

1

ANDI Sez. prov.le Milano e Lodi

ASSISTENTI DI STUDIO ODONTOIATRICO
Corso biennale di Formazione

F A R M A C O L O G I A
dr. Alberto Castiglioni



INTRODUZIONE

La farmacologia è la scienza che studia i farmaci, dove per *farmaco* si intende qualsiasi sostanza chimica dotata di attività biologica e capace di provocare in un organismo delle modificazioni funzionali. Nasce come scienza autonoma alla fine del XIX secolo. In realtà, già molto tempo prima venivano usati preparati vegetali come rimedi medici, ma c'era molta riluttanza ad applicare schemi scientifici alle terapie.

Per molti anni i farmaci hanno costituito l'unica, o almeno la più frequente forma di intervento medico nei confronti delle malattie, all'inizio si trattava solo di prodotti di origine vegetale, poi, dai primi decenni del secolo scorso furono introdotti i primi farmaci ottenuti per sintesi chimica, dando luogo alla nascita della moderna industria farmaceutica. Recentemente la comparsa delle biotecnologie ha consentito la produzione di nuovi agenti terapeutici quali anticorpi, enzimi, ormoni, proteine regolatrici ecc.

Negli ultimi anni sono iniziati i primi studi clinici di tipo genetico, utilizzando frammenti di DNA per correggere difetti patologici o genetici.

La farmacologia clinica è una disciplina che ha come scopo l'applicazione di metodi scientifici alla terapia farmacologia nell'uomo. Essa studia l'impiego di una nuova sostanza nell'uomo per individuare il possibile valore terapeutico.

La **farmacocinetica** studia i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci.

La **farmacodinamica** studia gli effetti biochimici e biologici dei farmaci e il loro meccanismo d'azione.

Semplificando, si può dire che la farmacodinamica studia ciò che il farmaco fa all'uomo, mentre la farmacocinetica studia ciò che l'uomo fa al farmaco.

FARMACOCINETICA

L'azione di qualsiasi farmaco richiede la presenza di una concentrazione adeguata del farmaco stesso nei liquidi corporei che bagnano il tessuto bersaglio, spesso la durata d'azione del farmaco corrisponde al tempo in cui il farmaco mantiene tale concentrazione nel suo sito d'azione. La farmacocinetica studia la relazione tra la somministrazione di un farmaco, la sua durata temporale, la sua distribuzione, l'entità della concentrazione che raggiunge nelle varie parti del corpo.

Il movimento all'interno dell'organismo dei farmaci avviene in due modi:

- mediante **trasferimento all'interno dei liquidi** (per esempio nella circolazione sanguigna)

3

- mediante processi di **diffusione nei tessuti** (una molecola per volta, attraverso le cellule).

Nel trasferimento all'interno del circolo sanguigno la natura chimica del farmaco non determina alcuna variazione, ciò che invece determina differenze di tipo farmacocinetico di un farmaco sono le sue caratteristiche di diffusione, in particolare la sua capacità di attraversare barriere non acquose, come le membrane delle cellule. Il grado di diffusione di una sostanza dipende principalmente dalle dimensioni delle sue molecole, essendo tanto maggiore la capacità diffusionale quanto più piccole sono le molecole (e quindi il peso molecolare) del farmaco stesso. Le barriere tra i compartimenti acquosi dell'organismo sono costituite da membrane cellulari.

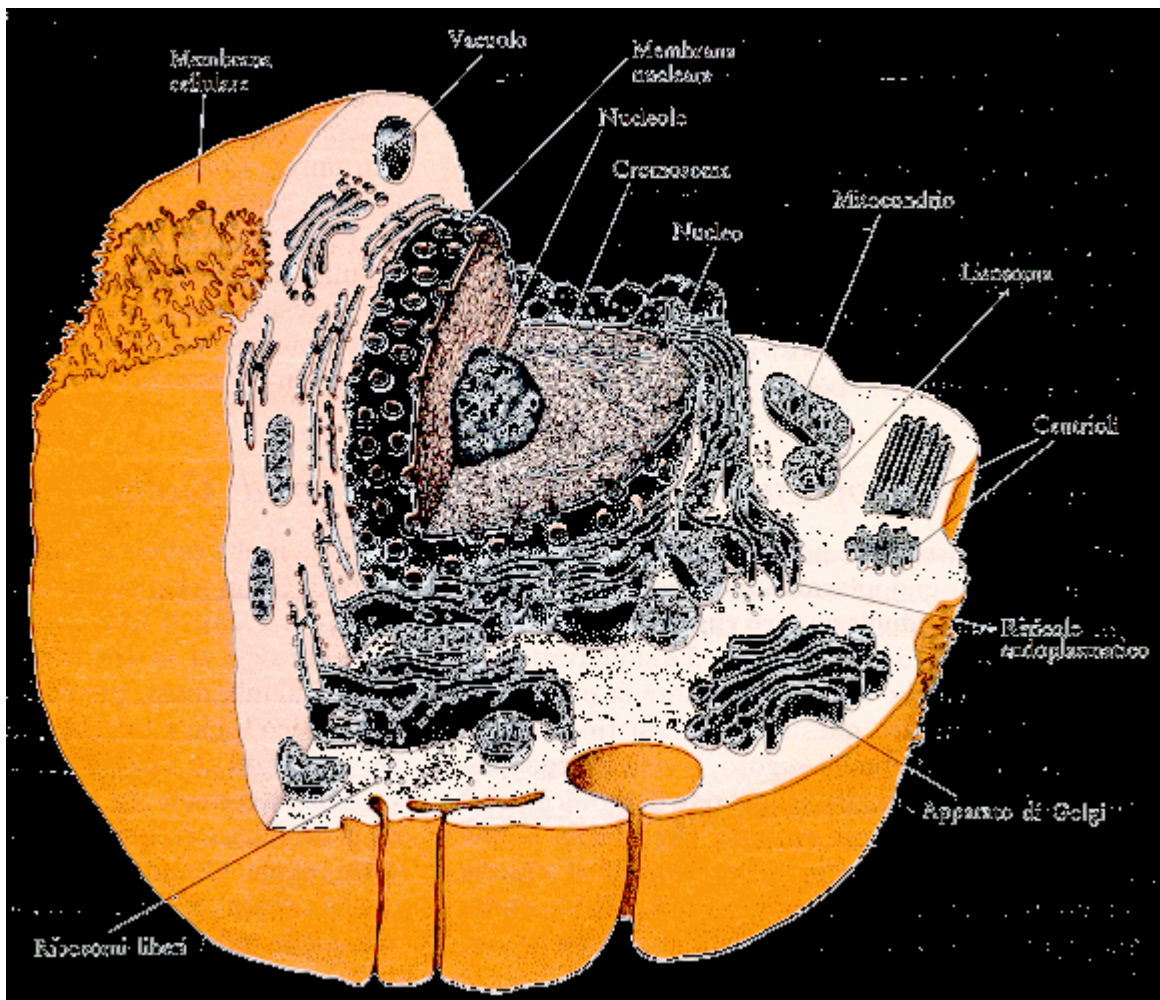


FIG: 1 - struttura di una cellula

Il passaggio di piccole molecole attraverso la membrana cellulare avviene attraverso diversi meccanismi, due dei quali (diffusione attraverso i lipidi e trasporto

