **Antagonismo irreversibile (o non-competitivo):** il farmaco si lega irreversibilmente al recettore impedendo il legame con la molecola endogena agonista. A prescindere dalla sua quantità l'agonista endogeno non è in grado di spiazzare il farmaco e l'unico modo per avere un recettore libero è sintetizzarne uno nuovo.

Può agire tramite due meccanismi:

1. Avviene un legame irreversibile allo stesso sito a cui si lega l'agonista (molecola endogena);
 2. Avviene l'interazione tra l'antagonista e il recettore su un sito allosterico, ovvero un sito di legame diverso che cambia conformazione non permettendo alla molecola endogena la creazione del legame.
- **Antagonismo chimico:** un farmaco può antagonizzare le azioni di un altro farmaco legandosi ad esso o inattivandolo non coinvolgendo alcun recettore;
 - **Antagonismo funzionale:** l'effetto ottenuto non avviene tramite legame col recettore ma viene promosso un effetto fisiologico opposto a quello da contrastare.

Esempi di farmaci antagonisti: atropina (miotropico), metoprololo (antiipertensivo, antiaritmico), naloxone (per il sovradosaggio da oppioidi), domperidone (procinetico), metoclopramide (procinetico).

FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo e dunque del loro meccanismo d'azione. Sono svariati e una prima classificazione può essere fatta in base alla specificità d'azione:

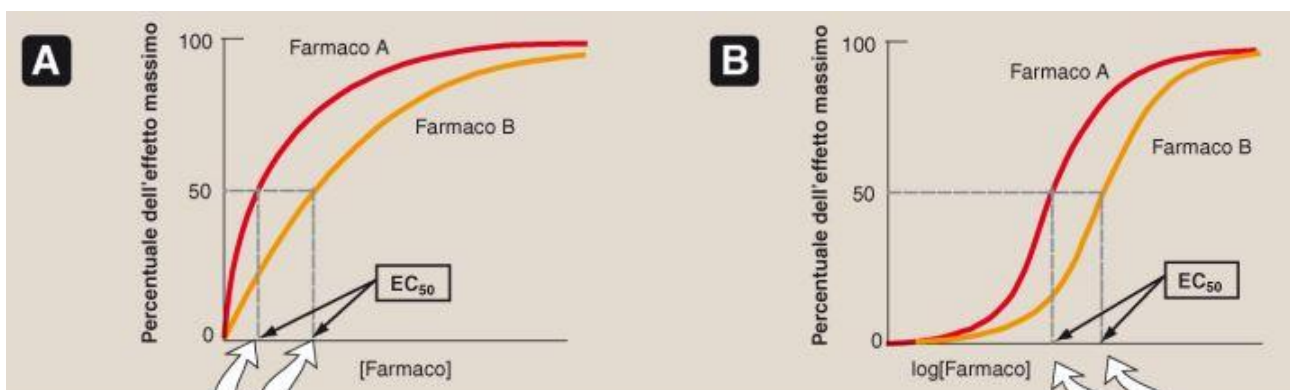
MECCANISMI D'AZIONE SPECIFICI: rappresentano la maggior parte dei casi in analisi e vi è un'interazione selettiva tra il farmaco e determinati target con uno specifico ruolo fisiologico; la loro attivazione o inibizione promuove un effetto nell'organismo.

Le macromolecole con cui interagiscono i farmaci sono in genere le proteine regolatrici (recettori), gli enzimi, proteine strutturali e trasportatrici, acidi nucleici, ecc.

MECCANISMI D'AZIONE NON SPECIFICI: vi è un'interazione non selettiva che provoca alterazioni chimico-fisiche (antiacidi, lassativi osmotici).

CURVA DOSE-RISPOSTA

La curva dose-risposta rappresenta la relazione diretta tra la concentrazione del farmaco e la risposta farmacologica.



La differenza tra queste due curve sta nella scala lineare, nel primo caso della concentrazione del farmaco e nel secondo della concentrazione logaritmica. C'è una relazione crescente e proporzionale dove all'aumentare della concentrazione vi è un aumento dell'effetto nell'organismo.

In quasi tutte le curve d-r si raggiunge un tetto massimo, il "plateau", oltre al quale anche aumentando le concentrazioni non si ha un aumento dell'effetto biologico desiderato (efficacia massima).

Esiste una relazione diretta tra la concentrazione del farmaco e il legame farmaco-recettore. All'aumentare della dose vi sono più siti recettoriali occupati rispecchiando poi la risposta biologica.

POTENZA DI UN FARMACO

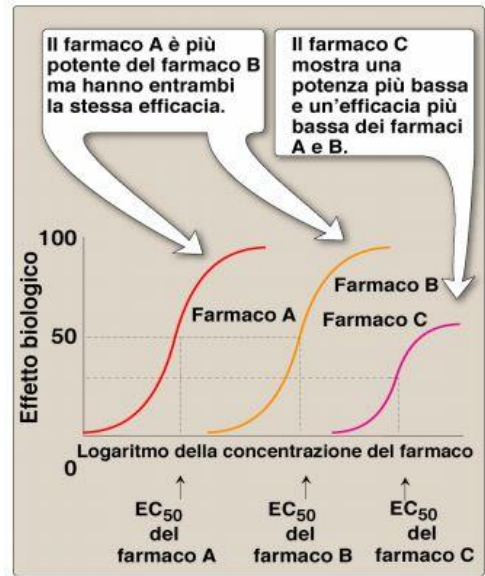
Concentrazione necessaria ad avere un determinato effetto biologico tramite la lettura delle curve d-r sull'asse delle X (quantità di farmaco). Un parametro utilizzato nel contesto di potenza è quello dell'EC50.

EC50: indica la dose capace di indurre una risposta che corrisponde al 50% della risposta massima ottenibile.

Più il farmaco è potente, meno ne sarà necessario per ottenere un determinato effetto.

EFFICACIA DI UN FARMACO

Rappresenta l'entità dell'effetto biologico che si ricava dalla lettura della curva d-r sull'asse delle Y (risposta farmacologica). L'efficacia è necessaria per l'azione terapeutica.



SPECIFICITA' D'AZIONE

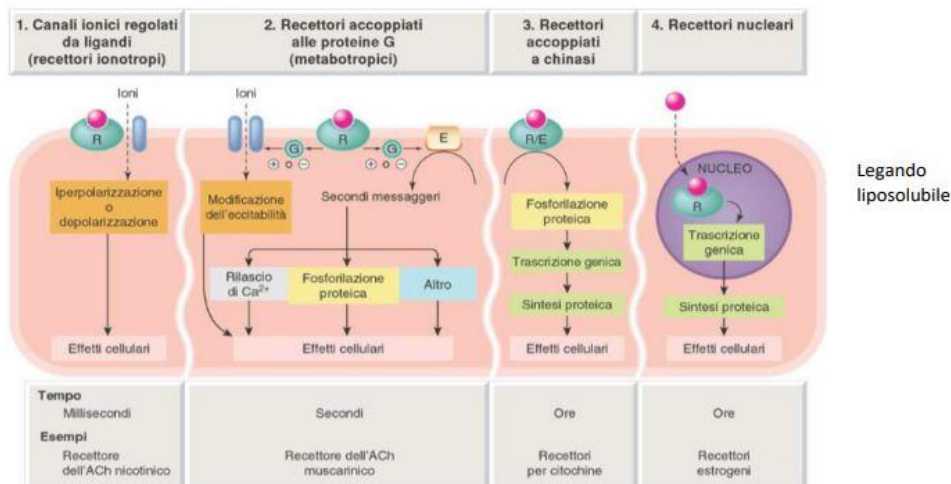
Il nesso tra potenza e tossicità è collegato al concetto di specificità d'azione, ovvero quanto effettivamente il farmaco è in grado di legare con il target specifico e non ad altri.

I farmaci che si legano con legami deboli sono generalmente più selettivi.

Un farmaco poco potente ha bassa affinità per il suo recettore e per ottenere l'effetto occorre raggiungere concentrazioni alle quali il farmaco ha affinità anche per altri recettori.

RECETTORI

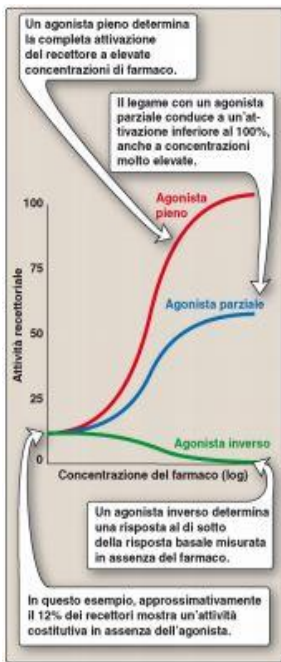
Molecole complesse (localizzate nella membrana cellulare o all'interno delle cellule) in grado di legare in modo specifico sostanze endogene e/o farmaci. A seguito di questo legame il recettore subisce una trasformazione conformazionale capace di far scaturire l'effetto biologico.



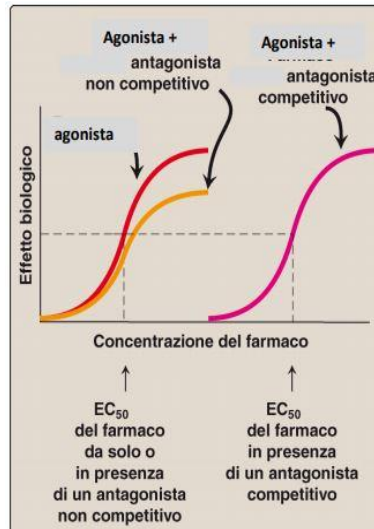
R. INTRACELLULARI: sono tipici degli ormoni steroidei e quando entrano nella cellula interagiscono col recettore nel nucleo e si legano con specifiche zone del DNA attivando specifici meccanismi di trascrizione.

CURVA DOSE-RISPOSTA E FARMACI AGONISTI E ANTAGONISTI

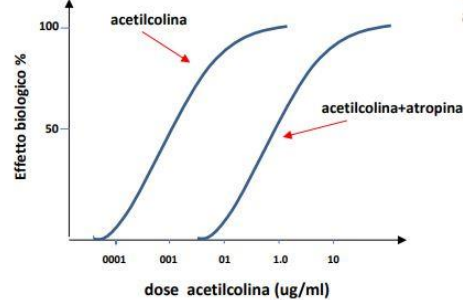
Nelle curve è mostrato cosa succederebbe se si avessero contemporaneamente un ligando endogeno (agonista) e un farmaco antagonista.



AGONISMO COMPETITIVO: all'aumentare della concentrazione del farmaco agonista si ha spiazzamento dell'agonista ottenendo comunque l'effetto biologico massimo.

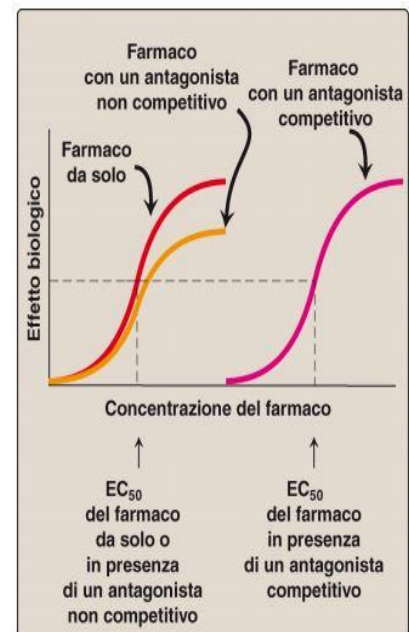
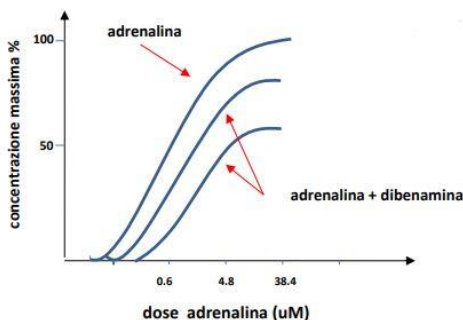


Per esempio nel caso dell'**acetilcolina** (ligando endogeno) in presenza di un antagonista competitivo, sono necessarie dosi più alte per avere l'effetto biologico. Ciò che cambia è la potenza.



ANTAGONISMO IRREVERSIBILE (O NON COMPETITIVO): nella curva d-r si ha un farmaco da solo e un farmaco in presenza di un antagonista competitivo; ciò che cambia è l'efficacia perché il blocco del sito recettoriale non è sormontabile dall'aumento delle concentrazioni.

Per esempio nel caso dell'**adrenalina** (ligando endogeno) in presenza di un antagonista non competitivo, aumentando le concentrazioni del ligando non si otterrà mai la risposta massima perché quel sito è occupato irreversibilmente dall'antagonista non competitivo.



FARMACOCINETICA

La farmacocinetica studia la relazione tra la dose di farmaco somministrato e l'effettiva concentrazione che arriva al sito bersaglio. Viene analizzato il destino del farmaco e la sua interazione con l'organismo.

Permette di stabilire il dosaggio e la frequenza di somministrazione del farmaco perché l'azione terapeutica dipende dalla quantità di farmaco che raggiunge il sito bersaglio e il tempo di esposizione ad esso.

Composta da quattro fasi fondamentali:

1. **ASSORBIMENTO:** passaggio del farmaco dalla sede di somministrazione al torrente ematico attraverso il superamento di varie barriere biologiche;
2. **DISTRIBUZIONE:** distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo;
3. **METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE:** modificazioni chimiche che il farmaco subisce nell'organismo principalmente ad opera del fegato;
4. **ELIMINAZIONE:** eliminazione del farmaco dall'organismo prevalentemente ad opera del rene.

Per poter essere assorbito nel sangue e distribuito verso il sito d'azione, il farmaco deve superare le barriere biologiche che separano i vari compartimenti. Esistono diversi metodi di trasporto:

- **DIFFUSIONE PASSIVA:** il farmaco passa dallo spazio extracellulare a intracellulare senza l'utilizzo di energia/trasportatori; avviene per gradiente di concentrazione.
Per attraversare la membrana, un farmaco deve possedere un certo grado di idrofilia per superare le code lipidiche e un grado di lipofilia sufficiente a permettergli di attraversare la matrice lipidica delle membrane cellulari; molecole di natura lipofila attraversano meglio la membrana cellulare.
- **DIFFUSIONE FACILITATA:** avviene per gradiente di concentrazione e per mezzo di un trasportatore.
- **TRASPORTO ATTIVO:** richiede energia per il superamento della barriera.
- **ENDOCITOSI:** molecole e farmaci di grandi dimensioni vengono inglobate nella membrana e si formano delle vescicole.

COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

La capacità di un farmaco di attraversare le membrane cellulari dipende dal suo coefficiente di ripartizione (CR); è il rapporto tra la concentrazione del soluto nella fase (zona) lipofila e la sua concentrazione nella fase acquosa.

CR che tende a 0: un farmaco idrofilo non diffonde attraverso le membrane;

CR>1: il farmaco è tendenzialmente lipofilo.

Il CR dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche di una sostanza e dal pH dell'ambiente; quest'ultimo può influenzarle soprattutto quando sono acidi o basi-deboli e al variare del pH solo la quota non ionizzata nel farmaco può entrare.

LEGGE DI FICK

Il flusso molecolare dipende dalla differenza di concentrazione tra un compartimento e l'altro (C1, C2), dal C. di ripartizione (D), dall'area della membrana che separa le due zone (A) e inversamente proporzionale allo spessore della membrana (d).

$$\text{Flusso molare} = (C1-C2)D*A/d$$

Dalla legge di Fick si deduce che il processo di diffusione semplice è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione e i farmaci vengono ben assorbiti a livello della mucosa intestinale (per una maggiore area A) e un ridotto spessore della membrana (d).

TRASPORTO FARMACI POLARI

Farmaci con coefficiente di ripartizione basso (polari) non potrebbero passare la membrana se non esistessero dei sistemi di trasporto. Ne esistono di 4 tipi:

DIFFUSIONE FACILITATA: richiede l'intervento di un trasportatore e il farmaco si muove secondo gradiente di concentrazione; è metodo di trasporto saturabile ad alte dosi di farmaco bloccandone il passaggio.

TRASPORTO ATTIVO: richiede ATP e un trasportatore, può avvenire contro gradiente di concentrazione permettendo il trasporto di farmaci ionizzati (polari).

ENDOCITOSI: utilizzato per farmaci idrofili con formazione di vescicole e consumo di ATP.

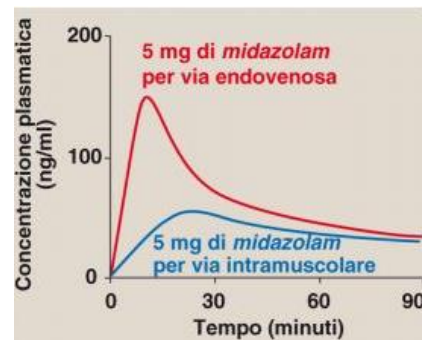
FILTRAZIONE

ASSORBIMENTO

Processo attraverso il quale un farmaco passa dal sito di somministrazione al torrente circolatorio; la velocità e l'efficienza dell'assorbimento dipendono dalla via di somministrazione.

La scelta della via di somministrazione dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, dalle condizioni di salute e dall'età paziente, dalla strategia terapeutica e dalla compliance del paziente.

Queste vie sono in ordine decrescente di comparsa del farmaco nella circolazione sanguigna: endovenosa (non c'è la fase di assorbimento), inalatoria, sublinguale, sottocutanea, intramuscolare, intradermica, rettale e orale.



FATTORI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO

PROPRIETÀ CHIMICHE: natura chimica, peso molecolare, dissolubilità, coefficiente di ripartizione.

PROPRIETÀ FISILOGICHE: pH per farmaci che sono acidi o basi deboli, tempo di svuotamento gastrico, motilità gastrointestinale (cambia il tempo di contatto), area e permeabilità della superficie dell'intestino, vascolarizzazione, interazione tra farmaci.

BIODISPONIBILITÀ

Parametro che permette di valutare quanto farmaco non modificato raggiunge il flusso sanguigno post somministrazione. Può dipendere da diversi fattori:

- **ASSORBIMENTO:** i farmaci possono essere assorbiti in maniera parziale perché quando sono troppo idrofili non riescono a superare la membrana cellulare, mentre quelli troppo lipofili non sono sufficientemente solubili per attraversare lo strato acquoso della cellula.
- **EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO:** metabolizzazione/trasformazione del farmaco prima di raggiungere la circolazione sistemica (avviene nella somministrazione orale e rettale perché passa dal fegato).
- **INSTABILITÀ CHIMICA DEL FARMACO** (pH dello stomaco).
- **ECCIPIENTI.**

L'azione terapeutica di una molecola biologicamente attiva dipende dalla quantità di farmaco che raggiunge il sito bersaglio e dal suo tempo di esposizione ad esso; la via di somministrazione influenza la quantità di farmaco che arriva al target e anche la formulazione con cui si somministra il farmaco può influenzare tempi e dosi.

PRINCIPALI VIE DI SOMMINISTRAZIONI DEI FARMACI

ENTERALI (in cui si utilizza l'apparato gastroenterico):

- **Orale:** caratterizzata da un assorbimento lento, l'effetto compare dopo minuti/ore, facile da assumere e i farmaci sono stabili. Di contro il paziente deve essere sveglio e collaborante, aumenta il rischio di effetti collaterali e vi è l'effetto di primo passaggio.
- **Sublinguale:** caratterizzata da un assorbimento rapido (non passa dalla vena porta e poi al fegato andando subito nella circolazione sistemica), l'effetto compare dopo pochi minuti, utilizzata in casi di emergenza, evita l'effetto di primo passaggio e i farmaci sono stabili. Di contro il paziente deve essere sveglio e collaborante ed aumenta il rischio di effetti collaterali.
- **Rettale:** caratterizzato da un tempo di assorbimento variabile (effetto di primo passaggio per passaggio parziale del farmaco) e l'effetto compare dopo pochi minuti ma sempre più velocemente rispetto alla somministrazione orale.

PARENTERALI

- **Endovenosa:** caratterizzata dal 100% di assorbimento con comparsa immediata dell'effetto, utilizzata in caso di emergenza ma lo svantaggio è rappresentato dall'impossibilità di rimuovere il farmaco somministrato in dose eccessiva. Non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili ed è meno pratica rispetto alle altre vie.
- **Intramuscolare:** caratterizzata da un assorbimento rapido per le soluzioni acquose con comparsa lenta e prolungata dell'effetto (lento rilascio). Utilizzata per somministrare sostanze oleose ma provoca dolore se si utilizzano sostanze irritanti.
- **Sottocutanea:** caratterizzata da un assorbimento rapido per le soluzioni acquose (es. insulina), lento e completo per quelle insolubili con comparsa lenta e prolungata dell'effetto (per soluzioni a lento rilascio).
- **Intradermica, Inalatoria, Intratecale, Intrarteriosa;**

TOPICHE (effetto locale)

- **Dermatologica:** si utilizzano creme, pomate e spray.
- **Gocce:** si applicano nell'orecchio, occhi e naso.

Quando il farmaco entra in circolo lo può fare con azione sistemica (dal torrente circolatorio a tutto l'organismo) o topica (rimane nella sede di applicazione).

FATTORI CHE DIPENDONO DALLA PREPARAZIONE FARMACEUTICA

RAPIDITÀ D'AZIONE:

- **Orale:** azione lenta del farmaco, soprattutto se compresse a rilascio modificato;
- **Iniezioni e nebulizzatori per aerosol:** azione rapida del farmaco;
- **Cerotti transdermici:** assorbimento lento e prolungato.

SEDE D'AZIONE:

- **Orali e iniettabili:** ampia distribuzione del farmaco;
- **Pomate, gocce oftalmiche, nebulizzatori:** effetto locale.

Riduzione degli effetti collaterali: per scelta di una determinata preparazione farmaceutica.

VIA ORALE: semplice da assumere ma più lenta nel promuovere un effetto farmacologico, si può andare incontro a problemi di assorbimento e metabolismo epatico (effetto di primo passaggio). Non c'è una diretta definizione tra la concentrazione plasmatica e il dosaggio.

COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO: rilasciano il farmaco lentamente, assorbimento lento e prolungato, livelli plasmatici costanti, durata d'azione lunga.

VIA ENDOVENOSA: il dosaggio ed i livelli plasmatici sono controllabili ma è difficile da auto-somministrare.

INTRAMUSCOLARE: utilizzata per soluzioni acquose o formulazioni di deposito in veicolo non acquoso. In questo caso il farmaco precipita nel sito di iniezione e lentamente si scioglie e diffonde utili per avere azioni prolungate nel tempo.

SOTTOCUTANEA: utilizzata per soluzioni acquose, meno rischiosa e di più facile somministrazione delle e.v. ma non può essere usata per farmaci che causano irritazione tissutale. Via usata per impianto di pompe a rilascio continuo.

VIE ALTERNATIVE DI SOMMINISTRAZIONE CHE RIDUCONO L'EFFETTO DI PRIMO PASSAGGIO

COMPRESSE SUBLINGUALI: il farmaco va direttamente nella circolazione sistemica.

SUPPOSTE: solo il 50% del farmaco evita la via epatica.

VIA INALATORIA: evitano l'effetto di primo passaggio ma risentono di un metabolismo e di escrezione per vie non-enterali.

DISTRIBUZIONE

Processo di distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo mediante il superamento delle membrane biologiche; la velocità con cui un farmaco si distribuisce tra il sangue e i vari compartimenti tissutali e l'entità della distribuzione dipendono da vari fattori: Il flusso ematico e il volume di ciascun compartimento, la capacità del farmaco di passare le membrane, di legarsi alle proteine plasmatiche e la sua affinità per i diversi compartimenti.

Il farmaco lascia reversibilmente il torrente circolatorio e raggiunge tessuti e distretti; misurare i livelli plasmatici permette di sapere quanto e per quanto tempo il farmaco è disponibile e la concentrazione plasmatica di un farmaco è sempre in equilibrio cinetico con la quantità di farmaco nei tessuti.

Il farmaco che raggiunge il torrente circolatorio si dissolve nella fase acquosa del plasma o si lega a proteine plasmatiche (per molecole apolari lipofile). I fattori che influenzano la distribuzione sono:

- **Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco;**
- **Vascolarizzazione degli organi:** un farmaco raggiunge più velocemente gli organi maggiormente irrorati da sangue (cuore, encefalo, fegato, rene) e più lentamente i muscoli scheletrici e il tessuto adiposo. Un'alterata circolazione e ostacoli meccanici impediscono la corretta distribuzione del farmaco;
- **Percentuale del farmaco legato alle proteine plasmatiche:** il farmaco si deve dissociare dalla proteina per essere distribuito;
- **Permeabilità capillare:** capacità di superare le barriere; le barriere che contrastano la distribuzione del farmaco sono la b. ematoencefalica (ostacola gli scambi tra la circolazione sistemica e il SNC) e la placentare (protezione del feto).

VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

Parametro che caratterizza la fase di distribuzione e indica la capacità di diffusione e penetrazione dei farmaci nei vari organi e tessuti dell'organismo. Utilizza un volume apparente (dedotto dal calcolo matematico sotto) necessario a contenere tutto il farmaco somministrato se si trovasse alla stessa concentrazione plasmatica rilevata dopo l'assunzione del farmaco; maggiore è il volume, maggiore è la quantità di farmaco distribuita nei vari compartimenti.

METABOLISMO

Fase che va a studiare tutte le trasformazioni chimiche che il farmaco subisce nell'organismo principalmente ad opera del fegato.

Per essere assorbiti e distribuiti ai vari distretti dell'organismo, i farmaci devono possedere caratteristiche chimico-fisiche che sono generalmente diverse da quelle che ne favoriscono l'eliminazione. Quest'ultima fase favorisce molecole idrofile e nella fase del metabolismo l'organismo opera modifiche chimiche proprio per favorirne l'escrezione.

