

FARMACOLOGIA SPECIALE

TIPOAPPUNTO: SCHEMA

ARGOMENTO: FARMACOLOGIA

ANNO: 2002

NOMEDOCENTE: FARMACOLOGIA ROSSI

**COMMENTO: SCHEMI ESEMPLIFICATIVI PER RICORDARE MEGLIO LA
FARMACOLOGIA**

NOME: DOTT. FRANCESCO RANIERI

FACOLTA: NAPOLI

Schema di terapia antipertensiva “stepped” (per gradi)

Joint National Committee, 1988

1° STEP

Approccio non farmacologico:

1. Controllo del peso
2. Restrizione del Na⁺ nella dieta
3. Riduzione del consumo di alcool
4. Controllo degli altri fattori di rischi cardiovascolare

2° STEP

Diuretico o β -bloccante o ACE-inibitore o Ca²⁺-antagonista

3° STEP

1. Aumentare il dosaggio del primo farmaco o sostituirlo
2. Associare un secondo farmaco di classe diversa
(Diuretico, β -bloccante, ACE-inibitore, Ca²⁺-antagonista, α -bloccante, bloccante centrale, Reserpina o Vasodilatatore diretto)

4° STEP

Sostituire il secondo farmaco o associare un terzo farmaco di classe diversa

5° STEP

Aggiungere un terzo o un quarto farmaco o approfondire le ricerche (eventualmente presso un centro specialistico)

NOTE

1. Necessario mantenere sempre l'approccio non farmacologico
2. Se si associa un nuovo farmaco con successo tentare di ridurre e, se è possibile, sospendere il farmaco iniziale.
3. Considerare in ogni momento la possibilità di semplificare e ridurre la terapia (“Step down”)

TRATTAMENTO DELL'ANGINA PECTORIS

Angina stabile

	TERAPIA D'ATTACCO	EVENTUALE POTENZIAMENTO
Da sforzo	β -BLOCCANTE o NITRODERIVATO o <u><i>Diltiazem / Verapamil</i></u>	+ Altro farmaco o altri due delle categorie non impiegate
A riposo	NIFEDIPINA o DILTIAZEM / VERAPAMIL o NITRODERIVATO	+ Altro farmaco o altri due delle categorie non impiegate (tranne β -bloccante)
Mista	β -BLOCCANTE +NITRODERIVATO or β -BLOCCANTE + NIFEDIPINA <u><i>Diltiazem / Verapamil + Nitroderivato</i></u>	+ Altro farmaco della categoria non impiegata

Angina Instabile

	TERAPIA D'ATTACCO	EVENTUALE POTENZIAMENTO
Senza dominanza vasospastica	β -BLOCCANTE +NITRODERIVATO	+ NIFEDIPINA
Con dominanza vasospastica (angina di Prinzmetal in fase florida)	<u><i>Nifedipina</i></u>	+ NITRODERIVATO ev se necessario + DILTIAZEM

FARMACI ANTIPERTENSIVI

1) α_2 -ADRENERGICI :

Sono farmaci che superano la barriera ematoencefalica e agiscono sui centri pressori (modulano il tono vascolare a livello centrale).

Sono utilizzati nell'ipertensione (lieve, moderata e grave), e nelle emergenze ipertensive.

- CLONIDINA
- GUANABENZ
- GUANFACINA
- TOLONIDINA
- Flutonidina
- Tiamezidina
- Rilmenidina
- Lofexidina
- Moxonidina

a) CLONIDINA:

Polvere cristallina (pm 267 Da), molto solubile in acqua. Presenta significative analogie alla Nor-adrenalina.

Farmacodinamica:

Meccanismo principale: attivazione recettori α_2 -adrenergici presinaptici (e postsinaptici, forse)

Altri meccanismi centrali:

- ↓ Turnover Ach cerebrale (con inibizione dei neuroni colinergici regolatori cardiovascolari)
- ↓ Liberazione dei peptidi oppioidi e GABA
- ↑ Sintesi Prostaglandine
- ↓ Lib. Vasopressina

Meccanismi periferici:

- Sensibilizzazione delle strutture barorecettoriali
- Facilitazioni degli input dei barorecettori (effetto α_2 -adrenergico postsinaptico)
- Stabilizzazione di membrana cellule barorecettoriali

Per os effetto ipotensivo entro 2-3 ore, della durata di 7-10 ore, fino alle 24 ore.

Per infusione endovenosa lenta viene utilizzata nelle emergenze ipertensive. (Per infusione lenta per evitare l'innalzamento della P.A. per stimolo α_1 e α_2 post-sinaptici periferici vascolari).

Effetti sul cuore:

- ↓ ampiezza contrazioni ventricolari
- Az. inotropa negativa (elevati dosaggi)
- ↓ gittata (ipotonia simpatica, ipertonía vagale, ridotto ritorno venoso)

Sono però effetti che sono molto limitati ai dosaggi usuali. Ai quali però si verificano più spesso:

- ↓ Res. periferiche totali
- Regressione ipertrofia ventricolare (azione prob. indiretta)

Effetti sulla circolazione:

- ↓ Resistenze periferiche
- ↓ Flusso coronarico nella fase ipotensiva e ↑ nella f. ipertensiva (eff. ev)
- ↓ Flusso ematico renale e cerebrale (ev)

Riduzione della conc. plasmatica di renina:

Questo effetto non contribuisce all'azione antiipertensiva del farmaco. (Rispondono bene anche pz. con reninemia bassa)

Si esplica attraverso mecc. **centrale** (rid. tono α -adrenergico) e **periferico** (stimolo recettori α renali).

Effetti su Aldosterone:

- Lieve riduzione a riposo
- Marcata riduzione del picco di Aldosterone da sforzo

Effetto diuretico:

- Inibizione rilascio AVP (Vasopressina, ADH , antidiuretico) per aumento Pg renali.

Effetti sul Na^+ :

- ↓ escrezione urinaria dopo somministrazione acuta (in pz. iperteso con rene normale)
- Ritorno a normali valori entro 4gg
- ↓ della quantità totale di Na^+ (e volume plasmatico) entro 4-6 settimane

Nei nefropatici non vi è effetto sulla natriuresi e ciò può spiegare la necessità di dosi più elevate.

Effetti sul metabolismo

- glucidico: discussi
- lipidico : non sfavorevoli (9% dei pz. presenta rid. colesterolemia) con aum., HDL e dim. LDL

Effetti sulla coagulazione:

- ↓ Fibrinogenemia (in 7-10 gg.)
- Non modifica piastrine, PT e PTT
- ↑ del 20% dell' elasticità dei GR (già dopo 2 ore da somm.)

Tratto gastroenterico:

- Inibizione secrezione salivare
- ↓ volume e acidità succo gastrico

Farmacocinetica:**• CLONIDINA:**

- *Emivita* 8,5 ore
- Maggiore attività (rispetto agli altri f. della stessa classe)
- *Biodisponibilità*: x os 100% -effetto dopo 2-3 ore (10 min. ev)
- *Legame farmaco proteico*: 30%
- *Distribuzione tissutale*: buona (fegato, rene e milza soprattutto)
- *Escrezione*: urinaria (65-95%) e fecale (4-22%) in forma immodificata (50%) o metaboliti inattivi (epatici)

- GUANABENZ:
 - Effetti cardiovascolari minori (bradicardia e ipotensione)
- FLUTONIDINA:
 - ↑ Durata d'azione (effetto ipotensivo minore)
- GUANFACINA:
 - Potere ipotensivo 10 volte inferiore – Emivita 21 ore x os e 18 ev

Indicazioni:

- Ipertensione arteriosa (soprattutto lieve e moderata)
- Emergenze ipertensive
- Crisi d'astinenza da oppioidi (interferisce col sistema oppioide e ripristina neuroni noradrenergici danneggiati nella tossicodipendenza)
- Emicranie e cefalee: (sia preventivo, sia curativo)
- Glaucoma
- Vampate di calore (menopausa)

GUANABENZ e GUANFACINA: x os

Gli α_2 -adrenergici sono utilizzati in monoterapia o in associazione con altri antipertensivi (diuretici tiazidici a lunga durata d'azione che potenziano gli α_2 -adrenergici)

Interazioni:

Effetto assente in caso di contemporanea somministrazione di :

- Antidepressivi triciclici
- α -adrenolitici ad azione centrale (tolazolina e yohimbina): usati nel **sovradosaggio**

Reazioni avverse:

Nel 5% dei pz.:

- Sedazione, sonnolenza, astenia, vertigini
- Secchezza delle fauci e degli occhi
- Costipazione

Nello 0,1-5% dei pz.:

- Bradicardia, ipotensione ortostatica
- Impotenza
- F. di Raynaud, Rash
- Cefalea, insonnia, ansietà
- Nausea, vomito, anoressia

Raramente:

- Ginecomastia
- Epatopatie
- Insufficienza cardiaca

Altera il tono dell'umore (non le capacità cognitive) e può indurre **depressione**.

(fare attenzione anche ad associazione con altri antipertensivi che alterano il tono dell'umore (guanetidina, idralazina, prazosina):

Effetto Rebound per sospensione brusca del trattamento:

- Ipertensione arteriosa
- Sudorazione
- Palpitazione, tachicardia
- Cefalea
- Agitazione e insonnia
- Aritmie

Si accompagna a un brusco aumento delle catecolamine in circolo (assomiglia al Feocromocitoma)

E' dovuta a sovraregolazione dei recettori α -adrenergici.

Va controllata con:

- **α -bloccanti** (fentolamina) o
- **α - β -bloccanti** (labetalolo), oppure con
- fentolamina + β -bloccante
- Vasodilatatori (nitroprussiato)
- Clonidina

b) **α -METILDOPA**

Appartiene agli α_2 -adrenergici ma ha anche altri due meccanismi d'azione

Farmacodinamica:

Agisce da bloccante-falso substrato della **DOPA-decarbossilasi** :

- Riduce la sintesi delle catecolamine
- Viene trasformata in **α -metildopamina** che viene scissa a **α -metilnoradrenalina** (da **β -idrossilasi**): falso neurotrasmettitore α_2 -agonista (inoltre interferisce con catecolamine a liv. centrale).

In questo modo si ha :

- ↓ Pressione arteriosa
- ↓ Frequenza cardiaca (cronotropo -)
- ↓ Portata cardiaca
- ↓ Resistenze periferiche

Farmacocinetica:

- **Assorbimento:** incompleto (30-70%) – picco plasmatico dopo 2-6h
- **Eliminazione: bifasica**
 - **Fase rapida:** emivita 2h (95% del f.)
 - **Fase lenta:** emivita 5-6h (fino a 16h se insuff. renale)
- **Emivita:** 2 h (se rene insuff.: 3h- se ipertensione: 1,7h)
- **T di latenza dell'effetto:** 5 h (eff.max : 5-10h)

Indicazioni:

Per tutti i tipi di ipertensioni. **Si usa per os.**

Reazioni avverse:

- Sedazione e sonnolenza (sintomi precoci, dose dip.)
- Affaticamento (psicofisico)
- Depressione (medio-moderata)
- Secchezza delle fauci (sintomo precoce, dose dip.)
- Perdita della memoria (rara)
- Ritenzione di Na^+
- Reazioni allergiche

A carico del fegato:

- Colestasi (intraepatica)
- Epatite granulomatosa
- Necrosi (submassiva)
- Alterazione indici epatici (Transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubinemia)

Occorre controllare la transaminasemia dei pz. da trattare con α -metildOPA prima della terapia e dopo 2-4 settimane.

A carico del sis. immunitario :

- Positività al test di Coombs nel 20-30% dei pz. trattati (entro 6-12 mesi).
(Per la comparsa di IgG anti Rh)
- Fenomeni autoimmuni (rari): trombocitopenia e leucopenia da autoanticorpi.
- ANA positivi

2) BLOCCANTI IL NEURONE ADRENERGICO

Modificano la liberazione della Nor-A dai neuroni simpatici post-gangliari

a) RESERPINA

Da *Rauwolfia serpentina*. Oggi poco utilizzato.

Farmacodinamica:

- Svuotamento delle vescicole contenenti amine biogene (catecolamine e serotonina) le quali vengono degradate dalle MAO.
- Blocco uptake vescicolare (Mg^{2+} -ATP dip.) di DOPA e Nor-A.
- Inibizione re-Uptake di tipo I (Na^+ -ATP-dip.) di Nor-A dallo spazio sinaptico (che viene catabolizzata dalle COMT)
- Aumento attività delle MAO

Sul miocardio:

- Inotropo –
- ↓ Frequenza (cronotropo -)
- Rallentamento della conduzione A-V

Altri effetti:

- Tranquillante maggiore
- Modulazione attività extrapiramidale
- Ipotermia
- ↓ Riflessi somatici e autonomi
- Stimola i centri parasimpatici (effetto vagale)

Farmacocinetica:

- *Assorbimento*: rapido e incompleto x os (picco plasmatico dopo 1-4h)
- *Distribuzione*: completa (supera barriere E-E ed E-P)
- *Metabolizzazione*: epatica (demetilazione e idrossilazione)
- *Eliminazione*: renale (**bifasica** = picco precoce a 4h e tardivo a 271h-fino a 6 sett. dopo somm.).

Indicazioni:

Ipertensione medio-moderata anche in associazione (latenza effetto anche 3-6 gg: non usare in emergenze).

Reazioni avverse:

- Congestione nasale
- Letargia
- Riduzione della libido, impotenza, galattorrea
- Depressione, stanchezza
- Sintomi Parkinson-simili
- ↑ Secrezione gastrica (con ulcere nei trattamenti cronici)
- Diarrea e crampi addominali
- Ritenzione Na^+ (nel caso associare diuretico)

Controindicazioni:

- Stati ansioso-depressivi
- Ulcera peptica
- Retto-colite ulcerosa
- Aritmie

Interazioni:

- Potenziamiento **anestetici generali** (rischio arresto cardiaco)
- Con **digitalici** rischio aritmie e bradicardia
- **Antidepressi triciclici** riducono effetti
- **I-MAO** possono scatenare crisi ipertensive

b) GUANETIDINA

Impiego molto limitato

Farmacodinamica:

- Blocco recettore adrenergico (come anestetici locali)
- Deplezione riserve Nor-A (come reserpina)

E' captata al posto della Nor-A dal neurone adrenergico. Qui per effetto stabilizzante di membrana, o per interferenza con il Ca^{2+} , **disaccoppia l'associazione eccitazione-liberazione di mediatore** impedendo la trasmissione dell'impulso → *simpaticoplegia chimica*.