attivo mediato da “trasportatori”) sono particolarmente importanti per gli aspetti farmacocinetici. Infatti molti farmaci presentano una elevata solubilità nei lipidi (grassi) e pertanto penetrano liberamente nelle membrane cellulari per processo di diffusione, tale solubilità nei lipidi rappresenta uno dei più importanti fattori per le caratteristiche farmacocinetiche di un farmaco. Molti altri farmaci invece superano le barriere cellulari per mezzo di sistemi di trasporto attivo, grazie a molecole trasportatrici presenti nelle membrane (carrier), che trasportano la molecola del farmaco dall’altro lato della membrana stessa.

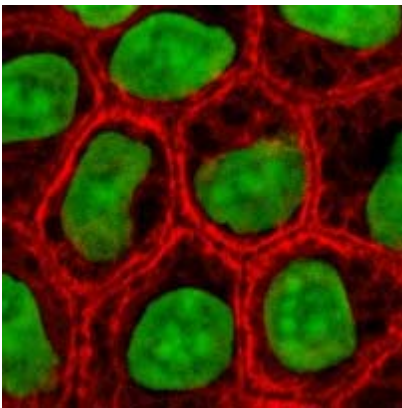


FIG. 2 - cellule epiteliali

Le principali barriere dell’organismo che si oppongono al passaggio dei farmaci sono rappresentate da:

- mucosa gastroenterica (cioè le pareti del tubo digerente, attraverso le quali avviene l’assorbimento dei farmaci ingeriti per via orale)
- barriere epiteliali (non solo della pelle ma anche di epitelii quali quello di organi come il polmone, la vescica ecc.)
- barriere capillari (le pareti dei vasi capillari sono fenestrate nella maggior parte dei tessuti, attraverso queste fessure passano per diffusione piccole molecole)
- barriera emato-encefalica
- peritoneo (membrana che riveste gli intestini)
- placenta

I farmaci si fissano e si accumulano principalmente nel grasso corporeo, alcuni si fissano in altri tessuti, tipico esempio le tetracicline (antibiotici) si fissano nei denti e nelle ossa, per la loro elevata affinità per il calcio, per tale ragione non dovrebbero essere usate nei bambini, in cui questi tessuti sono in fase di crescita. All’interno del circolo sanguigno molti farmaci si trovano in concentrazioni terapeutiche soprattutto nella forma legata a particolari proteine del sangue (albumine), mentre la parte di farmaco che circola liberamente nella parte acquosa può essere molto bassa.

L'**assorbimento** di un farmaco viene definito come il passaggio del farmaco stesso dal punto in cui è penetrato nell'organismo (diverso a seconda della **via di somministrazione** del farmaco) al plasma, cioè alla circolazione sanguigna. In alcuni casi, come nell'inalazione mediante aerosol di un farmaco broncodilatatore per il trattamento dell'asma, ai fini dell'azione del farmaco non è richiesto l'assorbimento, dal momento che il farmaco agisce direttamente sulle mucose bronchiali. Tuttavia, nella maggior parte dei casi il farmaco deve entrare nel sangue per poter raggiungere il sito d'azione, e deve pertanto essere assorbito.

Le principali vie di somministrazione sono:

- sublinguale
- orale
- rettale
- applicazione su superfici epiteliali (per es. cute, cornea, vagina, mucosa nasale)
- inalatoria
- iniettiva:
 - sottocutanea
 - intramuscolare
 - endovenosa
 - intratecale

Nella somministrazione **sublinguale** si ha un assorbimento diretto dalla cavità orale, che può risultare utile quando sia richiesta una risposta rapida, soprattutto quando un farmaco è difficilmente assorbibile a livello gastrico o viene metabolizzato rapidamente a livello epatico. I farmaci assorbiti dalla mucosa orale passano direttamente nel sistema circolatorio, senza transitare perciò dal sistema digerente e quindi dal fegato, evitando in tal modo il metabolismo di primo passaggio.

La maggior parte dei farmaci viene assunta per **via orale** e ingerita. L'assorbimento avviene per lo più nel tratto successivo allo stomaco, nell'intestino tenue, con un meccanismo di passaggio attraverso la parete intestinale per diffusione passiva, come avviene tipicamente attraverso tutte le pareti epiteliali. Generalmente, più di $\frac{3}{4}$ della dose di un farmaco ingerito per via orale viene assorbito dalla parete intestinale nelle prime 2-3 ore, ma si possono avere variazioni per fattori:

- fisiologici (mobilità del tratto gastrico e intestinale, quantità di flusso sanguigno)
- farmaceutici (dimensioni delle molecole del farmaco, fattori fisico-chimici)

Di solito un farmaco assunto oralmente dopo i pasti viene assorbito più lentamente, poiché viene rallentato il suo arrivo nell'intestino. Vi sono però alcune eccezioni, cioè farmaci che raggiungono concentrazioni nel sangue più elevate se vengono assunti dopo i pasti, probabilmente perché nella fase digestiva aumenta la quantità di sangue che circola a livello intestinale.

Sono stati inventati sistemi di farmaci più complessi che consentono la liberazione del farmaco in modo più costante durante tutto il transito intestinale (preparazioni a lento rilascio). Questo consenta una maggiore durata d'azione del farmaco e quindi

la possibilità di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere necessarie per mantenere concentrazioni terapeutiche.

La somministrazione **rettale** viene usata per ottenere sia effetti locali (patologie ano rettali) sia effetti generali. L'assorbimento in questo tipo di somministrazione è spesso irregolare, ma la via rettale può essere utile in pazienti soggetti a vomito o che non sono in grado di assumere farmaci per via orale (per esempio nel periodo post-operatorio). E' anche utile per i farmaci che vengono degradati dal sistema digestivo dello stomaco, gran parte del farmaco assorbito per via rettale non subisce l'effetto del metabolismo di primo passaggio.