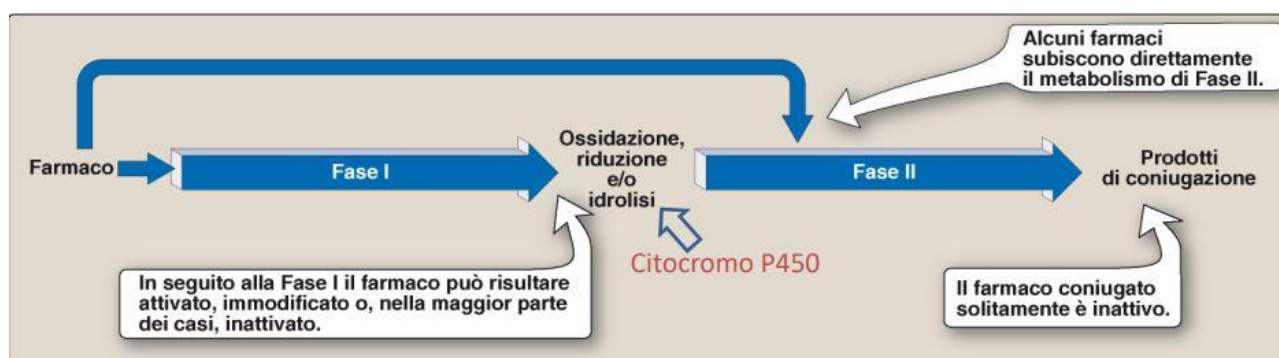
METABOLISMO DEI FARMACI

Il metabolismo dei farmaci è il risultato dei processi di biotrasformazione (a base enzimatica) con l'obiettivo di trasformare una molecola esogena lipofila-apolare in metaboliti idrofili-polari ad alto peso molecolare per favorirne l'eliminazione dall'organismo. La biotrasformazione può portare alla formazione di:

1. Metaboliti inattivi
2. Metaboliti ancora attivi e dotati della stessa attività farmacologica del composto d'origine
3. Metaboliti ancora attivi ma dotati di attività farmacologica diversa da quella del composto d'origine
4. Metaboliti tossici
5. Metaboliti attivi a differenza del composto d'origine inattivo (profarmaco: somministrazione di molecola non funzionale ma che lo diventa una volta metabolizzata).

La sede principale dei processi metabolici è rappresentata dal rene, in secondo luogo anche da polmoni, intestino, cute e rene.

LE DUE FASI CHE CARATTERIZZANO IL METABOLISMO



FASE 1 O DI FUNZIONALIZZAZIONE: il farmaco subisce delle alterazioni chimico-strutturali a livello funzionale con reazioni di ossidazioni, riduzioni o di idrolisi. Un complesso enzimatico fondamentale in questa fase è il Citocromo P450: gruppo di 12 famiglie di enzimi strettamente correlate di cui 3 si occupano del metabolismo dei farmaci e 9 metabolizzano dei composti endogeni; sono presenti molteplici isoforme che metabolizzano un tipo di farmaco.

FASE 2 O DI CONIUGAZIONE: avvengono coniugazioni con altre molecole (gluconazione, acetilazione, coniugazione con solfato/glicina/glutazione) per ottenere molecole più idrosolubili ed eliminabili.

Non tutti i farmaci subiscono la Fase 1 e/o la Fase 2, possono anche non venir coniugati.

ELIMINAZIONE

Avviene tramite reni (urine), gh. salivari (saliva), gh. sudoripare (sudore), gh. mammarie (latte materno), epitelio polmonare (espirazione) e retto (feci, tramite bile o passaggio ematico nel colon).

ESCREZIONE RENALE

Il farmaco presente nel tubulo renale può essere riassorbito o eliminato tramite le urine; è importante il grado di lipofila e idrofilia: nel primo caso è possibile il riassorbimento, nel secondo sarà eliminato.

Quando i reni sono sani, servono a limitare la durata d'azione di molti farmaci; quando c'è insufficienza renale, la durata e l'intensità delle risposte farmacologiche possono aumentare (compresa la tossicità).

L'escrezione renale comincia nel glomerulo del tubulo renale e la filtrazione glomerulare sposta i farmaci dal sangue glomerulare all'urina tubulare tramite un trasporto attivo. I trasportatori fondamentali sono le **Glicoproteine-P** che pompano una grande quantità di farmaci; la secrezione attiva è un meccanismo saturabile.

Le proteine plasmatiche non vengono filtrate e i farmaci liberi o i metaboliti con basso peso molecolare vengono eliminati per filtrazione glomerulare; la quota di farmaco legata alle proteine plasmatiche non può essere eliminata con questo meccanismo.

Per esempio il **PROBENECID** compete per lo stesso sistema di trasporto di determinati farmaci ritardando la loro escrezione; nello sport è usato per mascherare l'escrezione di doping.

Oltre alla prima fase di passaggio attivo si ha un riassorbimento passivo che determina il ricircolo di farmaci in forma liposolubile non ionizzata.

ESCREZIONE EPATICA (FEGATO)

L'escrezione epatica avviene con la bile e riguarda composti che sono stati coniugati con gruppi più pesanti e polari; la bile è secreta nel piccolo intestino e quindi lascia l'organismo con le feci.

I farmaci che arrivano nell'intestino con la bile possono andare incontro a riassorbimento ritornando nel sangue portale (ricircolazione epatica).

PARAMETRO DI CLERANCE

Prende in relazione la velocità di eliminazione del farmaco in base alla concentrazione plasmatica.

EMIVITA

Parametro che permette di seguire il percorso del farmaco nell'organismo ed è il tempo necessario per dimezzare la quantità di farmaco, può essere influenzato dall'insufficienza renale e da altri fattori.

Utile per sapere per quanto tempo il farmaco è in circolo permettendo di decidere i tempi di somministrazione e indica se il farmaco si accumula nei distretti (emivite superiori a 24h indicano che il farmaco si è accumulato in qualche distretto).

FREQUENZA SOMMINISTRAZIONE

ACUTA: una dose per es. l'aspirina per il mal di testa

SUB-CRONICA: più dosi per es. un antibiotico per 7-10 giorni

CRONICA: periodi prolungati per es. l'antipertensivo ogni mattina

L'esercizio ha effetti trascurabili sulla farmacocinetica.

REAZIONI AVVERSE E ABUSO DI FARMACI

Il farmaco è una sostanza in grado di modulare una determinata risposta biologica con conseguenti effetti terapeutici ma anche tossici.

In tossicologia vengono spesso utilizzate **LE CURVE DOSE-EFFETTO QUANTALI**: rappresentano la percentuale degli individui in cui si manifesta un effetto di specificata entità in relazione alla dose di farmaco. Permettono di identificare:

ED50: dose efficace mediana (dose alla quale il 50% degli individui mostra uno specifico effetto);

LD50: dose letale mediana.

Le classiche **curve dose-risposta** sono in questo caso **secondarie** ma usate per individuare l'effetto avverso causato dal farmaco; permettono per lo stesso farmaco di capire quali sono le concentrazioni sufficienti per un effetto terapeutico e quali per un effetto avverso.

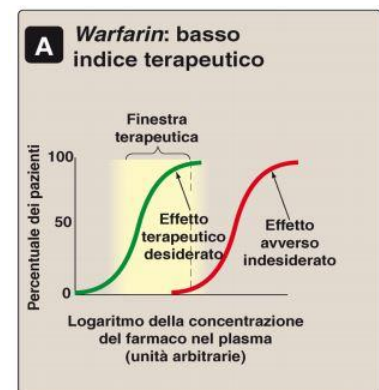
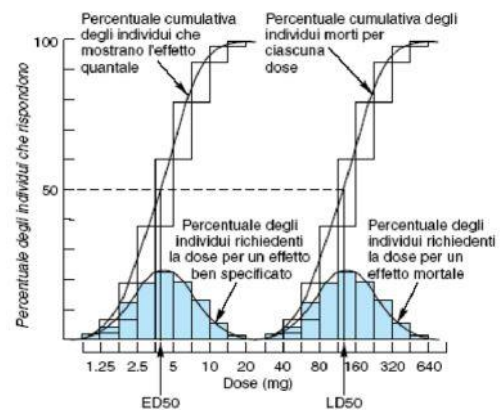
La **finestra terapeutica/indice terapeutico** è l'intervallo in cui non ci sono effetti avversi ma solo effetti desiderati ed è rappresentato dal rapporto tra la dose tossica (mediana) e la dose efficace (mediana). Permette di capire la maneggevolezza del farmaco e tanto maggiore sarà l'indice terapeutico (alta dose tossica = positivo perché necessarie grandi quantità di farmaco, piccola dose efficace), maggiore sarà la maneggevolezza del farmaco.

L'indice terapeutico non rappresenta la valutazione di un farmaco dal punto di vista dell'efficacia e/o della tollerabilità ma ci indica soltanto la vicinanza o meno della dose tossica rispetto a quella terapeutica.

REAZIONE DI ABUSO DEI FARMACI

In molti casi gli atleti assumono farmaci in concentrazioni superiori a quelle usate per scopi terapeutici con maggior rischio di effetti collaterali. Le reazioni avverse ed indesiderate si sviluppano perché:

1. **Gli effetti terapeutici e tossici sono mediati dallo stesso meccanismo recettore-effettore.**
2. **Gli effetti terapeutici e tossici sono mediati da recettori identici ma situati in siti diversi:** la comparsa dell'effetto tossico è dovuta al fatto che il recettore stimolato non è nel sito interessato da stimolare per avere l'effetto terapeutico.
3. **Gli effetti terapeutici e tossici sono mediati da recettori di tipo diverso.**



RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

La valutazione clinica di un farmaco è un processo complesso non esprimibile con un semplice rapporto tra dose tossica e dose terapeutica (indice terapeutico). Bisogna fare una valutazione ponderata di quali sono i rischi e i benefici.

Per stabilire un corretto rapporto rischio/beneficio per un farmaco, è necessario conoscere i benefici che si ottengono (dati sull'efficacia clinica) e i rischi derivanti dal suo uso (effetti avversi). Il rapporto rischio/beneficio di un farmaco può essere diverso a seconda del paziente e/o della patologia da trattare (es. morfina).

ADR - ADVERSE DRUG REACTION

Sono definite le reazioni avverse da assunzioni di un farmaco e gli effetti collaterali sono riconosciuti spesso nella fase di monitoraggio post-commercializzazione (fase 4).

Le ADR possono essere la causa di malattie iatrogene (provocate dal trattamento farmacologico), dal 3-7% dei ricoveri ospedalieri e dal 10-20% dei ricoveri durante la permanenza in ospedale; il 10-20% dei casi è di grave entità e la morte da ADR è elevata (tra lo 0,5 e lo 0,9%).

FATTORI DI RISCHIO DELLE ADR

I principali fattori di rischio delle ADR dipendono:

1. **Dal trattamento:** tipo di farmaco somministrato, via di somministrazione e frequenza di somministrazione;
2. **Dall'utente:** popolazione di età e genere differente da quella valutata nello studio clinico oppure in pazienti immunodepressi.

ADR DI TIPO A e DI TIPO B

1. **Tipo A – ADR Prevedibili:** non sono riconosciute durante la fase di sperimentazione clinica però sono dovute al loro meccanismo d'azione e sono quindi prevedibili; sono spesso dipendenti dal dosaggio.
2. **Tipo B – ADR Imprevedibili:** l'azione avversa non è dovuta al meccanismo d'azione, sono indipendenti dal dosaggio ma correlate a caratteristiche individuali (di natura allergica, non allergica, pseudo-allergica, per carenze enzimatiche).
 - a. **Le reazioni allergiche** scatenano il sistema immunitario, sono le più comuni e dovute spesso a farmaci con alto peso molecolare alla seconda esposizione col soggetto.
 - b. **Le reazioni pseudo-allergiche** non scatenano il sistema immunitario, hanno caratteristiche simili alle r. allergiche anche se il meccanismo con cui si scatenano è diverso. Sono provocate da farmaci (ASA e FANS), alimenti con sostanze istamino-liberatrici (es. fragole), additivi alimentari e da determinate vie di somministrazione.

VARIAZIONI NELLA RISPOSTA AI FARMACI NEL TEMPO

Possono dipendere da vari meccanismi che non provocano sempre la stessa risposta durante l'assunzione del farmaco; può dipendere dall'alterazione della concentrazione del farmaco che raggiungere il recettore (varia la biodisponibilità), dal controllo della capacità di produzione o degradazione del mediatore (soprattutto per farmaci antagonisti competitivi), dall'alterazione nel numero o nella funzione dei recettori con fenomeni di up e down di regolazione recettoriale e infine variazione dei componenti post-recettoriali (desensitizzazione: ridotta capacità di trasdurre il segnale).

Si possono avere le seguenti risposte:

IDIOSINCRASIE: risposte insolite, non riscontrabili nella maggior parte dei pazienti (generalmente dovute a differenze genetiche del metabolismo o a meccanismi immunologici);

IPOREATTIVITÀ E IPERREATTIVITÀ: l'intensità dell'effetto è differente dalla media dei pazienti e può variare nel tempo.

TOLLERANZA: si acquisisce una resistenza al farmaco provocata dalla sua assunzione nel tempo; necessità di somministrare dosi maggiori ma col rischio di un aumento degli effetti collaterali. Si può distinguere in:

- **Tolleranza metabolica:** vi è un'alterazione farmacocinetica (fase metabolica) che provoca una modifica nella biodisponibilità del farmaco provocata da un uso protratto del farmaco.
- **Tolleranza funzionale:** vi è un'alterazione farmacodinamica che provoca modificazioni compensatorie a livello dei recettori, un'alterazione farmacocinetica che provoca alterazioni enzimatiche.

TACHIFILASSI: meccanismo di tolleranza che si manifesta rapidamente.

ABUSO DI FARMACI

Riguarda l'assunzione di un farmaco per scopi non medici con nullo rapporto di rischio/beneficio. Gli effetti collaterali si manifestano solo a dosaggi superiori a quelli terapeutici e negli atleti per ottenere benefici si assumono farmaci a dosaggi superiori a quelli consigliati aumentando il rischio degli effetti collaterali e andando incontro a ADR di Tipo A.

Parallelamente al concetto di tolleranza dato dalle alte dosi si può affiancare la **DIPENDENZA**, ovvero la necessità di andare ad assumere quel determinato farmaco. Questa può essere **psichica** (comportamento compulsivo) o **fisica** (l'assenza del farmaco promuove effetti opposti a quelli desiderati e ottenuti).

Un'interruzione prolungata del farmaco porta il soggetto ad una condizione precedente a quella di partenza.

PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI PER MODIFICARE LO STATO DI COSCIENZA O PRESTAZIONI FISICHE

Oppiodi (antidolorifici), sedativi (barbiturici, etanolo), psicostimolanti (caffeine, nicotina, cocaina, amfetamina), allucinogeni (LSD), cannabinoidi, steroidi (ormoni anabolizzanti).

RIMEDI CONTRO INTOSSICAZIONI ACUTE DA FARMACI

A seconda dell'intervallo di tempo trascorso tra assunzione o esposizione al farmaco e comparsa dell'effetto tossico si parla di manifestazioni tossiche acute (minuti, le più pericolose), subacute (giorni) e croniche (mesi).

Gli interventi immediati riguardano la rimozione dei tossici, la valutazione dei segni vitali, ecc.

La rimozione dei tossici può essere effettuata attraverso la prevenzione dell'assorbimento del tossico (se non è stato ancora assorbito), la sua eliminazione (se è già entrato in circolo tramite diuresi forzata o emodialisi) e l'utilizzo di antidoti che inattivano il farmaco.

INTERAZIONI TRA FARMACI

Le interazioni, sia farmacocinetiche che farmacodinamiche, rappresentano un aspetto importante legato alla farmacologia perché possono essere associate a problemi clinici legati all'assunzione di più farmaci contemporaneamente oppure sfruttate nella pratica clinica per potenziare gli effetti dei farmaci.

Le interazioni farmacocinetiche prevedono la modulazione dei processi (assorbimento, metabolismo, ecc.), le farmacodinamiche un'alterazione che agisce sul meccanismo d'azione dei farmaci presi contemporaneamente; infine ci sono le interazioni chimico-fisiche.

Oltre a poter essere dannose all'organismo, alcune possono essere utili a fini terapeutici o irrilevanti a livello clinico.

CONSEGUENZE POSITIVE

L'interazione tra due farmaci promuovere l'effetto terapeutico potenziandolo o aumentandone l'efficacia/durata, riduce le dosi dei singoli farmaci e quindi la tossicità dei singoli componenti, ritarda lo sviluppo di resistenza (per chemioterapici antiinfettivi o antitumorali).

Esempi di farmaci comunemente usati in associazione a scopo terapeutico	
INDICAZIONI CLINICHE	FARMACI
Immunosoppressione post-trapianto	Corticosteroidi, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, anticorpi monoclonali
Infezioni batteriche	Antibiotici beta-lattamici (penicilline, ciclosporine), aminoglicosidi (gentamicina)
AIDS	Inibitori della trascrittasi e inibitori della proteasi
Dolore	FANS e codeina
Ipertensione arteriosa	Diuretici, β -bloccanti, ACE-inibitori, Ca-antagonisti, α -bloccanti
Asma bronchiale	β_2 -agonisti, corticosteroidi, antimuscarinici, antagonisti dei leucotrieni, sodio cromoglicato
Malattie autoimmuni e trapianto	Corticosteroidi e tacrolimus, micofenolato, azatioprina
Neoplasie	Agenti alchilanti (ciclofosfamida), antracicline (doxorubicina, daunorubicina) antimetaboliti (metotrexate, citarabina, 5-fluorouracile)
Morbo di Parkinson	L-DOPA e inibitori della DOPA-decarbossilati, inibitori delle MAO-B, antimuscarinici
Epilessia	Carbamazepina e fenitoina, valproato

CONSEGUENZE NEGATIVE

L'interazione tra farmaci può ridurre l'intensità e la durata dell'effetto farmacologico, sommare gli effetti tossici sugli organi e la comparsa di ADR.

La probabilità di interazione cresce con l'aumentare del numero dei farmaci assunti (politerapie), con la durata della terapia con farmaci interagenti. Si possono avere modificazioni fisiologiche indotte dai farmaci nei pazienti e la presenza di più patologie che modificano la cinetica dei farmaci (malattie epatiche o renali, scompenso cardiaco).

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

La classificazione delle interazioni farmacodinamiche fa riferimento all'entità degli effetti che si manifestano. Questi possono essere: additivi, sinergici, antagonisti, diretti (quando i farmaci competono per gli stessi siti recettoriali), indiretti (quando i farmaci competono per sistemi recettoriali diversi).

EFFETTI ADDITIVI

Si ha un'interazione che provoca la somma degli effetti finali dei farmaci; questo fenomeno può verificarsi sia se i farmaci agiscono sullo stesso sistema recettoriale sia se su sistemi distinti.

La contemporanea assunzione di farmaci che interessano sistemi trasmettitori diversi (ansiolitici, tranquillanti, antistaminici H1) può determinare effetti additivi dannosi sul sistema nervoso centrale come intensa sedazione, sonnolenza e riduzione delle capacità psicomotorie.

EFFETTI SINERGICI

Si verificano quando due farmaci, che presentano effetti simili, determinano un effetto finale superiore alla somma degli effetti dei singoli farmaci quando co-somministrati; questo fenomeno viene ampiamente sfruttato nella pratica clinica.

Associazione paracetamolo e codeina: i due farmaci agiscono su mediatori differenti e la loro azione antalgica viene sinergizzata.

EFFETTI ANTAGONISTI

Si verificano quando l'intensità della risposta di un farmaco viene ridotta o annullata insieme all'assunzione di un altro farmaco. Può dipendere da un antagonismo di tipo:

RECETTORIALE: quando il farmaco antagonista si lega allo stesso recettore impedendo all'agonista di produrre i propri effetti.

FUNZIONALE: quando due farmaci agonisti agiscono su siti recettoriali diversi producendo effetti opposti.

CHIMICO: quando vi è un'interazione chimico-fisica tra due farmaci che provoca una neutralizzazione che annulla gli effetti delle molecole. In questo tipo di antagonismo ci sono due classiche condizioni:

1. **Antidotismo:** tramite antidoti si vanno a modificare le caratteristiche chimiche di un veleno assunto per renderlo meno tossico o impedirne l'assorbimento.
2. **Incompatibilità:** quando due farmaci che miscelati insieme interagiscono tra loro provocando reazioni chimico-fisiche con la produzione di un composto inattivo o tossico.

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Interazioni che si hanno nelle varie fasi che caratterizzano la farmacocinetica provocano il potenziamento o la riduzione di un determinato farmaco.

INTERAZIONI IN FASE DI ASSORBIMENTO

MODIFICAZIONI DEL PH GASTRICO: un secondo farmaco che modula il pH ha un effetto sul primo perché questo è un acido/base-debole e quindi in base al pH in cui si trova si troverà in forma neutra (molecola lipofila che supera le membrane cellulari) o ionizzata (forma polare-idrofila che difficilmente supera le membrane).

NEUTRALIZZAZIONE: reazione chimico-fisica tra due farmaci che determina la formazione di chelati o dei complessi che non possono essere assorbiti.

MODIFICAZIONI MOTILITÀ GASTROINTESTINALE: alcuni farmaci modificano la motilità gastrointestinale riducendo la velocità svuotamento gastrico o riducendo la motilità intestinale, possono diminuire l'assorbimento di altri farmaci oppure aumentare la velocità di svuotamento gastrico che può favorire l'assorbimento di farmaci assorbiti prevalentemente nel primo tratto dell'intestino.

ALTERAZIONI MUCOSA GASTROINTESTINALE: farmaci che risultano tossici per il tratto gastrointestinale provocano un cattivo assorbimento degli altri farmaci.

INIBIZIONE FLORA BATTERICA INTESTINALE: alcuni farmaci assunti per via orale riducono la flora batterica modificandone la struttura chimico-fisica.

INTERAZIONI IN FASE DI DISTRIBUZIONE

Fenomeno dello spiazzamento: un farmaco può competere con un altro farmaco per i siti di legame a proteine plasmatiche; il farmaco "spiazzato" diventa libero e attivo, si immette nella componente acquosa del plasma per cui la sua concentrazione cresce rapidamente.

Questo fenomeno riveste un'importanza clinica soltanto quando lo spiazzamento avviene a carico di farmaci il cui legame alle proteine plasmatiche supera il 90-95%.

INTERAZIONI IN FASE METABOLICA

Induzione enzimatica: gli induttori enzimatici stimolano il metabolismo di altri farmaci in maniera graduale e lo rendono più velocemente inattivo.

Inibizione enzimatica: vengono inibiti gli enzimi deputati al metabolismo e il farmaco si degrada più lentamente provocando effetti tossici.

Inibitori degli isoenzimi di CYP450 → aumento della concentrazione del substrato
rischio di effetti collaterali

Induttori degli isoenzimi del CYP450 → diminuzione della concentrazione del substrato
rischio di insuccesso terapeutico

INTERAZIONI IN FASE ESCRETORIA

Nella fase escretoria il farmaco passa dal sangue all'interno del tubulo renale per filtrazione glomerulare o secrezione attiva; una volta che si trova nel tubulo, può essere eliminato tramite le urine o parte di esso può essere riassorbito. Le interazioni in questa fase riguardano farmaci che influiscono sull'escrezione di altri farmaci a livello renale attraverso:

Alterazione del suo legame alle proteine e quindi alterazione del grado di filtrazione

Alterazione del flusso ematico renale

Alterazione del pH urinario: acidi e basi deboli possono trovarsi nella forma ionizzata in base al pH in cui si trovano; quando sono in forma neutra il farmaco viene riassorbito all'interno.

Alterazione del bilancio idro-elettrolitico

Inibizione della secrezione tubulare: un farmaco inibisce la secrezione di un altro farmaco perché utilizza lo stesso sistema di trasporto attivo (competono) e quindi viene secreto di meno.

INTERAZIONI FARMACO-CIBO

Le più comuni sono quelle farmacocinetiche e più rare quelle farmacodinamiche. La presenza del cibo può rallentare l'assorbimento del farmaco.

FARMACI E SPORT

I farmaci nello sport possono andare a modulare la prestazione fisica, essere utilizzati a scopo terapeutico, per il recupero dagli infortuni e ad uso ricreativo (legale e illegale).

Uso terapeutico: garantisce il benessere dell'atleta; necessario controllare se fa parte delle sostanze vietate.

Recupero dagli infortuni: farmaci con attività analgesica (antidolorifica, antiinfiammatoria) utilizzati per continuare a svolgere la prestazione fisica; alcuni sono consentiti, altri no (corticosteroidi).

Uso ricreativo e sociale: gruppo eterogeneo di sostanze con effetti sul SNC; la maggior parte fa parte delle sostanze vietate.

Modulazione della prestazione fisica: farmaci assunti per il miglioramento della prestazione fisica.

DOPING

Per doping si intende la somministrazione e l'assunzione di farmaci o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti; promuovono il miglioramento delle prestazioni fisiche e sono di origine sintetica (es. AAS) che naturale oppure prescritti ma usati in modo illegittimo (es. farmaci per l'asma).

Le sostanze usate a fine non terapeutico in dosi elevate hanno una curva d-r non prevedibile con possibili effetti a lungo termine.

LOTTA AL DOPING

Vi sono una serie di normative per garantire una pratica sportiva equa e per combattere il fenomeno del doping. Oltre alle leggi, esistono anche enti internazionali che si occupano della lotta al doping:

- **CIO (Comitato Internazionale Olimpico):** massimo organismo sportivo mondiale che organizza i Giochi Olimpici e supervisiona all'interno dello sport
- **WADA (World Anti-Doping Agency):** monitora tutte le sostanze utilizzate in maniera impropria, stila ogni anno tutte le sostanze e i metodi proibiti. Considerata l'agenzia di riferimento.

LISTA SOSTANZE VIETATE

Le sostanze e le pratiche vietate sono suddivise in sezioni e classi:

SEZIONI DELLA LISTA

Sezione 1: Classi vietate

Sezione 2: Principi attivi appartenenti alle classi vietate

Sezione 3: Specialità medicinali contenenti principi attivi vietati

Sezione 4: Elenco in ordine alfabetico dei principi attivi vietati e relative specialità medicinali

Sezione 5: Pratiche e metodi vietati

CLASSI DI SOSTANZE VIETATE

Sostanze proibite sempre: anabolizzanti, ormoni e sostanze correlate, beta-2 agonisti, antiestrogeni, diuretici e mascheranti.

Sostanze proibite in gara: stimolanti, narcotici, cannabinoidi, glucocorticosteroidi.

Sostanze proibite in particolari sport: alcol, beta-bloccanti (per sport dove è richiesta fermezza e concentrazione come il tiro con l'arco).

CODICE ANTI-DOPING

Nel codice a-d sono proibite sostanze che provocano l'incremento della performance sportiva, che rappresentano rischi per la salute, che violano lo spirito sportivo e che mascherano l'utilizzo di altre sostanze.