Non interferisce su ricambio serotonina, **non agisce a livello centrale**.

AZIONE SOLTANTO PERIFERICA.

Accumulandosi nel neurone provoca la deplezione di Nor-A con fugace aumento pressorio (ev).

Potenzia gli effetti pressori della Nor-A perché ne inibisce la ricaptazione.

Effetti cardiovascolari:

dovuti a inibizione adrenergica

- Ipotensione arteriosa
- ↓ gittata cardiaca
- Bradicardia
- ↓ flusso plasmatico renale e cerebrale

Farmacocinetica:

- *Biodisponibilità*: molto variabile (3-50%)
- *Eliminazione*: 50% renale
- *VAD*: molto ampio (accumulo nelle terminazioni nervose)
- *Emivita*: 5 gg. (effetto max entro 2 settimane e persistenza per 1-2 sett. dopo sosp.)

Indicazioni:

Ipertensione **grave** (refrattaria ad altri antipertensivi)

Reazioni avverse:

- Collasso da sforzo e ipotensione ortostatica
- Diarrea (prevalenza parasimpatico-risponde all'atropina)
- Eiaculazione ritardata e impotenza
- Bradicardia
- Predisposizione ad attacchi asmatici
- Ritenzione idrosalina (pericolo insuff. cardiaca congestizia in pz. con ins. renale)

Controindicazioni:

- Feocromocitoma (potenzia effetti pressori della Nor-A)
- Terapia con I-MAO (crisi ipertensive)

c) BETANIDINA

- Maggiore biodisponibilità orale
 - Emivita molto più breve
 - Effetti diarroici minori
 - Effetto pressori ev meno pronunciati
-

3) **α -BLOCCANTI:**

Aloalchilammine:

- FENOSSIBENZAMINA
- DIBENAMINA

Alcaloidi segale cornuta:

- DIIDROERGOCRIPTINA

FENTOLAMINA

PRAZOSINA (solo α_1)

INDORAMINA

DOXAZOSINA

ALFAZOSINA

TRIMAZOSINA

TERAZOSINA

URAPIDIL

Sono tutti α_1 e α_2 (tranne prazosina)

Vedi altro schema

α-BLOCCANTI

FARMACO	DINAMICA	CINETICA	via	NOTE
Prazosina	α ₁ -bloccante selettivo Azione vasodilatante diretta Compete con il Ca ²⁺ Inibisce PDE	<i>Assorbimento:</i> os buono <i>Biodisp.:</i> os 60% <i>Legame f-p:</i> 97% <i>Metabolismo:</i> epatico <i>Eliminazione:</i> renale (in parte bile) <i>Emivita:</i> 2,5 – 4 ore	Os	Eff. antipertensivo (con rara tachicardia) ↓ Res. periferiche ↑ contrattilità e gittata c. Può essere associata Indicata in insuff. renale (no compromiss. renale) Fenomeno “prima dose” (ipotensione ortostatica): iniziare con dosaggi gradualmente la sera prima di coricarsi
INDORAMINA	α ₁ -bloccante selettivo Azione vasodilatante diretta Anti H ₁ , 5-HT ↓ Output cardiaco e bradicardia Anestetico locale	<i>Assorbimento:</i> os buono <u>Biodisp.: os buona</u> <i>Legame f-p:</i> 90% <i>Metabolismo:</i> epatico <i>Eliminazione:</i> renale (in parte fecale) <i>Emivita</i> > 5 ore	Os Im Ev	Iperensione media o moderata Anche nell'asma, cefalee, aritmie (A e V) Eff.Coll.: astenia, sonnolenza, congestione nasale, xerostomia, cardiorepressione, aum. peso. Controindicazioni: blocchi A-V, primo trimestre gravidanza
DOXAZOSINA	α ₁ -bloccante (forte) α ₂ -bloccante (blando) No azione vasodilatante diretta Vasodilatazione sistemica arteriolare e venosa Riduce pre e post-carico (non necessari β-bloccanti per prot. cuore)	<i>Biodisp.:</i> os buona (65%) <i>Legame f-p:</i> 98% <i>Eliminazione:</i> epatica (95%) <i>Emivita:</i> ~22 ore	Os	Da sola o associata Non da tolleranza da trattamento cronico ADR: vertigini posturali, ipotensione ortostatica, cefalea, astenia, sedazione DI scelta nei pz. con patologie concomitanti (diabete, BPCO, arteriopatia, alt. met. lipidico)
ALFAZOSINA	Antagonista selettivo rec.α ₁ Vasodilatazione periferica con tachicardia riflessa	<i>Emivita:</i> 3-4 ore Altri parametri: vedi prazosina	Os	Descritti fenomeni “prima dose” (sincope)
TRIMAZOSINA	Vasodilatatore che riduce pre e post-carico			Derivato prazosina con attività molto minore
TERAZOSINA	α ₁ -α ₂ -bloccante Vasodilatazione	<i>Assorbimento:</i> os buono <i>Metabolismo:</i> epatico <i>Eliminazione:</i> bile (in parte urine) <i>Emivita:</i> 12 ore	Os	Eff.Coll.: ipotensione ortostatica, sincope da prima dose, vertigini, astenia, cefalea, congestione nasale, sonnolenza

FENOSSIBENZAMINA	Antagonista irreversibile non selettivo Cronotropo e inotropo + (riflesso da rid. PA per il blocco della vasocostrizione α)		Diagnostici nel Feocromocitoma Terapia situazioni \uparrow catecolamine (astinenza da clonidina: con propanololo)
URAPIDIL	Blocco α_1 periferici Stimolo 5-HT _{1A} centrali	<i>Assorbimento:</i> os buono <i>Emivita:</i> 3-4 ore <i>Eliminazione:</i> renale	Emergenze ipertensive Eff.coll.: ipotensione ortostatica, astenia (rari)

-----ACE-INIBITORI-----

Classificazione in base alla struttura chimica

Sulfidrilici	Carbossilici	Fosfinici
ALACEpril ALTIOpril CAPTOpril* SPIRApril ZOFENOpriL	BENAZEpril CALAZApriL DELApril ENApriL* LISINOpriL* PERINDOpriL QUINApriL* RAMIpriL	FOSINOpriL

Farmacodinamica

Si legano allo Zn^{2+} dell'enzima di conversione(chinasi) e bloccano la trasformazione dell'Angiotensina I in Angiotensina II che è dotata di azione vasocostrittrice diretta e indiretta (facilitazione della trasmissione simpatica).[Vedi tabella 15.29, pag.323 del Rossi]

La riduzione delle sostanze ad azione vasocostrittrice, l'aumento di sostanze ad azione vasodilatatrice e la riduzione dell'**Aldosterone** circolante determinano:

- ↳ Riduzione delle resistenze vascolari periferiche e polmonari
- ↳ Calo della pressione arteriosa nel grande e nel piccolo circolo
- ↳ Lieve e transitorio aumento del flusso coronarico
- ↳ Aumento o nessuna modificazione di :
 - Gittata cardiaca
 - Portata cardiaca
 - Frazione di eiezione
- ↳ Calo o nessuna variazione di :
 - Flusso plasmatico renale
 - Velocità di filtrazione glomerulare
 - Frazione di filtrazione

L'azione vasodilatante non si associa a ritenzione idrosalina né a tachicardia riflessa:

forse per inibizione dei riflessi adrenergici periferici o per attivazione *parasimpatica*.

MECCANISMI PROPOSTI PER SPIEGARE L'AZIONE ANTIPERENSIVA

1. Inibizione del sistema renina-angiotensina

- Sistemico
- Tissutale

2. Omeostasi sodica dell'aldosterone

3. Potenziamiento del sistema callicreina-chinine

- Chinine circolanti
- Chinine tissutali
- Per mediazione delle prostaglandine.

4. Inibizione del tono simpatico

- Centrale
- Periferico

Farmacocinetica

Si possono distinguere 2 gruppi:

PROFARMACI	FARMACI
ENALApril ZOFENApril QUINApril CILZApril RAMIpril PERINDApril PENTApril FOSINApril BENZAEPril	CAPTApril LISINApril SPIRApril

L'eliminazione è prevalentemente renale.

Indicazioni

- ⇒ Ipertensione arteriosa
- ⇒ Cardiopatia ischemica
- ⇒ Danno post-infartuale
- ⇒ Scompenso cardiaco congestizio cronico

I **VANTAGGI** che possono far preferire gli ACE-inibitori sono:

- Capacità di ridurre le resistenze vascolari periferiche senza concomitanti effetti metabolici
- Effetto vasodilatante “preferenziale”, che favorisce la perfusione di organi vitali.
- Protezione cardiaca, senza interferenze su contrattilità e conduzione miocardica
- Assenza di attivazione simpatica riflessa
- Assenza di ritenzione idrosalina
- Basso rischio in Pz con
 - diabete mellito
 - insufficienza polmonare cronica ostruttiva
 - gotta
 - depressione
- assenza di effetti indesiderati come affaticamento, impotenza o vertigini.

RAF

- ↪ **IPERPOTASSEMIA**: per la riduzione di Aldosterone. Compare raramente in pz con funzione renale normale. Non vanno mai associati a diuretici risparmiatori di potassio; viceversa è utile l'associazione con diuretici non risparmiatori di K⁺ (tiazidici).
- ↪ **IPOTENSIONE DI PRIMA DOSE**: iniziare con la posologia più bassa possibile.
- ↪ **COMPROMISSIONE RENALE**: rara nei pz con funzionalità renale integra
- ↪ **TOSSE**: secca, persistente, più frequente nelle donne [vedi figura 15.30 pag. 327 Rossi]
- ↪ **ANGIOEDEMA**: soprattutto a viso e gambe
- ↪ **RASH**: lesioni maculo papulose pruriginose (frequente con il CAPTOPRIL)
- ↪ **DISGEUSIA**: Captopril e Enalapril
- ↪ **NEUTROPENIA**: reversibile entro 3 settimane

Interazioni

Cibo: riduce l'assorbimento

FANS: riducono l'efficacia perché interferiscono con il sistema Prostaglandinico

Gli ACE-inibitori con elevato legame farmaco-proteico (ZOFENOPRIL e FOSINOPRIL) possono spiazzare altri farmaci (anticoagulanti).

β -BLOCCANTI

Sono vecchi farmaci che hanno una notevole importanza.

Sono utilizzati nell'**Ipertensione arteriosa**, nella **cardiopatía ischemica**, nelle **aritmie** (Propanololo e tutti i β -bloccanti con attività chinidinosimile).

E in tutta una serie di altre patologie con aumento del tono adrenergico (β):

- Cardiopatía ipertrofica da stenosi aortica o polmonare
 - Cardiomiopatía ipertrofica ostruttiva
 - S. cardiaca ipercinetica
 - Tireotossicosi
 - Feocromocitoma
 - Tremori nel Parkinson
 - Glaucoma
 - Ansietà, schizofrenia
- Non selettivi:
 - ISA [Attività simpaticomimetica intrinseca: indica la caratteristica di alcuni f. di essere agonisti parziali dei β -r : li bloccano (β_1 a livello cardiaco)ma li attivano anche (β_2 periferici con vasodilatazione)]
 - Non ISA (Propanololo)
 - Con attività anche α -bloccante
 - β_1 Selettivi (Cardioselettivi):
 - ISA (ACEBUTOLOLO)
 - Non ISA (ATENOLOLO)
 - Anche α -bloccanti (BEVANTOLOLO, CELIPROLOLO)

Classificazione di generazione:

- **I GENERAZIONE** (β -agonisti non selettivi):

<ul style="list-style-type: none">- PROPANOLOLO- NADOLOLO- OXOPRENOLOLO- TIMOLOLO (glaucoma)	
---	--

- **II GENERAZIONE** (cardioselettivi - β_1):

<ul style="list-style-type: none">- ATENOLOLO- METOPROLOLO- ACEBUTOLOLO	<ul style="list-style-type: none">- Selettività β_1- minore aumento della reattività bronchiale- Minore aumento LDL e diminuzione HDL- No aumento insulina
--	--

I farmaci della III, IV e V classe si possono raggruppare tutti in un'unica classe di farmaci aventi attività **β -bloccante** ma anche **vasodilatante**.

- **III GENERAZIONE** (β -bloccanti con attività ISA):

<ul style="list-style-type: none">- PINDOLOLO- CELIPROLOLO- BUCINDOLOLO	<ul style="list-style-type: none">- Minore eff. sulla freq. cardiaca- mass. effetto su paz. asmatici- No interferenze con alt. metaboliche (diabete)
--	--

- **IV GENERAZIONE** (α e β bloccanti):
 - **LABETALOLO**
 - **CARVEDILOLO**
- **V GENERAZIONE** (f. ad attività cardioselettiva e vasodilatante periferica non correlata al blocco α adrenergico, ma legata alla **liberazione di NO dalla parete vasale**):
 - **NEBIVOLOLO**

PRINCIPALI EFFETTI DEI β -BLOCCANTI :

Cuore: (β_1)

- ↓ frequenza (fino a 40-50 bpm)
- ↓ contrattilità
- ↓ automatismo

Arteriole: (β_2)

- Vasocostrizione (coronarie, muscolo scheletrico, polmone, reni, visceri)

Polmone: (β_2)

- Broncocostrizione

Rene: (β_2)

- ↓ iniezione Renina

Fegato e musch. scheletrico: (β_2)

- ↓ glicogenolisi e gluconeogenesi

Pancreas: (β_2)

- ↓ iniezione Insulina

Tess. Adiposo: (β_1)

- ↓ rilascio di NEFA (utile negli ipertesi)

L'effetto antipertensivo dei β bloccanti dipende dalla loro azione a livello:

- **Cardiaco** (vedi sopra)
- **Renale:** ↓ liberazione Renina
- **Neuronale:** possono bloccare la ricaptazione e il meccanismo di feedback positivo (modulazione del rilascio di catecolamine tramite recettori presinaptici β_2)
- **Centrale** con:
 - Inibizione del tono Simpatico
 - Azione sui barorecettori
Normalmente nell'ipertensione arteriosa c'è una disfunzione del controllo barorecettoriale senocarotideo e cardioaortico che viene bilanciata dai β bloccanti per un effetto stabilizzante di membrana.
- Oggi è preso in considerazione anche un altro meccanismo d'azione dei β -bloccanti (quelli di ultima generazione: V, Nebivololo – vedi sopra): **Rilascio di NO dalla parete vasale.**

NEBIVOLOLO :

Miscela racemica di 2 stereoisomeri :

- D-nebivololo ad azione β_1 -antagonista
- L-nebivololo capace di liberare NO dalla parete vasale (e prob. anche az. su β_2 presinaptici e potenziamento vasodilatazione da ADP)

L-nebivololo è importante giacché si è visto che nell'ipertensione vi è una diminuzione della quota di NO dalla parete vasale.