La somministrazione **cutanea** viene essenzialmente usata quando si desidera un effetto locale sulla pelle, dato che la maggior parte dei farmaci ha uno scarso assorbimento attraverso la cute. E' però in aumento l'uso di formulazioni farmacologiche con applicazione transdermica (cioè attraverso lo strato di derma della pelle) in cui il farmaco è incorporato in un cerotto che viene applicato su un'area di pelle sottile (per esempio la nitroglicerina nella terapia dell'angina o gli estrogeni nella terapia sostitutiva della menopausa). Tale metodo è però utilizzabile solo nel caso di farmaci relativamente solubili nei lipidi (e quindi assorbibili attraverso la pelle) e inoltre le preparazioni sono piuttosto costose.

La via **inalatoria** viene usata per farmaci attivi sui polmoni e sul tratto respiratorio (es. broncodilatatori per l'attacco di asma bronchiale), ma una parte del farmaco viene anche assorbita anche nel sistema circolatorio del sangue. L'inalazione è anche usata per la somministrazione di anestetici generali, volatili e gassosi, che vengono assorbiti ed eliminati attraverso i polmoni.

L'iniezione **sottocutanea** o **intramuscolare** determinano in genere effetti più rapidi rispetto alla somministrazione per via orale, ma il grado di assorbimento varia molto a seconda del sito di iniezione e della quantità di flusso sanguigno locale. L'assorbimento in corrispondenza del sito di iniezione può essere aumentato, massaggiando o riscaldando l'area interessata, per aumentare la quantità di flusso sanguigno. L'iniezione sottocutanea può essere causa di dolore o di necrosi locale, in caso di sostanze irritanti. E' la via di somministrazione tipica per le terapie a base di insulina, di eparina, per i vaccini. Nel caso di sostanze irritanti o fluidi oleosi è consigliabile la via intramuscolare, che ha invece come possibili complicanze la formazione di ascessi (oggi rare con l'uso di aghi e siringhe monouso) o di lesioni del nervo sciatico. Per aumentare la durata d'azione di un farmaco, o per produrre un maggiore effetto locale, può essere utile ritardare l'assorbimento del farmaco stesso. E' classica l'aggiunta di adrenalina o noradrenalina alla soluzione che contiene un anestetico locale, per ridurre l'assorbimento di quest'ultimo nel circolo sanguigno, prolungando l'effetto anestetico e nel contempo diminuendo la tossicità legata all'effetto sistemico (cioè sull'organismo in generale) del farmaco.

L'iniezione **endovenosa** è la via più sicura e più rapida di somministrazione dei farmaci, non vi è assorbimento dal momento che il farmaco entra direttamente nel circolo ematico (sanguigno) e, se la somministrazione avviene in un singolo bolo, il

farmaco raggiunge subito elevate concentrazioni nel sangue. Al contrario in caso di infusioni endovenose costanti (fleboclisi) si ottengono picchi di concentrazione più prolungati nel tempo. E' la via classica di utilizzo per farmaci quali l'eparina, l'adrenalina, la lidocaina (se usata come antiaritmico), alcuni anestetici generali, cioè nelle situazioni di emergenza o nel caso di necessità di somministrare grandi quantità di liquidi. La somministrazione in bolo è però rischiosa (complicanze respiratorie o cardiocircolatorie) se effettuata con eccessiva rapidità.

L'iniezione **intratecale** (cioè nel midollo spinale) è riservata a situazioni specialistiche, per esempio anestesilogiche per anestesi regionali alternative all'anestesia generale, oppure per terapie antibiotiche o chemioterapie che non possono essere eseguite con successo attraverso altre vie di somministrazione.

Una volta raggiunto il circolo sanguigno, i farmaci devono poi passare nei tessuti dell'organismo, cioè dai liquidi extracellulari (plasma sanguigno, linfa, liquidi interstiziali) devono entrare nei compartimenti cellulari attraversando una barriera epiteliale: tale passaggio caratterizza la **distribuzione** del farmaco. Il farmaco deve pertanto possedere la proprietà di penetrare all'interno delle cellule, proprietà importante soprattutto per il passaggio dei farmaci nel cervello, attraverso la cui *barriera ematoencefalica* gran parte dei farmaci non sono in grado di penetrare. I farmaci che sono fortemente legati alle proteine (albumine del plasma) sono principalmente confinati nel compartimento sanguigno e si trovano in equilibrio con la percentuale di farmaco che invece circola liberamente nel plasma. Proprio la quota di farmaco libera è quella farmacologicamente attiva. I farmaci solubili nei lipidi (grassi) raggiungono tutti i compartimenti e possono accumularsi nel tessuto adiposo.

Per **metabolismo** dei farmaci si intende invece la loro trasformazione, da parte dell'organismo, in una o più sostanze chimicamente diverse dal farmaco iniziale (dette *metaboliti*), più "semplici" da un punto di vista chimico e quindi più facilmente eliminabili dall'organismo stesso.

Le vie attraverso le quali i farmaci vengono rimossi dall'organismo sono:

- i reni
- il fegato (attraverso la bile)
- i polmoni

L'escrezione attraverso i polmoni avviene soltanto nel caso di agenti gassosi, mentre la maggior parte dei farmaci abbandona l'organismo attraverso l'urina. Alcuni farmaci sono eliminati dal fegato, attraverso la bile passano nell'intestino e vengono poi eliminati attraverso le feci.