INCREMENTO DELLA PERFORMANCE SPORTIVA: sono sostanze che prese a dosi non terapeutiche migliorano la performance sportiva aumentando forza, potenza, velocità. Possono alterare il peso, la composizione corporea, cambiare il comportamento, la percezione del dolore ed il livello di eccitazione.

- **Effetti desiderati:** aumento dell'ossigenazione muscolare, della massa magra, della capacità respiratoria, dei riflessi e della concentrazione, neutralizzano i sistemi naturali di controllo del dolore e della fatica.

RISCHIO PER LA SALUTE: le sostanze che espongono l'atleta ad uno sforzo eccessivo comportano una maggiore possibilità di collassi, infarti, strappi, ecc. ed in più sono molto tossiche.

VIOLA LO SPIRITO SPORTIVO

AGENTI MASCHERANTI: sostanze o pratiche messe in atto per nascondere la presenza di farmaci illegali nell'organismo. I diuretici entrano in questa classe perché aumentano il volume delle urine e quindi tutto ciò che vi sarà dentro sarà in concentrazioni ridotte per rientrare nei valori concessi dalla WADA.

METODI PROIBITI: tra i metodi sono compresi quelli che innalzano il trasporto di ossigeno (trasfusioni di sangue), che manipolano il soggetto o il campione con trattamenti chimico-fisici (diuretici), doping genetico (nuove tecniche di ingegneria genetica) e pratiche ipobariche/ipossiche (aumento del trasporto di ossigeno non considerato doping in tutti i paesi).

DOPING: LE PRINCIPALI SOSTANZE DOPANTI

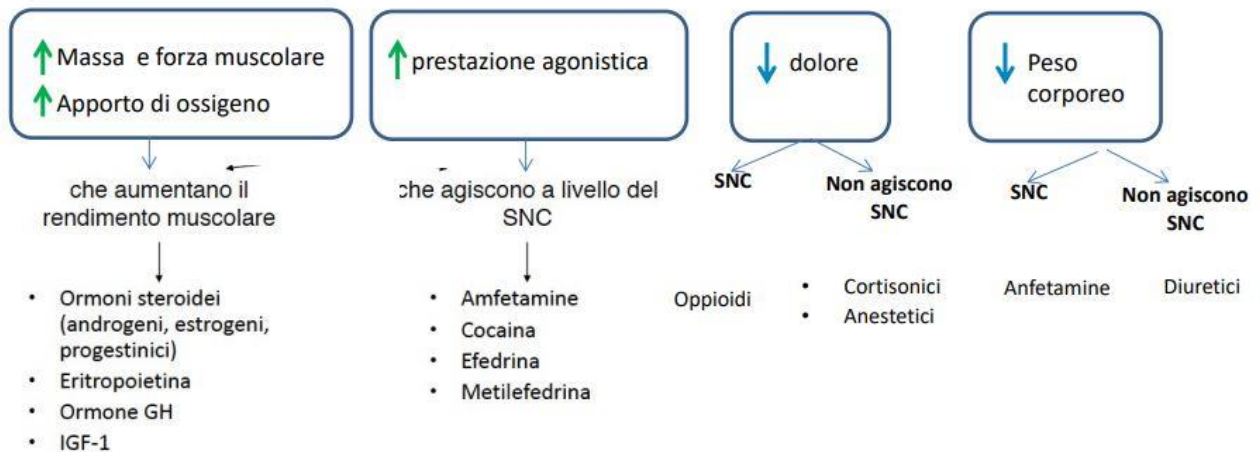
Nel 1999 dalla collaborazione di tutto il movimento olimpico mondiale con i governi di molte nazioni nasce la WADA organo super partes con il potere di emanare leggi in materia di doping. In Italia la materia è disciplinata dalla legge del 14 dicembre 2000 n. 376.

Vengono individuati "i farmaci, le sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e le pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping".

Nel soggetto sportivo vi è un percorso terapeutico che deve garantire la massima velocità ed efficienza delle cure per far tornare l'atleta all'attività. La stessa pratica sportiva può a volte essere responsabile dell'insorgenza di quadri patologici con carichi di lavoro troppo elevati che provocano patologie da sovraccarico funzionale di tipo metabolico o meccanico.

Le sostanze comprese in alcune categorie (stimolanti, narcotici, cannabinoidi) sono comprese anche nelle tabelle delle norme penali antidroga perché una parte delle sostanze dopanti sono sostanze stupefacenti.

DOPING



STIMOLANTI DEL SNC

Sono le sostanze che alterano le aree cerebrali che mediano le sensazioni di motivazione e piacere, incrementano il livello di vigilanza, riducono la fatica e possono aumentare l'agonismo e l'aggressività. Alcune di queste sostanze sono utilizzate anche per ridurre il senso di appetito provocando un calo del peso.

STIMOLANTI

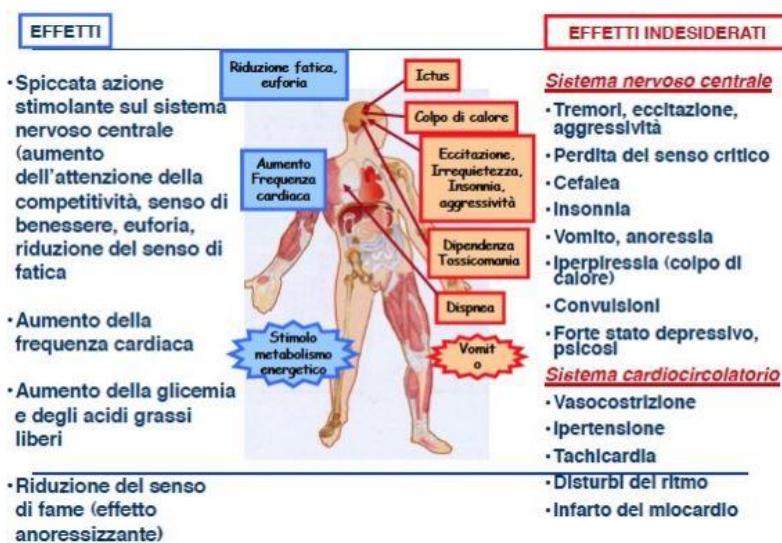
Sono le sostanze più abusate nello sport sia di resistenza che di potenza perché riducono stanchezza e dolore ed aumentano la concentrazione e la vigilanza. Le più utilizzate sono:

ANFETAMINA: migliora i riflessi, riduce la stanchezza ma provoca dipendenza e la sua tossicità è elevata.

EFEDRINA: simpaticomimetico, un tempo usata come farmaco broncodilatatore.

COCAINA: anestetico locale utilizzato per uso "sociale ricreativo". Euforizzante, riduttore della fatica e potente vasocostrittore.

DESTROMETORFANO: strutturalmente simile alla morfina, è una sostanza psicoattiva e un farmaco antitussivo ad azione centrale.



NARCOTICI

Sostanze che inducono un effetto analgesico antidolorifico e considerate quindi sostanze dopanti; gli effetti secondari riguardano la depressione respiratoria e la dipendenza psico-fisica.

L'impiego come farmaci è altamente regolamentato e la **CODEINA** ne è un esempio perché anche se ha effetti molto blandi, i suoi metaboliti sono uguali a quelli della morfina e durante il controllo a-d potrebbero sorgere problemi.

ORMONI STEROIDEI

Sono ormoni di natura lipidica e derivano da un precursore comune che è il colesterolo; tra di loro ci sono i glucocorticoidi, ormoni anabolizzanti, estrogeni e progestinici.

GLUCOCORTICOIDI

Sono ormoni che stimolano la gluconeogenesi e la lipolisi aumentando la disponibilità energetica con azione antiasmatica, antiinfiammatoria e antidolorifica per l'azione sulla fosfolipasi A2 e l'inibizione della NFκB. Tuttora rappresentano circa il 5% dei casi di positività ai test antidoping.

Effetti indesiderati: ipertensione, iperglicemia, iperlipidemia, osteoporosi, aumento della suscettibilità alle infezioni, ecc.

STEROIDI ANDROGENI – AGENTI ANABOLIZZANTI

Sono una famiglia di ormoni sintetici derivanti da ormoni sessuali naturali, come il testosterone e i suoi derivati o precursori.

Effetti desiderati: aumento della massa muscolare, della resistenza alla fatica, della densità ossea, diminuzione della massa grassa, ecc.

Effetti indesiderati:

- **Nel maschio (età pre-puberale):** blocco crescita ossa lunghe, inibizione della spermatogenesi.
- **Nel maschio (età adulta):** oligo/azospermia, atrofia testicolare, ipertrofia prostatica, ecc.
- **Nella donna:** atrofia della gh. mammaria, alterazione della funzione epatica con possibilità di tumori, soppressione della funzione ovarica, virilizzazione.

BETA-2 AGONISTI

Sono sostanze con effetto anabolizzante e stimolante, usate impropriamente non solo come anti-asmatici.

Effetti desiderati: broncodilatazione, aumento dell'efficacia del miocardio, azione lipolitica, ecc.

Effetti indesiderati: anoressia, dispnea, alterazioni della P arteriosa, tachicardia, tremori, ecc.

ORMONI PEPTIDICI

ERITROPOIETINA: considerata dopante perché stimola il midollo osseo a produrre nuovi globuli rossi e aumenta quindi la capacità di trasportare ossigeno.

Effetti indesiderati: legati all'aspetto cardiocircolatorio tra cui l'aumento della viscosità del sangue, trombosi, infarto, ictus, ecc.

GH: sostanza dopante con finalità anabolizzanti; l'attività sportiva è legata alla secrezione di questo ormone stimolandone la produzione per una maggiore sintesi proteica, maggiore ossidazione degli acidi grassi. Influenzata anche dall'intensità dello sforzo e dalla temperatura dell'ambiente.

Effetti avversi: reazioni a carico del sistema cardiocircolatorio, iperglicemia/diabete, ecc.

ACTH (corticotropina): aumenta i livelli di corticosteroidi prodotti dal surrene, contrasta gli effetti negativi sul testicolo dati dagli o. anabolizzanti androgeni ed ha un effetto antiinfiammatorio post-infortunio.

GONADOTROPINE: negli uomini stimola la produzione di testosterone per la sua attività anti estrogenica.

INSULINA: favorisce la captazione di glucosio da parte dei tessuti e stimola la sintesi delle proteine.

ANESTETICI LOCALI

Gli atleti usano questo gruppo di sostanze per accelerare il recupero e ridurre la sensazione di dolore soprattutto negli sport in cui le performance sono accompagnate da microtraumi o in quelli dove gli eventi traumatici sono molto frequenti.

CANNABINOIDI

Gli atleti assumono cannabis principalmente a scopo ricreativo e voluttuario, mentre altre volte si avvantaggiano delle sue proprietà ansiolitiche per migliorare la prestazione agonistica prima di una gara importante.

BETA BLOCCANTI

Sono sostanze dopanti in specifici sport che bloccano i recettori beta (specifici del sistema simpatico) riducendo la gittata cardiaca ed il flusso ematico; nello sport sono utilizzati perché questa azione sul sistema cardiocircolatorio riduce il tremore ed è quindi vantaggioso per sport di precisione (tiro con l'arco, tuffi, ecc.).

ALCOL

Sostanza che ha effetto sul SNC non usata dal punto di vista farmacologico vista la sua elevata tossicità. Nel mondo dello sport è considerata dopante perché a basse dosi ha un effetto sedativo, ad alte dosi euforizzante (motociclismo); provoca una forte dipendenza.

DIURETICI

Sostanze che rientrano sia nella lista di sostanze dopanti che nelle pratiche mediche sportive per l'aumento della diuresi e quindi dell'escrezione di acqua con l'obiettivo di entrare per esempio in una determinata categoria di peso; vengono utilizzati inoltre per mascherare altre sostanze dopanti ed eludere quindi i controlli a-d.

Effetti indesiderati: disidratazione con possibile svenimento, cefalea e nausea con effetti importanti su rene e cuore.

Il **PROBENECID** non è un diuretico ma è una sostanza mascherante che inibisce il trasporto di alcune molecole ai tubuli renali.

DOPING: METODI PROIBITI

Sezione correlata al doping che comprende determinate metodologie proibite per l'aumento delle performance sportive. Sono state classificate come segue:

- **Aumento del trasporto di ossigeno:** doping ematico, sostanze artificiali che aumentano il trasporto, l'assorbimento o il rilascio di ossigeno;
- **Manipolazione farmacologica, chimica/fisica:** uso di sostanze/metodi che possono alterare l'integrità e la conformità del campione da analizzare;
- **Doping genetico:** uso non terapeutico dei geni/elementi genetici e/o cellule che hanno la capacità di migliorare la prestazione sportiva.

DOPING EMATICO

In questa categoria rientrano l'emotrasfusione, l'uso di emoglobine sintetiche e l'utilizzo della camera ipobarica.

EMOTRASFUSIONI

Il più utilizzato è il metodo delle trasfusioni di sangue con somministrazione endovenosa di globuli rossi per aumentare il trasporto di ossigeno nel sangue. Può essere di tre tipi:

1. **D. E. Omologo:** il sangue proviene da un'altra persona e quindi non provoca cali della performance da precedente prelievo ma è facilmente individuabile e il soggetto può contrarre malattie derivanti dal donatore.
2. **D. E. Autologo:** avviene un'autotrasfusione col proprio sangue precedentemente prelevato; è molto difficile da individuare ma provoca cali della performance dopo i prelievi di sangue da conservare.
3. **D. E. Eterologo:** il sangue proviene da un'altra specie.

In seguito alla trasfusione si verifica un repentino miglioramento della capacità aerobica e della prestazione nelle prove di resistenza (ciclismo, maratona, nuoto di durata, ecc.).

L'autoemotrasfusione non determina significativi benefici agli atleti impegnati in discipline anaerobiche (sollevamento pesi, gare di salto e di sprint, lancio del peso, ecc.).

Effetti desiderati: aumento del numero di globuli rossi con effetti simili a quelli ottenuti tramite somministrazione di EPO (eritropoietina).

Effetti indesiderati: a carico del sistema cardiocircolatorio con ipertensione, ictus, infarto e morte.

UTILIZZO DI SOSTANZE - ERITROPOIETINA

EPO-RICOMBINANTE: sintetizzata tramite DNA ricombinante e consente di aumentare la massa eritrocitaria e l'emoglobina migliorando la capacità aerobica.

EPO-SINTETICA (NESP): ha una struttura simile all'EPO con effetti simili ma con emivita maggiore; può produrre in breve tempo l'aumento dell'ematocrito e viene escreta più tardi.

EPO DI TERZA GENERAZIONE (CERA): una nuovissima molecola con emivita maggiore rispetto alla normale (fino a 1 mese) ed effetti simili all'EPO.

Questi analoghi dell'EPO hanno una forte azione tossica come danni a livello cardiocircolatorio, ipertensione arteriosa, dolori ossei, convulsioni, cambiamento della muscolatura vasale, ecc.

I test a-d hanno difficoltà a riconoscere i casi in cui sono state utilizzate sostanze illecite.

CAMERA IPOBARICA

Non è considerata in tutti paesi doping; consiste nel mettere il soggetto in questa camera a bassa pressione e ossigeno nell'aria e così l'organismo è forzato a produrre globuli rossi aumentando la resistenza e il recupero.

MANIPOLAZIONE FARMACOLOGICA, CHIMICA/FISICA

Le manipolazioni vanno dallo scambio di campioni d'urina con altre persone, la diluizione con altri liquidi, fino all'inserimento di urina altrui nella vescica tramite catetere; possono essere inoltre usati i diuretici per aumentare il volume dell'acqua nelle urine e nascondere meglio la presenza dei metaboliti proibiti.

Un laboratorio a-d la prima cosa che esamina è la densità (basso peso specifico = manipolazione) e il pH del campione.

DOPING GENETICO

È definito come l'uso non terapeutico di cellule, geni o la modulazione dell'espressione genica per aumentare la performance sportiva. Usa le stesse tecniche della **TERAPIA GENICA**: inserimento di geni che codificano per specifiche proteine per portare un beneficio al paziente.

La **Terapia Genica Somatica** è autorizzata e consiste nella manipolazione dell'espressione genica in cellule già differenziate nell'individuo adulto.

La **Terapia Genica Germinale** non è autorizzata e consiste nella manipolazione dell'espressione genica in cellule non ancora differenziate (riproduttive); eventuali modificazioni verranno trasmesse alla progenie.

È eseguita in 3 modi differenti:

1. **EX VIVO**: vengono prelevate delle cellule bersaglio, modificate e reinserite nell'individuo.
2. **IN SITU**: il materiale genetico viene trasferito nella cellula tramite iniezioni intramuscolari.
3. **IN VIVO**: il materiale genetico viene trasferito nella cellula tramite iniezioni endovenose.

Il materiale genetico viene trasferito tramite vettori virali (virus senza capacità infettiva come adenovirus e retrovirus) o non virali (plasmidi, liposomi e polimeri). Avverrà l'integrazione del gene nella cellula ospite oppure solo l'espressione temporanea della proteina codificata.

La manipolazione può avvenire prima della competizione per indurre effetti anabolizzanti, durante la competizione per migliorare la performance oppure dopo la competizione per velocizzare il recupero.

Il tessuto muscolare come target di terapia genica è ottimale in quanto è molto abbondante, ottimamente vascolarizzato e facilmente accessibile.

Geni correlati alla resistenza (endurance): EPO, recettori PPAR α (promuovono la trasformazione delle fibre muscolari) e geni correlati all'angiogenesi per la formazione di nuovi vasi sanguigni.

Geni correlati all'aumento della massa muscolare: fattori per la crescita della m.m. (MGF e IGF-1), del controllo della m.m. (GH), fattori ipertrofici (miostatina).

Il gene IGF-1 ha il compito di riparare il muscolo quando durante l'esercizio subisce microtraumi. Il segnale di stop alla crescita viene dato da un'altra proteina, la miostatina. L'inserimento di un extra-gene IGF-1, permetterebbe di aggirare il meccanismo di equilibrio, inducendo l'ipertrofia del muscolo e la crescita incontrollata delle fibre.

RISCHI DEL DOPING GENETICO

Sviluppo anormale della m.m. con problemi su articolazioni e legamenti, reazioni immunitarie letali, sviluppo di neoplasie, ecc.

RILEVAMENTO DEL DOPING GENETICO

Molto complesso perché la proteina prodotta è uguale a quella endogena, il DNA artificiale è presente solo nella sede di somministrazione e inoltre si dovrebbe conoscere la sequenza del DNA artificiale per poterla rilevare.

INTEGRATORI e SPORT

Gli integratori alimentari sono prodotti destinati ad integrare sostanze alimentari presenti nella dieta quali le vitamine, i minerali, enzimi, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale in forme preosate.

Sono assunti per contribuire al benessere dell'individuo ottimizzando lo stato o favorendo le normali funzioni dell'organismo; i consumatori, atleti o non, assumono integratori alimentari in quantità maggiori rispetto alle dosi giornaliere raccomandate, aumentando la probabilità di effetti avversi gravi.

L'immissione in commercio è subordinata alla procedura di notifica dell'etichetta al Ministero della Salute, prova di sicurezza, ma non deve esserne dimostrata l'efficacia.

In alcuni paesi la legge non obbliga di indicare tutti gli ingredienti degli integratori con il rischio di assumere sostanze presenti nella lista antidoping; rispetto a medicinali classici, si è riscontrato più frequentemente il rischio di contaminazione (concentrazione e purezza dei principi attivi).

FABBISOGNO ENERGETICO

L'organismo umano, per vivere e muoversi, ha bisogno di energia che viene tratta dalla scissione chimica degli alimenti. La quantità di energia consumata tutti i giorni viene detta dispendio calorico quotidiano, dato dalla somma di:

METABOLISMO BASALE (60-75%): necessario per sostenere le funzioni vitali di un organismo a riposo. Influenzato da età, genere, massa corporea.

TERMOGENESI INDOTTA (10%): spesa energetica necessaria per digerire, assorbire ed immagazzinare gli alimenti.

ATTIVITA' FISICA (15-30%).

CLASSI DI NUTRIENTI

MACRONUTRIENTI: glucidi, lipidi, protidi.

MICRONUTRIENTI: vitamine, sali minerali, acqua

INTEGRATORI DI VITAMINE

Le vitamine sono indispensabili per i processi di costruzione, utilizzo ed eliminazione dei nutrienti e sono essenziali perché l'organismo non è in grado di produrle e quindi vengono introdotte con gli alimenti.

Si distinguono in vitamine liposolubili (A, D, E, K) e idrosolubili (gruppo B e vit. C).

Non esistono studi clinici che dimostrino un reale effetto delle vitamine contro la stanchezza muscolare o a scopi ergogenici.

Un'alimentazione equilibrata fornisce all'organismo il fabbisogno adeguato di vitamine e a parte negli accertati casi di carenza, la supplementazione di vitamine non è necessaria e può provocare fenomeni di tossicità da sovradosaggio (più comune per le liposolubili).

Eccesso di vitamina A: insonnia, disturbi GI, gengiviti, reazioni cutanee, perdita di capelli, teratogena;

Eccesso di vitamina E: emorragie, alterazioni sistema immunitario, alterazioni funzione sessuale;

Eccesso di vitamina C (idrosolubile): perdita di calcio dalle ossa; danni renali, cefalea, disturbi GI.

Non è stato dimostrato che gli atleti abbiano RDA superiori ai sedentari e si ritiene che il fabbisogno eventualmente più elevato venga coperto dall'aumentata assunzione di cibo. Sono a rischio di sviluppare ipovitaminosi soggetti che seguono diete ipocaloriche estreme, ipolipidiche, vegetariane (o con l'esclusione di cibi specifici), atleti anziani (per la difficoltà di assorbimento della B12) e soggetti con scarsa esposizione al sole (Vit. D).

INTEGRATORI DI SALI MINERALI

I sali minerali sono sostanze inorganiche senza valore energetico ed indispensabili per la struttura (t. osseo, globuli rossi) e per il funzionamento dell'organismo (enzimi, contrazione muscolare, trasmissione nervosa).

Gli integratori contengono principalmente sodio, potassio, cloro, magnesio, calcio, ferro ecc. e i minerali di cui è più facile sviluppare carenza sono: Calcio, Ferro (donne) e Zinco.

INTEGRATORI DI PROTEINE E AMMINOACIDI

Sono assunti dagli atleti per migliorare lo sviluppo muscolare e l'assunzione in eccesso può portare ad effetti tossici come disidratazione e crampi. Sono sconsigliate in caso di patologie renali.

Si utilizzano principalmente BCAA, EAA, creatina, ecc.; quelli maggiormente utilizzati sono gli a. ramificati con la convinzione che la loro assunzione migliori la prestazione e alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di aminoacidi non contrasta la fatica muscolare e non migliora la performance fisica.

L'integrazione a base di aminoacidi è fatta pensando di poter così stimolare la produzione naturale di ormoni ad azione anabolizzante; ricerche condotte su soggetti in buono stato di salute non danno evidenze di un effetto ergogenico e l'assunzione di aminoacidi contenuti nei prodotti commerciali sembra non produrre miglioramenti a livello ormonale, nella composizione corporea, nella massa muscolare e nella prestazione atletica.

CREATINA

La creatina è un aa presente nel muscolo scheletrico, si ritrova negli alimenti di origine animale (carne e pesce) ma viene anche prodotta dal nostro organismo dalla sintesi epatica, renale e pancreatica; viene fosforilata in fosfocreatina che viene utilizzata al bisogno durante contrazioni muscolari rapide ed intense. La fosfocreatina è il deposito di energia del muscolo in continuo equilibrio con ATP, trasporta l'energia dal sito di produzione dell'ATP (mitocondri) alle miofibrille (muscoli).

Viene formata a partire da glicina, arginina e metionina subendo un processo di fosforilazione nei muscoli e cervello (nei mitocondri); escreta attraverso le urine.

Viene utilizzata per aiutare le cellule a ricavare ATP in condizioni anaerobiche (durante la contrazione muscolare).

La richiesta giornaliera è di circa 2g di cui 1g endogeno e 1g dalla dieta andando a soddisfare il fabbisogno; nello sport è utilizzata per aumentare la resistenza alla fatica, la massa muscolare e diminuire il tempo di recupero. L'eccessiva supplementazione provoca ritenzione idrica, disturbi gastrointestinali e crampi muscolari.

INTEGRATORI A BASE DI CARBOIDRATI

Utilizzate per reintegrare elettroliti, zuccheri e elettroliti con beneficio nelle prove di resistenza per i muscoli depauperati di glicogeno.

GINSENG

Prodotto erboristico a miscela di glicosidi; pochi studi a sostegno del suo ruolo nel migliorare le prestazioni sportive. Utilizzi prolungati possono dare effetti collaterali.

L-CARNITINA

Derivato amminoacidico presente negli alimenti di origine animale che viene prodotta anche all'interno del nostro organismo a livello epatico e renale. L'attività più nota della carnitina è il suo ruolo come trasportatore di acidi grassi a lunga catena nella matrice mitocondriale, sede nella quale gli acidi grassi vengono convertiti in energia tramite il processo di Beta-Ossidazione (e conseguente formazione di ATP).

La supplementazione con L-Carnitina in ambito sportivo non è ancora stata provata.

BICARBONATO DI SODIO

Antiacido che si è pensato di utilizzare nella pratica sportiva per neutralizzare l'acido lattico che si accumula nei muscoli. Per fare questo sarebbero necessari dosaggi estremamente elevati.

USADA (United States Anti-Doping Agency)

Evitare integratori che riportano sostanze proibite sull'etichetta;

Evitare prodotti realizzati da aziende che utilizzano sostanze proibite nello sport;

Evitare integratori per l'aumento della massa muscolare, la perdita di peso, l'aumento della prestazione sessuale e dell'energia;

Attenzione alle aziende che fabbricano prodotti che rientrano nelle categorie di cui sopra;

Attenzione agli ingredienti che **finiscono per "-ol" "-diol" o H-stene"**, o ingredienti che contengono **molti numeri**. Questi possono essere steroidi;

Evitare integratori che dichiarano di trattare o prevenire una patologia;

Attenzione alle dichiarazioni quali "scoperta scientifica" o affermazioni quali "formula segreta", "rimborso garantito", "soluzione rapida", "usato per migliaia di anni", "quello che gli esperti non vogliono che tu sappia", o l'uso di un gergo scientifico altisonante;

Attenzione alle dichiarazioni che il prodotto sia una "alternativa alla prescrizione medica";

Siate scettici sugli "studi clinici" o sulla pubblicità con molte immagini di dottori;

Attenzione ai prodotti di erboristeria e al termine "tutto naturale";

Evitare prodotti complicati con grandi quantità di ingredienti o ingredienti non riconoscibili;

INTRODUZIONE AL S. NERVOSO e alla NEUROTRASMISSIONE

Molti farmaci vanno a modulare il sistema nervoso che a sua volta controlla molteplici organi e funzioni; il SNC comprende il cervello e il midollo spinale, il SNP tutti i nervi che partono dal SNC e vanno alla periferia e viceversa.