Di recente si è osservato che il Nebivololo non rispecchia del tutto le caratteristiche standard dei β -bloccanti poiché esso comporta:

- \uparrow gittata sistolica (i β bloccanti riducono la gittata)
- \downarrow della pressione ventricolare **Sin**
- \downarrow delle resistenze periferiche

Farmacocinetica:

- *Assorbimento*: rapido per Os
- *Picco plasmatico*: 30 min – 6 ore
- *Emivita*: 8-20 ore (variabile)

Indicazioni:

(Solo Nebivololo)

- Ipertensione essenziale
- Altre patologie in cui sono inefficaci o controindicati altri β -bloccanti (insuff. ventricolare o scompenso cardiaco congestizio per es.)
- Molte altre patologie cardiovascolari

Nei pz. con alterazioni (insufficienze) cardiache si utilizzano β -bloccanti con azione ISA o α -bloccante perché, essendo vasodilattanti periferici, migliorano le condizioni di lavoro del cuore. Questo farmaco vi è azione vasodilatante non correlata agli α -adrenocettori e quindi essi migliorano ulteriormente la performance cardiaca.

INDICAZIONI DEI β -BLOCCANTI :

1) Cardiopatie ischemiche:

- Angina di petto
- Ischemia silente
- Infarto del miocardio

2) ipertensione arteriosa:

- grave – emergenze \rightarrow LABETALOLO
- Con ipertrofia ventricolare sin. \rightarrow PROPANOLOLO

3) Feocromocitoma \rightarrow PROPANOLOLO

4) Ipertensione grave preoperatoria \rightarrow ESMOLOLO

5) Aritmie (Antiaritmici di classe II – Propranololo)

6) Cardiomiopatie

- Dilatativa
- Ipertrofia ostruttiva da stenosi subaortica

7) Altre cardiovascolari:

- Sincope vaso-vagale
- Marfan, Dissezione Aortica
- Tetralogia di Fallot

8) Indicazione di patologie a livello centrale :

- Ansia
- Tremore essenziale
- Emicrania
- Astinenza da alcool

9) Endocrine:

- aritmie da Tireotossicosi

ESMOLOLO: emivita brevissima 3-9 minuti

CELIPROLOLO: Antipertensivo

DILEVALOLO : isomero labetalolo

Effetti indesiderati:

a) Reazioni cardiovascolari:

- Scompenso cardiaco congestizio
- Aritmie ipercinetiche
- Ipotensione acuta
- Vasocostrizione periferica (soprattutto non cardioselettivi)

b) Respiratorio:

- broncocostrizione

c) Gastrointestinale:

- Nausea
- Diarrea
- Vomito

d) Metabolici:

- Ipoglicemia

e) SNC:

- Allucinazioni
- Turbe visive
- Depressione
- Insonnia

f) Altri:

- Rash
- Alopecia
- Porpora
- Crampi muscolari
- Psoriasi

CONTROINDICAZIONI:

Assolute: non usare in alcun caso

Relative: alla discrezione professionale

a) Polmonari:

- Assolute:
 - Asma
 - Bronchite cronica con spasmo (BPCO – a causa eff. broncospastico α)
- Relative:
 - Enfisema
 - Bronchite acuta

b) Cardiache:

- Assolute:
 - Insuff. cardiaca non trattata – pz. edematoso perché provoca rid. pre- e post-carico (eccetto alcune in cui la gittata dip. dalla frequenza \rightarrow miocardiopatia)
 - Blocco A-V / bradicardia grave (a causa dell'effetto bradicardizzante β_1)
- Relative:
 - Insuff. cardiaca trattata (possono essere associati a diuretici e digitalici)
 - Angina di Prinzmetal (perché lo stimolo α può favorire lo spasmo coronarico)
 - Alti dosaggi di Verapamil ev e di Nifedipina

c) A livello periferico:

- Assolute:
 - Gangrena (per effetto α)
- Relative:
 - Raynaud
 - Estremità fredde
 - Claudicatio secondarie a patologie vascolari periferiche

A lungo termine i β bloccanti provocano down-regulation dei recettori (riduzione effetti) e iperreattività (effetto rebound) alla sospensione improvvisa. Vanno sospesi lentamente.

ANTIARITMICI

	<u>FARMACO</u>	AZIONI SECONDARIE	EFFETTI	SITO D'AZIONE	INDICAZIONI
Ia Na e K	CHINIDINA	Ca-antagonista α -simpaticolitico Antimuscarinico	\uparrow durata PDA \uparrow durata PRE \downarrow Conduzione	Nodo SA Atrio-Ventricolo Vie anomale	Extrasistoli atriali e ventricolari Tachicardie ventr. e parossistiche Prevenzione di flutter e fibrillazione Malaria (derivato del chinino)
	DISOPIRAMIDE	Antimuscarinico	\downarrow Contrattilità		Tachicardie parossistiche atr. e ventr.
	PROCAINAMIDE	Ganglioplegico			Ritmi ectopici ventricolari
Ib Na e K	LIDOCAINA	Stimolo canali K	\downarrow durata PDA	Ventricolo	Disturbi del ritmo ventricolare Aritmie da intossicazione digitalica
	MEXILETINA		$\uparrow\uparrow$ PRE		
	FENITOINA				
	TOCAINIDE		\downarrow Conduzione		
Ic Na	FLECAINIDE	Blocca canali K	$\downarrow\downarrow$ Conduzione	Nodo SA Atrio-Ventricolo Vie anomale	Aritmie atriali Battiti ectopici ventricolari
	ENCAINIDE		$\downarrow\downarrow$ Contrattilità		
	PROPAFENONE	Ca-antago Vagolitico			
II β -bloc.	PROPANOLOLO	Blocca anche Na (con cinetica rapida simile a Ib)	\downarrow Conduzione \downarrow Contrattilità	Nodo SA Nodo AV	Disturbi del ritmo Tachicardie atriali Tachicardie giunzionali
III K	AMIODARONE	α -simpaticolitico Vagolitico Blocca anche: - Canali Na e K - β -recettori	$\uparrow\uparrow$ durata PDA $\uparrow\uparrow$ PRE \downarrow Contrattilità	Nodo SA Atrio-Ventricolo Vie anomale	Extrasistoli atriali e ventricolari Ritmi reciprocanti giunzione AV Fibrillazione parossistiche atriali Prevenzione tachicardie atriali e giunzionali
	TOSILATO di BRETILO	Blocca il release di catecolamine			
	SOTALOLO	β -bloccante			
IV Ca-ant.	VERAPAMIL	Blocca i canali Na Adrenolitico	\downarrow durata PDA \uparrow PRE	Nodo SA Nodo AV	Tachicardie atriali e giunzionali
	Diltiazem		\downarrow Conduzione \downarrow Contrattilità		

Altri antiaritmici **non** compresi nella classificazione *Vaughan – Williams – Harrison* :

- **DIGITALE** :

- a) Riduzione Na/K ATPasi
- b) Vagomimetico (riflesso e centrale)
- c) Deprime il nodo S-A
- d) Aum. Periodo refrattario nodo A-V e rallenta il f. di Hisù

- **ADENOSINA** :

ev – emivita brevissima (dell' ordine di frazioni di minuto)

1. **Stimola i recettori A_1** (presenti nell' atrio, ma anche nel ventricolo)

Ciò provoca : **Iperpolarizzazione della membrana** (per attivazione di una I_k indotta da Ach a livello **atriale** con rid. DPA e Automatismo

2. **Inibizione I_{Ca}**

Aum. Refrattarietà allo stimolo

Rallentamento genesi stimolo a livello atriale

Indicazioni : Tachicardia atriale sopraventricolare (la sua azione è rilevante soprattutto a livello atriale).

- **ATROPINA** :

per la sua azione antimuscarinica (Recettori M_2 Cardiaci accoppiati a canali del K^+)

-----FARMACI DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA-----

I. PRIMA SCELTA ASSIEME A O₂:

- Nitroderivati
- Ca²⁺-Antagonisti
- β-bloccanti
- ACE-inibitori (VEDI RELATIVO SCHEMA)

II. NON SONO PRETTAMENTE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA:

- Trombolitici (VEDI RELATIVO SCHEMA)
- Anticoagulanti (VEDI RELATIVO SCHEMA)
- Antiaritmici (VEDI RELATIVO SCHEMA)
- Ipolipidemizzanti (VEDI RELATIVO SCHEMA)

III. NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE:

- Nicorandil ^{NEW}
- Molsidomina ^{NEW}

Si usano in :

- ⇒ Angina pectoris da sforzo o a riposo
- ⇒ Cardiopatia ischemica silente
- ⇒ Angina instabile ad alto rischi d'infarto
- ⇒ Infarto miocardio acuto
- ⇒ Ischemia post-infarto



Sono tutte condizioni in cui bisogna:

Ridurre il consumo di O₂

Migliorare l'apporto di O₂:

- ↑ flusso
- ↑ irrorazione

I fattori che determinano il consumo miocardio di O₂ sono:

MAGGIORI	MINORI
⇒ Tensione Parietale: <ul style="list-style-type: none">- Pressione intraventricolare- Raggio del ventricolo(volume)- Spessore della parete	⇒ Energia di attivazione ⇒ Metabolismo a riposo
⇒ Frequenza cardiaca	
⇒ Contrattilità	

NITRODERIVATI

Si distinguono in

Nitriti: NITRITO DI AMILE

Nitrati:

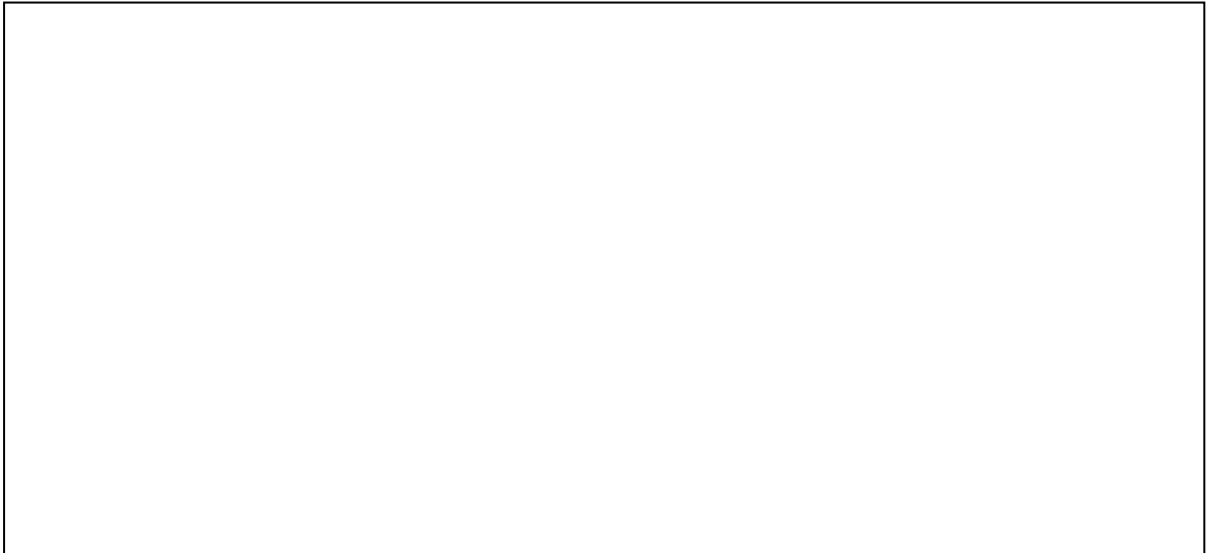
- NITROGLICERINA
- ISOSORBIDE DINITRATO
- ISOSORBIDE-5-MONONITRATO
- ISOSORBIDE-2-MONONITRATO
- TENITRAMINA
- NOCORANDIL ^{New}

In base alla **durata d'azione** si distinguono:

	<u>Composto</u>	<u>VIA DI SOMMINISTRAZIONE</u>	<u>Durata</u>
<u>Breve</u>	NITROGLICERINA	Sublinguale	10-30 min
		Orale	3-6 h
		Per cutanea	4-8 h
		Endovenosa	-
		Disco transdermico	18-24 h
	NITRITO DI AMILE	Sapray	3-5 min
<u>Protratta</u>	ISOSORBIDE DINITRATO	Sublinguale	2-3 h
		Orale	3-5 h
		Orale a lento rilascio	6-10 h
		Endovenosa	-
	ISOSORBIDE-5-MONONITRATO	Orale	4-6 h
	ERITRILE TETRANITRATO	Orale	2-3 h
		Sublinguale	30-60 h
	PENTAERITROLO TETRANITRATO	Sublinguale	15-60 min

FARMACODINAMICA

Meccanismo d'azione sulla muscolatura liscia (vedi figure 12-1-2 pag186 Katzung)



1) EFFETTI SISTEMICI SUGLI ORGANI

↪ Muscolatura liscia vascolare

Marcato rilasciamento delle vene e conseguente

↓ precarico ventricolare \Rightarrow ↓MVO₂

↓ Postcarico \Rightarrow stimolazione simpatica riflessa con transitorio effetto inotropo+ e cronotropo + seguito da riduzione della portata cardiaca e del flusso coronario per effetto del sequestro del sangue da parte del distretto venoso dilatato \Rightarrow ↓MVO₂

↪ Muscolatura liscia di altri organi

Rilasciamento bronchiale e genitourinario (farmaco afrodisiaco)

↪ Attività sulle piastrine

Riduzione dell'aggregabilità piastrinica dovuta ad ↑cGMP (ruolo protettivo)

↪ Altri effetti

Vedi Katzung pag. 190 e Furto coronario pag.189

Meccanismo dell'effetto clinico

<i>Potenziali effetti benefici</i>	RISULTATO
↓ Volume ventricolare	↓ MVO ₂ (Richieste Miocardiche di Ossigeno)
↓ Pressione arteriosa	
↓ Tempo di eiezione	
Vasodilatazione delle arterie coronarie epicardiche	Scomparsa dello spasmo arterioso coronarico
Aumento del flusso collaterale	Migliorata perfusione del miocardio ischemico
↓ Pd ventricolo sinistro	Migliorata perfusione subendocardica

POTENZIALI EFFETTI DANNOSI	RISULTATO
Tachicardia riflessa	↑ MVO ₂
Aumento riflesso contrattilità	
Riduzione del tempo di perfusione diastolica indotto dalla tachicardia.	Diminuzione della perfusione miocardica

RAF

EFFETTI SFAVOREVOLI ACUTI

- Ipotensione ortostatica
- Tachicardia riflessa
- Cefalea pulsante (controindicati in pz con elevata pressione intracranica)
- Alitosi (somministrazione sublinguale)

ABITUDINE

Forse dovuta a formazione di **legami disolfuro** tra i residui di Zolfo presenti a livello del recettore che lega i nitroderivati e consente la liberazione di NO, con riduzione dell'affinità.