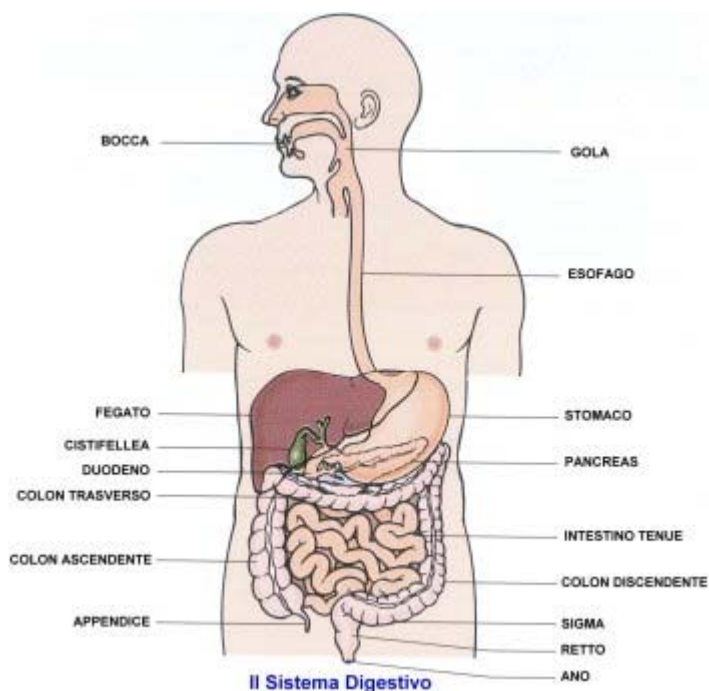


FIG. 3 - Apparato digerente

Il metabolismo avviene prevalentemente a livello del fegato, dove avviene la trasformazione del farmaco in molecole più semplici, che perdono le proprietà farmacologiche e diventano più facilmente eliminabili attraverso i reni. Il fegato è in grado di rimuovere efficacemente alcuni farmaci dal sistema sanguigno e metabolizzarli, perciò i farmaci che vengono assorbiti attraverso il sistema digerente, dovendo passare dal fegato prima di passare nella circolazione generale, subiscono questo primo metabolismo epatico e la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione generale risulta perciò inferiore a quella che raggiunge il fegato. Questo fenomeno viene definito **effetto di primo passaggio o metabolismo presistemico**, che riveste un significato clinico molto rilevante per numerosi farmaci. Il metabolismo di primo passaggio rappresenta sostanzialmente uno svantaggio, poiché sono necessarie dosi maggiori di un farmaco per somministrazione orale, rispetto ad altre vie di somministrazione.

Per quanto riguarda l'escrezione dei farmaci attraverso i reni, alcuni di essi (quali la penicillina) vengono eliminati dal sangue quasi completamente dopo un singolo passaggio dal rene, altri (come il diazepam) vengono eliminati molto lentamente. Molti farmaci che vengono rimossi prevalentemente per escrezione renale possono causare tossicità renale ai soggetti nefropatici (cioè con patologie renali) o a soggetti anziani.

FARMACODINAMICA

La farmacodinamica studia i meccanismi d'azione dei farmaci, cioè gli effetti biochimici prodotti nell'organismo in cui sono stati somministrati, identificando i siti d'azione dei farmaci stessi e delineando le interazioni fisiche e chimiche tra farmaco e cellula.

Le molecole di un farmaco devono esercitare un'influenza chimica su uno o più costituenti di una cellula, devono cioè avvicinarsi a tal punto alle molecole che costituiscono le cellule che il funzionamento di queste ultime ne viene alterato. Per produrre un effetto le molecole di un farmaco si devono attaccare a particolari costituenti delle cellule e dei tessuti (**recettori**), che in genere sono molecole di proteine. Il termine recettore (che dovrebbe essere riservato alle proteine cellulari che riconoscono sostanze quali ormoni o neurotrasmettitori) viene ormai usato per indicare genericamente tutte le molecole bersaglio con cui il farmaco si deve legare per provocare effetti specifici, estendendo il termine anche ad altre categorie di proteine in grado di legarsi ai farmaci (enzimi, canali ionici, trasportatori), ognuna con una diversa specificità d'azione. Esempio di recettore collegato a canale ionico è quello su cui agiscono gli anestetici locali, che bloccano il canale del sodio.

In generale si può dire che esistono sostanze (**agonisti**) che attivano i recettori, mentre altre (**antagonisti**) possono legarsi allo stesso sito senza causare un'attivazione, ma bloccando i recettori che non possono perciò essere usati da altre sostanze agoniste. Questo meccanismo può risultare molto importante in farmacologia.

Per essere utili dal punto di vista terapeutico i farmaci devono agire selettivamente su particolari cellule e tessuti, devono cioè dimostrare un alto grado di **specificità** per quel recettore. Analogamente i recettori mostrano in genere un alto grado di specificità per i farmaci, riconoscendo solo quelli di un certo tipo e ignorando altre molecole, anche se strutturalmente simili. Va però ricordato che nessun farmaco possiede specificità assoluta, il che spiega il perché degli effetti collaterali dei farmaci.

Spesso si osserva che l'effetto di un farmaco diminuisce gradualmente quando viene somministrato continuamente e ripetutamente. Questo fenomeno spesso si verifica in tempi brevissimi e prende il nome di **desensibilizzazione**, mentre il termine **tolleranza** viene usato per descrivere una diminuzione più graduale della risposta al farmaco, richiedendo giorni o settimane per svilupparsi.

Per valutare gli effetti dei farmaci è necessario disporre di metodi affidabili e standardizzabili, in modo da poter paragonare quantitativamente gli effetti di sostanze diverse, o della stessa sostanza in circostanze diverse. Tale valutazione avviene attraverso il **dosaggio biologico**, che permette di determinare quantitativamente la concentrazione o la potenza di una sostanza, esaminando la risposta biologica che la sostanza determina. Il dosaggio biologico è essenziale nello

sviluppo di un nuovo farmaco, per cui si analizza una sostanza di cui è ancora ignota l'attività e l'efficacia, comparandola con un farmaco standard. Il problema principale nel dosaggio biologico è la variabilità biologica, che va tenuta in considerazione nel calcolo della potenza di un farmaco, pervenendo a una **dose individuale efficace**, che è una dose media, corrispondente alla dose necessaria di farmaco per produrre un determinato effetto nella metà dei soggetti esaminati. Altrettanto importante è la valutazione della tossicità del farmaco, attraverso la misurazione della **dose letale mediana**, che corrisponde alla dose di farmaco che risulta letale al 50% degli animali trattati. L'uso del dosaggio biologico nell'uomo può risultare particolarmente utile nel caso in cui le prove sperimentali negli animali non siano idonee a predire eventuali risposte nell'uomo. In tal caso si eseguono prove per la determinazione dell'attività, della potenza, degli effetti collaterali di un farmaco in soggetti normali (**studi di fase I**), poi in piccoli gruppi di pazienti (**studi di fase II**). Infine si eseguono studi clinici (**studi di fase III**), paragonando l'attività del farmaco su un gruppo di pazienti con quella di un farmaco noto utilizzato su un altro gruppo di pazienti (**gruppo di controllo**). A volte il gruppo di controllo, in assenza di un trattamento efficace per quella patologia, può essere rappresentato da nessun trattamento o da un placebo. Per minimizzare le influenze soggettive, dovute alle aspettative, si usa la tecnica del **doppio cieco**, in cui né il soggetto che riceve il trattamento né il ricercatore sono al corrente, al momento della valutazione dei risultati, del trattamento usato.