SNC: avviene l'elaborazione e l'integrazione dei dati ricevuti dalla periferia ed è sede delle funzioni cognitive; racchiuso all'interno di strutture anatomiche protettive (scatola cranica ed il canale vertebrale). Presente la barriera ematoencefalica che è molto poco permeabile per evitare l'accesso a possibili sostanze tossiche; importante dal punto di vista farmacologico.

SNP: nervi afferenti ed efferenti che mettono in comunicazione la periferia con il SNC e tutti i neuroni situati al suo esterno.

- **Sezione efferente:** è rappresentata da una serie di fibre nervose che fuoriescono dal SNC e si connettono alla periferia. Si suddivide in:
 - SN Somatico: controllo dei movimenti volontari con innervazione dei muscoli scheletrici;
 - SN Autonomo: controllo dei movimenti involontari con innervazione della muscolatura liscia, cuore, vasi, ghiandole.
- **Sezione afferente:** è rappresentata da una serie di fibre nervose che sono dirette al SNC per portare le stimolazioni sensoriali.

Archi riflessi: sono impulsi di fibre afferenti che danno origine in risposte riflesse che non richiedono lo stato di coscienza. Stimoli che evocano forti emozioni possono modificare l'attività del SN Autonomo.

TRASMISSIONE DEL SEGNALE

Le cellule possono comunicare tra loro attraverso diversi modi:

CHIMICA-ENDOCRINA: avviene attraverso il rilascio di ormoni che viaggiano tramite i vasi sanguigni.

TRAMITE MEDIATORI LOCALI: avviene tramite il rilascio di sostanze chimiche escrete da una cellula per il passaggio di informazioni alle cellule circostanti (azione locale); es. antiinfiammatori che modulano il rilascio delle prostaglandine (mediatori locali).

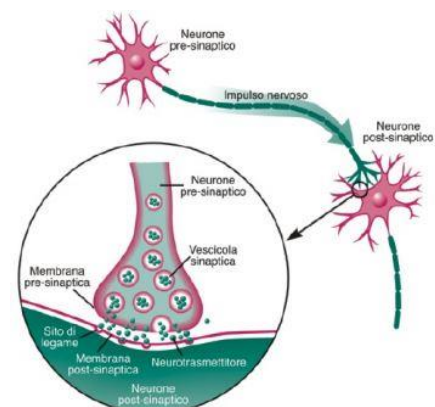
SINAPTICA: avviene attraverso neurotrasmettitori in cui cellule nervose, tramite un neurone e organo effettore, comunicano.

NEUROTRASMISSIONE

L'unità funzionale del SN è il neurone che è costituito da un corpo centrale (soma) e un assone che permette la comunicazione con un'altra cellula; la parte terminale dell'assone (fessura sinaptica) prende contatto con la cellula post-sinaptica in cui l'impulso viaggia unilateralmente. La comunicazione tra neuroni può essere:

Elettrica: avviene tramite recettori-canali sensibili alle differenze di potenziale che possono aprirsi o chiudersi in base ai valori.

Chimica: avviene attraverso il rilascio di un neurotrasmettitore che prende contatto con la cellula post-sinaptica tramite recettori specifici che a loro volta tradurranno il legame con una determinata informazione.



Sono presenti due tipi di recettori:

- **R. Ionotropici:** nel momento in cui si legano al neurotrasmettitore innescano un messaggio che provoca l'apertura del canale e un passaggio di ioni; mediano risposte rapide e di breve durata.
- **R. Metabotropici:** nel momento in cui il neurotrasmettitore si lega al recettore innescano l'attivazione di enzimi e processi metabolici come l'adenilato-ciclastasi che trasforma l'ATP in AMP ciclico e la fosfolipasi C che scinde i fosfolipidi di membrana con l'aumento della concentrazione di Ca^{2+} intracellulare; responsabili di reazioni enzimatiche che mediano risposte lente.

NEUROTRASMETTITORI

Sono rilasciati dal terminale presinaptico all'arrivo di un potenziale d'azione e attraversano per diffusione lo spazio intersinaptico; si legano a recettori specifici posti sulla membrana della cellula post-sinaptica.

I principali neurotrasmettitori si suddividono in due categorie:

A BASSO PESO MOLECOLARE: acetilcolina, monoammine (dopamina, adrenalina, noradrenalina, istamina, serotonina), amminoacidi (GABA, glutammato, glicina), ATP.

La loro sintesi parte dal nucleo dove vengono costruiti gli enzimi, trasportati attraverso il trasmettitore sinaptico all'assone dove è presente un precursore del neurotrasmettitore che, catalizzato dall'enzima, completa la sua struttura e viene conservato nelle vescicole finché non vi sarà il segnale di rilascio; può essere riutilizzato una seconda volta attraverso il ricircolo del precursore.

AD ALTO PESO MOLECOLARE (PEPTIDI NEUROATTIVI): oppioidi, ormoni neuroipofisari, insuline, gastrine, secretine, somatostatine.

La sintesi del precursore e degli enzimi avviene nel nucleo che vengono poi trasportati verso il terminale assonico; al momento dell'impulso il neurotrasmettitore viene rilasciato ma non può rientrare nella cellula per essere riutilizzato.

RIMOZIONE DEL NEUROTRASMETTITORE

Nel momento in cui il neurotrasmettitore si lega al sito posto sul versante post-sinaptico innescando la risposta intracellulare, dovrà essere rimosso tramite un segnale di stop che avviene tramite:

Diffusione passiva: il neurone tenderà ad allontanarsi dalla fessura sinaptica passando in una zona meno concentrata.

Degradazione enzimatica: intervengono degli enzimi di degradazione come l'acetilcolina esterasi che degradano l'acetilcolina.

Ricaptazione nel terminale presinaptico: re-uptake del neurotrasmettitore o precursori che possono essere riassorbiti e rientrare nel neurone presinaptico con possibilità di conservarlo nelle vescicole. Un blocco di questo uptake tramite i farmaci rallenta il processo di rimozione del neurotrasmettitore facendo durare di più l'effetto.

S. NERVOSO PERIFERICO e CENTRALE

NEURONI EFFERENTI DEL S. NERVOSO AUTONOMO

Il corpo cellulare del neurone efferente è nel SNC e l'assone attraversandolo entra nel SNP finché non termina il neurone pre-gangliare; al rilascio del neurotrasmettitore che si lega al recettore del neurone post-sinaptico, il neurone post-gangliare arriverà fino alla cellula bersaglio rilasciando il neurotrasmettitore che si legherà alla cellula bersaglio.

Il S. Simpatico e Parasimpatico svolgono azioni agoniste tra loro e gran parte degli organi è innervata da entrambi i sistemi; alcuni organi ricevono una singola innervazione (es. controllo della P arteriosa).

S.N. Simpatico: aumenta il livello di attività dell'organismo con l'incremento del battito cardiaco, della FC, della P, della frequenza respiratoria, ecc.

S.N. Parasimpatico: diminuisce il livello di attività dell'organismo e mantiene le funzioni essenziali dell'organismo per risparmiare energia e ripristinare le riserve energetiche.

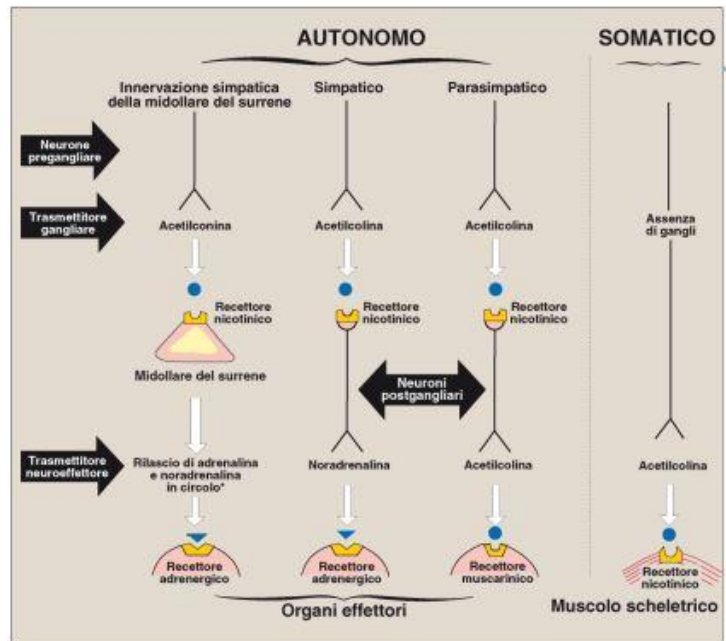
NEUROTRASMISSIONE DEL SNP

Nel momento in cui nelle stazioni di scambio, a livello gangliare, avviene il rilascio dei neurotrasmettitori (**acetilcolina**) che si legano al neurone post-gangliare.

Nel S.N. Parasimpatico vi è un n. post-gangliare che rilascia acetilcolina e quindi saranno i recettori muscarinici a rispondere a questo sistema. L'**acetilcolina** è il neurotrasmettitore effettore del S.N. Parasimpatico.

Nel S.N. Simpatico vi è un neurone post-gangliare che rilascia **noradrenalina** e quindi saranno i recettori adrenergici a rispondere a questo sistema. La **noradrenalina** è il neurotrasmettitore effettore del S.N. Simpatico.

Nel S.N. Somatico non vi sono le stazioni di scambio (gangli) ma è presente un unico assone che arriva in periferia rilasciando **acetilcolina** che si legherà ai recettori nicotinici presenti sulla muscolatura scheletrica.



EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE SIMPATICA

Maggiore frequenza e contrattilità cardiaca, P arteriosa, flusso sanguigno verso i muscoli, mobilitazione delle riserve energetiche e rilascio di adrenalina dalla midollare del surrene.

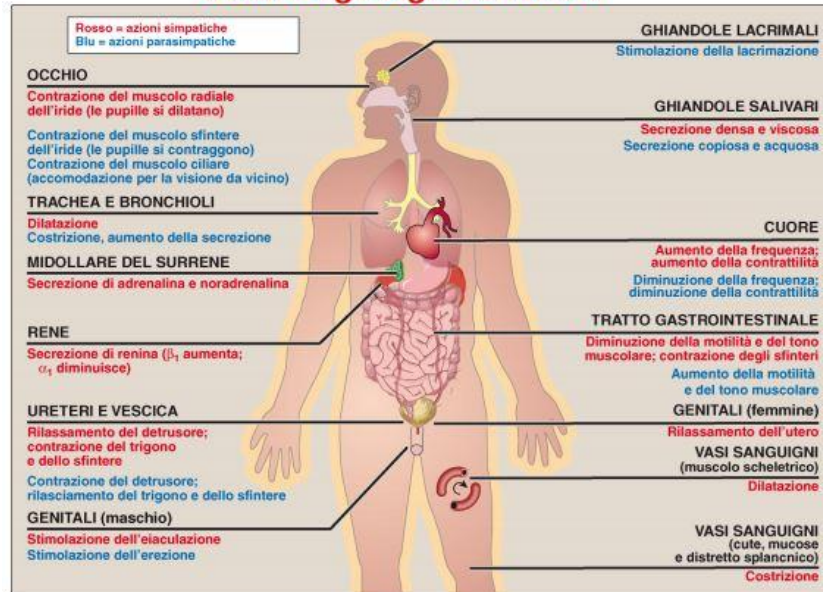
Minore flusso sanguigno verso cute e organi interni

Produce midriasi: nell'occhio provoca contrazione del muscolo radiale con dilatazione della pupilla.

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE PARASIMPATICA

Minore frequenza e contrattilità cardiaca, miosi (processo contrario alla midriasi) e controllo dei processi digestivi.

Azioni sugli organi effettori



	SIMPATICO	PARASIMPATICO
Sito d'origine	Regione toracica e lombare del midollo spinale (toraco-lombare)	Cervello e regione sacrale del midollo spinale (cranio-sacrale)
Lunghezza delle fibre	Pregangliari corte Postgangliari lunghe	Pregangliari lunghe Postgangliari corte
Localizzazione dei gangli	In prossimità del midollo spinale	All'interno o in prossimità degli organi effettori
Ramificazione delle fibre pregangliari	Estesa I neuroni post gangliari innervano più organi	Minima I neuroni post gangliari innervano un solo organo
Distribuzione	Ampia	Limitata
Tipo di risposta	Diffusa	Settoriale

RECETTORI COLINERGICI

Sono recettori che rispondono all'acetilcolina e possono dividersi in r. muscarinici e nicotinici.

RECETTORI MUSCARINICI: esistono diversi sottogruppi di recettori, importante in farmacologia per aumentare la selettività del farmaco e attivare una determinata via e ridurre gli effetti collaterali; i più importanti sono gli M1, M2 ed M3.

RECETTORI NICOTINICI: sono recettori di tipo ionotropico che permettono il passaggio di ioni Na^+ .

RECETTORI ADRENERGICI

Sono recettori che rispondono alla noradrenalina e possono dividersi in alfa (1 e 2) e beta (1 e 2)

RECETTORI ADRENERGICI ALFA 1: la loro stimolazione provoca midriasi, vasocostrizione, aumento della resistenza periferica e della P arteriosa.

RECETTORI ADRENERGICI ALFA 2: la loro stimolazione provoca l'inibizione del rilascio di noradrenalina, acetilcolina o insulina.

RECETTORI ADRENERGICI BETA 1: presenti principalmente sul cuore e la loro stimolazione provoca tachicardia, aumento della lipolisi, della contrattilità del miocardio e del rilascio della renina.

RECEPTORI ADRENERGICI BETA 2: presenti principalmente sui bronchi e sulla muscolatura per portare ossigeno; la loro stimolazione provoca vasodilatazione, broncodilatazione, diminuzione delle resistenze periferiche, aumento della glicogenolisi nel muscolo e nel fegato, ecc.

FARMACI COLINERGICI E ADRENERGICI

I farmaci sono definiti **colinergici** o **adrenergici** in base al sistema su cui agiscono stimolandolo o inibendolo.

I **farmaci simpaticomimetici** o **simpaticolitici** mimano l'azione del S. Simpatico stimolando la via adrenergica oppure bloccando l'azione colinergica.

Sono presenti anche **farmaci agonisti diretti e indiretti:** azione diretta sul recettore (interazione farmaco-recettore) o indiretta (effetto sul neurotrasmettitore e su tutte le altre fasi).

CIRCUITERIA DEL SNC

Presenta una rete più complicata e fitta di neuroni rispetto al SNP; alla base c'è la trasmissione dell'impulso nervoso dal corpo cellulare verso l'assone col rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica con contatto col neurone post-gangliare.

Oltre ai neuroni sono presenti altre cellule fondamentali come quelle che costituiscono la barriera ematoencefalica, gli oligodendrociti (formano la guaina mielinica intorno all'assone), astrociti (permettono il corretto funzionamento della trasmissione sinaptica) e microglia (legata all'immunità).

NEUROTRASMETTITORI CENTRALI

GABA: neurotrasmettitore inibitore che riduce la capacità del neurone post-sinaptico di attivarsi.

GLUTAMMATO: neurotrasmettitore eccitatorio, attiva sia recettori metabotropici che ionotropici.

ACETILCOLINA: si lega soprattutto a recettori muscarinici accoppiati a proteine G; importanti funzioni cognitive e associate alla memoria.

DOPAMINA: si lega a recettori accoppiati a proteine G, svolge un ruolo fondamentale nella modulazione del comportamento, del movimento e la gratificazione indotta da stimoli naturali (e.g. cibo, sesso) e droghe.

NORADRENALINA: si lega a recettori metabotropici, stimolante del SNC.

SEROTONINA: si lega a recettori metabotropici, svolge importanti funzioni regolatorie associate al sonno, all'umore, alla temperatura e all'appetito

ENDORFINE e CANNABINOIDI

VIE ECCITATORIE

Una volta formato il legame tra neurotrasmettitore eccitatorio e recettore si ha il movimento di ioni Na^+ che depolarizzano la membrana post-sinaptica con l'attivazione del neurone.

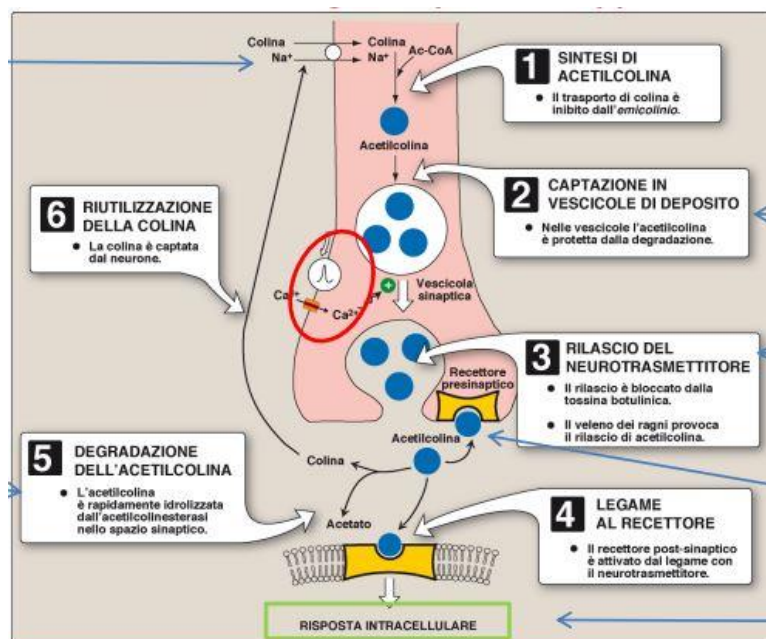
VIE INIBITORIE

Il GABA è il neurotrasmettitore per eccellenza e quando si lega al recettore si aprono i canali del Cl^- e il neurone post sinaptico si iperpolarizza (va verso cariche sempre più negative) rendendolo meno responsivo allo stimolo.

AGONISTI e ANTAGONISTI COLINERGICI

La trasmissione colinergica ha come unico neurotrasmettitore l'**ACETILCOLINA (Ach)** che agisce sul S.N. Autonomo, quindi sulla via simpatica e parasimpatica, e sul S.N. Somatico influenzando i movimenti volontari; i recettori coinvolti sono i muscarinici e nicotinici.

L'acetilcolina è presente anche in varie zone del SNC dove svolge funzioni vitali legati ai processi cognitivi e un suo coinvolgimento patologico promuove l'Alzheimer.



SINTESI DELL'ACETILCOLINA

L'acetilcolina è sintetizzata a partire da acetil-CoA + colina per mezzo dell'enzima colina-acetiltransferasi.

Acetil-Coa: si forma nei mitocondri dei neuroni colinergici dal metabolismo del glucosio.

Colina: può essere di natura endogena (introdotta con la dieta) o esogena (prodotta dalle fosfolipasi) e ricaptata quando il neurotrasmettitore (**acetilcolina**) viene degradato nella fessura post-sinaptica.

Acetiltransferasi: enzima che catalizza la reazione, sintetizzato nel corpo cellulare e trasportato fino ai terminali assonali.

Al momento del rilascio, l'**acetilcolina** si lega ai recettori provocando la risposta intracellulare.

Sul neurone pre-sinaptico sono presenti dei recettori di feedback che quando il segnale diventa negativo interrompono il rilascio di acetilcolina.

RECETTORI COLINERGICI

La differenza tra i recettori muscarinici e nicotinici riguarda la diversa affinità che i recettori mostrano alle sostanze; i primi presentano un'alta affinità per la muscarina e minore per la nicotina, viceversa i secondi ma uguale affinità per l'acetilcolina.

R. NICOTINICI: recettori canale che al momento del legame causano l'apertura di un canale ionico.

I recettori periferici sono permeabili al Na^+ e K^+ , quelli centrali al Ca^{2+} .

R. MUSCARINICI: recettori accoppiate a proteine G e la sua attivazione provoca reazioni intracellulari a cascata mediate da messaggeri secondari; esistono 5 sottoclassi (M1, ..., M5) e a seconda del tipo di recettore e della sede, il neurotrasmettitore può avere funzione eccitatoria o inibitoria.

FARMACI COLINERGICI

Sono farmaci che agiscono sul S. Colinergico stimolandolo o inibendolo e possono essere distinti in base al livello su cui agiscono:

LIVELLO GANGLIARE: azione sul S. Simpatico e Parasimpatico;

LIVELLO POST-GANGLIARE: azione sul S. Parasimpatico.

AGONISTI COLINERGICI DIRETTI

Farmaci para-simpaticomimetici che agiscono direttamente sul recettore legandosi mimando l'azione dell'**acetilcolina** e con una maggior durata d'azione e selettività; sono per esempio il **BETANECOLO**, **CARBACOLO** e la **PILOCARPINA** (in grado di superare la barriera ematoencefalica, utilizzata per il glaucoma).

Effetti: diminuzione della frequenza e della contrazione cardiaca, diminuzione della P arteriosa, aumento delle secrezioni, aumento della motilità intestinale e miosi.

AGONISTI COLINERGICI INDIRETTI

Farmaci che non agiscono direttamente sul recettore ma potenziano l'azione del neurotrasmettitore tramite un meccanismo indiretto cioè inibendo l'acetilcolinesterasi che ha la funzione di degradare l'**Ach** tramite idrolisi. Questi farmaci si dividono in 2 categorie:

- **Farmaci Inibitori Reversibili:** si legano reversibilmente all'enzima inibendolo per aumentare la concentrazione dell'**Ach** stimolando il S. Colinergico. La durata d'azione è breve.
Es. **FISOSTIGMINA, NEOSTIGMINA.**
- **Farmaci Inibitori Irreversibili:** si legano irreversibilmente all'enzima inibendolo per aumentare la concentrazione dell'**Ach** stimolando così il S. Colinergico; la durata d'azione è lunga ma con effetti tossici rilevanti (es. i gas nervini). Esistono antidoti per contrastare l'azione ma non hanno effetto sul sistema nervoso.

ANTAGONISTI COLINERGICI

Sono farmaci che deprimono la trasmissione colinergica e si suddividono in:

ANTAGONISTI MUSCARINICI PERIFERICI: bloccano gli effetti dell'innervazione parasimpatica e il sistema simpatico agisce senza avere un antagonismo funzionale. Sono rappresentati dall'atropina e della scopolamina che competono con l'Ach per il recettore muscarinico senza indurre la risposta biologica.

- **Atropina:** si trova in una pianta denominata "belladonna", è dose-dipendente e provoca effetti oftalmici e antispastici (stipsi, confusione, allucinazione, visione offuscata, ecc.).
- **Scopolamina:** prevenzione del mal di moto.

ANTAGONISTI GANGLIARI: clinicamente meno rilevanti.

ANTAGONISTI NEUROMUSCOLARI: bloccano l'impulso sulla muscolatura scheletrica (SNP Somatico).

ANTAGONISTI GANGLIARI

Sono meno utili per la loro scarsa selettività d'azione e l'azione fisiologica dipende dalla predominanza del S. Simpatico o Parasimpatico in quel determinato distretto.

NICOTINA: inizialmente stimola i recettori nicotinici ma poi ne induce il blocco e la risposta biologica è data dalla sommatoria degli effetti di stimolazione e inibizione; l'azione è esclusivamente dannosa ed è dose-dipendente.

Provoca l'aumento di P arteriosa e della FC (dipendenti dalla stimolazione dai gangli simpatici e del surrene), a dosi più alte la P arteriosa cala bruscamente (blocco gangli simpatici), aumento della peristalsi (contrazioni del tubo digerente) e delle secrezioni, blocco della peristalsi e delle secrezioni.

È stimolante per il SNC, sopprime l'appetito, causa dipendenza e sindrome d'astinenza.

ANTAGONISTI NEUROMUSCOLARI

Agiscono sulla muscolatura e questi farmaci sono utili nell'anestesia per il rilassamento muscolare. Classificati in:

ANTAGONISTI COMPETITIVI NON DEPolarIZZANTI: molecole che competono con l'**Ach**, selettivi per i recettori nicotinici nelle giunzioni muscolari bloccando l'apertura del canale nella placca neuromuscolare ad alte dosi. Tutti i muscoli ne sono sensibili ma con diversa suscettibilità; i muscoli piccoli di più.

Hanno interazioni di agonismo funzionale con altri farmaci (es. **ALOTANO**) e con quelli che alterano le concentrazioni di **Ach** in modo indiretto (es antibiotici che ne riducono il rilascio).

ANTAGONISTI DEPolarIZZANTI: Quando si legano al recettore nicotinico provocano l'apertura del canale ma nella fase successiva il recettore si desensibilizza e non risponde più all'apertura del canale anche da altri impulsi. Provoca quindi una resistenza alla depolarizzazione inducendo la paralisi flaccida (azione miorelassante).

SISTEMA ADRENERGICO

Il sistema adrenergico è quella parte del SNP Simpatico che ha come molecole effettrici l'**adrenalina** e la **noradrenalina** (catecolamine) che si legano a specifici recettori adrenergici provocando una risposta biologica.

TRASMISSIONE ADRENERGICA

In questa trasmissione sono presenti due vie:

Via del S.N. Simpatico: il neurone pre-sinaptico rilascia adrenalina;

Via della Midollare del Surrene: rilascio di noradrenalina.

SINTESI DELLE CATECOLAMINE

Il precursore comune è la tirosina che viene convertita per mezzo di un enzima (tirosina idrossilasi) in DOPA la quale sintetizza dopamina. Questa è un neurotrasmettitore che agisce sul SNC e per mezzo di un enzima viene prodotta la noradrenalina che per mezzo del trasferimento di un gruppo metilico forma l'**adrenalina**.

Tirosina → DOPA → Dopamina → Noradrenalina → Adrenalina

DEGRADAZIONE DELLE CATECOLAMINA

Due enzimi chiave intervengono in questo processo:

MAO (Monoamino Ossidasi): enzimi intracellulari che provocano l'ossidazione della porzione amminica dell'*adrenalina*, *noradrenalina*, *dopamina*, *serotonina* e sui prodotti di degradazione derivanti dal COMT.

COMT (Catecol-O-metil transferasi): provoca il trasferimento di un gruppo metilico sull'O₂ del Catecolo.