Essa non riguarda i nitriti e il nitroprussiato di sodio che bypassano la prima trasformazione metabolica necessaria ai nitrati per liberare NO.

C'è anche un **ipotesi neurormonale**: la contemporanea somministrazione di ACE-inibitori e nitroderivati riduce l'insorgenza di tolleranza. Tutto ciò lascia presupporre un ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Soluzione:

Sospensione ad intervalli

Acetil-cisteina per ripristinare i gruppi sulfidrilici

Tuttavia risolve solo in parte la tolleranza e ciò ci fa pensare che ci sono altri meccanismi alla base di essa

β-BLOCCANTI

la stimolazione del recettore β determina attivazione *dell'adenilatocilclasi* con conseguente aumento di cAMP e attivazione di ingresso di Ca^{2+} .

Classificazione:

I GENERAZIONE (β_1 e $\beta_2 \Rightarrow$ rischio di broncospasmo)

PROPRANololo NADololo SOTAlolo

II GENERAZIONE (maggiore cardioselettività \Rightarrow effetti collaterali per solo a dosi elevate)

ATENololo ACEBUTololo METOPROlolo

III generazione (β -bloccanti e vasodilatatori per le proprietà ISA sui recettori β_2)

- PINDololo (β -bloccante non selettivo con ISA più pronunciata)
- CELIPROlolo e BUCINDololo (soprattutto β_2 -antagonisti)
- BISOPROlolo (più cardioselettivo dell'ATENololo)
- ESMololo * e FESTololo*
- BETAXololo
- BEVANTololo
- CARTEololo
- DILEVAlolo
- PENBUTololo

EFFETTI POTENZIALMENTE BENEFICI

- $\Rightarrow \downarrow$ Output cardiaco
- $\Rightarrow \downarrow$ Consumo di O_2
- $\Rightarrow \downarrow$ Tensione parete ventricolare
- \Rightarrow Inibizione del trasporto di Ca^{2+}
- \Rightarrow Limitazione della vasocostrizione da sforzo
- \Rightarrow Miglioramento della perfusione miocardica tramite l'allungamento della diastole.

EFFETTI POTENZIALMENTE DANNOSI

Aumento del consumo miocardico di O_2 per:

- Aumento della tensione della parete
- Prolungamento del tempo di eiezione ventricolare
- Aumento del tono dei vasi coronarici (specie con β -bloccanti non cardioselettivi)

Indicazioni

- Insufficienza coronarica
- Cardiopatia ischemica
- Profilassi dell'angina pectoris
- Profilassi del Pz già infartuato
Occorre iniziare la somministrazione appena dopo l'infarto, proseguendo per almeno 3 mesi (attenzione *all'effetto rebound*)
- Infarto miocardico in fase acuta (**ESmololo** e **FESTololo** per la rapida durata d'azione e maggiore maneggevolezza)

Per os o ev associati a nitroderivati ma **non** a Ca^{2+} -antagonisti .

È possibile associarli a Ca^{2+} -antagonisti di tipo **dipiridinico** (NIFEDIPINA e NICARDIPINA), il cui effetto tachicardizzante riflesso è antagonizzato dai β -bloccanti.

Controindicazioni

- Insufficienza cardiaca
- Turbe inibitorie della conduzione cardiaca
- Asma bronchiale e Bronchite cronica

RAF

- **Bradycardia**
- Insorgenza o aggravamento **dell'insufficienza** cardiaca
- **Broncocostrizione**
- Nausea e vomito
- **Astenia**, Costipazione, Insonnia, **Depressione**
- Eruzioni cutanee
- **Iperglicemia** da blocco della liberazione d'insulina
- Riduzione della **libido**
- **SINDROME DA SOSPENSIONE**: angina evolutiva + aritmie improvvise \Rightarrow infarto o morte impr.

Si pensa possa essere dovuta a diversi meccanismi:

- Progressione della malattia coronarica
- Aumentata attività fisica (che non può essere sostenuta senza β -bloccanti)
- Sensibilizzazione dei recettori
- Aumento di catecolamine o di ormoni tiroidei nel plasma
- Tendenza accentuata all'aggregazione piastrinica

Ca²⁺-ANTAGONISTI

L'utilizzo di Ca²⁺-antagonisti è giustificato dal ruolo che svolge il calcio nella genesi di processi fisiologici e patologici che interessano il cuore:

- **Accoppiamento elettromeccanico**
- **Elettrolita carrier** della corrente lenta delle cellule del nodo SA e AV
- Il **sovraccarico di Ca²⁺** che si verifica nelle cellule in condizioni di **ischemia** attiva *fosfolipasi* e *proteasi* che accentuano il danno strutturale e metabolico dell'area ischemica.

DIIDROPIRIDINICI: Nifedipina – Nicardipina

- ANTIANGINA
- ↓ POSTCARICO con ↓ PA

C'è stimolazione riflessa del simpatico (tachicardia, effetto inotropo-, stimolazione SRA) che scompare dopo 2 settimane di trattamento per riassetto barorecettoriale.

Tuttavia favoriscono la regressione della **ipertrofia ventricolare sinistra** (da sovraccarico emodinamico)

☿ *EFFETTI POTENZIALMENTE BENEFICI*

1. Riduzione del consumo miocardico di O₂ per:
 - ↓ Pressione arteriosa
2. Aumento del flusso coronarico per:
 - Dilatazione dei grossi vasi epicardici.

♠ *EFFETTI POTENZIALMENTE DANNOSI*

1. Aumento del consumo miocardico di O₂ per:
 - ↑ Frequenza cardiaca
2. Riduzione del flusso coronarico per:
 - Riduzione della pressione di perfusione coronaria
 - Furto nei territori sani
 - Accorciamento del periodo diastolico conseguente alla tachicardia

FENILALCHILAMINICI

1. NON PROVOCANO TACHICARDIA RIFLESSA

Poiché l'eccitazione riflessa del simpatico, per l'effetto vasodilatante, non è sufficiente a sopperire l'effetto cronotropo- diretto.

2. NON STIMOLANO IL SRA

Forse perché interferiscono sulle strutture iuxtaglomerulari che producono renina

VERAPAMIL

- Non determina aumento della ritenzione idrosalina (come gli altri antipertensivi che forse promuovono il riassorbimento di Na⁺ dal tubulo distale) ma inducono ↑ escrezione urinaria di Na⁺ e conseguente riduzione della Volemia
- Ha un ruolo importante nella induzione dell'espressione dei recettori epatici per l'Apo-B100 delle LDL

Diltiazem

- Determina vasodilatazione anche nei grossi vasi coronarici e nelle arterie collaterali (verapamil e Nifedipina agiscono solo sui vasi di resistenza)
- ↑ Flusso coronarico con intensa attività coronarodilatatrice che si associa a minore effetto inotropo- e cronotropo-.

⚔ EFFETTI POTENZIALMENTE BENEFICI

2. Riduzione del consumo miocardico di O₂ per:

- ↓ Contrattilità
- ↓ Pressione arteriosa
- ↓ Frequenza cardiaca

3. Aumento del flusso coronarico per:

- Dilatazione dei grossi vasi epicardici

4. Effetto protettivo sul danno da riperfusione

♠ EFFETTI POTENZIALMENTE DANNOSI

1. Aumento del consumo miocardico di O₂ per ↑ tensione della parete

AZIONE PROTETTIVA SUL MIOCARDIO DEI Ca^{2+} -ANTAGONISTI

- 1) Inibizione ingresso di ioni Ca^{2+}
- 2) Dilatazione del letto **coronarico** e dei vasi **collaterali**
- 3) Prevenzione dello **spasmo** coronarico
- 4) ↓ **Consumo** di O_2 (↓ lavoro cardiaco)
- 5) ↓ **Postcarico**
- 6) effetto **anti-aritmico** (possibilità di prevenire le aritmie da ischemia)
- 7) Attività **anti-proliferativa**
- 8) Attività **anti-ateromatosa**
- 9) Attività **anti-aggregante**
- 10) ↓ **viscosità** ematica

Farmacocinetica

FARMACO	ASSORBIMENTO	EMIVITA	ASPETTI CINETICO-METABOLICI
VERAPAMIL	>90% per os	6 h	Legame proteine plasmatiche 90% 85% dose per os è eliminata dal <i>first pass</i> Eliminazione renale(75%) e Gastrointestinale(15%)
Nifedipina	> 90% os e sublinguale	4 h	Legame proteine plasmatiche 90% Metabolizzazione a lattato acido Metabolici attivi e inattivi eliminati con le urine
Diltiazem	70-90% per os	3-4 h	Scarso legame alle proteine plasmatiche Ampia <i>deacetilazione</i> Metabolici attivi e inattivi eliminati con le feci

RAF

<u>FARMACO</u>	<u>RAF</u>
<i>Verapamil</i>	IPOTENSIONE Bradicardia Riduzione della contrattilità miocardica Insufficienza cardiaca Edema Pirosi gastrica
<i>Nifedipina</i>	IPOTENSIONE Cefalea Vertigini Nausea Stipsi Anoressia Edema
<i>Diltiazem</i>	IPOTENSIONE Bradicardia Vertigini Disturbi digestivi

-----ALTRI FARMACI DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA.-----

⇒ **NICORANDIL**

Nitrato nicotinamidico

Attivatore dei **canali del K^+**

- ⇒ Dilata le arterie coronarie maggiori
- ⇒ Riduce precarico e postcarico

⇒ **MOLSIDOMINA**

Ha proprietà vasodilatanti che si esplicano mediante la liberazione di un metabolita (SIN1-A) provvisto di un nitrogruppo e capace di stimolare la *guanilciclas*i vascolare e piastrinica(con meccanismo diverso rispetto ai nitroderivati).

Non genera abitudine (non richiede gruppi-SH)

Farmacodinamica

- ⇒ Riduce il ritorno venoso al cuore
- ⇒ Riduce la Pr. nell'arteria polmonare
- ⇒ Riduce la Pr. Teldiastolica nel Ventr. Sn
- ⇒ Riduce la pr. Sistemica e migliora il postcarico
- ⇒ Migliora la tensione parietale ottimizzando il consumo di O_2

Indicazioni

- Insufficienza coronaria
- Profilassi e terapia della cardiopatia ischemica
- Coadiuvante nella terapia di mantenimento dell'infarto miocardico

Controindicazioni

- Shock cardiogeno
- Ipotensione grave

⇒ **ANILIDINA**

Derivato della CLONIDINA privo di attività antiadrenergica ma dotato di proprietà bradicardizzanti in quanto agisce sul Nodo-SA.

Farmacodinamica

Riduce la frequenza cardiaca (senza avere effetti inotropi-)

Indicazioni

Potrebbe essere usata come antianginoso e come anti-aritmico.

↩ AMIODARONE

Le sue azioni sull'apparato cardiovascolare sono:

A. Dirette

- Effetto bradicardizzante
- Effetto vasodilatatorio

B. Indirette:

- Riduzione degli effetti α -adrenergici (↓ effetto vasocostrittorio delle catecolamine)
- Riduzione degli effetti β -adrenergici con effetti su:
 - frequenza cardiaca
 - pressione arteriosa
 - consumo miocardico di O_2 , glicogeno e fosfocreatina
- Modesta azione antiaggregante piastrinica

Farmacocinetica

Regolare assorbimento per os

Eliminazione bile e urine

Ha tendenza all'accumulo \Rightarrow è sconsigliato come prima scelta

↩ PERESSILLINA



Derivato piperidinico con diverse attività:

- \Rightarrow Ca^{2+} -antagonista
- \Rightarrow Chinidino-simile
- \Rightarrow Diuretica(debole)
- \Rightarrow Vasodilatatoria diretta
- \Rightarrow *Dromotropa e cronotropa* negativa:
 - Riduce l'automatismo delle fibre del Purkinje
 - Riduce la sensibilità miocardica a molti agenti stimolanti (Catecolamine, Ca^{2+} , H)

Farmacocinetica

Biodisponibilità completa.

Emivita protratta.

Eliminazione renale e intestinale.