ANESTETICI LOCALI

Per anestetizzare un tessuto bisogna agire sulle cellule nervose, impedendo che lo stimolo doloroso si propaghi lungo la cellula e arrivi al cervello. Le membrane delle cellule nervose possiedono un'eccitabilità elettrica, che si attiva in seguito ad uno stimolo esterno e che è legata alla presenza di canali ionici (il più importante è il **canale del Na⁺**), la cui apertura determina il passaggio di ioni Na⁺ e l'inizio del processo di trasmissione dello stimolo alle vie centrali (midollo spinale e cervello).

Gli anestetici locali sono un gruppo di farmaci attivi su questi canali, che agiscono principalmente bloccando il canale del Na⁺. Molti farmaci sono in grado di bloccare i canali del Na⁺, ma gli unici che siano clinicamente utili sono gli anestetici locali, oltre ad alcuni farmaci anticonvulsivanti ed antiaritmici.

Già da centinaia di anni gli indiani del Sud America, masticando le foglie di coca avevano riscontrato che ciò determinava una diminuzione della sensibilità della bocca e della lingua, ma solo nel XIX secolo fu isolata la **cocaina**, che iniziò ad essere utilizzata come anestetico locale in procedure chirurgiche. L'idea fu

rapidamente recepita ed entro pochi anni l'anestesia da cocaina fu introdotta nella chirurgia odontoiatrica e generale. Nel secolo scorso fu ottenuto un sostituto sintetico, la **procaina**, da cui in seguito furono sviluppati molti altri composti utili.

Gli anestetici locali bloccano l'attivazione dell'eccitabilità elettrica delle cellule nervose, agendo sulle membrane cellulari con un blocco specifico dei canali del Na⁺. Questa attività è notevolmente influenzata dal grado di acidità (PH) dei tessuti: per poter raggiungere la parte interna dei canali del sodio, dove è localizzato il sito d'azione per l'anestetico locale, il farmaco deve trovare una situazione alcalina (non acida), altrimenti non è in grado di attraversare le membrane cellulari. Questa dipendenza dal PH (acidità) dei tessuti può essere clinicamente importante, poiché i tessuti infiammati sono spesso acidi, e quindi in qualche modo resistenti agli anestetici locali.

In generale, il blocco della conduzione da anestetici locali nelle fibre nervose portatrici della sensazione di dolore avviene più rapidamente ed efficacemente che nei nervi che conducono le altre sensibilità (tatto, proprioccezione ecc.). Le fibre nervose dei nervi motori (che determinano cioè i movimenti) sono più resistenti, ma nella realtà clinica è quasi impossibile produrre un blocco della sensazione dolorosa senza influenzare altri aspetti della sensibilità e senza causare paralisi locale.

I principali effetti indesiderati degli anestetici locali si manifestano a livello del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare, costituendo la principale fonte di rischio durante l'uso clinico degli anestetici locali. A livello del sistema nervoso centrale si può verificare una stimolazione che produce agitazione e tremori fino in taluni casi convulsioni e rischio di depressione respiratoria. La cocaina può provocare euforia e tremori, anche la procaina può produrre effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale, per tale motivo è stata sostituita in clinica da agenti quali la **lidocaina** e la **prilocaina**, molto meno attivi sul sistema nervoso. A livello cardiovascolare gli anestetici locali possono produrre vasodilatazione e riduzione della forza di contrazione del cuore, determinando una caduta della pressione sanguigna.

La somministrazione di anestetici locali viene effettuata in genere in modo di minimizzare la loro diffusione nel resto del corpo (l'associazione con adrenalina o noradrenalina serve a rallentare l'assorbimento dell'anestetico), ma non è possibile evitare comunque un assorbimento del farmaco nel circolo sanguigno. Un rischio da evitare è l'iniezione diretta in una vena o in un'arteria, dal momento che gli effetti indesiderati più pericolosi avvengono in caso di alte concentrazioni del farmaco nella circolazione generale.

Si possono avere anche reazioni di ipersensibilità dopo l'uso di anestetici locali (dermatiti allergiche) mentre sono rarissime le reazioni anafilattiche acute.

Da un punto di vista farmacocinetico gli anestetici locali presentano notevoli differenze per quanto riguarda la velocità di penetrazione nei tessuti. Ciò determina variazioni nella velocità con cui i vari anestetici determinano il blocco nervoso

quando sono iniettati nei tessuti, e quindi nella velocità con cui viene raggiunta l'anestesia e con cui viene successivamente perso l'effetto anestetico.

Gli anestetici locali vengono metabolizzati nel fegato e il tempo in cui rimangono nel circolo sanguigno (**emivita plasmatica**) è piuttosto breve, in genere circa 1-2 ore.

ANALGESICI CENTRALI

Il controllo del dolore rappresenta uno dei principali impieghi cui sono destinati i farmaci, quelli con attività analgesica possono essere classificati in:

- farmaci morfino-simili (oppioidi)
- farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS)
- anestetici locali
- farmaci non oppioidi ad attività centrale (antidepressivi) o utilizzati in particolari condizioni dolorose (es. carbamazepina nella nevralgia del trigemino o ergotamina nell'emicrania)

Verranno qui analizzati i farmaci appartenenti al primo gruppo (morfino-simili), che producono analgesia attraverso un'azione sul sistema nervoso centrale, gli anestetici locali sono stati trattati nel precedente capitolo, mentre i FANS verranno descritti nel prossimo.

Normalmente il dolore è collegato all'attività elettrica di fibre nervose che partono dai tessuti del corpo e portano lo stimolo doloroso al sistema nervoso centrale. Le fibre nervose che portano le sensazioni dolorose hanno un livello di soglia più elevato rispetto alle altre (es. tatto), infatti sono normalmente attivate solo da stimoli nocivi di intensità sufficiente a causare un certo grado di danno ai tessuti. Il dolore acuto è spiegato pienamente dal termine **nocicezione**, in cui uno stimolo nocivo eccessivo dà origine ad una sensazione intensa e spiacevole. Invece negli stati dolorosi cronici (in cui cioè persiste il dolore anche dopo che sia cessato lo stimolo nocivo) esistono alterazioni a carico della via di trasmissione del dolore, che possono causare **iperalgisia** (aumentata percezione del dolore anche in caso di uno stimolo nocivo lieve) o **allodinia** (dolore evocato da stimoli non nocivi) o addirittura spasmi spontanei di dolore non determinati da alcuno stimolo. Chiunque abbia provato un'ustione o una distorsione della caviglia conosce l'iperalgisia e l'allodinia, in cui avviene non solo la sensibilizzazione delle fibre nervose nocicettive ma anche una facilitata trasmissione degli stimoli dolorosi al sistema nervoso centrale.

