FARMACOLOGIA SPECIALE

2° SEMESTRE

Prof Danesi

Prof Fogli

Prof Scarselli

master COPY COPISTERIA
MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745
050/8312126 388 9837745

Sbobinature IV AK 2017/18

Revisionate da F. Ferri e I. Cocciaro

Indice

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)..... 3

Farmaci nel trattamento delle IBD..... 18

Farmaci antiallergici..... 30

Farmaci per il trattamento di asma e BPCO..... 40

Antisecretivi gastrici..... 72

Procinetici..... 84

Antiemetici..... 87

Simpaticolitici..... 94

Calcio antagonisti..... 107

Inibitori del sistema RAA..... 111

Antiaritmici..... 119

Nitrovasodilatatori..... 131

Digitalici e altri inotropi positivi..... 140

Antiaggreganti..... 149

Anticoagulanti..... 154

Fibrinolitici..... 160

Diuretici..... 161

Antidiabetici..... 169

Ipocolesterolemizzanti e ipolipemizzanti..... 191

Trattamento di iperuricemia e gotta..... 200

Anti-osteoporotici..... 206

Anestetici locali..... 210

Chemioterapia antibiotica..... 216

- Batteriolitici..... 226
- Batteriostatici..... 242
- Battericidi..... 250
- Farmaci antitubercolari..... 261

Farmaci anti-HIV..... 267

Antivirali..... 280

Antitumorali..... 290

Antifungini..... 326

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745
master COPY
COPISTERIA
050/8312126 388/9837745

FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

FANS è una sigla che sta per farmaci antinfiammatori non steroidei, distinti dai farmaci steroidei, già trattati. Essi sono una famiglia molto ampia di farmaci che ha come bersaglio molecolare gli enzimi COX, vale a dire le ciclossigenasi. Queste ultime sono una piccola famiglia di isoenzimi costituita da cox 1, cox 2 e cox 3, isoforme finora conosciute (anche se in futuro potrebbero esserne scoperte altre); nell'ambito di questa famiglia i bersagli rilevanti per l'azione dei farmaci sono l'isoforma 1 e la 2.

Proprietà dei FANS

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

I FANS hanno **tre proprietà principali**:

- **Analgesica.**
- **Antipiretica.**
- **Antiaggregante piastrinica**.

I FANS tuttavia, all'interno della loro grande famiglia, si differenziano un po': alcuni hanno una maggior attività antiaggregante, primo tra tutti l'acido acetilsalicilico, altri hanno un'attività antipiretica più spiccata, e tra questi il paracetamolo: questo è somministrato ai bambini - soprattutto in bustine - quando hanno la febbre, rischiando oltretutto tossicità epatica perché, come vedremo, una somministrazione continua può far innalzare le transaminasi, spia di danno epatico.

Aspirina e paracetamolo, però, nonostante abbiano queste due proprietà tipiche dei FANS, hanno invece uno scarso potere analgesico, che è la terza e forse più importante importante proprietà, tipica di altri FANS come, in ordine di potenza analgesica decrescente, nimesulide, ketoprofene, indometacina, ibuprofene.

A dispetto di questa eterogeneità di effetti clinici (antipiretico, analgesico, antiaggregante, più o meno distribuito nelle varie molecole) c'è comunque un **effetto molecolare unico di inibizione** della cox 1 e della cox 2 agli stessi livelli, oppure di prevalentemente della 1 rispetto alla 2 o addirittura viceversa, della 2 rispetto alla 1: in realtà quindi, anche in termini di selettività, i FANS possiedono una discreta differenziazione.

Questa è una premessa doverosa per comprendere come questi farmaci siano fortemente usati e abusati, ma non siano privi di reazioni avverse. Questo spiega perché l'uso molto diffuso di questi farmaci debba essere contrastato, o meglio consigliato e seguito da un medico, e non da autoprescrizione.

L'uso di questi farmaci si può avere in caso di fenomeno infiammatorio **acuto**, ovverosia soprattutto per un dolore acuto, oppure nel **cronico**. L'utilizzo cronico caratteristico non è tanto per il dolore, quanto per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Esempio di utilizzo cronico: patologia cardiovascolare. Pazienti con problemi ischemici postinfartuali aterosclerotici assumono acido acetilsalicilico cronicamente **a basso dosaggio** per periodi molto lunghi).

Reazioni infiammatorie croniche e le loro cellule corrispondenti

La risposta infiammatoria, che sia acuta o cronica, avviene sempre nei tessuti vascolarizzati come risposta a un danno, e fa parte della risposta immunitaria innata aspecifica; le reazioni infiammatorie richiedono l'attivazione di varie tipologie di leucociti:

- Neutrofili.
- Eosinofili.
- Basofili.
- Mastociti.
- Monociti.
- Linfociti.