Usi clinici

Angina resistente a Nitrati e β -bloccanti

NON si usa in terapia cronica per documentati effetti dannosi:

- Neuropatie periferiche
- Edema della papilla
- Epatotossicità
- Alterazioni metaboliche
- Allungamento del tratto QT
- Nefrotossicità

↩ **DIPIRIDAMOLO**

- Capace di aumentare il flusso coronarico tramite:
 - inibizione della adenosina-deaminasi (accumulo di Adenosina sui recettori purinergici vasali)
 - inibizione di fosfodiesterasi (accumulo di c-AMP nella cellula)
 - accumulo di Ca^{2+} nella cellula
- Aumenta la sintesi di Prostaciclina
- Modico antiaggregante piastrinico
- Protegge i mitocondri cardiaci stimolando la produzione di ATP
- Riduce le resistenze periferiche con aumento della frequenza e della portata cardiaca

INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO SUPERIORE

Germe	Prima scelta	Seconda scelta
<u>Pneumococchi</u>	PENICILLINA G	CEFAZOLINA VANCOMICINA ERITROMICINA
STAFILOCOCCI	OXACILLINA NAFCILLINA CEFAZOLINA VANCOMICINA TEICOPLANINA + RIFAMPICINA GENTAMICINA	
Haemophilus influenzae	CEFUROXIME AMPICILLINA	CEFOTAXIME AZTREONAM

INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO INFERIORE

Eziologia

- Batterica:
 - **70-80% di quelle acquisite in comunità**
 - *Streptococcus Pneumoniae* (60-75%)
 - *Haemophilus influenzae* (4-5%)
 - *Legionella* (4-5%)
 - *Staphiloccoccus aureus* (1-5%)
 - Anaerobi e Gram- (rari)
 - **90% di quelle ospedaliere**
 - Anaerobi e Gram-
 - Stafilococco
- *Mycoplasma Pneumoniae* (5-18%)
- *Chlamidya Psitacci* (2-3%)
- *Coxiella Bruneti* (1%)
- Virus influenzale (8%)
- Altri virus (2-8%)

Etiologia			PRIMA SCELTA	SECONDA SCELTA
Batterica	70-80% di quelle acquisite in comunità	<i>Streptococcus Pneumoniae</i> (70%)	PENICILLINA G	CEFAZOLINA VANCOMICINA ERITROMICINA
		<i>Haemophilus influenzae</i> (4-5%)	CEFUROXIME VELAMOX	CEFOTAXIME AZTREONAM Nuovi Chinolonici: - CIPRPOFLOXACINA - OFLOXACINA - PEFLOXACINA
		<i>Legionella</i> (4-5%)	ERITROMICINA	<u>RIFAMPICINA</u> OFLOXACINA
		<i>Staphilococcus aureus</i> (1-5%) Se è sensibile alla penicillina si passa subito alla Penicillina G	OXACILLINA NAFCILLINA CEFAZOLINA VANCOMICINA TEICOPLANINA + RIFAMPICINA GENTAMICINA	Nuovi Chinolonici: - CIPRPOFLOXACINA - OFLOXACINA - PEFLOXACINA COTRIMOSSAZOLO
		Anaerobi [<i>Pepto-streptococco</i>](rari)	<u>Penicillina G</u>	CLINDAMICINA
		Gram- (rari)	*Vedi schema relativo	
	90% di quelle ospedaliere	Anaerobi [<i>Pepto-streptococco</i>](rari)	<u>Penicillina G</u>	CLINDAMICINA
		Gram-	*Vedi schema relativo	
		Stafilococco	OXACILLINA NAFCILLINA CEFAZOLINA VANCOMICINA + RIFAMPICINA	
Altri microrganismi		<i>Mycoplasma Pneumoniae</i> (5-18%) “Polmonite atipica primaria”	ERITROMICINA	TETRACICLINA
		<i>Chlamidya Psitacci</i> (2-3%) <i>Coxiella Bruneti</i> (1%)	TETRACICLINA	CLORAMFEENICOLO

GRAM-

<u>Batterio</u>	1° SCELTA	2° SCELTA
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Cefotaxime	AZTREONAM
<i>E. coli</i>	CEFOTAXIME	AZTREONAM IMPENEM
<i>Pseudomonas</i>	PENICILLINA ANTIPSEUDOMONAS + Aminoglicoside	CEFALOSPORINA DI 3° + AMINOGLUCOSIDE

DAGLI APPUNTI

FARINGO-TONSILLITI

1° scelta

- PENICILLINE
- ROXITROMICINA
- **Cefalosporine orali**

2° scelta

- **Amoxicillina**
- AMPICILLINA

TRACHEITI

- **Teicoplanina**
- VANCOMICINA
- RIFAMICINA
- AMPICILLINA + SULBACTAM
- CLORAMFENICOLO

OTITI MEDIE

1° scelta

- **Roxitromicina**
- AMOXICILLINA

2° scelta

- **Cotrimoxazolo**
- **Tetraciclina**
- CEFOTAXIME
- PENICILLINE

Bronchite acuta

1° scelta

- **Macrolidi**

2° scelta

- PENICILLINA G
- COTRIMOXAZOLO
- CEFOTAXIME
- PIPERACILLINA
- RUFLOXACINA
- **Fluorochinoloni**

BRONCHITE CRONICA: batteri più ricorrenti

BATTERIO	1° SCELTA	PER I RESISTENTI
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	VELAMOX <u>CEFALOSPORINE DI 3°</u>	AZITROMICINA CAFIXIMA COTRIMOXAZOLO
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	Penicillina G	CEFALOSPORINE ORALI MACROLIDI FLUOROCHINOLONI
STAFILOCOCCO AUREO	Oxacillina <u>NAFCILLINA</u> Penicillina G	TEICOPLANINA VANCOMICINA
MOREXELLA CATARRALIS	VELAMOX <u>CEFALOSPORINE DEI 2° E 3°</u>	CEFUROXIME CEFIXIMA TETRACICLINE COTRIMOXAZOLO MACROLIDI FLUOROCHINOLONI

BRONCHITE CRONICA RIACUTIZZATA

- Roxitromicina
- *Velamox*

BRONCO-POLMONITE**1° Scelta**

- Cefotaxima
- Piperacillina

2° Scelta

- Gentamicina
- Roxitromicina

ANTIBIOTICI

Classificazione in base alla farmacodinamica:

- 1) F. che inibiscono la replicazione del DNA:
 - CHINOLONICI
 - NOVOBIOCINA
- 2) F. che inibiscono la trascrizione (RNA- polimerasi DNA dip.):
 - RIFAMICINE
- 3) F. che bloccano la sintesi proteica (blocco rRNA 30S):
 - AMINOGLICOSIDI
 - AMFENICOLI
 - LINCOSAMIDI
 - TETRACICLINE
- 4) F. che bloccano la traduzione:
 - AMINOGLUCOSIDI
- 5) F. che bloccano la sintesi del peptidoglicano:
 - a) I STADIO:
D-Ala – D-Ala Sintasi
Racemasi

⇒ FOSFOMICINA
 - b) II STADIO:
Passaggio del costituente attraverso m.interna

⇒ VANCOMICINA
⇒ BACITRACINA
 - c) III STADIO:
PBP : carbossipeptidasi (che forma il peptidoglicano)

⇒ β LATTAMINE
- 6) F. che alterano le membrane:
 - POLIMIXINE
- 7) Meccanismo multiplo:
 - NOVOBIOCINA
- 8) Antimetaboliti:
 - PAS
 - TRIMETROPIM
 - SULFAMIDICI
- 9) Meccanismo non identificato:
 - ISONIAZIDE (prob. mecc.: biosintesi Acidi Micolici)
 - METRONIDAZOLO
 - NITROFURANTOINA
 - SPECTINOMICINA

PENICILLINA G e PENICILLINA V

Adulti 2,5 milioni U/die (fino a 30 milioni U/die)

Bambini 25-50000 U/die (fino a 300000 U/die)

- STREPTOCOCCO β -EMOLITICO
- STREPTOCOCCO gruppo B
- PNEUMOCOCCO
- MENINGOCOCCO
- *Paenibacillus multocida*
- CLOSTRIDI

BENZATINA PENICILLINA G:

- faringiti (Streptococco β -emolitico)
- Sifilide (1°ria e stato latente)

Ampicillina E **Amoxicillina** (PIÙ ATTIVA CONTRO LE *SALMONELLE* E MENO CONTRO LE *SHIGELLE*)

1,5-3 g/die a stomaco vuoto

4-12 g/die ev

- Otiti medie
- Sinusiti
- Infezioni delle basse vie aeree
- Infezioni urinarie
- Meningiti purulente (associato ad altro Antib.)

CARBENICILLINA TICARCILLINA AZLOCILLINA

In associazione con aminoglicosidi nelle infezioni da Gram- difficili.

MEZLOCILLINA e PIEPERACILLINA

- Infezioni respiratorie e urinarie contratte in comunità o nosocomiali
- Sepsì
- Meningiti
- Endocarditi
- Profilassi chirurgiche

AMIDOCILLINA o MELLICILLINAM

Infezioni da Gram- (*Shigella* e *Salmonella*)

RAF PENICILLINE

Allergia

Dovuta ai prodotti di degradazione dell'anello lattonico (ac.pennicillionico) che si legano alle proteine dell'ospite.

Esse sono:

Shock anafilattico (0,05-0.2 % pz)

Eruzioni cutanee (3-5% dei pz): si fanno dei test cutanei preventivi.

Nefrite interstiziale (anticorpi vs un Ag formato dal complesso Penicillina-Proteina)

Eosinofilia

Anemia emolitica

Tossicità (PER DOSI ELEVATE)

- *Ipernatremia e Iperpotassemia* ⇒ aritmie
- Nella sede di iniezione :
 - Dolore
 - Tromboflebite
 - Degenerazione di un nervo
- Turbe gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea)
 - La **diarrea** è dovuta a :
 - Alterazione della flora batterica intestinale
 - Deficit di assorbimento di acqua
- Tendenza all'**emorragia** e ↑ **Transaminasi** (CARBENILpennicillina)
- **Crisi epilettiche**: in pz con insufficienza renale.

L'enterocolite pseudomembranosa si verifica per selezione del *Clostridium difficile*: le penicilline sono attive contro il *Clostridium* ma vengono inattivate da altri enterobatteri.

CEFALOSPORINE

Si possono classificare in base alla **via di somministrazione**.

<u>PARENTERALI</u>	<u>Parzialmente</u> resistenti alle β -lattamasi	Acetilate	Cefalotina Cefacedrile
		Non acetilate	Cefalandolo
			Cefazolina
			Cefalotidina
	β -lattamasi <u>resistenti</u> a spettro diversificato	Breve durata d'azione	Cefmetazolo
			Cefoperazone
			Cefluoxime
			Cefoxidina
			Cefotaxime
			Ceftazidime
		Lunga durata d'azione	Cefotizime
			Cefonicid
			Cefotetan
			Ceftriazone
<u>ORALI</u>	<u>Parzialmente</u> resistenti alle β -lattamasi a spettro classico		Cefaclor
			Cefaxelina
			Cefroxalina
			Cefdroxil
			Cefaloglicina
	β -lattamasi <u>resistenti</u> a spettro classico		Cefixime
			Cefetamet
			Cefuroxime Axetil

In realtà il criterio di classificazione più attuale prevede la divisione in 4 generazioni che si distinguono per le caratteristiche farmacocinetiche e in particolare per la riduzione della MIC 90.

PRIMA GENERAZIONE

Orale	Parenterale
CEFALEXINA CEFADRINA CEFADROXIL	CEFAZOLINA CEFALOTINA CEFAPIRINA CEFALORIDINA (Abbandonata)

Attività antibatterica

Cocchi **Gram+** (molto contro lo *Stafilococco Aureo*).

Gram- (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis*)

Cocchi **anaerobi**

Usi clinici

Raramente son il farmaco di 1° scelta nelle grandi infezioni.

Sono usate nella profilassi chirurgica ev (**CEFAZOLINA**).

SECONDA GENERAZIONE

Orale	Parenterale
CEFACLOR CEFUROXIMA CEFPROZIL CEFPODOXIMA LORACARBEF	CEFONICID CEFOXITINA CEFOTETAN CEFMETAZOLO CEFAMANDOLO

Attività antibatterica

Come prima generazione ma più potenti contro i Gram- (*Proteus indolo* +, *Klebsiella* e *Enterobacter*) e meno attivi verso i Gram+

Usi clinici

CEFACLOR : sinusite e otite media (*H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) in pz allergici ad Ampicillina e Amoxicillina.

CEFUROXIMA: meningiti (la sola di II generazione ad attraversare la barriera emato-encefalica)

CEFOXITINA, **CEFOTETAN**, **CEFMETAZOLO**: infezioni miste da anaerobi (peritonite e diverticolite)

CEFAMANDOLO e **CEFUROXINA**: polmoniti in comunità.

TERZA GENERAZIONE

Orale	<u>Parenterale</u>
<p>CEFIXIMA CEFTIBUTENE</p>	<p>CEFOPERAZONE CEFOTAXIMA CEFTRIAZONE CEFODIZIME <u>Ceftazidime</u></p>

HANNO UN ELEVATO LEGAME FARMACO-PROTEICO

Vengono metabolizzate in maniera molto varia

Attività antibatterica e indicazioni

- NOTEVOLE ATTIVITÀ CONTRO I GRAM- (E.COLI, KLEBSIELLE)
- POSSIBILITÀ DI RAGGIUNGERE IL SNC
(NO Cefoperazone E Cefixima) \Rightarrow MENINGITI (TRANNE DA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SU CUI Cefoperazone E Cefixima SONO ATTIVI MA NON PASSANDO LA BARRIERA E-E NON SONO UTILI)
- Sepsi da cause sconosciute in soggetti immunocompetenti
(nei PZ *immunodepressi* sono efficaci se usate con amminoglicosidi)

QUARTA GENERAZIONE

Solo Parenterale

CEFPIROME CEFEPIME

SONO MOLTO RESISTENTI ALLE β -LATTAMASI

ATTIVITÀ ANTIBATTERICA E INDICAZIONI

- *E. COLI* ▸ *Acinetobacter*
- *Klebsiella*
- *ENTEROBATTERIACEI*
- *Proteus indolo* + e —
- *SERRATIA MARCESCENS*
- *Pseudomonas*

EFFETTI COLLATERALI DELLE CEFALOSPORINE

A. REAZIONI ALLERGICHE

Simili a quelle indotte dalle penicilline. Ma data la loro struttura chimica diversa possono non provocare anafilassi in pz allergici alle penicilline.

Tuttavia è buona norma non somministrare cefalosporine in pz con documentata allergia alle penicilline.

B. TOSSICITÀ

- Dolore locale (im)
- Tromboflebite (iniezione ev ripetuta)
- Nefrotossicità (CEFALORIDINA è stata abbandonata)
- Disordini della coagulazione (prevenuti dalla Vit. K)
- Effetto ***antabuse*** DISULFIRAM-simile (evitare alcool)
 - L'alcool è metabolizzato attraverso 2 vie :
 - 1) MEOS (enzimi microsomiali epatici ossidanti l'alcool etilico liberando il radicale etilico)
 - 2) Sistema dell'*Acetaldeide deidrogenasi*

ALCOOL ETILICO → Deidrogenasi → *ACETALDEIDE* → Acetaldeide deidrogenasi → *ACIDO ACETICO*

Il DISULFIRAM inibendo l'*Acetaldeide deidrogenasi* determina accumulo di acetaldeide che provoca manifestazioni dolorose nell'alcolista che associa il dolore al bere e si allontana dall'alcool.

C. SUPERINFEZIONI

Poiché molte cefalosporine di II e III generazione sono inattive contro Gram+ (Stafilococchi e Enterococchi) durante il trattamento detti germi possono proliferare a dismisura.

Analogo ragionamento vale per i Funghi.

ACIDO CLAVULANICO

Prodotto dalla *Streptococcus clavuligerus*

Lega **PB2** poco e non lega PBP1 PBP3, quindi da non da effetti antibatterici.

Si lega al sito attivo delle β -lattamasi formando un acil-enzima intermedio che catalizza l'apertura dell'anello β -lattamico dell'ac. Clavulanico (*inibitore suicida*).

Si forma un prodotto di degradazione che lega covalentemente l'enzima β -lattamasi inattivandolo e proteggendo le β -lattamine.