Negli stati infiammatori si verifica la cosiddetta infiammazione neurogenica, con un'amplificazione e un prolungamento della reazione infiammatoria e quindi una

persistente attivazione delle fibre nervose nocicettive periferiche. I tessuti infiammati producono infatti sostanze chimiche (citochine, NGF) le quali agiscono in maniera specifica sulle fibre nervose nocicettive, aumentandone l'eccitabilità elettrica e causando iperalgesia. Le sensazioni dolorose non arrivano necessariamente alla corteccia cerebrale (che è la parte di cervello più "elevata", dove in genere diventano coscienti le sensazioni provenienti da tutto il corpo), ma è sufficiente che raggiungano livelli di sistema nervoso più "bassi" perché si avverta il dolore. La corteccia cerebrale può però modificare la "qualità" del dolore, essendo responsabile degli aspetti emotivi e motivazionali del dolore stesso, piuttosto che di quelli della sensazione dolorosa stessa. Questo spiega l'ampia variabilità individuale e soggettività nella percezione del dolore, o almeno della sua intensità.

Nella maggior parte dei casi la stimolazione delle terminazioni nervose nocicettive è di tipo chimico, ma eccessivi stimoli meccanici o termici possono ovviamente causare un dolore acuto. La persistenza del dolore dopo che lo stimolo è stato rimosso o il dolore secondario a processi infiammatori è generalmente legata ad una stimolazione chimica delle vie nervose nocicettive. Molte sono le sostanze che stimolano le terminazioni nervose nocicettive, tra cui vari neurotrasmettitori, quali **serotonina** e **istamina** (sostanze che vengono rilasciate localmente nel processo infiammatorio), chinine quali **bradichinina** e **callidina** (prodotte nelle situazioni di danno ai tessuti), vari metabolici quali **acido lattico**, **ATP** ecc. (vengono rilasciate da cellule attive e la loro acidità eccita le fibre nervose nocicettive), **le prostaglandine** (che vengono rilasciate durante il processo infiammatorio e non causano di per sé dolore, ma aumentano notevolmente l'effetto dolorifico provocato da altre sostanze) la **capsaicina** (principio attivo del peperoncino piccante, è un algogeno molto potente).

Come già accennato, la percezione degli stimoli nocicettivi (**nocicezione**) è diversa dal concetto del dolore, che rappresenta un'esperienza soggettiva e comprende una forte componente emotiva. Da un punto di vista clinico molti analgesici, e in particolare quelli morfino-simili, possono ridurre notevolmente lo stress associato al dolore. Anche se è molto difficile ideare prove che consentano di determinare la componente emotiva del dolore, si ritiene che l'azione di questi farmaci sulla componente emotiva potrebbe essere altrettanto significativa quanto la componente antinocicettiva.

Il termine **oppioide** si applica a qualsiasi sostanza che produce effetti simili alla morfina, sia naturale che sintetico, la cui struttura può essere anche molto differente da quello della morfina. L'oppio è il succo lattiginoso ottenuto dai semi del papavero da oppio, è stato utilizzato a scopo medico per migliaia di anni per la sua capacità di indurre euforia, analgesia, ipnosi e prevenire la diarrea. Contiene molte sostanze correlate alla morfina, che fu scoperta nel secolo scorso e da allora ne sono stati

prodotte sostanze analoghe di tipo sintetico, con proprietà analgesiche. I principali farmaci di questo tipo sono:

- naturali: morfina, codeina, eroina, nalorfina, naloxone (antagonista della morfina)
- derivati sintetici: petidina, metadone, pentazocina

Tra di essi, la codeina e il metadone vengono definiti **agonisti deboli**, poiché i loro effetti, sia analgesici sia indesiderati, sono notevolmente inferiori a quelli della morfina, e inoltre non causano dipendenza. La pentazocina e la nalorfina sono considerati **agonisti-antagonisti misti**, dal momento che possiedono un certo grado di attività sia agonista sia antagonista, a seconda dei recettori per la morfina su cui agiscono. Il naloxone è un **antagonista**, che ha effetti molto deboli se somministrato da solo, ma blocca gli effetti di altri oppioidi.

I farmaci morfino-simili hanno azione analgesica se somministrati per via parenterale, probabilmente il loro meccanismo d'azione è a livello del midollo spinale, più che a livello cerebrale. Sono efficaci nei confronti di quasi tutti i tipi di dolore acuto e cronico e oltre all'azione anti nocicettiva riducono la componente emotiva del dolore. Provocano un marcato senso di euforia e di felicità, sedando così l'agitazione e l'ansia che inevitabilmente si associano a lesioni e patologie di tipo doloroso, diminuendo ulteriormente la percezione del dolore. Se la morfina e l'eroina vengono somministrate in vena, si prova un'improvvisa eccitazione, paragonabile ad un orgasmo. Tra gli effetti collaterali quello più pericoloso è la depressione respiratoria, che rappresenta la causa più comune di morte per intossicazione da oppiacei. Possono inoltre causare nausea, vomito, stipsi, orticaria. Tra gli effetti sgraditi più temibili vanno annoverati i fenomeni di **tolleranza** (aumento della dose necessaria per produrre lo stesso effetto farmacologico) e **dipendenza** (che può essere psicologica, ma anche fisica, con comparsa di sindrome da astinenza alla sospensione del farmaco). La sindrome d'astinenza è simile a quella che hanno gli individui tossicodipendenti, con febbre, sudorazione, nausea, diarrea, insonnia, che diminuiscono dopo alcuni giorni, ma possono permanere irritabilità e aggressività anche per molte settimane.

ANTIFLOGISTICI, ANTALGICI

Negli organismi dei mammiferi che reagiscono all'invasione di un agente patogeno si scatena un prodigioso schieramento di potenti risposte difensive, che costituiscono la reazione infiammatoria acuta. L'importanza di questo tipo di

risposta difensiva è dimostrata dal fatto che quando essa manca, per precedenti malattie (es. AIDS) o perché soppressa da farmaci (quali i cortisonici), gli organismi che normalmente non sono patogeni possono causare malattie. In alcuni casi però le risposte difensive possono entrare in gioco in maniera esagerata o inappropriata, al punto da causare danni e costituire parte della malattia stessa: in questi casi può risultare utile l'utilizzo di farmaci antinfiammatori.