Anche se non tutte le tipologie sopraelencate entrano sempre in gioco. Con particolare riferimento alle malattie con una componente infiammatoria cronica, può essere utile osservare la tabella riassuntiva di seguito:

Inflammatory disease	Inflammatory cell infiltrate
Acute respiratory distress syndrome	Neutrophil
Bronchial asthma	Eosinophil, T cell, monocyte, basophil
Atherosclerosis	T cell, monocyte
Glomerulonephritis	Monocyte, T cell, neutrophil
Inflammatory bowel disease	Monocyte, neutrophil, T cell, eosinophil
Osteoarthritis	Monocyte, neutrophil
Psoriasis	T cell, neutrophil
Rheumatoid arthritis	Monocyte, neutrophil
Sarcoidosis	T cell, monocyte

Il coinvolgimento di tutte queste cellule nelle reazioni infiammatorie diventa farmacologicamente rilevante per i FANS in particolar modo quando si parla di:

- **Artrite reumatoide** ed **osteoartrite**: queste sono le due cause di utilizzo più frequente - e cronico - di FANS a scopo **analgesico**. L'utilizzo cronico per l'antiaggregazione piastrinica invece nelle forme di
- **Aterosclerosi** complicata da fatti ischemici ostruttivi: una **riduzione dell'aggregazione piastrinica** tramite FANS può avere un ruolo terapeutico importante.

Nella tabella abbiamo poi anche altri esempi di malattie a base infiammatoria, che però non vedono un grande utilizzo di FANS: anzi, in alcune di queste patologie come la **glomerulonefrite**, il loro utilizzo è fortemente sconsigliato poiché essa, pur essendo una malattia infiammatoria, può essere aggravata dalla nefrotossicità nel lungo termine tipica dei FANS.

Oppure, ancora, nell'**asma** abbiamo una componente infiammatoria importante ma la somministrazione di FANS non è praticata perché alcuni individui sono allergici a questa classe di farmaci, e la loro somministrazione potrebbe scatenare essa stessa un attacco asmatico.

Nelle **malattie infiammatorie croniche intestinali**, invece, abbiamo farmaci più efficaci dei FANS, come gli steroidi e gli anti TNFα, o gli immunosoppressori.

master copy 050/8312126 3887837745 MASTER COPY Tel. 050 8312126 Cell. 388 9837745

I mediatori dell'infiammazione e i bersagli dei FANS

I leucociti attivati nel sito dell'infiammazione rilasciano alcuni composti che accentuano la risposta infiammatoria, soprattutto **citochine** ed **eicosanoidi**, ma anche molti altri mediatori (fattori del complemento, chinine, fattori della coagulazione, amine vasoattive e ossido nitrico, ROS, PAF e metalloproteinasi).

Le **citochine** sono peptidi regolanti la crescita, la differenziazione e l'attivazione cellulare; tra le più importanti si annoverano:

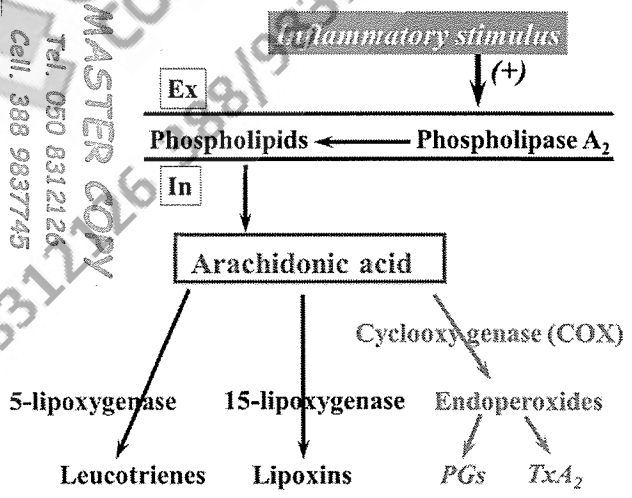
- IL-1: gioca un ruolo fondamentale nella sepsi e nell'artrite reumatoide.
- **TNFα**: tumor necrosis factor, è anche un bersaglio di terapia molto importante, soprattutto per malattie infiammatorie croniche intestinali e per l'artrite reumatoide.

Gli eicosanoidi

Sono un gruppo di acidi grassi insaturi a 20 atomi di carbonio, derivati dall'**acido arachidonico**. Hanno emivita breve, sono estremamente potenti e si formano praticamente in tutti i tessuti. Sono i mediatori che ci interessano di più quando si parla di FANS. Gli eicosanoidi comprendono:

- **Prostaglandine**: hanno un'azione *proinfiammatoria* ben conosciuta. Inoltre sono *iperpiretiche* e facilitano la *neurotrasmissione dolorifica*.
- **Trombossani**: hanno un effetto *proaggregante* molto spiccato e *producono contrazione* della muscolatura liscia.
- **Leucotrieni**: svolgono azioni *procontratturanti* (favorenti la contrazione).
- **Lipossine**.

La produzione dell'acido arachidonico, e di conseguenza delle prostaglandine, parte da uno stimolo infiammatorio. Questo stimolo, tramite la **fosfolipasi A2**, promuove la liberazione di fosfolipidi dalla membrana e da questi, grazie a ulteriori processi metabolici, il rilascio di acido arachidonico. L'acido arachidonico viene successivamente metabolizzato dalla **5-lipossigenasi** o dalla **ciclossigenasi** (una terza via, che non verrà presa in considerazione, tramite la 15-lipossigenasi porta alla formazione di lipossine):



- La 5-lipossigenasi è responsabile della formazione di leucotrieni.
- La ciclossigenasi (cox), attraverso intermedi instabili, gli endoperossidi, genera una serie di prostaglandine o trombossani.

In questo schema possiamo posizionare tre categorie di farmaci:

- **Steroidi**: azione inibitoria molto potente sulla fosfolipasi A2, e non solo.
- **FANS**: inibiscono le ciclossigenasi, riducendo così la produzione di prostaglandine e trombossani, nel complesso i cosiddetti *prostanoidi*.

MASTER COPY Tel. 050 831212 Cell. 388 9837745