In clinica si associa a

Amoxicillina (1C/7A) :

- › Otite media
- › Sinusite
- › Infezioni dentarie

Ticarcillina (1C/30T) Maggiore azione su Gram-

- › Infezioni nosocomiali respiratorie, addominali, ginecologiche, cutanee
- › Osteomieliti

SULBACTAM

Deriva dall'Acido Pennicillanico

Lega meglio del Ac.Clavulanico PBP3 ma è meno potente come inibitore delle β -lattamasi.

Associato alla **Ampicillina** (SULTAMICILLINA) ha le stesse indicazioni dell co-amoxiclav ma è somministrato via p.a.

TAZOBACTAM

Ha uno spettro inibitorio > Ac. Clavulanico

L'affinità per le β -lattamasi è 20-100 volte maggiore.

Si associa a **Piperacillina** (1T/8P) e si somministra per os o per ev (forme gravi).

MONOBATTAMICI**AZTREonam CURUMonam**

Sono un gruppo di β -lattamine che hanno in comune diverse caratteristiche:

- ✓ Spettro ristretto: Gram – (tranne anaerobi)
- ✓ Ottenibili per sintesi chimica totale
- ✓ Assenza di manifestazioni anafilattiche

Hanno azione battericida per fissazione elettiva su PBP3.

Aztreonam

Non assorbito per os e quindi usato per via pa

È efficace in:

- ⇒ Batteremie
- ⇒ Infezioni respiratorie e urinarie
- ⇒ Osteomieliti e infezioni cutanee

Tetracicline :**CLORTETRACICLINA** (*S. Aureofaciens*)**OSSITETRACICLINA** (*S. Rimosus*)**TETRACICLINA** (Dealogenazione della clortetraciclina)**DEMECLOCICLINA** (Demetilazione della clortetraciclina)**Chimica:**

Nucleo naftacemico

Sostanze cristalline, poco solubili

T. cloridrato > più solubile

soluzioni acide e stabili

+ ioni metallici e bivalenti > rid. assorbimento

Fluorescenza gialla brillante a 360 nm

Farmacodinamica:

PENETRAZIONE: diff. passiva (m. est.) / trasf. attivo (m. int.)

SITO D'AZIONE: 30S rRNA

AZIONE: blocco legame aminoacil-tRNA (**Batteriostatico**)

SPETTRO: largo spettro

- G +
- G – e alcuni anaerobi
- Rickettsie
- Clamidio
- Micoplasmi
- Protozoi (alcuni, ad es. amebe)

Resistenza:

- 1) Mutanti resistenti > no permeabili
- 2) Plasmidi (trasduzione o coniugazione) > polifarmacoresistenza (aminoglicosidi, sulfonamidici, cloramfenicolo)

BATTERI RESISTENTI:

- Pseudomonas
- Proteus
- Coliformi
- Pneumococchi
- Bacteroides

Farmacocinetica:

x os – x via parenterale (ROLITETRACICLINE)

Assorbimento:

variabile nell' intestino tenue
in assenza di cibo

Distribuzione:ampia – NO al SNC

- Gh. lacrimali e salivari: minociclina
- Passano la BEP >> feto
- Escrete con il latte
- Si fissano alle ossa in accrescimento

Legame alle proteine plasmatiche: 40-80%

Escrezione: bile e urine (circolo enteroepatico)
accumulo>>>doxiciclina

Usi clinici: antibiotici a largo spettro

1. Inf. batteriche miste delle vie respiratorie (sinusiti e bronchiti)
2. Inf. da G+ e G-
3. Colera (resistenza)
4. Clamidio
5. Acne (meclociclina solfosalcilato) sopprime l' attività lipasica di propionibatt.
6. Inf. del tratto urinario
7. Sindrome di Lyme
8. Brucellosi
9. Leptospirosi (anche x la profilassi)
10. Peste e Tularemia
11. Inf. protozoarie (*E.Histolitica*, *P.Falciparum*)
12. Eradicazione portatori di meningococchi (minociclina, RIFAMPICINA)
13. Diuretico nella SIADH (demeclociclina)

Tossicità:

A. EFFETTI GASTROINTESTINALI:

- Nausea, vomito, diarrea (si ovvia con t.durante i pasti, carbosimeticellulosa)
- Alterazione flora intestinale (candidosi vaginale o orale, enterocolite stafilococcica con shock e morte, prurito anale, disturbi della funzione intestinale)

B. STRUTTURE OSSEE E DENTARIE:

- Fluorescenza, decolorazione, displasia dello smalto (gemme dentarie del feto di una donna che in gravidanza ha assunto tetracicline)
- Deformità, inibizioni dell'accrescimento (nei bambini < 8 aa.)

C. EPATOTOSSICITÀ:

- Durante la gravidanza e per via endovenosa

D. NEFROTOSSICITÀ :

- Acidosi renale tubulare (T.scadute)
- Ritenzione azotata (con diuretici)

E. TOSSICITÀ TESSUTALE LOCALE:

- Tromboflebite (ev)
- Irritazione locale dolorosa (im)

F. FOTOSENSIBILIZZAZIONE

G. REAZIONI VESTIBOLARI

- Stordimento
- Vertigini
- Nausea e vomito (minociclina)

RIFAMICINE

Antibiotici semisintetici estratti da *Nocardia mediterranei* il cui capostipite è la **Rifamicina B**.

Spettro d'azione

Molto ampio (*Mic. Tuberculosis*)

Alcune hanno azione inibente sul **HIV**.

Farmacodinamica \Rightarrow Inibiscono la sintesi del RNA

Si legano alla subunità β della **RNA-polimerasi-DNA dipendente** (legame idrogeno) inducendo una distorsione dell'enzima di modo che esso non può iniziare la sintesi di una nuova catena.

(Le polimerasi dei mammiferi sono sensibili alle Rifamicine solo a concentrazioni elevate)

Resistenza

Tipo **cromosomico**: β -subunità alterate

Farmacocinetica

- Assorbimento per os vario (a seconda del farmaco)
- Metabolizzazione epatica notevole e dose-dipendente.
- Eliminazione prevalentemente biliare

RAF (*di solito ben tollerate*)

- ↪ Epatotossicità
- ↪ Iperbilirubinemia transitoria: la Rifampicina compete con la bilirubina per la glucurono-coniugazione
- ↪ Sindrome simil-influenzale (febbre, brividi, mialgie) in corso di terapia intermittente.

Interazioni con induzione (specie RIFAMPICINA e RIFAPENTINA):

- \Rightarrow ESTROPROGESTINICI $\Rightarrow \uparrow$ rischio di gravidanza
- \Rightarrow DIGITALICI \Rightarrow riduzione effetto cardiotonico
- \Rightarrow TOLBUTAMIDE $\Rightarrow \downarrow$ [Tolbutamide] sierica
- \Rightarrow GLUCOCORTICOIDI $\Rightarrow \downarrow$ [Glucocorticoidi] sierica
- \Rightarrow CHINIDINA $\Rightarrow \downarrow$ [Chinidina] sierica
- \Rightarrow METADONE \Rightarrow riduzione durata da 24h a 12h \Rightarrow comparsa di sindrome d'astinenza verso sera.
- \Rightarrow CICLOSPORINA $\Rightarrow \downarrow$ effetto antirigetto

RIFAMICINA SV

Per im (dolorosa) e ev. Anche uso topico

- *Stafilococco* e *Gonococco*
- *H. influenzae*
- *Micobacterium tuberculosis*

Trova indicazione nelle infezioni biliari da germi sensibili (poiché è eliminata per via biliare)

RIFAMPICINA

- **Tubercolosi**
- Chemioprolifassi delle infezioni da **Meningococco** e di meningiti da *H. influenzae*
- Infezioni **stafilococciche** da germi meticillino-resistenti
- **Brucellosi**

RIFABUTINA

2-10 volte + attiva della Rifampicina sul *Micobacterium tuberculosis* (anche ceppi rifampicino-resistenti)

Inibisce anche la replicazione di HIV

RIFAPENTINA

Come la rifampicina ma più potente contro *Micobacterium tuberculosis*

RIFAMIXINA

Non essendo assorbita per os esplica la propria attività nel tratto gastrointestinale

Ha ampio spettro di attività : aerobi e anaerobi, Gram+ e Gram-, *Clostridium difficile*

È quindi usata per ridurre l'**iperammoniemia** nelle encefalopatie epatiche

POLIMIXINE

Ottenuti da *Bacillus polymyxa*

Esistono 5 tipi da A ad E ma solo **POLIMIXINA B** e **POLIMIXINA E (COLISTINA)** sono usate (A, C, D sono tossiche)

Spettro d'azione e indicazioni

Spettro ristretto ai

- ⇒ **Gram-** (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Moraxella*) ma non *Proteus* e *Serratia*
- ⇒ **Anaerobi** (*Bacterioides*)

Farmacodinamica (*Detergenti cationici battericidi*)

Legandosi alla membrana batterica ne alterano la permeabilità

(forse perchè il legame ai fosfolipidi di membrana ne disorganizza la struttura e si verifica fuoriuscita di sostanze vitali)

Resistenza

È rara .Non sembra essere legata a Plasmidi.

(Incapacità per il farmaco di attraversare la parete batterica)

Farmacocinetica

- Non assorbite per os o per via topica
- Assorbite per via parenterale ma neurotossici e nefrotossici.
- Bassa distribuzione
- Eliminazione renale

RAF

Per *os* ⇒ nausea e vomito

Per *ev* ⇒ **nefrotossicità** e **neurotossicità** perché danneggiano anche le membrane cellulari dei mammiferi.

Blocco persistente dei recettori **Ach** non revertito da PROSTIGMINA.

Macrolidi

Struttura macrociclolattonica [aglicone] + 1 o più zuccheri (in genere due: uno neutro e uno amminico)

Spettro d' azione:

- Cocchi e Bacilli G +
- Cocchi G - (Neisseria)
- Batteri G -
 - ⇒ Bordetella Pertussis
 - ⇒ Branhamella C.
 - ⇒ Campylobacter J.
 - ⇒ Legionella
 - ⇒ Chlamidia
 - ⇒ Mycoplasma Pneumoniae
- Anaerobi (G+ eG-)
- Treponema e Leptospira
- Plasmodium

Farmacodinamica:

Batteriostatici (ma anche battericidi sui cocchi G+ se ad elevate conc.)

Si attaccano sulla subunità 50S rRNA – inibizione Traslocasi- fenomeno della batterio-pausa

Resistenza:

- Modifica sito di attacco (demetilazione Adenina rRNA 23S)

- G - : modif. permeabilità

Farmacocinetica:

- Alte diffusione e affinità tissutale: ↑VAD – utilizzabile nelle inf. Intracellulari.
- ↑ Biotrasformazione con metabolici attivi
- Eliminazione Biliare – Fecale (Scarsa eliminaz. Renale)
- Biodisponibilità variabile a seconda dei macrolidi
- Interazioni f.cinetiche: teofillina, estrogeni, corticosteroidi, carbamazepina, antipirina (per induzione Cit. P-450)

ADR:

- Disturbi gastroenterici (anoressia, nausea, vomito, crampi e diarrea): attività motilino-simile (assumere durante i pasti)
- Epatotossicità (ittero colestatico): alti dosaggi
- Reazioni cutanee allergiche (applicazioni topiche)
- Flebiti e tromboflebiti : ev
- Attacco cocleare: dim. transitoria dell' udito (alti dosaggi ev)

<u>FARMACO</u>	<u>INDICAZIONI</u>	<u>VIA</u>	<u>NOTE</u>
<u>ERITROMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G+ (St.pyogenes e pneumoniae)</u> • <u>Alcuni G- :Moraxella e Haemophilus</u> • <u>Inf da Micoplasma, Chlamidia e Legionella</u> • <u>Pertosse, difterite, inf. Intestinali</u> • <u>(Helicobacter Pylori)</u> 	<u>Os – Im</u> <u>ev</u>	<u>Da Streptomices Erythreus (3 isomeri)</u> <u>Scarsa idrosolubilità, amara e sensibile all' acidità gastrica (capsule o sali)</u> <u>Di I scelta negli allergici alle β-lattamine</u>
<u>OLEANDOMICINA</u>	<u>Vedi sopra</u>	<u>Os (Im)</u>	<u>Da Streptomices Antibioticus</u> <u>Resistenza rapida</u> <u>Meno sens. all'acidità gastrica ma meno assorbito (si usa estere:TROLEANDOMICINA)</u> <u>Im: doloroso (poco usato)</u>
<u>ROXITROMICINA</u>	=	=	<u>Poco diffuso ai tessuti e inattivato dal siero umano</u>
<u>CLARITROMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G+ (2-4 volte più attiva)</u> • <u>Micoplasma</u> • <u>Chlamidia e Legionella</u> • <u>Toxoplasma gondii</u> • <u>Helicobacter pylori</u> • <u>Mycobacterium leprae</u> 	<u>Os</u>	<u>Non è sensibile all' acidità gastrica (Helicob.)</u> <u>La metà dell' attività è dovuta al suo metabolita attivo (14-OH-c.)</u>
<u>DIRITROMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>↓cocchi G+</u> • <u>↑Batteri G- (Haemophilus I., BordetellaP., Campylobacter)</u> • <u>Poco attiva su anaerobi</u> 	<u>Os</u>	<u>E' profarmaco dell'ERITROMICILAMINA</u> <u>Rapida distribuzione dal sangue nei tessuti e lento ritorno al sangue : lunga emivita</u> <u>Estremamente lipofila: si accumula nei neutrofili e macrofagi</u>
<u>FLURITROMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Haemophilus</u> • <u>Legionella</u> • <u>Chlamidia</u> • <u>Alcuni anaerobi: Clostridium perfringens, Bacteroides</u> • <u>Alcuni Micobatteri: bovis scrofolaceum phlei</u> 	<u>Os</u>	<u>Emivita più lunga dell' eritromicina</u>
<u>SPIRAMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Stafilococchi con res. inducibile</u> • <u>Toxoplasma Gondii (toxoplasmosi in gravidanza)</u> • <u>Inf. da G+ nel cavo orale (alta conc. In saliva)</u> 	<u>Os</u>	<u>Effetto post antibiotico più pronunciato</u> <u>Batteriopausa più pronunciata</u> <u>Distribuzione ampia ai tessuti</u>