Nell'infiammazione la prima attività è svolta dal circolo sanguigno che, attraverso una dilatazione delle arterie locali, determina un maggior afflusso di sangue nella regione e un aumento della permeabilità dei vasi sanguigni, grazie all'azione di alcuni mediatori quali l'**istamina**. Non meno importante è l'azione di cellule che aumentano nel corso dell'infiammazione, alcune di queste cellule si trovano già nei tessuti (mastociti, macrofagi ecc.), altre pervengono ai tessuti sede della lesione attraverso il sangue (piastrine e globuli bianchi). I globuli bianchi sono i primi ad entrare in azione nel processo infiammatorio e si dirigono verso gli agenti patogeni (batteri, virus) riuscendo spesso a ucciderli e a inglobarli, digerendoli (**fagocitosi**). Altri globuli bianchi (**eosinofili**) sono in grado di liberare dei granuli di sostanze che possono danneggiare parassiti più complessi, pluricellulari (es. elminti). Altri tipi ancora di globuli bianchi (**monociti**) penetrano nell'area infiammatoria in uno stato più tardivo, parecchie ore dopo i primi globuli bianchi (**polimorfi**), poi nei tessuti si trasformano in **macrofagi** (letteralmente "grossi mangiatori"), i quali svolgono un ruolo cruciale nell'uccisione delle cellule infestate dai virus. Nell'area di infiammazione i macrofagi fagocitano i detriti cellulari, le cellule morte e i microrganismi nemici, inoltre producono metaboliti tossici che distruggono i microrganismi.

Esiste poi una risposta speciale, detta **immunologica**, verso gli organismi invasori, che rende la risposta difensiva dell'organismo ospite non solo sostanzialmente più efficace, ma anche più **specifico** verso l'agente patogeno. Le cellule chiave per questa risposta sono un tipo particolare di globuli bianchi (**linfociti**), dei quali un tipo (linfociti **B**) sono responsabili della produzione di anticorpi, mentre l'altro tipo (linfociti **T**) agiscono direttamente contro gli agenti estranei. La parte proteica degli agenti patogeni (**antigene**) è quella che viene "**riconosciuta**" dalle cellule immunitarie (linfociti). Al primo contatto con l'antigene, i linfociti che lo riconoscono iniziano a moltiplicarsi dando origine a un grande numero di cellule e tutte queste cellule presentano la capacità di riconoscere e rispondere a quell'antigene. Queste cellule si differenziano in **plasmacellule**, che iniziano a produrre anticorpi (se sono linfociti B) o sono implicate nella risposta immunitaria diretta, detta **cellulo-mediata** (se sono linfociti T). I meccanismi immunitari cellulo-mediati intervengono per combattere i microrganismi quando si trovano all'interno delle cellule e per tale motivo non possono essere raggiunti dagli anticorpi.

Va infine ricordato che nel processo infiammatorio, oltre alla già citata istamina, vengono prodotti e liberati dall'organismo molti altri mediatori chimici (bradichinine, prostanoidei, citochine, leucotrieni ecc.), di cui vanno particolarmente menzionate le ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), perché nella loro inibizione consiste sostanzialmente l'azione antinfiammatoria principale dei FANS.

I principali farmaci antinfiammatori sono costituiti dai **glucocorticoidi** (cortisonici) e dai farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**). I cortisonici, che presentano molte altre attività farmacologiche, vengono utilizzati per la loro azione antinfiammatoria in alcune situazioni di tipo specialistico, mentre i FANS sono i farmaci correntemente usati quali antiflogistici, analgesici e antipiretici. Sono in assoluto i farmaci più usati in terapia.

La categoria dei FANS comprende una varietà di farmaci differenti, appartenenti a diverse classi chimiche, la maggior parte di essi presenta tre tipi principali di effetti:

- effetti **antiflogistici** (o antinfiammatori): modificazione della reazione infiammatoria
- effetti **analgesici**: riduzione di certe forme di dolore
- effetti **antipiretici**: abbassamento della temperatura corporea in caso di febbre

In generale, tutti questi effetti sono una conseguenza dell'azione primaria di questi farmaci, che consiste nell'inibizione delle ciclossigenasi. Non tutti i FANS mostrano la stessa intensità nelle tre azioni specificate sopra. La maggior parte di esse presenta attività analgesica, ma il grado di attività antinfiammatoria varia: alcuni (come l'**indometacina**, il **piroxicam**, la **nimesulide**) sono fortemente antinfiammatori, altri (come il **naproxene** e l'**ibuprofene**) sono moderatamente antinfiammatori, mentre altri (come il **paracetamolo**, che è un potente antipiretico) non hanno quasi nulla attività antinfiammatoria. I FANS riducono principalmente quelle componenti dell'infiammazione e della risposta immunitaria in cui svolgono un ruolo significativo le ciclossigenasi e i loro prodotti (vasodilatazione, edema, dolore).

L'azione antipiretica si esplica riportando a livelli normali il "termostato" nel cervello (ipotalamo) che regola la temperatura del corpo, bilanciando il calore equilibrato con quello prodotto. La febbre si verifica quando viene disturbato questo termostato, mentre i FANS sono in grado di riportarlo alla normalità. Al contrario, la temperatura normale non è influenzata dai FANS.

L'effetto analgesico dei FANS si esplica in quei tipi di dolore in cui le **prostaglandine** sensibilizzano i nocicettori, cioè nel dolore associato all'infiammazione o al danno tissutale. Possono quindi alleviare il dolore associato ad artriti, dolori muscolari e vascolari, mal di denti, mal di testa, dismenorrea. Per un'azione analgesica di breve termine i farmaci più indicati sono l'aspirina, il paracetamolo, l'ibuprofene. Farmaci invece ad azione più potente e di maggior durata, quali naproxen, proxicam sono più utili per il dolore cronico.

Tra gli effetti indesiderati (soprattutto quando vengono impiegati in dosi elevate e per tempi lunghi, come nelle malattie articolari), i FANS presentano una notevole incidenza di complicanze gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, fino a gravi

emorragie o perforazioni dello stomaco), ma anche a carico di reni, fegato, sangue. Il danno a livello gastrico è principalmente legato all'inibizione delle prostaglandine, che esercitano un'azione protettiva sulla mucosa dello stomaco e bloccano la secrezione acida.