L'azione della *noradrenalina* viene terminata a livello centrale dalle MAO, mentre a livello periferico dal meccanismo di uptake. Le catecolamine circolanti vengono inattivate dall'azione combinata di uptake+COMT.

RECETTORI ADRENERGICI

I recettori adrenergici sono di tipo metabotropico e appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G e classificati in alfa e beta con diversi sottotipi.

RECETTORI ALFA: provocano l'aumento della concentrazione del Ca²⁺ intracellulare mediando la contrazione della muscolatura (liscia, volontaria, dei vasi). Hanno un'alta affinità per l'adrenalina, una media affinità per la noradrenalina e una bassa affinità per le catecolamine sintetiche.

Recettori adrenergici alfa 1: presenti sulle terminazioni post-sinaptiche degli organi effettori, accoppiati alle proteine G e associati alla fosfolipasi C per la produzione di P3-DAG inducendo l'aumento di Ca²⁺ intracellulare. La loro attivazione provoca l'aumento della muscolatura liscia.

Altri effetti: midriasi, vasocostrizione, aumento della resistenza periferica e della P arteriosa.

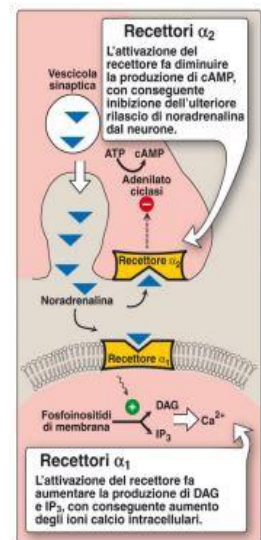
Recettori adrenergici alfa 2: sono recettori pre-sinaptici che inibiscono la produzione di AMPciclico e la loro stimolazione provoca l'inibizione del rilascio di noradrenalina, acetilcolina e insulina. È un meccanismo di feedback negativo.

RECETTORI B1, B2, B3: tutti stimolano la produzione di AMPciclico e la sua concentrazione intracellulare mediando il rilassamento della muscolatura liscia e la contrazione della muscolatura cardiaca striata (per aumento del flusso di Ca²⁺) provocando una maggiore contrazione e frequenza (effetto ionotropo e cronotropo positivo); hanno un'alta affinità per le catecolamine sintetiche, una media affinità per l'*adrenalina* e una bassa affinità per la *noradrenalina*.

Recettori adrenergici beta 1: presenti principalmente sul cuore e la loro stimolazione provoca tachicardia, aumento della lipolisi, della contrattilità del miocardio e del rilascio della renina.

Recettori adrenergici beta 2: presenti principalmente sui bronchi e sulla muscolatura per portare ossigeno. La loro stimolazione provoca vasodilatazione, broncodilatazione, diminuzione delle resistenze periferiche, aumento della glicogenolisi nel muscolo e nel fegato, ecc.

Recettori adrenergici beta 3: presenti principalmente sugli adipociti.



FARMACI AGONISTI E ANTAGONISTI ADRENERGICI

Sono presenti farmaci:

AGONISTI SIMPATICOMIMETICI: mimano l'azione di questo sistema andando a potenziarlo. Sono presenti molecole con azione diretta sul recettore o indiretta tramite la modulazione positiva del sistema.

ANTAGONISTI SIMPATICOLITICI: antagonizzano l'azione di questo sistema andando a sopprimerlo. Sono presenti molecole con azione diretta sul recettore o indiretta tramite la modulazione negativa del sistema.

AGONISTI e ANTAGONISTI ADRENERGICI

I meccanismi d'azione degli agonisti e antagonisti adrenergici possono essere DIRETTI sul recettore o INDIRETTI quando interferiscono con la quantità di neurotrasmettitore presente nella fessura sinaptica.

AMMINE SIMPATICOMIMETICHE

Farmaci ad azione agonista-simpaticomimetica con struttura simile a quella del neurotrasmettitore (*noradrenalina*) e scheletro base della beta-feniletil ammina. La sua modifica porta alla formazione di farmaci con maggiore specificità verso le sottoclassi di recettori, maggiore capacità di attraversare le membrane (aumentando la lipofilità) come la ematoencefalica e maggiore emivita delle molecole tramite l'eliminazione del catecolo (gruppi ossidrilici).

I farmaci che mantengono il catecolo sono potenti ma vengono facilmente metabolizzati.

AGONISTI DIRETTI ADRENERGICI

ADRENALINA: è usata clinicamente ed in base alle dosi fa prevalere effetti mediati da α (basse dosi) o recettori β (alte dosi). Somministrata in via endovenosa per ottenere effetti rapidi. Utilizzata in caso di:

1. **Arresto cardiaco e shock anafilattico:** effetti sul sistema cardiocircolatorio con vasodilatazione dei m. scheletrici, vasocostrizione di mucose e viscere ed effetto ionotropo e cronotropo positivo;
2. **Broncospasmo e crisi asmatica:** effetti sull'apparato respiratorio con broncodilatazione tramite attivazione dei recettori beta 2;
3. **Iperglicemia:** aumento della glicogenolisi e del rilascio di insulina;
4. **Lipolisi:** induzione della lipasi nel t. adiposo.

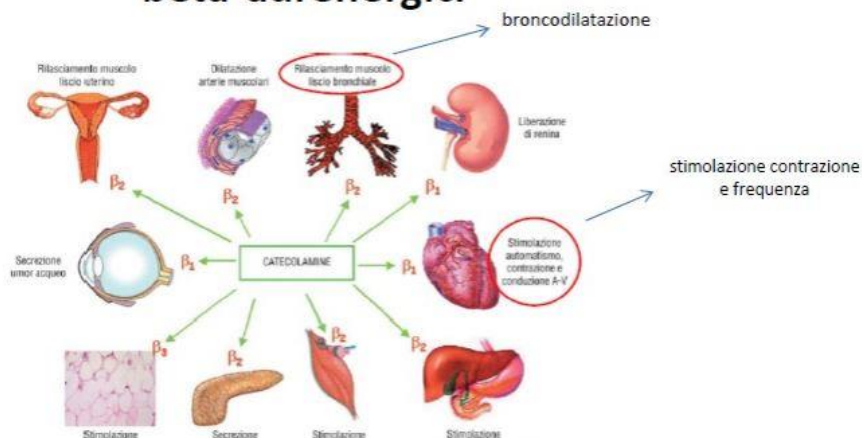
Effetti tossici: sul s. cardiocircolatorio con emorragia cerebrale, aritmia, edema polmonare e sul SNC con ansia, tremore, paura, ecc.

NORADRENALINA: è usata clinicamente e al dosaggio clinico prevalgono gli effetti mediati dai recettori α . Utilizzata in caso di shock anafilattico con effetti sul sistema cardiocircolatorio provocando vasocostrizione.

Non attivando recettori beta, ha scarsa azione come broncodilatatore e sul cuore.

SALMETEROLO E ALTRI AGONISTI B2: è usata clinicamente con azione preferenziale per la muscolatura bronchiale. Utilizzato nel trattamento dell'asma con via di somministrazione inalatoria per effetti rapidi.

Effetti della stimolazione dei recettori beta-adrenergici



AGONISTI ADRENERGICI INDIRETTI

Sono farmaci che agiscono indirettamente con azione sugli enzimi (MAO) o con l'inibizione del re-uptake delle catecolammine.

Le **MAO** sono deputate all'inattivazione delle catecolammine e, utilizzare degli inibitori delle MAO provocherà l'accumulo all'interno delle vescicole e la fuoriuscita di neurotrasmettitori.

Comportano una maggiore concentrazione di catecolammine all'interno della fessura sinaptica.

La **COCAINA** blocca il re-uptake delle catecolammine, la **noradrenalina** si accumula nello spazio sinaptico provocando una sovrastimolazione del s. adrenergico.

Trattamento dell'asma	→	Salbutamolo, Terbutalina
Prolungamento dell'azione anestetica locale	→	Adrenalina
Decongestione nasale	→	Efedrina, Ossimetazolina
Shock anafilattico	→	Adrenalina
Shock circolatorio	→	Dobutamina
Arresto cardiaco	→	Adrenalina
Iperensione	→	Clonidina

Effetti indesiderati: aritmia, cefalea, insonnia, iperattività, nausea e tremori.

FARMACI BETA AGONISTI

I farmaci beta agonisti sono considerati doping in quanto provocano l'aumento delle prestazioni cardiache, del calibro polmonare, della vascolarizzazione del t. muscolare, della forza muscolare ed effetti metabolici che favoriscono la produzione di substrati energetici muscolari.

ANTAGONISTI ADRENERGICI

L'azione può essere:

Diretta: si legano al recettore (in modo reversibile o irreversibile) senza innescare gli effetti biologici; l'effetto farmacologico è ottenuto perché viene impedito il legame della noradrenalina al recettore.

Indiretta: farmaci che inibiscono il rilascio del neurotrasmettitore (es. **RESERPINA**).

ANTAGONISTI ALFA ADRENERGICI

I recettori alfa si trovano soprattutto sui vasi sanguigni ed il loro blocco promuove un'azione simpaticolitica che induce ad una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche (vasodilatazione); tale azione induce una tachicardia riflessa. I farmaci avranno:

1. Diversa selettività d'azione verso i vari sottotipi recettoriali;
2. Diversa durata d'azione, soprattutto legata al blocco reversibile o irreversibile;
3. Diversa cinetica di insorgenza dovuta prevalentemente alle differenti biodisponibilità.

FENOSSIBENZAMINA: antagonista non selettivo dei recettori alfa 1 e 2 che promuove un legame covalente irreversibile col recettore; il farmaco è un antagonista non competitivo con durata d'azione superiore alle 24h.

FENTOLAMINA: antagonista non selettivo dei recettori alfa 1 e 2 che promuove un legame reversibile col recettore; la durata d'azione è di circa 4h ed è utilizzato per trattamenti a breve termine nel tumore alla midollare del surrene.

Principali effetti collaterali di entrambi: ipotensione ortostatica.

PRAZOSINA: farmaco selettivo per i recettori alfa 1.

ANTAGONISTI BETA ADRENERGICI o BETA BLOCCANTI

Tutti i farmaci approvati sono antagonisti competitivi e non selettivi per recettori β_1 / β_2 o selettivi β_1 (β -bloccanti cardiovascolari); in base alla liposolubilità hanno o meno un'azione anche sul SNC ed in base al loro metabolismo e alla farmacodinamica hanno differente durata d'azione. Inducono abbassamento di pressione senza causare ipotensione posturale (recettori alfa funzionanti).

Particolarmente utili per problemi cardiaci: angina pectoris, infarto, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie e per trattare il glaucoma (riducono la produzione di umor acqueo).

BETA BLOCCANTI E SPORT

Sfruttati per l'azione cardiaca bradicardizzante in cui serve un'alta precisione (tiro con l'arco, tuffi, ecc.), effetto anti-tremore e ansiolitico; hanno effetti negativi sulla resistenza fisica.

ANTAGONISTI CON ATTIVITÀ DA AGONISTA PARZIALE

Sono antagonisti parziali perché quando si legano col recettore lo stimolano parzialmente inducendo un effetto agonista con bassa efficacia; impediscono il legame con ammine endogene più potenti

ANTAGONISTI INDIRECTI

I farmaci che interferiscono col rilascio del neurotrasmettitore sono:

- **RESERPINA:** blocca il trasporto attivo dal citoplasma alle vescicole con deplezione di neurotrasmettitore.

I farmaci che interferiscono con la captazione del neurotrasmettitore sono:

- **COCAINA:** si lega al trasportatore e blocca la ricaptazione da parte delle terminazioni presinaptiche. Inizialmente si ha un potenziamento del sistema ma un utilizzo cronico provoca una deplezione del neurotrasmettitore.

SOSTANZE PSICOATTIVE

Sono farmaci utilizzati per modificare lo stato di coscienza o per migliorare le prestazioni fisiche. Gran parte di queste molecole provoca meccanismi di tolleranza e dipendenza:

Tolleranza-assuefazione: dopo ripetute somministrazioni, sono necessarie dosi crescenti di sostanza per ottenere gli effetti prodotti dalla dose iniziale.

Dipendenza: l'uso di una sostanza acquista priorità nella scala dei bisogni personali.

MECCANISMI D'AZIONE

Sono molecole che possono agire come agonisti o antagonisti diretti e ad azione indiretta:

Agonisti diretti: la sostanza si lega al recettore mimando la risposta al ligando endogeno;

Antagonisti indiretti: la sostanza si lega al recettore e diminuisce l'effetto del ligando endogeno;

Azione indiretta: la sostanza inibisce il re-uptake del ligando endogeno dal neurone presinaptico.

FATTORI NON FARMACOLOGICI

Oltre ai meccanismi farmacologici, l'effetto finale di una certa sostanza è ricoperta dal *set* e dal *setting*:

Set: stato fisico e mentale del soggetto al momento dell'assunzione;

Setting: contesto ambientale e sociale in cui avviene l'assunzione.

PSICOSTIMOLANTI

Categoria varia e complessa di farmaci che provoca l'eccitazione del SNC provocando euforia, aumento dell'attività motoria e riduzione della stanchezza; fanno parte la caffeina, nicotina, cocaina ed amfetamina.

NICOTINA

Molecola che agisce come agonista per il recettore nicotinico dell'**acetilcolina** ed è il principio attivo nel tabacco; a basse dosi causa stimolazione del recettore nicotinico per depolarizzazione ma a dosi alte blocco gangliare (diventa antagonista).

Azioni sul SNC: è una molecola di natura lipofila che attraversa la b. ematoencefalica e si lega ai recettori nicotinici provocando un effetto psicoattivo con aumento della capacità mnemonica, delle performance psicomotorie, dell'attenzione, dell'umore e riduzione dell'appetito.

Azioni sul SNP: essendo i recettori nicotinici presenti anche a livello dei gangli ha effetti simpatici e parasimpatici che si traducono in tachicardia, vasocostrizione e ipertensione (effetti simpatici), aumento delle secrezioni ghiandolari (effetti parasimpatici) ed effetti variabili sulla motilità intestinale.

Effetti avversi: irritabilità e tremori, crampi intestinali e aumento frequenza cardiaca; il fumo di sigaretta aumenta la velocità del metabolismo di diversi farmaci e rappresenta un grave fattore di rischio per malattie polmonari, cardiovascolari e altre malattie.

COCAINA

Molecola contenuta dalla pianta “coca” che agisce come eccitante del SNC e con effetto simpaticomimetico che suscita euforia e senso di potenza, a cui segue depressione con allucinazioni.

Il principale meccanismo d'azione alla base degli effetti centrali e periferici è il blocco del re-uptake delle monoammine (***noradrenalina***, ***serotonina*** e ***dopamina***) a livello delle terminazioni presinaptiche con potenziamento e prolungamento della loro azione; provocherà inizialmente nel sistema limbico (celebrale), sistema che controlla la sensazione del piacere e della ricompensa, intensa euforia.

Effetti avversi: a livello del SNC l'assunzione cronica di cocaina provoca forte dipendenza (fisica e psichica) e usi saltuari, effetti tossici a livello cardiovascolare (soprattutto durante l'attività sportiva).

Aumenta la libido ma parallelamente provoca impotenza (viagra + cocaina ha un'interazione farmacodinamica che può provocare la morte); gli atleti la utilizzano perché pensano che essa consenta un miglioramento delle capacità fisiche e mentali ma il miglioramento delle prestazioni è in parte solo una sensazione e non un effettivo potenziamento.

AMFETAMMINA

Sostanza sintetica affine alla cocaina che stimola la trasmissione delle monoammine (***dopamina*** in particolare); provoca il potenziamento della trasmissione dopaminergica all'interno del sistema limbico ma agisce con due meccanismi: blocco delle MAO (enzimi che degradano le monoammine) e liberazione del neurotrasmettitore dalle vescicole verso la fessura sinaptica.

Effetti su SNC: potenziando il rilascio della ***dopamina*** e della ***noradrenalina*** provoca aumento dello stato di allerta, diminuzione della fatica, depressione dell'appetito e insonnia (per consumo della dopamina).

Effetti periferici: agisce sul sistema adrenergico stimolando indirettamente i recettori attraverso la liberazione di noradrenalina.

Effetti avversi: genera dipendenza, tolleranza, schizofrenia, delirio, insonnia, ecc., riduce i tempi di reazione e aumenta la coordinazione motoria.

Maschera i sintomi tipici della fatica abolendo il “campanello d'allarme”.

Usi terapeutici: gli effetti di stimolazione del SNC da parte delle amfetammine hanno portato al loro utilizzo nella terapia dell'iperattività nei bambini, nel trattamento della narcolessia e dell'obesità.

CAFFEINA

Molecola di origine naturale che agisce sul SNC inibendo l'enzima fosfodiesterasi che trasforma AMP ciclico in AMP con aumento del primo e dei processi di trasduzione del segnale legati alla sua produzione.

L'adenosina ha svariati ruoli tra cui quello di essere un induttore del sonno e agendo da antagonista dell'adenosina, la caffeina riduce l'insorgenza del sonno.

Effetti avversi: rientra nella categoria di sostanze in grado di aumentare la performance sportiva con una portata di effetti decisamente minori sia per quanto riguarda l'efficacia che la tossicità; dosi elevate di caffeina causano inquietudine, nervosismo, eccitazione, insonnia, ... ed alterazioni cardiovascolari. Considerata doping a 12 µg/ml, che equivalgono a circa 8 tazze di caffè.

ALLUCINOGENI

Sostanze che agiscono sul SNC provocando alterazioni nella percezione della realtà.

LSD

Sostanza semisintetica che deriva dall'acido lisergico. La sua scoperta fu accidentale e gli effetti psichedelici sono mediati dall'attivazione dei recettori serotoninergici del SNC (agonista); non provoca dipendenza.

Effetti avversi: gli effetti sono dipendenti dal dosaggio, altera la percezione della realtà ma soprattutto per queste sostanze gli effetti dipendono dal set e dal setting.

Nel SNC causano marcata dilatazione delle pupille, iper-riflessia, ipertensione arteriosa, tremore, tachicardia, aumento della T° corporea.

OPPIOIDI

Sostanze ad azione sedativa di origine naturale con effetto sui recettori nel SNC o SNP; il capostipite è la **MORFINA** da cui sono ottenute molecole che utilizzano il suo sistema scheletrico per essere sintetizzate.

Agiscono sui recettori delle endorfine (recettori μ) e l'uso è diretto ad azione antidolorifica perché riducono la trasmissione e la percezione delle vie del dolore (sport da combattimento).

Effetti sul SNC: oltre all'effetto analgesico, possono indurre anche euforia, rilassamento (sedazione), vomito, soppressione del riflesso della tosse e depressione del centro del respiro.

Effetti sul SNC: effetti sul sistema gastrointestinale, apparato cardiovascolare e sistema endocrino.

Qualsiasi sostanza oppioide può essere soggetta ad abuso e causare dipendenza.

MORFINA

La morfina è la principale sostanza attiva dell'oppio selettività per i recettori oppioidi di tipo μ (μ). Viene utilizzata in medicina come analgesico per il trattamento del dolore acuto e cronico; dose letale vicina alla terapeutica.

EROINA

Derivato semisintetico della morfina con forti effetti negativi (euforizzante e dipendenza); l'overdose provoca disturbi caratteristici quali apatia, sonnolenza, nausea e vomito, contrazione della pupilla, rallentamento del respiro e, a dosi elevate, coma, grave depressione respiratoria, abbassamento della pressione arteriosa. La morte avviene per arresto del respiro.

CANNABIS

Sostanza di origine naturale che presenta come principi attivi il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) mentre il cannabidiolo (CBD); le azioni farmacologiche del THC risultano dal suo legame con i recettori dei cannabinoidi CB1 e CB2, che si trovano principalmente nel SNC e nel sistema immunitario (azione antiinfiammatoria e antidolorifica). È stato dimostrato che il THC interagisce con il sistema endorfinico ed in particolare con i recettori oppioidi μ . Gli atleti assumono cannabis principalmente a scopo ricreativo e voluttuario, mentre altre volte si avvantaggiano delle sue proprietà ansiolitiche per migliorare la prestazione agonistica prima di una gara importante ma questo compromette la performance sportiva. Al contrario delle amfetamine, queste stimolano l'appetito.

Non sono documentate morti per cannabinoidi perché non sono presenti recettori CB1 e CB2 a livello del tronco encefalico per il controllo del respiro.

ANSIOLITICI e SPORT

I disturbi d'ansia sono tra i disordini mentali più comuni, i sintomi sono simili a quelli della paura (tachicardia, sudorazione, tremori, ...) e coinvolgono l'attivazione della trasmissione simpatica.

Episodi di ansia lieve possono non richiedere un trattamento farmacologico, mentre sintomi gravi (cronici e debilitanti) possono essere trattati con farmaci ansiolitici da soli o combinati con terapie comportamentali e psichiche.

La maggior parte dei farmaci ansiolitici agiscono provocando sedazione e possono dunque essere usati come farmaci ipnotici (induttori del sonno); molti hanno effetti anticonvulsivanti e sono usati anche per trattare l'epilessia.

Nel mondo dello sport gli atleti soffrono di una forma particolare di stress/ansia (soggettiva) che può influenzare positivamente/negativamente la prestazione, specialmente in prossimità delle gare più importanti. Ridurre i livelli di ansia può essere importante per evitare correlazioni con infortuni e problematiche gastrointestinali (es. ulcera gastrica).

BARBITURICI

Sono i farmaci storicamente più utilizzati che hanno rappresentato la principale classe ansiolitica nel passato ma poco usati al giorno d'oggi per la presenza delle benzodiazepine (maggiore indice terapeutico).

Sono potenti induttori enzimatici, producono tolleranza e forte dipendenza.

MECCANISMI D'AZIONE

Diminuzione dell'attività/reattività neuronale tramite sedazione del SNC andando a potenziare la trasmissione inibitoria GABAergica; il neurone post-sinaptico è meno responsivo agli stimoli.

Sono molecole agoniste recettoriali che si legano ad un sito allosterico e quando il GABA si lega al suo recettore, quel canale rimane aperto più tempo.

INDICAZIONE TERAPEUTICA

L'azione terapeutica ansiolitica sfrutta la diversa farmacocinetica che le molecole hanno, soprattutto sfruttando il tempo di induzione e la durata dell'azione sedativa:

Molecole a lunga durata d'azione (1-2 gg): usati come anticonvulsivanti;

Molecole ad azione rapida (3-8 ore): usati come anestetici;

Molecole ad azione immediata (20 min): usati per indurre sonnolenza.

CONFRONTO BARBITURICI e BENZODIAZEPINE

A basse dosi hanno effetti sedativi, mentre al loro aumento causano ipnosi (sonnolenza) e sono utilizzati per l'anestesia; continuando ad aumentare le dosi, soprattutto i barbiturici tendono a deprimere il centro del respiro, indurre il coma e poi la morte.

FARMACOCINETICA

Assorbiti oralmente, si distribuiscono in tutto l'organismo e superano la b. ematoencefalica e la placenta; metabolizzati dal fegato e secreti con le urine.

EFFETTI AVVERSI

Sonnolenza, stanchezza e dipendenza fisica dovuta alla comparsa di tremori, nausea, debolezza, ansia, convulsioni e disfunzioni cardiache.

AVVELENAMENTO

Nei decenni passati i barbiturici hanno rappresentato la principale causa di morte per sovradosaggio (forte depressione respiratoria e cardiovascolare).

BENZODIAZEPINE

Rappresentano la principale classe di farmaci ad azione ansiolitica e hanno rimpiazzato i barbiturici ed altri ansiolitici per il loro profilo farmacologico caratterizzato da una alta sicurezza ed efficacia.

MECCANISMO D'AZIONE

Analogo a quello dei barbiturici che quando arriva il neurotrasmettitore GABA, questo si lega al recettore che si apre permettendo il passaggio di ioni Cl⁻; all'arrivo della Benzodiazepina, l'azione viene potenziata (az. GABAergica).

L'azione inibitoria è provocata dalla depolarizzazione della cellula per l'aumento delle cariche negative all'interno della cellula stessa; il neurotrasmettitore GABA rende difficile l'innescò del potenziale d'azione e quindi l'azione di un secondo neurotrasmettitore

AZIONE TERAPEUTICA

Non interagiscono con il SNA ma col SNC e non hanno attività antipsicotica né analgesica.

1. **AZIONE ANSIOLITICA:** interazione dei recettori GABA coi neuroni sul sistema limbico.
2. **AZIONE SEDATIVO-IPNOTICHE:** si ottiene a dosi più elevate, alcune inducono ipnosi (sonno indotto artificialmente).
3. **AMNESIA ANTEROGRADA:** compromettono la capacità di memorizzare un evento che accade dopo la somministrazione del farmaco (utili prima di un intervento chirurgico per alleviare l'ansia e indurre anche amnesia, che può essere utile per far dimenticare la procedura). Un esempio è il **LORAZEPAM**, la droga dello stupro.
4. **AZIONE ANTICONVULSIVANTE:** utilizzate per lo stato di male epilettico.
5. **AZIONE MIORILASSANTE:** a dosi elevate rilassano la muscolatura scheletrica contrastando la spasticità. Un esempio è il diazepam.

FARMACOCINETICA

Per i disturbi d'ansia si utilizzano composti a lunga durata d'azione perché danno una minor dipendenza. Sono molecole lipofile assunte per via orale che si distribuiscono per tutto l'organismo superando facilmente la b. ematoencefalica e la placenta.

Le molecole caratterizzate da una lunga durata d'azione sono caratterizzate da lunghe emivite e spesso danno origine a metaboliti farmacologicamente attivi; l'azione farmacologica dipende però anche dal tempo di permanenza nel sito bersaglio (SNC) e quindi l'elevata distribuzione (veloce dissociazione dal recettore) verso altri distretti può richiedere una più frequente somministrazione rispetto a quella valutata su base teorica.

Sono metabolizzati dal fegato e secreti con le urine; le benzodiazepine sono relativamente sicure perché la dose letale è circa 1000 volte superiore alla dose terapeutica.

DIPENDENZA

Si osserva per dosi elevate e per trattamenti prolungati e soprattutto con benzodiazepine a breve emivita.

EFFETTI AVVERSI

Sonnolenza e confusione (disturbi cognitivi); a dosi elevate possono indurre atassia e l'alcool può potenziare i loro effetti sedativi.

ALTRI ANSIOLITICI-IPNOTICI

ANTIDEPRESSIVI: possono essere efficaci nei disturbi cronici dell'ansia.