<u>JOSAMICINA</u>	•	<u>Os</u>	<u>Da Streptococcus carbonensis josamuceticus</u> <u>Migliore tollerabilità gastrica</u> <u>Effetto post-antibiotico lungo</u> <u>In pediatria: propionato (insapore)</u>
<u>MIDECAMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>St. pyogenes</u> • <u>St.aeumoniae</u> • <u>Staph. Aureus (anche res. A streptomicina)</u> 	<u>Os</u>	<u>Da Streptomices mycarafacinus</u> <u>Meno attiva della eritro-</u> <u>Più attiva della josa-</u>
<u>MIOCAMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Neisseria</u> • <u>Legionella</u> • <u>Moraxella</u> • <u>Ureaplasma urealyticum</u> • <u>Anaerobi</u> • <u>Stafilococchi ares. Inducibile</u> 	<u>Os</u>	<u>Derivato della midecamicina (acetilato in 3 e 9)</u> <u>Attività rinforzata dalla lunga persistenza non metabolizzato (desacetilazione lenta)</u>
<u>ROKITAMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Mycoplasma pneumoniae</u> • <u>Legionella</u> • <u>Anaerobi (Bacteroides)</u> 	<u>Os</u>	
<u>AZITROMICINA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>G - :</u> <u>Haemophilus I.</u> <u>Neisseria</u> <u>Campylobacter</u> <u>Legionella</u> • <u>G + : di meno</u> 	<u>Os</u>	<u>Resistenza crociata con eritromicina</u> <u>Trattamento inf. Helicobacter</u> <u>Bassissime concentrazioni sieriche e alti e prolungati livelli tissutali (buono per germi a sviluppo intracellulare)</u> <u>Emivita 15-57 ore</u>

LINCOSAMIDI

- LINCOMICINA
- CLINDAMICINA
- (PIRLIMICINA)

Da *Streptomyces linconensis*

Aminoacido (a. n-propil-idrico) + Piranosio

Spettro d' azione:

- Cocchi G + (no Stafilo- meticillino resist.)
- Bacilli G + (*Corynebacterium*, *Nocardia*, *Bacillus anthracis*)
- Anaerobi (no clostridi)
- ~ Plasmodi e Toxoplasma

Farmacodinamica:

Blocco peptidiltrasferasi

Resistenza:

Metilazione adenina su 23S rRNA (simile a macrolidi dove demetilazione – e res. crociata)

Farmacocinetica:

- **Assorbimento:** Lincomicina 20% (il cibo interferisce) - Clindamicina 90% (Ev necessaria infusione lenta)
- **Distribuzione:** Alta nei tessuti (osseo, l.sinoviale, pleura e peritoneo, no barr. E-E)
- **Metabolismo:** Epatico (metaboliti attivi)
- **Escrezione:** Urine (5-10% per os – 60% ev)Ev

ADR:

- Diarrea (20%)
- Colite pseudomembranosa da *C.Difficile* (diarrea, febbre, dolori addominali, disidratazione, megacolon tossico, exitus)
- Rash cutaneo, orticaria, eritema multiforme
- Neutropenia, eosinofilia
- Aum. Transaminasi e fosfatasi alcalina
- Sapore metallico (4%)

Indicazioni:

➤ LINCOMICINA:

Infezioni da stafilococchi resistenti (osteomieliti) e streptococchi
Poco usato per eff. collaterali
Per os, im o ev

➤ CLINDAMICINA:

Simile a lincomicina ma più attiva (per os o parenterale)
Infezioni anaerobiche o a flora mista
Inf. Da Stafilococco e streptococco
Inf. Addominali o chirurgiche da *Bacteroides*

Indicazioni degli AMINOGLICOSIDI

Farmaco	Indicazioni	Via	Note
STREPTOMICINA	<ul style="list-style-type: none"> TBC Brucellosi grave(+ tetracicline) Peste Tularemia 	Im	Non assorbita per os Quindi utilizzabile per ter. enteriti batt. Neurotossica
KANAMICINA	Spettro più ampio: <ul style="list-style-type: none"> Stafilococchi penicillino-res. Enterococchi Meno attiva su micobatteri	Ev- Im	Tossicità, estesa resistenza: utilizzabile solo nella ter.mirata (unico farmaco utilizzabile)
GENTAMICINA	Spettro allargato (risp. Kana) <ul style="list-style-type: none"> G- sensibili 	Im	Come gli aminoglicosidi ha sinergismo con β -lattamine che ne favoriscono la penetrazione
TOBRAMICINA	<ul style="list-style-type: none"> Inf. da <i>Pseudomonas</i> (con β-lattamico) 	Im- Ev	Preferibile a Gentam. perchè meno tossica
SISOMICINA	Più attiva: <ul style="list-style-type: none"> <i>Pseudomonas A.</i> <i>Serratia</i> <i>Proteus, Providencia</i> 	Im- Ev	Analoghe a gentam. ma usata nei pz. neutropenici.
NETILMICINA	Più attiva: <ul style="list-style-type: none"> Enterobacteriacee 	Im- Ev	Derivato della sisomicina
AMIKACINA	Trattamento inf. da batt. resistenti a Gentamicina e Tobramicina e Kanamicina: <ul style="list-style-type: none"> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Proteus (indolo+)</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>E.Coli</i> 	Im- Ev	Derivato semisintetico della Kanamicina A ma con spettro diverso

Scarsamente o NON assorbiti per Os. Streptomicina per Os è inutile nella TBC dei parenchimi. Tuttavia proprio per questo motivo può essere usata per “disinfettare” il tubo gastrointestinale in caso di:

- Intervento chirurgico
- Coma iperammonemico (riduce la quota di ammoniaca dei batt. intestinali che va in circolo)

Possono essere utilizzati per applicazioni topiche:

- Cute e mucose
- Lavaggi vescicali
- Sierose

Trasporto dell' aminoglicoside all' interno del batterio:

I FASE :

piuttosto rapida, in cui l' amin. si fissa sulla cellula

II FASE:

piuttosto lenta, in cui l' Ab. entrerebbe con consumo di energia nello spazio periplasmatico.

III FASE:

rapida, in cui si accumula all' interno della cellula

GLICOPEPTIDI

Vancomicina: DA *STERPTOMYCES ORIENTALIS*

Teicoplanina: DA *ACTINOPLANES THEICOMYCETICUS*

Ristocetina: DA *NOCARDIA LURIDA* (NON IN COMMERCIO)

SPETTRO DI AZIONE E INDICAZIONI (GRAM+; NO GRAM- PERCHÉ NON PASSANO LA MEMB. ESTERNA)

- ⇒ INFEZIONI DA STAFILOCOCCI METICILLINO RESISTENTI
- ⇒ PZ ALLERGICI ALLE β -LATTAMINE
- ⇒ ENTEROCOLITE PSEUDOMEMBRANOSA DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
- ⇒ MENINGITI DA *STAFILOCOCCO AUREO* (Teicoplanina ENDOLICQUORALE)

FARMACODINAMICA (INIBISCONO LA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE)

POSSONO ANCHE INDURRE:

- ALTERAZIONE PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA CITOPLASMATICA
- INIBIZIONE DELLA SINTESI DI DNA

RESISTENZA È MOLTO RARA.

FARMACOCINETICA

- ⇒ NON SONO ASSORBITI PER OS.
- ⇒ Vancomicina SOLO EV PERCHÉ È DOLOROSA IM (LA Teicoplanina EV E IM)
- ⇒ Vancomicina HA EMIVITA 4-8 ORE
- ⇒ Teicoplanina 44-70 ORE
- ⇒ ELIMINATI QUASI TUTTI IMMODIFICATI NELLE URINE

RAF

NEFROTOSSICITÀ

OTOTOSSICITÀ: IN CASO DI ACCUMULO PER INSUFFICIENZA RENALE.

SINDROME DA COLLO ROSSO: ROSSORE DIFFUSO A COLLO SPALLE + PRURITO PER LIBERAZIONE DI ISTAMINA IN SEGUITO A SOMMINISTRAZIONE RAPIDA.

FREQUENTI REAZIONI ALLERGICHE

TROMBOFLEBITI IN SEDE D'INIEZIONE

L'INCIDENZA DELLE RAF È NOTEVOLMENTE RIDOTTA DA QUANDO SI USA LA Vancomicina PURIFICATA CROMATOGRAPHICAMENTE.

AMFENICOLI

I PRINCIPALI DI QUESTA FAMIGLIA SONO

Cloramfenicolo (PER OS) Tiamfenicolo (PER EV)

SPETTRO D'AZIONE E USI CLINICI

- COCCHI E BACILLI GRAM+ (STAFILOCOCCO PENICILLINA RESISTENTE, LISTERIA, CORYNEBACTERIUM)
- GRAM- (*SALMONELLA*, *SHIGHELLA*, *E. COLI*, *NEISSERIA*)
- ANAEROBI GRAM-

IL Cloramfenicolo È PERÒ USATO POCO PER LA **MIELOTOSSICITÀ** (PIÙ USATO IL Tiamfenicolo) SOLO CONTRO:

- SALMONELLOSI
- MENINGITE DA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*
- ASCESSI CEREBRALI DA ANAEROBI

(QUANDO I BENEFICI TERAPEUTICI SUPERANO LA POTENZIALE TOSSICITÀ)

Farmacodinamica

Batteriostatici

Bloccano la **sintesi proteica** per inibizione della **peptidil-trasferasi** in seguito all'attacco sulla subunità **50S** del ribosoma batterio

Meccanismo di resistenza

Cromosomica : **impermeabilità** alla parete batterica o mutazione ribosomiale

Plasmidica: **acetiltrasferasi** batteriche

Farmacocinetica

Cloramfenicolo somministrato sotto forma di esteri (palmitato, stearato, succinato) per il gusto amaro.

Il palmitato è idrolizzato da lipasi pancreatiche e enteriche e quindi il farmaco non va dato a pz con insufficienza pancreatica e ai bambini in cui le lipasi sono immature.

Eliminazione renale.

RAF

⇒ Aplasia midollare reversibile

Per inibizione delle sintesi proteiche mitocondriali

⇒ Anemia emolitica in pz con deficit di Glu-6-PDH eritrocitaria

⇒ **Sindrome grigia**: colore grigio della pelle, ipotermia, vomito, addome protuberante, letargia.

Nei neonati prematuri è immaturo il sistema della **glicuronil transferasi** epatica (prime 3-4 settimane di vita) che metabolizza il cloramfenicolo il quale si accumula anche per immaturità dell'emuntorio renale.

Il Cloramfenicolo compete quindi con la bilirubina che può a sua volta accumularsi e portare a ittero nucleare.

Il Tiamfenicolo non dà tali problemi perché non subisce glucuronazione.

CLORAMFENICOLO:

da *Streptomyces venezuelae*

x sintesi

In commercio

Chimica:

composto neutro – cristalli incolori – sapore amaro – solubile in alcool

Soluzioni acquose sature: in frigorifero, temperatura ambiente, protetta dalla luce

C-succinato: solubile in acqua (xvia parenterale)

Farmacodinamica:

SITO DI LEGAME: 50S rRNA

AZIONE: blocco peptidil-trasferasi (**Batteriostatico**)

SPETTRO: GRAM +

Alcuni GRAM – (*Haemophilus influenzae*, *N.meningitidis*, *Bacteroides*, alcune *Salmonelle*)

Rickettsie

Resistenza:

Mutanti resistenti > rid. Permeabilità

Plasmidi > farmacoresistenza multipla (acetil-trasferasi)

Farmacocinetica:

C. cristallino: xos

C. Palmitato e stearato (bambini)

C. Succinato: xvia parenterale

Distribuzione: ampia. Anche nel SNC

Legame alle proteine: +

Metabolismo: glicuronoconiugazione / arilamine inattive

Escrezione: 90% urine / 10% bile o feci

USI CLINICI:

- 1) Salmonellosi
- 2) H.influenzae (meningiti, laringotracheiti o polmoniti)
- 3) Infez. meningococciche o pneumococciche del SNC
- 4) Infez. miste o da anaerobi del SNC (ascesso cerebrale)
- 5) Rickettsiosi gravi
- 6) Topicamente in infez. oculari (NO Clamidia)
- 7) Sepsi originati dal basso intestino (con aminoglicosidi)
- 8) Sepsi da *Bacteroides*

Reazioni avverse ai farmaci:**A. Turbe gastrointestinali:**

Nausea, vomito, diarrea (2-5 gg dopo)

Candidosi delle mucose (da alteraz. della flora) (5-10 gg dopo)

B. Mielotossicità:

Turbe della maturazione delle emazie > anemia, reticolocitopenia, g. rossi vacuolizzati nel midollo osseo

Anemia aplastica (idiosincrasia) > irreversibile e fatale

Leucemia > segue un'anemia ipoplastica

C. Tossicità nei neonati:

Sindrome grigia: da accumulo nella cute (x mancata glicuronoconiugazione)
vomito, paralisi flaccida, ipotermia, colorito grigio
Shock e collasso

D. Interazione con altri farmaci:

- **Aum.:** FENITOINA, TOLBUTAMIDE, CLORPROPAMIDE, CUMARINA (inibizione enzimi microsomiali epatici)
- **Dim.:** PENICILLINE e AMINOGLUCOSIDI (antagonismo d' azione)

CHINOLONI

Sono molecole che hanno come costituente di base l' **anello naftizidिनico**.e sono classificabili in 2 categorie:

1. derivati dall'acido **naftizidिनico**:

- AC. NALIDIXICO
- ENOXACINA
- AC. PIROMIDICO
- AC. PIPEMIDICO

2. Derivati dell' ac.Chinolinico: più numerosi comprendono anche i fluorochinoloni

- AC. OXOLINICO
- CINOXACINA
- CIPROFLOXACINA
- FLUMECHINA
- NORFLOXACINA
- OFLOXACINA
- ROSOXACINA

I **FLUOROCHINOLONI** hanno un atomo di fluoro in posizione 6 del nucleo chinolinico che amplia lo spettro d'azione e un gruppo metilico che aumenta il carattere lipofilico e consente l'azione contro i Gram+.

È caratteristico dei Fluorochinoloni **l'effetto post-antibiotico (PAE)**:

persistenza dell'azione anche dopo la sospensione in seguito ad un limitata esposizione ad esso.

Tale effetto si esplica solo in vivo e sui batteri Gram- ed è comune a tutti gli antibiotici che interferiscono col metabolismo del DNA (Novobiocina). Il PAE può influenzare la scelta del regime posologico: somministrazione ad intervalli di tempo calcolati sommando emivita e durata del PAE.

Il gruppo **Oxazinico** è responsabile della stabilità alla metabolizzazione aumentando l'emivita.