BUSPIRONE: solo per trattamenti a lungo termine dell'ansia

ETANOLO/ALCOL: ha effetti sedativo-ipnotici ma il suo potenziale tossico supera gli effetti benefici. L'assorbimento è rapido e la distribuzione è elevata e provoca una grave depressione del SNC, a basse dosi non è tossico ma l'uso prolungato e dosi elevate sì.

L'energia che fornisce non è utilizzabile dai muscoli e possiede un potente effetto diuretico.

A livello metabolico è trasportato al fegato (circolo entero-epatico) e i livelli di alcol deidrogenasi sono soggettivi (inferiori nelle donne e generalmente negli asiatici) che ne determinano le concentrazioni di etanolo; l'alcol deidrogenasi è un enzima inducibile per cui un consumo costante tende a sopportare maggiori concentrazioni di alcol.

È distribuito con facilità in tutto l'organismo ed eliminato tramite urine, respirazione (5%) e sudore.

Gli effetti sul SNC sono sedativo-ipnotici, deprime il SNC con effetto dose-dipendente ed azione su altri neurotrasmettitori adrenergici. Riduce il rilascio di acetilcolina, la sintesi di serotonina e il metabolismo del glucosio nel cervello, aumenta il rilascio di dopamina (neurotrasmettitore cruciale per i meccanismi di reward/gratificazione). Ha un'azione sinergica con molti sedativi ed effetti deleteri per sport che richiedono pronta reattività, decisioni complesse, abilità motoria (riduce coordinazione). Effetti dannosi per la salute dipendenti da assunzione cronica.

Effetti Acuti: inibisce il SNC, a basse dosi migliora l'umore (motociclismo), rallentamento del pensiero e ridotta attività muscolare

Effetti Cronici: tolleranza, assuefazione, dipendenza, ricerca spasmodica della sostanza, epatopatia, psicosi, delirio.

MELATONINA: ormone secreto dalla ghiandola pineale che regola il ritmo circadiano, contribuendo alla regolazione del ciclo sonno – veglia. Altri studi sui disturbi del sonno hanno evidenziato che per ottenere degli effetti sono necessari trattamenti di lunga durata e con alte dosi.

Meta-analisi (analisi statistica dei risultati degli studi indipendenti) di trial condotti su pazienti con patologie neurodegenerative (Alzheimer e Parkinson) ha mostrato un miglioramento dell'insonnia.

ANTIDEPRESSIVI

La depressione è uno dei più comuni disturbi dell'umore che si manifesta con l'incapacità di provare piacere o di fronteggiare i comuni fatti della vita; i sintomi sono spesso subdoli e non vengono riconosciuti né dal paziente, né dal medico. È una sindrome eterogenea che è stata classificata e caratterizzata in molteplici modi:

DEPRESSIONE REATTIVA O SECONDARIA: patologia in risposta ad uno o più stimoli reali (evento traumatico);

DEPRESSIONE ENDOGENA: non vi è una causa esterna riconoscibile ed è intesa quindi come disordine biochimico geneticamente determinato o in correlazione ad una patologia;

DEPRESSIONE ASSOCIATA AD UN DISTURBO BIPOLARE: disturbo psichiatrico maniaco-depressivo dove queste due fasi sono alternate.

I farmaci hanno avuto un ruolo fondamentale nella comprensione di questa patologia e osservando la loro azione potenziante della via adrenergica e dopaminergica, esercitavano un'azione antidepressiva. Nasce così la **TEORIA DELLE AMINE BIOGENE**: viene identificata una base biologica per via della carenza di questi neurotrasmettitori in alcune aree del cervello; un loro eccesso può portare a situazioni maniacali.

Il potenziamento di questi neurotrasmettitori, anche se immediato, necessita di alcune settimane prima di esercitare un'azione terapeutica e gli effetti non sono proporzionali all'intensità della azione del farmaco sul recettore.

In conclusione, la **T. delle amine biogene** è un evento correlato ma non direttamente responsabile perché esistono meccanismi di down-regulation del recettore presinaptico inibitorio nel corso di 2-4settimane dall'inizio del trattamento.

IPOTESI INFIAMMATORIA

L'infiammazione sembra essere legata alla depressione e, in particolare, sembra poter giocare un ruolo nella patofisiologia della depressione:

1. Un terzo dei pazienti con depressione mostrano elevati livelli di citochine infiammatorie circolanti (proteina C reattiva, TNF alfa, interleuchina 6);
2. Le patologie infiammatorie sono correlate a livelli più alti di depressione;
3. Pazienti trattati con citochine infiammatorie per diverse malattie presentano un maggior rischio di sviluppare depressione.

Le citochine infiammatorie possono determinare un crollo del tono dell'umore agendo sui neurotrasmettitori, sui neuroni (riducendo la neurogenesi) e attivare un enzima specifico che depleta di serotonina il cervello causando depressione.

Il loro rilascio deriva da stress, patologie infiammatorie e trattamenti oncologici determinando l'aumento dell'entità del dolore, dei sintomi psico-comportamentali e l'abbassamento della soglia del dolore.

FARMACI CHE AGISCONO POTENZIANDO L'AZIONE DELLA AMMINE

Agiscono sui neurotrasmettitori controllando il tono dell'umore e sono suddivisi in base ai loro meccanismi d'azione che porta al potenziamento dell'attività serotoninergica e dopaminergica a livello del SNC:

Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (**SSRI**), Inibitori NON Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (**SNRI**), Antidepressivi Triciclici (**TCA**), Inibitori delle Monoammino-Ossidasi (**IMAO**) e Farmaci per il Trattamento della Mania e del Disturbo Bipolare.

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Questi farmaci bloccano il recettore responsabile del trasporto di serotonina all'interno del neurone pre-sinaptico permettendo l'esaurimento del neurotrasmettitore nella fessura pre-sinaptico; sono i più utilizzati per la loro selettività alla **serotonina**, caratterizzati da una diversa struttura chimica ma con lo stesso meccanismo d'azione che porterà ad un aumento di serotonina a livello sinaptico.

Un'alta selettività d'azione è correlata ad una bassa tossicità per evitare azioni aspecifiche di altri neurotrasmettitori (dopamina, noradrenalina).

MECCANISMO D'AZIONE

Bloccano la ricaptazione della **serotonina** aumentando le concentrazioni sinaptiche di neurotrasmettitore con conseguente potenziamento dell'attività del neurone postsinaptico; sono necessarie almeno due settimane prima che si induca l'effetto terapeutico e circa 12 settimane per raggiungere l'effetto massimo. Nei pazienti è stata notata una differenza individuale in risposta alla terapia e circa il 40% dei pazienti può non essere responsivo, ma circa l'80% dei pazienti risponde al trattamento.

FARMACOCINETICA

Sono farmaci ben assorbiti per bocca con emivita media di 16-36h, metabolismo epatico che genera metaboliti non attivi e con la capacità di superare la b. ematoencefalica. Per es. la **FLUOXETINA** ha emivita molto lunga (50h) perché produce metaboliti farmacologicamente attivi.

EFFETTI AVVERSI

Minori rispetto ad altri antidepressivi: cefalea, agitazione, ansia, effetti gastrointestinali, disturbi del sonno, cambiamenti di peso e crisi epilettiche solo in casi di sovradosaggio.

INIBITORI NON SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SNRI)

Farmaci che bloccano la ricaptazione di serotonina e noradrenalina che hanno anche un'azione antidolorifica neuropatica (mal di schiena e dolori muscolari).

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

Farmaci non selettivi, tra i primi ad essere individuati e con i maggiori effetti collaterali.

MECCANISMO D'AZIONE

Agiscono bloccando il re-uptake di **serotonina/noradrenalina**, ad alte concentrazioni possono bloccare anche il re-uptake di **dopamina** e bloccare i recettori α -adrenergici, istaminergici e muscarinici (responsabili degli effetti collaterali).

USI TERAPEUTICI

Oltre all'azione antidepressiva, alcuni farmaci sono stati usati per ridurre il dolore in caso di cefalee e dolore neuropatico.

FARMACOCINETICA

Sono ben assorbiti a livello orale ed altamente distribuiti con emivita variabile (4-17h); hanno bassa biodisponibilità e metabolizzati a livello epatico.

EFFETTI AVVERSI

Blocco R muscarinici: offuscamento visivo, ritenzione urinaria, tossicità cardiaca, stipsi e glaucoma.

Blocco R α -adrenergici: ipotensione ortostatica e tachicardia riflessa.

Blocco R istamina H1: sedazione

Aumento di peso e disfunzioni sessuali

INIBITORI DELLE MAO (IMAO)

Farmaci che agiscono aumentando la concentrazione dei neurotrasmettitori a livello della fessura sinaptica ma con meccanismo d'azione diverso dai precedenti; le MAO sono enzimi che hanno il compito di degradare i neurotrasmettitori (*noradrenalina*, *serotonina* e *adrenalina*) ed il loro blocco consente di aumentarne la concentrazione nella fessura sinaptica con azione antidepressiva.

Possono avere numerose interazioni con altri farmaci e nutrienti e gli effetti avversi sono causati dalla crisi ipertensiva associata all'interazione con tiramina; sostituiti dai TCA.

EFFETTO DELL'ESERCIZIO FISICO NEI DISTURBI DELL'UMORE

L'esercizio fisico ha effetti antidepressivi e ansiolitici in topi con libero accesso ad una ruota e la frequenza di attività fisica è correlata negativamente con sintomi ansiosi e depressivi.

ASSE INTESTINO CERVELLO - UNA COMUNICAZIONE BIDERIZIONALE

Negli ultimi anni l'interesse verso i diversi modelli alimentari ha messo in luce una correlazione tra questi e i disturbi depressivi, soprattutto attraverso l'interazione con biomarcatori specifici che mediano le funzioni del «secondo cervello» dell'organismo, ovvero la comunicazione tra intestino e SNC. I maggiori responsabili sono Asse ipotalamo ipofisi surrene (HPAaxis), Ormoni peptidici (leptina), Neurotrasmettitori, Microbiota intestinale (metaboliti prodotti dai batteri intestinali) e Citochine infiammatorie.

ANTIPERTENSIVI

IPERTENSIONE

L'ipertensione rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari, è ad alta incidenza (15-20% della popolazione) e può essere di origine primaria o secondaria da altre patologie; è la conseguenza dell'aumento del tono della muscolatura liscia arteriolare con aumento di determinati valori sistolici (140 mmHg) e diastolici (90 mmHg), delle resistenze arteriolari e della capacità venosa.

Fondamentale la diagnosi precoce per ridurre tasso di morbilità e mortalità.

La P arteriosa è fondamentale per un'adeguata perfusione sanguigna (nutrienti e O₂) di tutti gli organi e tessuti; dipende dalla gittata cardiaca (che dipende dalla FC, dalla contrattilità e della P di riempimento) e dalle resistenze periferiche (tono delle arteriole).

CONTROLLO PRESSIONE ARTERIOSA

L'organismo può regolare la P tramite l'attivazione del S.N. Simpatico e quando vi è un ridotto stimolo dei barocettori (recettori pressori), che corrisponde alla diminuzione della P arteriosa, avviene una risposta simpatica che stimola i **recettori beta-1** (sul cuore, muscolatura liscia e rene) aumentando la gittata cardiaca, il ritorno venoso e le resistenze periferiche e rilascio di renina con maggior ritenzione di Na e acqua con aumento del volume sanguigno e gittata cardiaca.

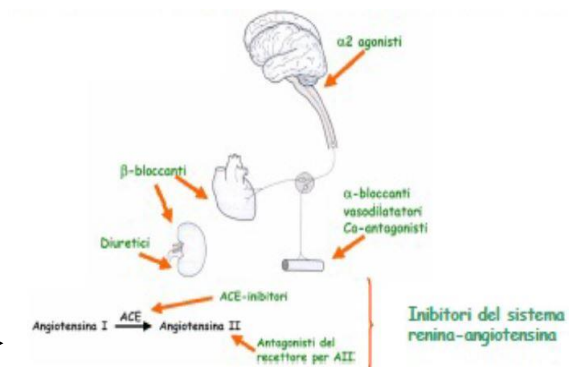
Tutti gli eventi hanno l'obiettivo di aumentare la P arteriosa.

Nel momento in cui diminuisce della P arteriosa si avrà un minor flusso sanguigno renale che genera il rilascio di renina (attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone) e minore velocità di filtrazione glomerulare (ritenzione di Na e acqua, maggior volume sanguigno) con conseguente aumento di P.

STRATEGIE FARMACOLOGICHE

Queste strategie vanno a modulare uno o più meccanismi ed è importante conoscere il concetto di pre-ipertensione: la riduzione, anche modesta ma costante, dei livelli pressori riduce in modo significativo il rischio di patologie cardiovascolari e fondamentali sono lo stile di vita, abitudini alimentari e terapie farmacologiche personalizzate.

Solitamente viene usato più di un farmaco ipertensivo per modulare più meccanismi per il controllo pressorio. Siti d'azione dei farmaci



DIURETICI

Farmaci usati come terapia di prima linea e rappresentati dai Diuretici Tiazidici. Bloccano il trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale del rene, con seguente riduzione del volume sanguigno, gittata cardiaca e resistenza periferica.

Sono efficaci, sicuri e poco costosi; inducono ipokaliemia quindi sono spesso associati ai diuretici risparmiatori di K⁺.

BETA-BLOCCANTI

Farmaci usati come terapia di prima linea con azione simpaticolitica, ovvero di inibizione dell'attività simpatica sul SNC; riducono l'attivazione dei recettori beta del cuore e quindi la gittata cardiaca, riducono il rilascio di renina e quindi l'attivazione del sistema **Renina-Angiotensina-Aldosterone** con conseguente minore ritenzione di Na e acqua e minor volume sanguigno con l'effetto finale di diminuire la P arteriosa.

I farmaci selettivi per i recettori beta-1 hanno un miglior profilo farmacologico perché evitano il blocco dei recettori beta-2 posti sui bronchi che quando stimolati inducono broncodilatazione e quando bloccati broncocostrizione.

BLOCCANTI ALFA-ADRENERGICI

Farmaci che riducono la resistenza vascolare periferica provocando vasodilatazione, non hanno azione sul cuore e quindi l'organismo induce tachicardia; richiedono una concomitante somministrazione di beta-bloccanti e sono consigliati quando i farmaci di prima linea sono inefficaci o controindicati.

INIBITORI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

ACE-INIBITORI

ACE è l'enzima che permette la conversione da Angiotensina 1 ad Angiotensina 2 che stimola la produzione di **Aldosterone** (regola la ritenzione di Na e acqua). Bloccare questo enzima comporta la riduzione di Angiotensina 2 e Aldosterone con riduzione di Na e acqua, inoltre inibiscono la degradazione della bradichinina (vasodilatatore) con riduzione della P arteriosa.

Effetti avversi: tosse secca, eruzioni cutanee, ipotensione, ecc.

BLOCCANTI DELL'ANGIOTENSINA

È possibile agire sul sistema R-A-A ad un altro livello, bloccando i recettori per l'Angiotensina 2 e quindi scompare il meccanismo della bradichinina con effetto di diminuzione della P arteriosa dipendente dalla diminuita produzione di Aldosterone.

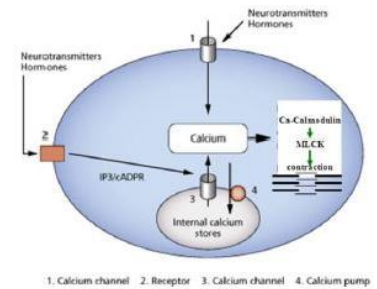
INIBITORI DELLA RENINA

È possibile agire sulla Renina, responsabile della conversione di Angiotensinogeno in Angiotensina 1, bloccando tutta la catena di eventi successivi.



CALCIO ANTAGONISTI

Blocco dell'ingresso di calcio promosso dal legame con i recettori-L con azione sulle cellule cardiache e sulla muscolatura liscia dei vasi (contrazione); hanno differente farmacocinetica e farmacodinamica con emivita molto breve.



FARMACI AD AZIONE CENTRALE

Agiscono stimolando i recettori alfa-2, posti sul versante presinaptico che riduce il rilascio di neurotrasmettitori con effetto anti-ipertensivo riducendo la terminazione nervosa simpatica.

Effetti collaterali: secchezza delle fauci, stipsi, ecc.

VASODILATATORI AD AZIONE DIRETTA

Agiscono direttamente sui vasi e sono usati in combinazione con farmaci di prima scelta; diminuiscono le resistenze vascolari periferiche attivando i canali del K^+ inducendo iperpolarizzazione (cellula più refrattaria all'ingresso di calcio) e quindi le cellule sono meno responsive ai segnali di contrazione. Possono provocare una stimolazione riflessa sul cuore e quindi sono spesso associati con beta-bloccanti, inoltre possono provocare ritenzione di Na e acqua e quindi associati con diuretici.

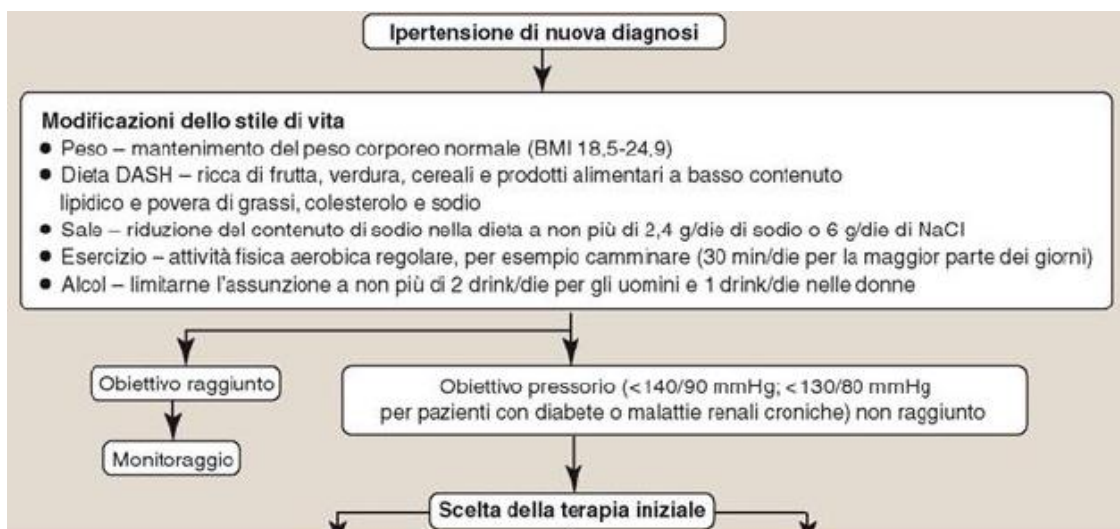
EMERGENZE IPERTENSIVE

Quando è necessaria rapidità d'azione si scelgono farmaci somministrati per via endovenosa, quando è necessario controllarne il dosaggio sono evitati farmaci a lunga emivita.

ESERCIZIO FISICO AD AZIONE IPOTENSIVA

Lo stile di vita ha un impatto molto forte sulla condizione di ipotensione e visto che richiede un carico di lavoro a livello cardiaco potrebbe essere controindicato ma se è proporzionale al grado di cardiopatia del soggetto è fattibile; ha effetto ipolipemizzante, una delle cause dell'ipertensione.

Le azioni dell'es. fisico crea vasodilatazione, è un antiaggregante piastrinico, contribuisce al rilascio salino e ha un'azione ipolipemizzante.



INSUFFICIENZA CARDIACA

L'insufficienza cardiaca è la perdita della capacità del cuore di pompare in circolo una quantità di sangue adeguata alle necessità dell'organismo; le condizioni patologiche possono essere di vario tipo come cardiomiopatie, cardiopatie, coronopatie, valvulopatie, infarto del miocardio e ipertensione che compromettono il corretto funzionamento del cuore intaccando i meccanismi di riempimento diastolico e gittata sistolica causando un aumento eccessivo della volemia e della quantità di liquido interstiziale provocando dispnea, affaticamento e ritenzione idrica.

MECCANISMI COMPENSATORI e IL RUOLO DEI FARMACI

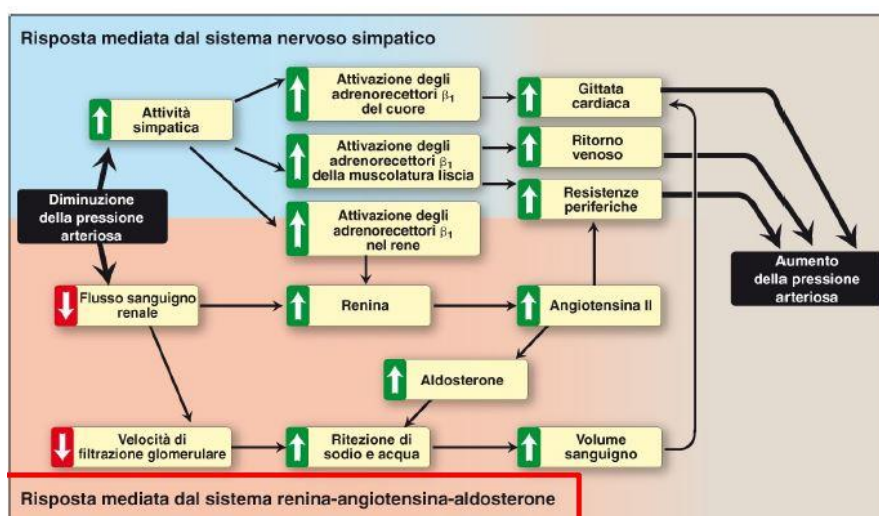
Quando vi è un'adeguata quantità di sangue pompata dal cuore sono promossi i meccanismi compensatori:

1. **AUMENTO DELL'ATTIVITÀ SIMPATICA:** i barocettori rilevano un abbassamento di P arteriosa che attiva il SNA Simpatico con effetto inotropo, cronotropo positivo e sulle resistenze vascolari periferiche (vasocostrizione - aumento del ritorno venoso e del precarico); il risultato è un affaticamento cardiaco.
2. Il ridotto flusso sanguigno nel glomerulo induce l'**ATTIVAZIONE DEL SISTEMA R-A-A** provocando ritenzione idrica e aumento delle resistenze periferiche; il risultato è un affaticamento cardiaco.

Il cuore sovraccaricato di lavoro, viene rimodellato tramite meccanismi ipertrofici, fibrosi e di perdita di cardiomiociti comportando la riduzione dell'efficienza cardiaca.

I farmaci agiscono sulla sintomatologia e sulla progressione della patologia agendo sulla modulazione dei meccanismi compensatori:

1. **ACE-Inibitori e Bloccanti Recettoriali dell'Angiotensina:** inibiscono il Sistema R-A-A operando come antagonisti recettoriali e inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina.
2. **Antagonisti dell'Aldosterone:** inibiscono a valle il Sistema R-A-A.
3. **Beta-Bloccanti Adrenergici:** inibiscono del SNA Simpatico.
4. **Diuretici:** riducono il carico e il liquido extracellulare.
5. **Vasodilatatori Diretti:** riducono le resistenze periferiche.
6. **Agenti Inotropi Positivi:** potenziano la forza cardiaca.

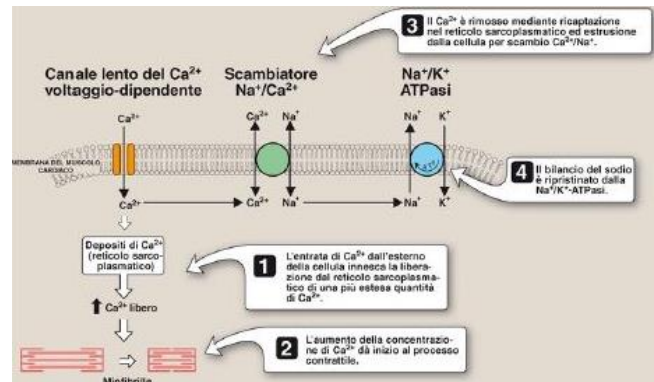


MECCANISMI FISIOLGICI CHE REGOLANO LA CONTRAZIONE

I cardiomiociti (cellule muscolatura cardiaca) hanno un ritmo contrattile intrinseco e spontaneo generato dalle cellule pacemaker.

La corrente ionica si trasmette lungo la membrana grazie a specifici canali ionici che si aprono e chiudono a tempi differenti e la forza di contrazione dipende dalla concentrazione di Ca^{2+} intracellulare.

Il Ca^{2+} intracellulare può dipendere da canali voltaggio dipendenti, dal suo rilascio da parte del reticolo sarcoplasmatico e dallo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.



INIBITORI DEL SISTEMA R-A-A

La Renina è l'enzima che converte l'Angiotensinogeno in Angiotensina 1 ed il suo rilascio è stimolato da una ridotta P di perfusione renale dall'attivazione del S.N.A. Simpatico (stimolazione dei recettori beta).

ACE-INIBITORI

Farmaci di prima scelta nell'insufficienza cardiaca che contrastano la degradazione della bradichinina generando vasodilatazione arteriosa (riduzione post-carico) e venosa (riduzione pre-carico) con aumento della gittata e dell'efficacia cardiaca, riducono le resistenze vascolari e la produzione di aldosterone. Inibendo l'enzima Renina a valle, non avverrà la conversione in A2 e produzione di Aldosterone con meno ritenzione di Na^+ e acqua.

Possono essere usati in monoterapia o insieme ad altri e rientrano nella categoria dei profarmaci (necessitano del metabolismo epatico per essere attivato), hanno emivita media e il cibo riduce i loro tempi di assorbimento.

Effetti avversi: tosse secca, ipotensione ortostatica, insufficienza renale, iperkalemia, ecc.

BLOCCANTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II

Sono antagonisti competitivi del recettore dell'A2 (recettore AT-1); l'effetto a valle è più efficace rispetto a quello degli ACE-inibitori, ma vengono usati solo se gli ACE inibitori risultano inefficaci.

Viene bloccata la produzione di aldosterone e quindi anche i processi di ritenzione di Na^+ e acqua ma manca il meccanismo della bradichinina.

Vengono utilizzati i Sartani per i minori effetti collaterali rispetto agli ACE-Inibitori perché inibiscono l'azione dell'A2 a livello recettoriale e per l'assenza di tosse.

ANTAGONISTI ALDOSTERONE

Antagonisti competitivi ma usati solo nei casi avanzati di malattia a causa degli effetti collaterali.

BETA-BLOCCANTI ADRENERGICI

I recettori Beta-1 svolgono un'importante azione sul cuore inducendo tachicardia e sull'aumento della contrattilità del miocardio e del rilascio di renina. Utilizzare bloccanti per questo sistema è utile per evitare rimodellamenti cardiaci mediati dagli effetti cronotropo e inotropo positivo; inizialmente si avrà un peggioramento dei sintomi ma nel tempo si otterranno i vantaggi desiderati (si parte da dosi molto basse).

VASODILATATORI DIRETTI

Riducono le resistenze periferiche con riduzione del post carico e dell'affaticamento cardiaco.

DIURETICI

Estremamente utili per ridurre l'edema periferico e il ritorno venoso diminuendo il carico di lavoro del cuore e la richiesta di O₂.

FARMACI IONOTROPI POSITIVI

Farmaci che aumentano la disponibilità di Ca⁺⁺ libero nella cellula.

GLICOSIDI CARDIOATTIVI - DIGITALICI

Derivano dalla *Digitale* (pianta) e agiscono inibendo la Na⁺/K⁺-ATPasi (scambiatore controgradiente di concentrazione che fa uscire Na e entrare K); la concentrazione di Na⁺ intracellulare aumenta e il gradiente di concentrazione attraverso la membrana diminuisce e questo porta ad una riduzione di forza che muove lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺ diminuendo l'uscita di Ca²⁺ dalla cellula.

I farmaci bloccano la Na⁺/K⁺-ATPasi sfavorendo lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺ aumentando il Ca²⁺ libero nel citoplasma e quindi è più disponibile per la contrazione muscolare successiva. Vanno utilizzati con molta attenzione per i loro effetti tossici.

Effetti terapeutici: aumento dell'efficienza di contrazione, riduzione della stimolazione dell'attività simpatica, riduzione delle resistenze periferiche e quindi stimolo per la riduzione della FC per la ridotta richiesta di O₂; utilizzati principalmente la Digossina e la Digitossina.

AGONISTI B-ADRENERGICI

Effetto inotropo positivo e vasodilatatorio (muscolatura scheletrica); uso ospedaliero in caso di emergenza cardiaca.

INBITORI DELLA FOSFODIESTERASI

Aumentano le concentrazioni citoplasmatiche di Ca²⁺ perché la fosfodiesterasi regola la produzione di AMPciclico (secondo messaggero che induce l'aumento di Ca²⁺ intracellulare).

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

È fondamentale combinare più terapie con obiettivo comune per ottenere dei benefici utilizzando anche dosi più basse di farmaci e di conseguenza meno effetti collaterali.

DIURETICI

Il rene è l'organo coinvolto nell'azione dei diuretici ed il nefrone è la sua unità funzionale.

La filtrazione del sangue avviene nella capsula di Bowman (zona del glomerulo) in cui avviene la fusione con l'epitelio vascolare per permettere il passaggio delle sostanze filtrate dai capillari raccolte nella capsula di Bowman. I tratti successivi del nefrone sono:

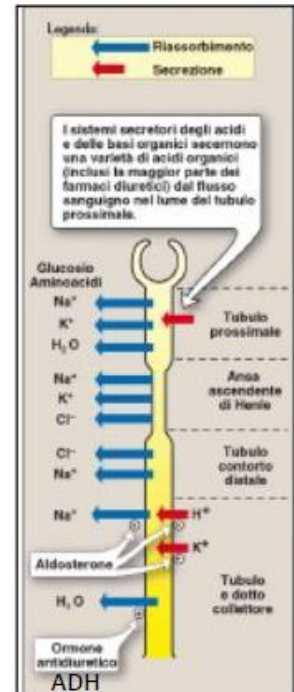
TUBULO PROSSIMALE: riassorbimento di acqua, ioni Na^+ e K^+ e secrezione di farmaci.

ANSA DI HENLE: riassorbimento di Na^+ , K^+ e Cl^- .

TUBULO DISTALE: riassorbimento di Na^+ e Cl^- .

DOTTO COLLETORE: sezione terminale del rene in cui avviene il riassorbimento di acqua (ad opera dell'ormone antidiuretico) e per azione dell'aldosterone avviene il riassorbimento di Na^+ e la secrezione di H^+ e K^+ .

I farmaci diuretici hanno il compito di aumentare la diuresi, la secrezione di Na^+ ed acqua per ridurre gli stati edematosi, la volemia e la P arteriosa. Diminuendo il ritorno venoso (pre-carico), sono utilizzati anche per l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca.



DIURETICI OSMOTICI

Farmaci che vengono filtrati nella capsula di Bowman ma non riassorbiti che creano un gradiente osmotico non diffondendosi nelle membrane richiamando acqua e aumentando la diuresi; sono molecole a basso peso molecolare e dotate di un certo grado di polarità, il **MANNITOLE** ne è un esempio.

INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA

Farmaci che agiscono sull'enzima anidraasi carbonica che catalizza la reazione tra CO_2 e acqua generando lo ione bicarbonato; inibendolo, verrà bloccato il suo riassorbimento e quello del Na^+ con aumento delle rispettive concentrazioni con effetto diuretico, rischio di acidosi metabolica (per il bicarbonato) e ipokalemia (per il Na^+).

Utilizzati per il glaucoma severo e gli effetti tossici sono principalmente sonnolenza e parestesia.

TIAZIDICI

Farmaci che inibiscono il simporto (trasporto di tutti gli ioni nello stesso verso) $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ a livello del tubulo contorto distale. Il simporto è un trasportatore che riassorbe il Na^+ ed il Cl^- e, bloccandolo si avrà per forza osmotica una maggiore secrezione di acqua.

Provocano come effetti avversi la perdita di K^+ e Mg^{2+} e vengono usati per ipertensione, insufficienza cardiaca e diabete insipido.

DIURETICI DELL'ANSA

Classe di farmaci eterogenea con azione sul simporto Na-K-2Cl che provoca una maggiore secrezione di questi ioni e acqua; estremamente efficaci in patologie cardiovascolari e soprattutto nell'edema polmonare; hanno durata d'azione breve (2-4 ore) e provocano ototossicità, perdita di K^+ e Mg^{2+} .

RISPARMIATORI DI POTASSIO

A differenza degli altri diuretici, questi evitano che ci sia una situazione di perdita di potassio e sono suddivisi in due sottoclassi:

INIBITORI DIRETTI PER IL RIASSORBIMENTO DEL NA NEL TUBULO DISTALE: agiscono su un canale selettivo per il trasporto passivo del Na^+ (secondo gradiente di concentrazione) e a differenza degli altri diuretici che aumentano le concentrazioni di Na^+ nel lume tubulare e quindi anche nel dotto collettore.

Per mantenere l'elettroneutralità, al riassorbimento di uno ione Na corrisponde la secrezione di uno ione K provocando ipokalemia. Questi inibitori bloccano il canale selettivo per il trasporto di Na^+ evitando il suo riassorbimento ottenendo una maggiore secrezione di Na^+ ed evitando la perdita di K^+ .

ANTAGONISTI DEL RECETTORE PER L'ALDOSTERONE: l'aldosterone è un ormone di natura steroidea che regola i processi di trascrizione. Tra le proteine trascrivibili vi sono quelle che codificano per l'attivazione dei canali del Na^+ , ed essendo farmaci antagonisti competitivi per il recettore dell'aldosterone, impediscono la sua azione a livello trascrizionale.

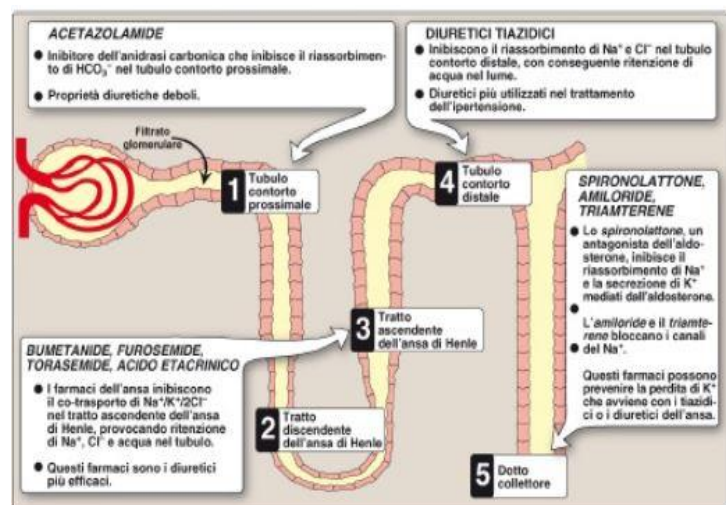
INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Stati edematosi: insufficienza cardiaca, malattie renali, cirrosi epatica, edema idiopatico

Stati non edematosi: ipertensione, nefrolitiasi, ipercalcemia, diabete insipido

EFFETTI COLLATERALI

Alterano l'equilibrio idro-salino (soprattutto ipokalemia), il metabolismo dei nutrienti (soprattutto intolleranza al glucosio) e altri effetti come l'ototossicità, disturbi sessuali, ecc.



IPOLIPIDEMIZZANTI

Farmaci utilizzati in casi di iperlipidemie, ovvero condizioni cliniche nella quali sono presenti nel sangue elevate concentrazioni di lipidi; a causarle sono alti livelli di colesterolo e lipoproteine, responsabili di malattie cardiovascolari, come l'aterosclerosi, l'infarto miocardico, le malattie coronariche e i fenomeni trombotici.

Le cause possono dipendere dalle abitudini di vita (esercizio fisico, dieta), difetti ereditari genetici di un gene coinvolto nel metabolismo delle lipoproteine oppure nella combinazione dei due fattori.

La terapia riguarda il cambiamento dello stile di vita e l'utilizzo di una terapia farmacologica per rallentare le progressioni delle placche coronariche e delle lesioni preesistenti; in questo modo vi è una riduzione del 30-40% della mortalità da coronaropatia.

LIPIDI

Sostanze lipofile, non polari e non solubili nei solventi acquosi che rappresentano una quota significativa nella dieta e fonte di immagazzinamento principale di energia nell'organismo; per poter essere trasportati nel sangue, devono essere legati a proteine formando le lipoproteine, che sono idrosolubili. Suddivisi in:

Acidi grassi: costituiti da catene di atomi di Carbonio di lunghezza variabile con una funzione ossidrilica (R-COOH); sono utilizzati direttamente come fonte di energia;

Trigliceridi: esteri formati da tre molecole di acidi grassi e una di glicerolo; sono un'importante forma di deposito dell'energia;

Colesterolo: alcol a struttura policiclica, costituente delle membrane cellulari e costituente gli ormoni steroidei (ormoni sessuali e della corteccia surrenalica); costituente gli acidi biliari.

Fosfolipidi: costituenti delle membrane cellulari.

Iperlipidemia	Concentrazione plasmatica di lipidi
Ipercolesterolemia	
Lieve	Colesterolo totale: 5,2-6,5 mmol/L (200-250 mg/dL)
Moderata	Colesterolo totale: 6,5-7,8 mmol/L (250-300 mg/dL)
Grave	Colesterolo totale: >7,8 mmol/L (>300 mg/dL)
Ipertrigliceridemia	
Moderata	Trigliceridi: 2,3-4,6 mmol/L (200-400 mg/dL)
Grave	Trigliceridi: >4,6 mmol/L (>400 mg/dL)

Valori di Colesterolo TOTALE:

<200 mg/dl	desiderabili
200-240mg/dl	borderline/elevati
>240 mg/dl	ipercolesterolemia

LIPOPROTEINE

Quelle clinicamente rilevanti possono essere classificate (in base alla densità) in alfa-lipoproteine (HDL), pre-beta-lipoproteine (VLDL), beta-lipoproteine (LDL).

Nelle HDL la componente principale è la proteina (circa il 50%), nelle LDL lo è il colesterolo. Le patologie coronariche correlano positivamente con alti valori plasmatici di colesterolo totale e con i valori di LDL; alti livelli di HDL sono invece associati ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

TRATTAMENTO IPERLIPIDEMIE

Il rifornimento di lipidi da parte dell'organismo è ripartito tra l'assunzione con la dieta e la biosintesi *ex novo*.

Il primo trattamento delle iperlipidemie consiste nell'abbassamento dell'assunzione di trigliceridi e colesterolo dalla dieta. Nel caso di insufficienti risultati con la dieta si può intervenire con farmaci che limitino l'assorbimento e/o la sintesi di lipidi, oppure che ne alterino il metabolismo.

FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

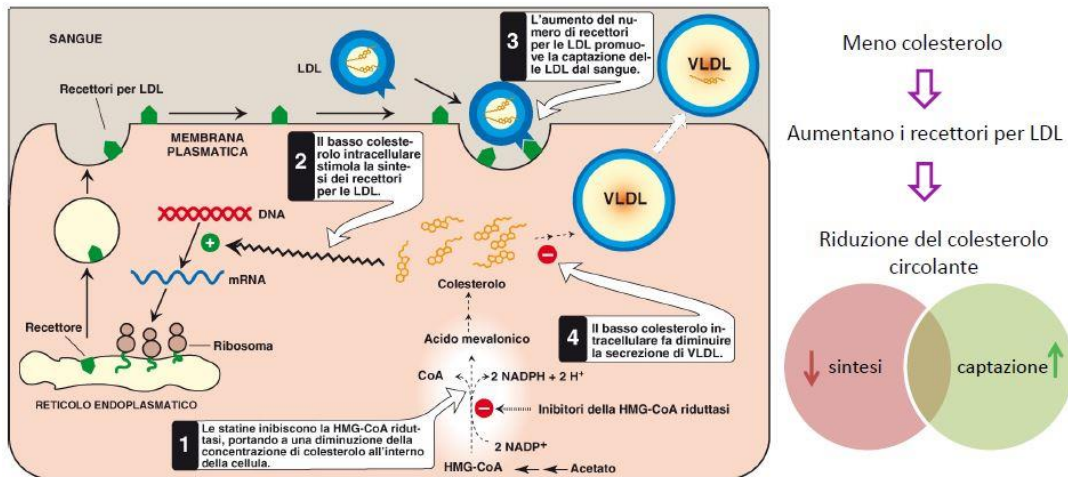
Meccanismi d'azione: agiscono sulla sintesi, sul trasporto, sulla degradazione, sull'assorbimento e sulla rimozione del colesterolo dall'organismo.

FARMACI PER L'IPERCOLESTEROLEMIA

STATINE: agiscono sulla sintesi del colesterolo. Un passaggio chiave (posto a monte) nella sua sintesi, è la formazione di Mevalonato, a partire dall'HMG CoA, che dipende dalla funzionalità dell'enzima l'HMG-CoA reduttasi che è il bersaglio farmacologico; il farmaco bloccherà l'enzima e causerà il depauperamento del colesterolo.

Nel momento in cui la sintesi di colesterolo è ridotta, successivamente la cellula produrrà recettori per LDL aumentando quindi la captazione e riducendo i valori di LDL circolante; il basso colesterolo intracellulare fa diminuire la secrezione di VLDL.

Le statine possono provocare epatotossicità e miopatia (perdita tono muscolare) ed è stata notata un'associazione efficace con l'ezetimibe, farmaco che va ad impedire l'assorbimento di colesterolo alimentare in modo selettivo.



RESINE SEQUESTRANTI GLI ACIDI BILIARI: sono resine insolubili che non attraversano la parete intestinale e caratterizzate da un grande numero di cariche positive, utile per intrappolare gli acidi biliari e non permetterne il riassorbimento tramite forti interazioni elettrostatiche.

Sono assunti per via orale ma non sono assorbiti dall'intestino e nel momento della loro assunzione possono interagire nell'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Gli acidi biliari sono prodotti nel fegato a partire dal colesterolo con funzione emulsionante (di assorbimento) dei grassi alimentari e subiscono il ricircolo entero-epatico; il mancato riassorbimento costringe il fegato a captare più colesterolo dal flusso ematico, per ripristinarne il quantitativo necessario.

FARMACI PER RIDURRE I TRIGLICERIDI

FIBRATI: la molecola capostipite è il clofibrato. Sono utili per ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL e di trigliceridi. I fibrati interagiscono tramite recettori nucleari simili a quelli che legano gli ormoni steroidei: i PPAR.

Sono attivati anche da molecole endogene e da particolari acidi grassi insaturi (omega 3) e la loro attivazione comporta la sintesi di enzimi che aumentano i processi intracellulari degradativi degli acidi grassi, e la lipolisi delle lipoproteine VLDL (maggior sintesi di LPL); la minore disponibilità di acidi grassi costringe il fegato ad un minore rilascio di VLDL.

Sono molecole ben tollerate che possono dare interazione con le statine e potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali e favoriscono la formazione dei calcoli biliari.

ACIDO NICOTINICO E DERIVATI: L'acido nicotinico (niacina) è un potente inibitore della lipolisi del tessuto adiposo, aumenta i livelli di HDL circolante agendo contro le ipercolesterolemie; vi è la riduzione dei trigliceridi plasmatici e del colesterolo legato a VLDL e LDL. Usato in combinazione con le Statine.

Le combinazioni più usate sono: **Statine-resine, Niacina –resine, Niacina –statina.**

ANTIAGGREGANTI e ANTICOAGULANTI

L'emostasi serve a garantire una corretta funzionalità dei processi emostatici; l'organismo in seguito ad un danno tissutale attiva dei meccanismi di difesa per contrastare l'entità del danno a livello della lesione vascolare per evitare una condizione emorragica. Una volta formato il coagulo ("tappo" che serve a garantire l'emostasi), questo deve essere successivamente lisato e se non accade può dar luogo a disordini emorragici o trombotici.

I processi emostatici devono essere rapidi e localizzati sul sito della lesione e finemente regolati. Sono suddivisi in diverse fasi:

1. **Fase vascolare:** riduzione del lume vascolare dei vasi danneggiati con contrazione della muscolatura vasale e vasocostrizione periferica.
2. **Fase piastrinica:** formazione del tappo piastrinico tramite adesione, cambiamento di forma, degranolazione e aggregazione piastrinica.
3. **Fase coagulativa:** formazione del coagulo di fibrina
4. **Fase fibrinolitica:** dissoluzione del coagulo.

1. FASE VASCOLARE

Risposta diretta al trauma delle cellule della muscolatura vasale ottenuta grazie all'azione locale di sostanze vasocostrittrici (es. serotonina).

2. FASE PIASTRINICA

La lesione, esponendo il sottoendotelio attiva l'adesione piastrinica tramite le integrine che viene stabilizzata dal fattore vWF; segue un cambiamento conformazionale piastrinico, da discoidale a spinosa, e una fase di aggregazione piastrinica stimolata dal trombossano con la formazione di ponti mediata dal fibrinogeno.

Le piastrine sono cellule discoidali anucleate ricche in membrana di recettori che contengono al loro interno i granuli, molecole in grado di stimolare l'aggregazione piastrinica.

3. FASE COAGULATIVA

Fase innescata da una cascata di eventi stimolati da un:

Sistema intrinseco: attivazione tramite contatto con cariche negative e assenza di fattori intracellulari (lesioni);

OPPURE

Sistema estrinseco: attivazione tramite lesione tissutale e presenza di fattori intracellulari.

Entrambe le vie hanno un denominatore in comune, il fattore X (10), che porta alla formazione del coagulo di fibrina; la cascata di eventi che porta alla coagulazione è autocatalitica, ogni fattore va ad attivare il successivo e sia la via estrinseca che intrinseca portano l'attivazione del fattore X.

La sua attivazione porta la trasformazione della protrombina in trombina che a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina e quindi la formazione del coagulo.

MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

La coagulazione è un evento “autocatalitico” che viene controllato da inibitori fisiologici:

Antitrombina III: controlla la conversione della protrombina in trombina;

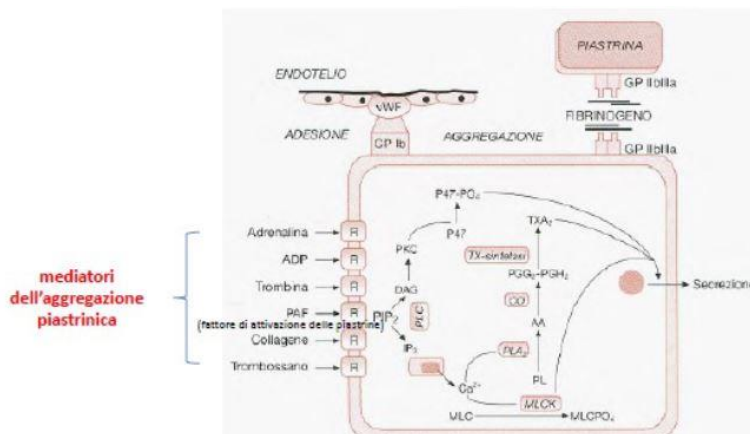
Eparina: potenzia l’azione dell’antitrombina III;

Proteine C ed S: inattivano altri fattori nella cascata della coagulazione.

4. FASE FIBRINOLITICA

Fase risolutiva del processo di coagulazione del sangue per dissolvere il coagulo di fibrina; al suo interno è presente il plasminogeno, sostanza che se attivata si converte in plasmina che agisce come disgregante della fibrina ad azione proteolitica.

MEDIATORI DELL’AGGREGAZIONE PIASTRINICA



FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Il meccanismo d’azione è rappresentato da:

Inibitori della Ciclossigenasi: l’inibizione della sintesi di trombossano bloccando la cascata dell’acido arachidonico;

Inibitori della Sintesi del Trombossano: agisce ad un livello diverso dal precedente;

Antagonisti del Recettore dell’ADP;

Inibitori della Fosfodiesterasi e dell’Adenilato Ciclasi: modulano i livelli di AMPciclico inibendo l’aggregazione piastrinica;

Antagonismo del Complesso Proteico IIb-IIIa: recettore che permette la formazione finale del tappo piastrinico.

ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

Farmaci che agiscono sulla cascata dell’acido arachidonico.

Inibitori della Ciclossigenasi: riducono la concentrazione di trombossano e un mediatore chiave è l’a. acetilsalicilico (Aspirina) che agisce con azione irreversibile.

Inibitori del Trombossano: ci sono farmaci che agiscono inibendo la sua sintesi, come antagonisti recettoriali oppure ad azione mista.

ANTICOAGULANTI

Farmaci che agiscono sulla fase successiva della coagulazione del sangue. La trombina è l'ultimo mediatore che promuove la conversione del fibrinogeno in fibrina e quindi la formazione del coagulo.

Inibitori Indiretti della Trombina: utilizzata l'eparina che potenzia l'azione dell'antitrombina III e inattiva altri fattori della coagulazione.

Inibitori Diretti della Trombina: utilizzata l'irudina e altri farmaci per sciogliere direttamente il coagulo.

Anticoagulanti Orali: utilizzato il Warfarin che presenta una struttura simile della vit. K. Il farmaco inibisce la vit. K riduttasi (essenziale nella conversione dei fattori di coagulazione) e quindi i fattori della coagulazione non possono essere attivati.

Gli svantaggi nell'utilizzo degli orali riguarda l'interazione con altri farmaci e componenti della dieta, finestra terapeutica ristretta e lento effetto anticoagulante; esistono inoltre fattori che potenziano l'effetto anticoagulante, ma con rischio di emorragie, e che lo riducono, ma pericolosi in gravidanza.

FIBRINOLITICI

Farmaci che facilitano la disgregazione del coagulo di fibrina provocando reazioni litiche e attivando la plasmina (molecola responsabile della proteolisi/distruzione del coagulo).

Usati in casi di emergenza e gravi.

ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

L'infiammazione è un meccanismo difensivo (non necessariamente patologico) innescato da uno stimolo nocivo per l'organismo; vi è l'attivazione di una serie di eventi con l'obiettivo di contrastare il danno e un'intensa attivazione del sistema vascolare.

FASE ACUTA

Il danno iniziale provoca il rilascio di mediatori chimici (bradichinina, istamina, leucotrieni, linfocine, prostaglandine), vasodilatazione ed incremento della permeabilità vascolare con essudazione per ottimizzare il loro trasporto; i leucociti migrano verso la zona infiammata e vi sarà la proliferazione di cellule connettivali.

I segni clinici che la caratterizzano sono: calore, dolore, gonfiore e rossore; possono essere locali (eritema, edema, aumento T° locale, ecc.) o generali (febbre).

Se l'infiammazione non si esaurisce in tempi brevi risolvendo i segni clinici, questa può cronicizzare.

FASE CRONICA

Il processo infiammatorio è cronicizzato e spesso è correlato ad altre patologie (sind. metabolica, diabete tipo 2, patologie cardiovascolari, ecc.); la risposta cronica è collegata all'aumentata produzione di radicali liberi, sovrapproduzione dei mediatori dell'infiammazione con aumento della risposta agli stimoli benigni, infiltrazione di cellule infiammatorie in tessuti normali e la perdita della funzione di barriera epiteliale ed endoteliale.

Un esempio è l'artrite reumatoide che provoca dolore cronico e distruzione della matrice ossea per l'attivazione inappropriata del sistema immunitario che innesca un processo infiammatorio.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Il trattamento farmacologico ha l'obiettivo di ridurre il dolore e rallentare/arrestare l'evoluzione del danno tissutale. I farmaci ad azione antinfiammatori utilizzati sono:

FANS: attenuano l'infiammazione e spesso portano alla scomparsa del dolore;

Glucocorticoidi: potente azione antinfiammatoria ma caratterizzati anche da una certa tossicità in caso di terapia cronica;

Farmaci per l'artrite reumatoide: capaci di rallentare l'evoluzione della lesione ossea;

Antidolorifici non stupefacenti: trattamento del dolore e della febbre senza una potente attività antinfiammatoria (paracetamolo).

CASCATA DELL'ACIDO ARACHIDONICO

I FANS e i Glucocorticoidi agiscono bloccando la cascata dell'a. arachidonico interrompendo il processo infiammatorio; questo deriva dall'a. linoleico che viene liberato dai fosfolipidi di membrana attraverso la fosfolipasi e per azione delle ciclossigenasi, si arriva alla produzione di prostaglandine e tromboxano.

Per azione della lipossigenasi derivano i leucotrieni.

PROSTAGLANDINE: vasodilatazione (PGE₂, PGI₂), dolore e febbre (PGE₂), edema, aumento della permeabilità vasale ed inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Prodotte in quasi tutti i tessuti, circolano nel sangue solo in piccolissime quantità con azione locale circoscritta al tessuto in cui vengono sintetizzate; agiscono come segnali chimici locali che regolano la risposta di uno specifico tipo di cellule e le loro funzioni variano a seconda del tessuto e degli enzimi disponibili in quel sito.