Classificazione per generazioni

I GENERAZIONE (antisettici urinari a **spettro selettivo per Gram-; NON *Pseudomonas***)

- AC. OXOLINICO (anche sul Gonococco)
- AC. PIROMIDICO
- AC. NALIDIXICO

Rapida concentrazione renale e elevata concentrazione nelle urine

II GENERAZIONE (antisettici urinari a **spettro di azione più ampio** anche *Pseudomonas* e *Klebsiella*)

- **ACROSOXACINA**
- **CINOXACINA**
- **ROSOXACINA**
- FLUMECHINA
- AC. PIPEMIDICO

MIGLIORE CINETICA: ridotta quota di metabolizzazione e conseguente carico minore sul fegato e maggiore quantità di farmaco che immodificato giunge nelle urine.

III GENERAZIONE (Gram-, Gram+, Anaerobi)

Prostatiti Osteomieliti Infezioni basse vie respiratorie Sepsi (inutili i Macrolidi)

1) Azione **sistemica** e **ampio** spettro

- **ENOXACINA**
- **NORFLOXACINA**

2) Azione **sistemica** e spettro **amplissimo**

- **CIPROFLOXACINA** (e.v. anche su Plasmodio e Leishmania)
- **OFLOXACINA**

3) *Long acting* ad azione **sistemica** e **ampio** spettro

- **FLEROXACINA**
- **LOMEFLOXACINA**
- **PEFLOXACINA** (e.v.)
- **RUFLOXACINA** (data la presenza di un atomo di Zolfo lega maggiormente le proteine ⇒ emivita= 35h)
- **TEMAFLOXACINA**
- ***SPARFLOXACINA**^{NEW}
- ***DIFLOXACINA**^{NEW}

Farmacodinamica

Inibizione della **DNA-GIRASI** batterica.

La topoisomerasi II eucariotica è inibita solo per concentrazioni di Chinoloni elevate

Resistenza

Mutazione di geni della DNA-girasi in E.coli e Pneumococco (resistenti anche a β -lattamine e Ampicillina) per alcuni chinoloni (AC. NALIDIXICO e **NORFLOXACINA**).

Scarsi episodi di resistenza per i FLUOROCHINOLONI.

Farmacocinetica

⇒ Assorbimento: per os a livello de' tenue influenzato da:

- Cibo
- Antiacidi
- H₂-antagonisti
- Sucralfato

⇒ Legame farmaco-proteico: elevato per FLUMECHINA e ROSOXACINA

⇒ Distribuzione: ampia

Fluorochinoloni che si concentrano nel fluido bronchiale sono

- **PEFLOXACINA**
- **LOMEFLOXACINA**
- **OFLOXACINA**

Nel latte e quindi controindicati nell'allattamento:

- **OFLOXACINA**
- **PEFLOXACINA**
- **CIPROFLOXACINA**

⇒ Metabolizzazione: epatica (metaboliti attivi)

⇒ Eliminazione: renale (tranne Pefloxacina con bile e feci) influenzata da:

- Insufficienza renale
- Invecchiamento

CARBAPENEMI

Tienamicina (MOLTO INSTABILE IN SOLUZIONE CONCENTRATA E ALLO STATO SOLIDO)

Prodotta dallo *Streptomyces catleya*

Lega tutte le PBP (specie PBP1 e PBP2)

Notevole resistenza le β -lattamasi (Gram+ e Gram-)

Attività antibatterica intrinseca > Cefalosporine

Imipenem (SOLO PER VIA PARENTERALE)

Derivato dalla Tienamicina di cui condivide le proprietà ma è **10 volte più stabile**.

Ha un interessante *effetto Post-biotico*:

I batteri che non sono stati uccisi non riprendono a crescere se non dopo 2-4 ore.

È idrolizzato unicamente dalle β -lattamasi dello *Pseudomonas maltophilia*

Non è assorbita per **os** perché è instabile a PH gastrico.

Buona distribuzione (nel SNC solo se c'è infiammazione ma ha maggiore tessuto tropismo e quindi più dannoso della Pennicillina G)

Eliminazione renale dove è idrolizzata da una *Diidropeptidasi*.

Per impedirla si associa IMIPENEM + **CILASTINA** (inibitore diidropeptidasi) in rapporto 1:1.

USI CLINICI

Infezioni da batteri resistenti alle Pennicilline, Cefalosporine e Amminoglicosidi.

RAF

Allergia (non va dato a pz allergici a pennicilline)

Dierrea (rara)

Meropenem

Non viene inattivato dalla Diidropeptidasi renale per la presenza di un gruppo metilico in C1 e quindi non va associato a CILASTINA.

ANTITUBERCOLARI

Prima scelta:

- ISONIAZIDE
- RIFAMPICINA
- ETAMBUTOLO
- STREPTOMICINA
- PIRAZINAMIDE

Seconda scelta:

- ETONIAMIDE
- A. PARA-AMINO-SALICILICO
- CICLOSERINA
- CAPREOMICINA
- AMIKACINA
- KANAMICINA
- VIOMICINA

Nuovi farmaci:

- RIFABUTINA
- RIFAPENTINA
- CLOFAZIMINA
- MACROLIDI
- FLUOROCHINOLONICI

Farmaci di prima scelta:

1) ISONIAZIDE

Idrazide dell'acido nicotinico.

Farmacodinamica:

Batteriostatica per i batteri in fase di quiescenza

Battericida per i microrganismi in moltiplicazione attiva

Meccanismo d'azione **non noto**, ipotesi:

Interferisce con la biosintesi degli acidi **micolici** (costituenti della parete dei micobatteri), mediante **blocco desaturasi micobatterica**.

Sviluppa velocemente **resistenza** in monoterapia.

Farmacocinetica:

Ben **assorbita** per Os

Diffusione rapida (anche barriera E-E)

Metabolizzazione epatica per **acetilazione** (ricordare prob. acetilatori lenti-veloci, e metaboliti epatotossici).

Eliminazione renale

ADR:

- Epatopatie tossiche (da diacetil-idrazina, metabolita epatotossico) anche 4-8 settimane dopo
- Reazioni d'ipersensibilità:
 - Febbre
 - Eruzioni cutanee
 - Agranulocitosi
 - Vasculiti
 - S. lupoidi
- Danni neurologici:
 - Neuriti periferiche
 - Convulsioni da ↓ GABA cerebrale
 - Scosse muscolari
 - Vertigini
 - Atassia
- Anemia (competizione con piridossal-fosfato → carenza di piridossina)

Interazioni:**Inibisce la metabolizzazione di:**

- Fenitoina
- Carbamazepina
- Anticoagulanti orali

Associazione con Rifampicina: ↑ Epatotossicità (rifampicina potente induttore enzimatico)

2) **Rifampicina**

Vedi schema rifamicine

Epatotossicità:

- Alterazioni funzionalità (Transaminasi)
- 1% dei pz.: Epatite

3) **ETAMBUTOLO****Farmacodinamica:**

Batteriostatico.

Impedisce l'incorporazione dell'acido micolico nella parete cellulare.

Resistenza: molto lentamente.

Farmacocinetica:

Assorbito rapidamente per Os

Diffonde bene nei tessuti (barriera E-E solo se meningi infiammate)

Eliminato per via renale

ADR:

- Neurite retrobulbare (successivamente diminuzione acuità visiva)
- Iperuricemia (diminuita escrezione)
- Ipersensibilità
- Disturbi gastrointestinali
- Trombocitopenia

4) **STREPTOMICINA**

Battericida
Resistenza rapida in monoterapia

5) **PIRAZINAMIDE**

Battericida
Attivo nei fagolisosomi (micobatteri intracellulari)
Resistenza rapida in monoterapia.
Escreto per via renale
ADR:
Epatotossicità dose-dipendente (rara alle dosi raccomandate)
Iperuricemia (inibisce l'escrezione degli urati) – (a volte gotta acuta)
Nausea, vomito
Febbre e artralgie

ANTITUBERCOLARI DI SECONDA SCELTA

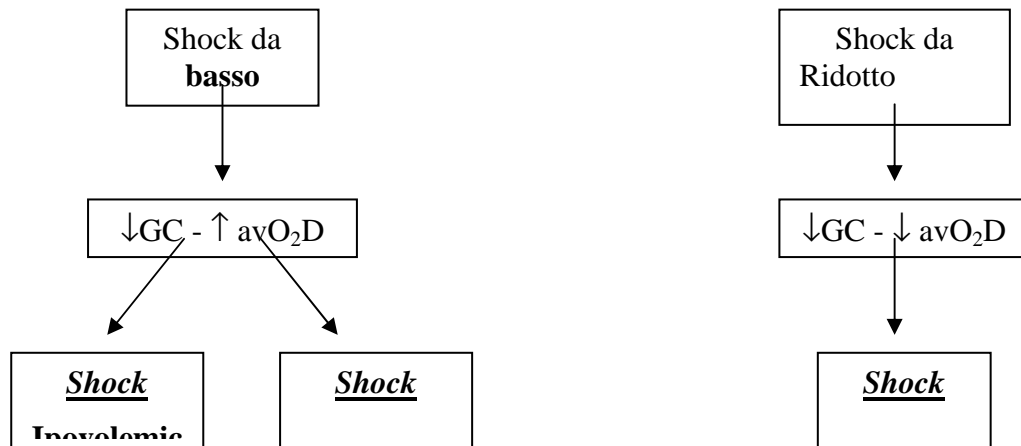
FARMACO	CINETICA	DINAMICA	NOTE
ETIONAMIDE	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Assorb.</i>: Rapido x Os - <i>Distrib.</i>: Ampia (anche SNC) - <i>Met.</i>: Epatico - <i>Escrez.</i>: Renale 	<p>Agisce su <i>M.Tuberculosis</i> e M.Atipici</p> <p>Induce rapidamente resistenze</p>	<p>Eff.Coll.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irritazione gastrica (molto comune) - Anoressia, nausea, vomito - Sapore metallico - Depressione,neurite, convulsioni,parestesie - Diplopia, neuriti ottiche - Epatite da ipersensibilità
A.PARA-AMINO-SALICILICO	<ul style="list-style-type: none"> - Per os o ev (infusione lenta) - <i>Distrib.</i>: Buona (SNC solo inf.) - <i>Escrez.</i>: renale (metaboliti inatt) 	<p>Agisce solo su <i>M.Tuberculosis</i></p> <p>E' un analogo dell'acido benzoico e compete (forse) con il PABA nella via di sintesi dell'acido folico</p>	<p>Eff.Coll.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, epigastralgia,pirosi, diarrea→irritazione) - Reazioni immunoallergiche (febbre, eruzioni, artralgie, anemia emolitica, trombocitopenia)
CICLOSERINA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Assorb.</i>:buono per os - <i>Distrib.</i>:buona (anche SNC) - <i>Escrez.</i>:urine (immodificata) 	<p>Agisce su <i>M.Tuberculosis</i> e G+ e G-</p> <p>Resistenza meno freq. che Streptomina</p> <p>Inibizione sintesi parete batterica (D-Ala)</p>	<p>Eff.Coll.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurotossicità (dose dip.): <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Convulsioni - Disturbi mentali - Psicosi <p>Non usare in pz. con prec. neurologici o psicotici</p>
CAPREOMICINA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Assorb.</i>: SCARSO (solo im) - <i>Escrez.</i>: Renale 	<p>Batteriostatico o Battericida (dose dip.)</p> <p>Resistenza crociata con kanamicina e viomicina</p>	<p>Eff.Coll.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disturbi dell'udito,tinniti - Proteinuria, iperazotemia - Eosinofilia - Insuff. renale acuta (rara) <p>(Non associare altri ototossici o nefrotossici)</p>
KANAMICINA	Vedi aminoglicosidi		Resistenza unidirezionale con Viomicina
AMIKACINA			
VIOMICINA	Simile ad aminoglicosidi Somm. IM	Az. sulla sintesi proteica su f. resistenti ad isoniazide e streptomina.	

ANTITUBERCOLARI DI NUOVO IMPIEGO

<u>FARMACO</u>	CINETICA	DINAMICA	NOTE
RIFABUTINA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Emivita</i>: 16 h - <i>Diff.</i>: migliore di Rifampicina 	10 volte più att. di Rifampicina so <i>M.T.</i> Anche su M.Atipici e sul <i>MAC (M. avium complex)</i> nei pz. HIV avanzati Agisce sulla RNA-pol-DNA-dip Anche su sintesi DNA	<ul style="list-style-type: none"> - Uveiti e sindromi artralgiche (ad alte dosi) - Rash - Dist. gastrointestinali - Neutropenia
RIFAPENTINA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Emivita</i>: 24,5 ore - <i>Assorb.</i>: ottimo per os 	Spettro simile a Rifampicina ma 2-10 volte più attivo su <i>M.Tuberculosis</i> e M. Atipici	E' il primo farmaco a lunga azione nel trattamento della TBC: una somministrazione a settimana.
CLOFAZIMINA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escrezione</i>: urine e cute (colorazione rossa) 	<i>M. TBC</i> , Atipici, e <i>M.Leprae</i> Si lega al DNA (no trascriz.)	Si accumula nei lipidi e nei macrofagi Eff.Coll.: <ul style="list-style-type: none"> - Disturbi gastrointestinali - Colorazione rosso aragosta di cute e urine
MACROLIDI	Claritromicina Azitromicina		
FLUOROCHINOLONI	Ofloxacin Ciprofloxacina		

12/5/2000
pr. Berrino
SHOCK

Sindrome caratterizzata da riduzione acuta dell'irrorazione nutritiva dei tessuti vitali (anossia tissutale) associata a squilibrio tra apporto e fabbisogno di O_2 e inadeguata eliminazione dei metaboliti acidi dai tessuti.



GC: Gittata Cardiaca

AvO₂D : Differenza Artero-Venosa di O₂

Lo **shock anafilattico** : è *vasogenico* e per questo è sia a **basso flusso** (ridotto ritorno venoso), sia da **ridotto utilizzo** (formazione di shunt A-V).

1) Shock ipovolemico:

- Emorragico
- Non emorragico
 - Disidratazione massiva
 - Traumi (sindrome da schiacciamento)

2) Shock cardiogeno:

- Infarto del miocardio
- Cardiomiopatia
- Stenosi aortica
- Ipertensione polmonare
- Aritmie

Indipendentemente dalla causa scatenante, caratteristica dello shock è l'instaurarsi di un **circolo vizioso** di eventi che aggravano la situazione fino all'irreversibilità e all' exitus (se non si interviene con adeguata terapia).