TROMBOXANO: vasocostrizione, promozione dell'aggregazione piastrinica;

LEUCOTRIENI: vasocostrizione, broncospasmo, chemiotassi.

FANS

Gruppo eterogeneo di farmaci col medesimo meccanismo d'azione che inibisce l'enzima chiave nella tappa della cascata dell'a. arachidonico, la ciclossigenasi (COX).

Farmacocinetica: assorbiti per via orale e ben tollerati a livello gastrointestinale, caratterizzati da un elevato legame alle proteine plasmatiche, emivita variabile, notevolmente metabolizzati ed escreti a livello renale.

Hanno funzione antipiretica, antinfiammatoria, analgesica e di antiaggregante piastrinica; gli effetti terapeutici derivano dall'inibizione della COX ma gli effetti collaterali vi sono correlati perché le prostaglandine sono mediatori dell'infiammazione ma rilasciate anche in condizioni fisiologiche e si otterrà per esempio la riduzione della secrezione acida e secrezione di muco gastrico con tossicità locale.

La COX presenta il sito attivo al termine di un lungo canale idrofobico che i FANS occupano impedendo all'acido arachidonico la biosintesi dei prostanoidi.

I FANS suddivisi in base al meccanismo d'interazione con le ciclossigenasi:

- **Meccanismo Competitivo:** blocco reversibile della COX (ibuprofene);
- **Meccanismo Non Competitivo:** blocco irreversibile della COX (aspirina) che non sarà più in grado di permettere la trasformazione dell'a. arachidonico.

L'azione antiaggregante dipende dal fatto che l'aspirina provoca un blocco irreversibile della COX anche a livello piastrinico (perché non hanno nucleo e non possono sintetizzare nuova COX).

ISOFORME COX (ipotesi)

- **COX1-Costitutiva:** responsabile della produzione basale di prostaglandine contribuendo, in tal modo, al controllo di importanti funzioni fisiologiche.
- **COX2-Inducibile:** sintetizza le prostaglandine che mediano dolore, tumefazione, danno tissutale. Indotta principalmente da stimoli infiammatori e responsabile dell'aumentata biosintesi di prostaglandine nei processi infiammatori sia acuti che cronici. Possiede una tasca laterale idrofobica alla quale gli inibitori selettivi si legano.
- **COX-3 (variante della COX-1):** presente nel cervello, responsabile dell'effetto analgesico.

ISOFORME COX (realtà)

- **COX1:** è stata notata una loro espressione nei tessuti infiammati e le loro prostaglandine contribuiscono all'infiammazione.
- **COX2:** è costitutiva in alcuni tessuti (cervello, testicoli, prostata, rene e vasi), alcuni COX2 hanno azione antinfiammatoria a dosi elevate.
- **COXIB:** sviluppati con l'obiettivo di ridurre la tossicità gastrointestinale attraverso il risparmio dell'attività della COX-1 del tratto gastrointestinale.

EFFETTI COLLATERALI

Tossicità a livello gastrointestinale, renale, epatico, possono portare a specifiche reazioni allergiche ed elevata tendenza all'emorragia per il blocco dell'aggregazione piastrinica.

CORTICOSTEROIDI

Gruppo di ormoni prodotti dalla corteccia del surrene a partire dal colesterolo che interagiscono con i recettori degli steroidi endogeni e comprendono i glucocorticoidi, mineralcorticoidi e gli ormoni sessuali;

Glucocorticoidi: prodotti sotto l'influenza dell'ipotalamo e dell'ipofisi;

Mineralcorticoidi: prodotti sotto l'influenza dell'Angiotensina 2.

Sono coinvolti in diversi meccanismi fisiologici, inclusi quelli che regolano l'infiammazione, il sistema immunitario, il metabolismo glicidico, proteico, lipidico e idrosalino.

GLUCOCORTICOIDI DI SINTESI

Oltre agli endogeni esistono quelli di sintesi che vengono usati a scopo farmacologico e presentano una struttura analoga a quelli endogeni, come per esempio il cortisone; possono essere assunti per via orale, per endovena e inalatoria.

Il cortisolo è il capostipite degli ormoni endogeni ed il cortisone ha una struttura simile per permettere a questi farmaci di interagire con i recettori endogeni.

Sono distinti in base alla loro durata d'azione e per esercitare gli effetti farmacologici devono presentare delle determinate caratteristiche: i glucocorticoidi di sintesi devono essere lipofili per entrare all'interno della cellula e interagire col recettore al suo interno formando un complesso che promuove o inibisce la trascrizione di specifici geni.

Dopo aver interagito col proprio recettore, bloccano l'azione dell'NFkB (fattore di trascrizione che regola i processi infiammatori) con azione antiinfiammatoria ed immunosoppressiva.

AZIONI DEI GLUCOCORTICOIDI

Metabolismo Glucidico: aumentano la gluconeogenesi causando iperglicemia, glicosuria e aumento del glicogeno muscolare;

Metabolismo Proteico: aumentano il catabolismo proteico (no cuore e cervello) causando atrofia muscolare, fragilità capillare, ritardo della crescita, ecc.;

Metabolismo Lipidico: aumentano il catabolismo lipidico (> a. grassi e corpi chetonici liberi) causando accumulo di grasso nel viso e nell'addome;

Ricambio Idro-Salino: determinano la ritenzione di Na (aldosterone), aumentano l'escrezione di Ca e ne riducono l'assorbimento causando osteoporosi;

Azione sul SNC: regolano l'umore causando forte irritabilità, depressione, insonnia, ecc.;

Alterazione Crasi Ematica: regolano il rapporto degli elementi corpuscolati nel sangue aumentando i neutrofili, eosinofili, monociti e riducendo il numero dei linfociti (azione immunosoppressiva);

Attività Antinfiammatoria: dipende dalla ridotta sintesi delle prostaglandine e leucotrieni tramite l'inibizione di due enzimi fondamentali (fosfolipasi A₂ e la COX) nella regolazione della cascata dell'acido arachidonico.

USI CLINICI

Gli utilizzi sono molteplici e variano dalla terapia sostitutiva nell'insufficienza corticosurrenalica, malattie infiammatorie, asma, a livello dermatologico o oftalmologico ed in caso di shock settico.

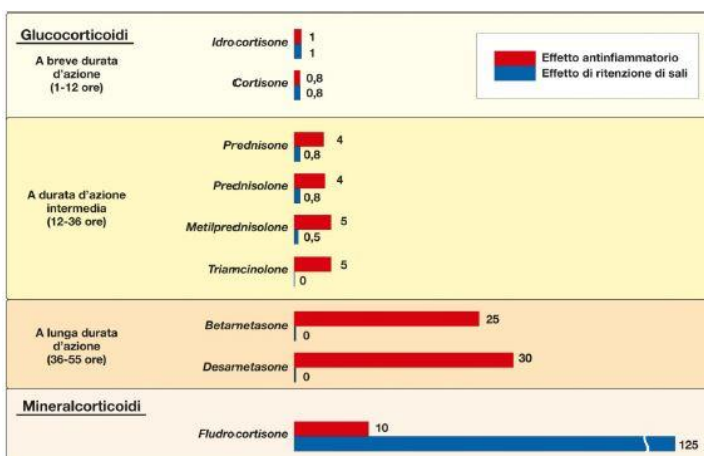
EFFETTI COLLATERALI DEI CORTISONICI

Lieve Entità: aumento dell'appetito e della ritenzione idrica con aumento del peso, modificazione dei tratti fisiognomici (faccia a luna, macchioline sulla pelle, ecc.), aumento della P endoculare;

Media Entità: diabete steroideo tramite aumento della glicemia, perdita di K, ritardo della crescita, aggravamento delle ulcere (gastriche soprattutto) e delle infezioni;

Grave Entità: emorragie, edemi, osteoporosi e fratture.

L'uso prolungato di glucocorticoidi può portare al morbo di Cushing.



CLASSI DI SOSTANZE VIETATE

I glucocorticoidi rientrano nella classe di sostanze vietate e presentano norme severe riguardo la loro assunzione, ma meno per via topica (creme).

Molti i casi di rilevamento a scopo di doping (ciclismo e sport di endurance), per via dell'effetto metabolico dei nutrienti aumentando la disponibilità delle riserve energetiche, riducendo l'affaticamento muscolare e alleviando il dolore.

FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA ENDOCRINO

Gli ormoni sono i messaggeri chimici che controllano funzioni specifiche all'interno dell'organismo. Vengono secreti da una specifica cellula ed entrano nella circolazione sanguigna per trasmettere il proprio messaggio alla cellula bersaglio dotata di appositi recettori. Possono essere:

Liposolubili: ormoni di natura steroidea che interagiscono con recettori intracellulari dotati della capacità di diffondere tramite le membrane cellulari;

Idrosolubili: ormoni di natura peptidica che interagiscono con i recettori di membrana attivando un secondo messaggero e successivamente promuovendo o inibendo la trascrizione di specifiche proteine.

Il sistema endocrino è l'insieme delle cellule deputate alla secrezione di ormoni che collabora col sistema nervoso e rispetto ad esso, funziona più lentamente ma con effetti più duraturi. Gli ormoni si dividono in:

Ormoni Endocrini: agiscono su cellule poste a distanza rispetto alla cellula che li ha secreti, tramite il circolo sanguigno;

Ormoni Autocrini: agiscono ad azione locale sulla stessa cellula che li ha rilasciati;

Ormoni Paracrini: agiscono ad azione locale sulle cellule vicine.

ANATOMIA DEL SISTEMA ENDOCRINO

La produzione degli ormoni non è continua ma solo al bisogno ed il suo rilascio è modulato da stimoli soggetti a feedback negativo.

IPOTALAMO

Struttura chiave che produce ormoni in grado di stimolare o inibire il rilascio di altri ormoni ed il suo complesso bersaglio è l'ipofisi; la loro connessione è sia funzionale che strutturale.

IPOFISI

Ghiandola che si suddivide in:

- **Adenoipofisi (anteriore):** sintetizza ormoni propri idrosolubili che regolano un ampio spettro di attività fisiologiche su determinati organi e determinando il rilascio di ulteriori ormoni;

Esempio: GH → Fegato → Fattori di crescita

TSH → Tiroide → Ormoni tiroidei

- **Neuroipofisi (posteriore):** non sintetizza ormoni propri ma rilascia in circolo gli ormoni prodotti dalle cellule dell'ipotalamo (ossitocina e ADH - ormone antidiuretico).

TIMO

Presente soprattutto durante lo sviluppo del sistema immunitario ed è assente nell'adulto; produce timosina e timopoietina.

PANCREAS

Il pancreas è costituito dalle isole pancreatiche di Langerhans che secernono insulina, glucagone e somatostatina. Costituito da:

- **Cellule alfa:** producono glucagone, ormone iperglicemizzante che rilascia glucosio dal fegato evitando ipoglicemie.
- **Cellule beta:** secernono insulina, ormone ipoglicemizzante che controlla i livelli di glucosio nel sangue perché può favorire la penetrazione di glucosio nelle cellule stimolando il suo trasportatore (GLUT-4) e aumenta l'utilizzo del glucosio intracellulare; ormone peptidico sintetizzato come precursore e con degradazione proteolitica.

L'insulina umana può essere prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante e modifiche alla sequenza amminoacidica portano a molecole di insulina caratterizzate da una differente farmacocinetica; l'iperglicemia può portare a retinopatia, nefropatia, neuropatia e complicanze cardiovascolari ed è assunto tramite iniezioni sottocutanee e pompe a rilascio continuo. Una dose eccessiva porta a ipoglicemia.

Il diabete mellito è una sindrome caratterizzata dalla presenza di valori di glicemici superiori a quelli fisiologici, dovuta ad un difetto assoluto o relativo della secrezione e/o dell'azione insulinica.

- **Diabete mellito di tipo 1** o insulino-dipendente o giovanile (IDDM): causato da una ridotta secrezione di insulina;
- **Diabete mellito di tipo 2** o non insulino-dipendente o adulto (NIDDM): i livelli serici di insulina possono essere anche normali perciò si può definire una malattia insulino-resistente. Molto spesso è associato all'obesità.

EPIFISI

Produce la melatonina.

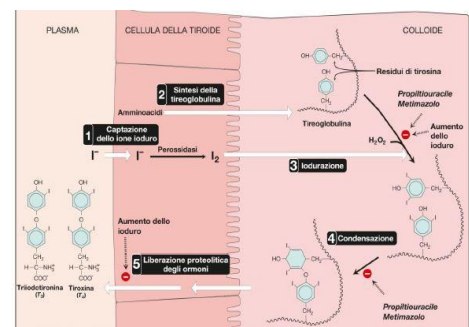
TIROIDE e PARATIROIDE

La **tiroide** è costituita da follicoli, ovvero due diversi tipi di cellule che producono rispettivamente ormoni tiroidei e calcitonina; la **paratiroide** è una ghiandola associata anatomicamente alla tiroide che secerne il paratormone.

I loro ormoni regolano il consumo di O_2 , il tasso metabolico basale, il metabolismo cellulare, la crescita e lo sviluppo. La **tiroide** produce il T_3 ed il T_4 che aumentano il tasso metabolico dell'organismo; la calcitonina che deposita Ca nelle ossa quando il suo livello sale nel sangue.

La **paratiroide** produce il PHT (ormone paratiroideo) che fa diminuire la concentrazione ematica di fosfato e aumentare quella di Ca.

Normalmente l'ipotalamo stimola, tramite il TRH, le cellule dell'adenipofisi a produrre TSH che agisce a livello della tiroide per produrre T_3 e T_4 . Nei casi di ipotiroidismo, la terapia è basata sulla supplementazione di questi ormoni ma soprattutto del T_4 .



GH. SURRENALI

Ghiandole poste alla sommità dei reni costituite da una porzione interna (midollare surrenale), secernente epinefrina (adrenalina) e norepinefrina (noradrenalina), ed una esterna (corticale surrenale), secernente glucocorticoidi, mineralcorticoidi e steroidi sessuali. L'ipotalamo le controlla entrambe.

GONADI (OVAIE e TESTICOLI)

Organi in cui avviene la maturazione di ovociti e spermatozoi e producono testosterone (testicoli), estrogeni e progesterone (ovaie).

ORMONI STEROIDEI

Gli ormoni steroidei o steroidi sono molecole endogene prodotte dal nostro organismo che si caratterizzano per la struttura tetraciclica comune al colesterolo e di natura lipofila. Si suddividono in:

CORTICOSTEROIDI: rappresentati da glucocorticoidi e mineralcorticoidi, prodotti dalla corteccia del surrene;

ORMONI SESSUALI: ormoni androgeni, il cui capostipite è il testosterone, ormoni estrogeni e progestinici i cui capostipiti sono l'estradiolo ed il progesterone; prodotti al livello dei testicoli e delle ovaie, nella donna vi è una piccola concentrazione di testosterone che avviene a livello della corteccia del surrene.

MECCANISMO D'AZIONE STEROIDI

La molecola entra nella cellula e si lega al suo recettore formando un dimero capace di penetrare nel nucleo e legarsi a specifiche zone del DNA modulando la trascrizione di specifiche proteine.

ESTROGENI e PROGESTINICI nella TERAPIA FARMACOLOGICA

Gli estrogeni diminuiscono il riassorbimento dell'osso e la frequenza nella frattura all'anca. Vi sono farmaci, come il **RALOXIFENE**, che agiscono come agonisti sull'osso riducendo la perdita e la fragilità del tessuto osseo in cui le donne possono andare in contro durante la menopausa; sono utilizzati per regolare il ciclo mestruale, ad un adeguato dosaggio hanno la capacità di bloccare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi causando una amenorrea ipotalamica iatrogena a cui la contemporanea assunzione dell'estrogeno ha effetto di contraccettivo.

STEROIDI ANDROGENI

Il testosterone è sintetizzato a livello dei testicoli a partire dal colesterolo ed il suo metabolismo può dare luce a composti attivi ad azione androgena con attività simile al testosterone oppure estrogenica; gli effetti del testosterone possono essere diretti (dal testosterone) o indiretti (dai suoi metaboliti).

DIRETTI

Azione diretta sui recettori androgenici, effetto sui genitali, sulla muscolatura scheletrica con aumento della massa, della forza muscolare e dell'eritropoiesi.

INDIRETTI

Diidrotestosterone (metabolita attivo): agisce sui recettori androgenici, effetto sui genitali e parte degli effetti del testo mantenuti.

Estradiolo (metabolita attivo): agisce sui recettori estrogenici, effetto sull'epifisi delle ossa lunghe.

Organi bersaglio ed effetti fisiologici del testosterone e dei suoi metaboliti **Effetti fisiologici del testosterone**

1. SNC (↑ libido, benessere, aggressività)
2. Ipotalamo/Ipofisi (azione retroattiva negativa) (↓ GnRH, LH, FSH; ↑ GH)
3. Laringe (abbassamento tono voce)
4. Gh. mammaria (↑ dimensione)(nell'uomo)
5. Fegato (↓ SHBG, HDL)
6. Rene (↑ eritropoietina, ritenzione idrosalina)
7. Genitali (↑ sviluppo, spermatogenesi, funzione erettile)
8. Cute (↑ peli, produzione di sebo con conseguente acne)
9. Ossa (↑ densità ossea)
10. Muscolo (↑ massa magra, forza)
11. Tessuto adiposo (↑ lipolisi, ↓ grasso addominale)
12. Sangue (↑ ematocrito)
13. Sistema immunitario (↓ produzione anticorpi)
14. Prostata (↑ dimensione)

• **Nell'embrione:**

-Favorisce la differenziazione in senso maschile dei genitali interni ed esterni

• **Alla pubertà:**

-Favorisce lo sviluppo caratteri sessuali secondari
-Determina aumento masse muscolari e massa ossea
-Produce modificazioni psichiche
-Determina sviluppo della forza e della libido

• **Nell'adulto:** ha una funzione di mantenimento di:

-Comportamento sessuale
-Caratteri sessuali secondari
-Forza muscolare
-Trofismo cutaneo

STERIODI ANABOLIZZANTI ANDROGENI

Farmaci, molecole, ormoni sintetici che derivano dal testosterone caratterizzati da un'attività anabolizzante, ovvero sullo stimolo della sintesi proteica in particolare nella muscolatura scheletrica; hanno anche attività androgena, ovvero mantengono e sviluppano i caratteri sessuali maschili.

Gli effetti sono inscindibili e sono virilizzanti e anabolizzanti.

Sono molecole di natura lipofila ben assorbite nell'organismo ma a bassa biodisponibilità per l'elevato metabolismo pre-sistemico e quindi non si somministrano per via orale ma per transcutanea o intramuscolare; negli anni si è cercato di modificare le molecole per ottenere molecole che vengano degradate meno nel primo passaggio ed essere assunte oralmente (nandrolone per es.) e molecole con maggiore durata d'azione tramite una maggiore lipofilità (esteri).

USI TERAPEUTICI

Può dipendere dalla necessità di sostenere una terapia sostitutiva in casi di carenza di testosterone endogeno, per disturbi ginecologici o con effetto anabolizzante sotto controllo medico.

EFFETTI COLLATERALI

Nella donna: mascolinizzazione;

Negli uomini: sterilità per minore spermatogenesi, deficit funzionale testicolare per feedback negativo;

Nei bambini: arresto della crescita ossea;

In tutti: ritenzione idrica, rischi cardiovascolari, ipertensione, tossicità epatica.

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI

Cardiovascolari: danni cardiaci diretti (cardiomiopatie), indiretti (ipertrofia cardiaca), aumentata produzione di globuli rossi (aumento viscosità del sangue), ipertensione e dislipidemie.

La somma di queste azioni aumenta il rischio di trombosi, ictus e infarto del miocardio.

Fegato: danni epatocellulari, tumori epatici.

Infezioni: dovute all'impiego di vie somministrazione non sterili.

Rotture Muscolari e Tendinee

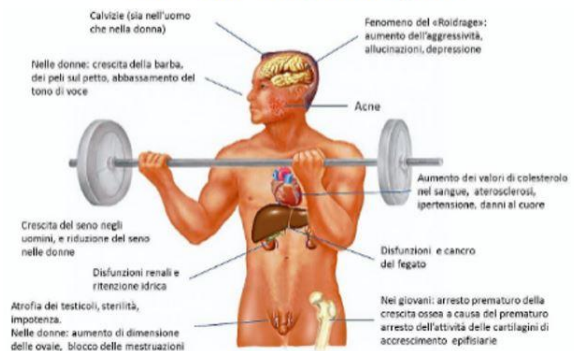
Sessualità: riduzione della libido, ginecomastia, mascolinità nelle donne, sterilità anche permanente e atrofia testicolare.

Effetti Psicici: aggressività, violenza anche sessuale, mania, psicosi, tendenza al suicidio, dipendenza.

USO NEL DOPING

A scopo dopante sono utilizzate in dosi da 100 a 500 volte superiori a quello terapeutico e usati per gli effetti anabolizzanti, per la riduzione dei tempi di recupero, per maggiore aggressività e competitività.

Conseguenze dell'uso cronico di steroidi anabolizzanti androgeni



ANTIASMATICI

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree che determina respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e tosse. Un canale bronchiale normale è rilassato in modo da far passare l'aria durante la respirazione, mentre un canale asmatico è contratto, ispessito, infiammato e pieno di muco rendendo difficoltoso il passaggio d'aria. L'asma può essere:

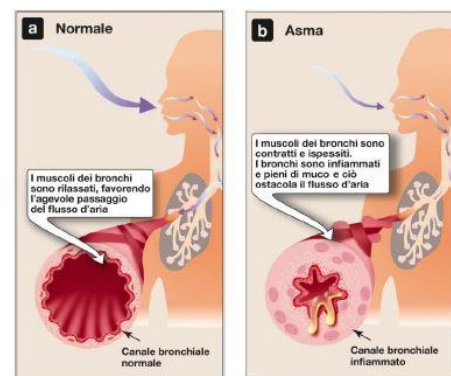
Intrinseca: dipende da cause ignote;

Da Esercizio Fisico: dipende dalla variazione dell'osmolarità per grandi volumi d'aria espirati e attribuita alla perdita di vapore acqueo e rilascio di mastociti;

Da Aspirina o FANS: dipende dall'inibizione della COX che porta all'aumento della sintesi dei leucotrieni (responsabili della broncocostrizione);

Da Allergia: dipende da allergeni inalatori o alimentari;

Professionale: dipende da composti utilizzati sul luogo di lavoro.



TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica tenta di contrastare l'asma tramite farmaci broncodilatatori, antinfiammatori, riduttori delle secrezioni di muco, antistaminici e farmaci per la tosse.

La terapia si può dividere in due categorie tramite:

Farmaci di Fondo: farmaci assunti costantemente con l'obiettivo di controllare l'asma;

Farmaci Sintomatici: farmaci assunti al momento della manifestazione del sintomo asmatico.

Gli stessi farmaci possono appartenere ad entrambe le categorie ma ciò che li differenzia è la via di somministrazione e la durata d'azione.

BETA-2 AGONISTI

Farmaci presenti in entrambe le categorie che vanno ad agire direttamente con i recettori beta-2 (del S. Simpatico Adrenergico) provocando l'azione broncodilatatoria immediata con miglioramento sintomatico.

Le molecole rappresentative di questa classe sono:

Adrenalina: molecola non selettiva per i recettori beta-2 ma che comunque li stimola provocando broncodilatazione con efficacia massima in 15' e durata dell'effetto di 1h.

Effetti collaterali dovuti alla stimolazione di entrambi i recettori.

Efedrina: molecola non selettiva per i recettori beta-2 con effetti sul SNC e sostituita con farmaci selettivi e meno tossici (salbutamolo per es.).

Promuove una dilatazione massima in 30' e durata d'azione di circa 4 ore.

CORTICOSTEROIDI (GLUCOCORTICOIDI)

Categoria di farmaci presenti in entrambe le categorie dotati di una potente azione antinfiammatoria e somministrati per via inalatoria.

Meccanismo d'azione: inibizione della cascata infiammatoria, della sintesi dei leucotrieni, diminuzione dell'edema bronchiale, della permeabilità dei vasi (riduce la reattività bronchiale).

A causa dei gravi effetti collaterali dovuti a terapie sistemiche e croniche, la somministrazione è per via orale (aerosol).

NEDOCROMILE SODICO e SODIO CROMOGLICATO

Farmaci di fondo non estremamente efficaci perché non hanno nessun effetto sul tono della muscolatura liscia per bloccare il broncospasmo; utili a scopo profilattico come prima di uno sforzo fisico o all'esposizione ad un antigene.

Agiscono sui canali lenti del cloro inibendo la tosse e sui mastociti ed eosinofili.

METILXANTINE

Molecole di origine naturale presenti nel thè (teofillina), nel caffè (caffeina) e nella cioccolata (teobromina) appartenenti ad entrambe le classi con caratteristiche chimiche e farmacodinamiche comuni ma con specifici meccanismi d'azione per ognuna di essa; hanno effetti sul SNC (caffeina), reni e muscolatura liscia (teofillina e teobromina).

Sono meno efficaci rispetto ai precedenti ma con costi più bassi e la farmacodinamica dipende dal fatto che agiscono come inibitori della fosfodiesterasi, enzima implicato nella conversione di AMPciclico in AMP ed il suo blocco porta ad un effetto sulla muscolatura liscia e stimolazione cardiaca.

Inibiscono inoltre i recettori per l'adenosina (provoca contrattura bronchiale).

ANTAGONISTI MUSCARINICI

Farmaci che agiscono sull'acetilcolina (neurotrasmettitore con effetti sul S. Parasimpatico che provoca broncocostrizione) bloccandola e inibiscono l'aumento della secrezione di muco. Usati soprattutto come farmaci sintomatici per via inalatoria.

La molecola capostipite è l'atropina con effetto dose dipendente causa broncodilatazione ad una dose inferiore a quella necessaria per indurre l'effetto inotropo e cronotropo positivo sul cuore.

Effetti collaterali dipendenti dall'azione simpaticomimetica (o parasimpaticolitica) come ad esempio: secchezza delle fauci, ipertensione e tachicardia.

ANTILEUCOTRIENICI

Farmaci che possono inibire la sintesi dei leucotrieni o antagonizzare i loro recettori che sono somministrati per via orale e gli effetti sono inferiori a quelli dei glucocorticoidi; sono efficaci nel diminuire la frequenza di riacutizzazioni e dotati di minori effetti collaterali.

I leucotrieni provocano broncocostrizione, edema della mucosa, aumento della reattività bronchiale all'istamina e ipersecrezione mucosa.