ANTIBIOTICI

Viviamo da sessant'anni nell'era antibiotica, ma le problematiche riguardanti le infezioni sono ancora complesse e molti obiettivi devono essere raggiunti. Fin dall'inizio dell'antibioticoterapia infatti si è assistito al fenomeno di crescite incontrollate di germi patogeni per l'uomo, non sensibili spesso all'azione dei farmaci in uso e questo ha portato alla sintesi di nuovi prodotti per sconfiggere questi germi, in un costante rincorrersi tra creazione di nuove molecole e nascita di resistenze.

In era preantibiotica le infezioni del cavo orale, della faccia e dell'orecchio erano molto comuni e spesso letali. Le osteomieliti mascellari si presentavano frequentemente, come gravi patologie, nei più svariati ospedali. I progressi compiuti nella chirurgia protesica venivano spesso invalidati dalla comparsa di infezioni.

Oggi le infezioni odontoiatriche possono essere drenate con tecniche moderne, ma soprattutto trattate con i più svariati antibiotici. Peraltro, la continua evoluzione della flora microbica, l'emergenza sempre più frequente di infezioni opportunistiche e ospedaliere, l'elevato numero di antibiotici richiedono al medico un continuo aggiornamento.

Il termine **chemioterapia**, coniato da Ehrlich all'inizio del secolo scorso, fu introdotto per indicare l'uso di composti chimici *sintetici* in grado di distruggere gli agenti infettivi. Successivamente il termine fu esteso agli antibiotici, cioè a sostanze *non* sintetiche. Attualmente fanno parte della definizione di chemioterapia anche sostanze (sintetiche e naturali) in grado di inibire la crescita delle cellule cancerose all'interno dell'organismo.

Altro importante concetto è quello del **tropismo**, che indica l'azione preferenziale che le sostanze farmacologiche devono avere nei confronti dei microrganismi (e minimo verso le cellule umane), cioè sostanze chimiche tossiche per la cellula microbica ma innocue per l'organismo ospite, grazie a differenze chimiche tra i due tipi di cellule, che devono essere sfruttate farmacologicamente. Molto importanti le differenze nelle membrane cellulari batteriche rispetto a quelle umane, che consente a molti antibiotici di provocare la rottura della membrana cellulare dei batteri senza alterare quella delle cellule ospiti. Altri farmaci sono invece in grado di agire su processi metabolici dei batteri (bloccandoli) che non sono presenti nelle cellule umane, oppure su processi biochimici legati al DNA della cellula batterica.

Al contrario dei batteri, i virus non sono vere cellule, non contengono meccanismi biochimici per produrre energia e per attivare i processi metabolici, ma devono utilizzare quelli della cellula ospite, servendosi del suo DNA per le proprie attività metaboliche. Questa caratteristica ha sempre costituito un grave limite all'utilizzo di composti chemioterapici nei confronti dei virus.

Un grave problema nella terapia antibiotica è legato alla **resistenza**, cioè allo sviluppo di difese da parte dei batteri nei confronti degli antibiotici, che impone una continua ricerca per sintetizzare sempre nuovi agenti chemioterapici. La resistenza nasce in base ai principi evolutivisti, in base ai quali gli organismi subiscono degli adattamenti genetici per meglio adattarsi ai cambiamenti ambientali. Se per gli organismi superiori queste trasformazioni genetiche richiedono tempi lunghissimi (anche secoli) perché si attuino nel corso di varie generazioni, i batteri hanno tempi di duplicazione brevissimi (in poche ore nascono diverse generazioni) perciò anche le mutazioni genetiche sono molto più rapide. Questo fatto determina gravi problemi clinici, riducendo spesso le alternative terapeutiche disponibili in molte infezioni.

La resistenza agli antibiotici può avvenire per vari meccanismi genetici (trasferimento di geni responsabili della resistenza tra diversi batteri o anche all'interno del batterio stesso). La possibilità di mutazioni genetiche spontanee nelle popolazioni batteriche è molto bassa, ma, dato il numero elevatissimo di cellule batteriche presenti nelle infezioni, la possibilità di mutazioni genetiche nel corso di un'infezione diventa alta, con la possibilità di virare dalla *sensibilità* dell'organismo verso un farmaco alla *resistenza* nei confronti del farmaco stesso. In una popolazione batterica che sta infettando si formano cellule batteriche *mutanti* verso un antibiotico (cioè cellule che hanno subito mutazioni genetiche per resistere ad un antibiotico) e quando si ha esposizione a quell'antibiotico si verifica una replicazione selettiva dei mutanti che cominciano a prevalere numericamente nei confronti della popolazione normale. Tanto maggiore è il numero dei mutanti presenti nella popolazione batterica infettante, tanto minore sarà la capacità delle difese dell'ospite di eliminare i batteri.

Esiste la possibilità dei batteri di sviluppare resistenza, modificando i propri meccanismi biochimici. Un esempio tipico e diffuso di resistenza è quello di molti batteri (es. stafilococchi) di produrre degli enzimi (**beta-lattamasi**), in grado di danneggiare gli antibiotici detti **beta-lattamici** (penicilline, cefalosporine), rompendo l'anello beta-lattamico di tali antibiotici. Si sono allora sintetizzati nuovi antibiotici beta-lattamici in grado di resistere all'azione delle beta-lattamasi degli stafilococchi. Ma già esistono ceppi di stafilococchi che hanno sviluppato resistenza verso gli antibiotici beta-lattamici insensibili alle beta-lattamasi.

I primi studi su microrganismi in grado di inattivare altri microrganismi batterici risale a un periodo a cavallo tra Ottocento e Novecento, con gli studi di Pasteur e Fleming sulle muffe. Nel 1940 fu isolata e usata clinicamente la penicillina, dando inizio all'era antibiotica, la cui origine è quindi biologica, ma sono molti oggi gli antibiotici prodotti per sintesi, oppure con procedimenti di sintesi atti a modificare la struttura chimica di prodotti naturali (antibiotici **semisintetici**).

Gli antibiotici possono essere **batteriostatici** o **battericidi** a seconda della loro natura chimica, ma anche talvolta a seconda della dose che viene impiegata. Per la scelta del tipo e del dosaggio, si fa ricorso all'**antibiogramma**, (valutazione di quali tipi di antibiotici sono attivi su quei germi) sulla base di colture di liquidi e/o di secrezioni biologiche. Un concetto simile, in campo odontoiatrico, è quello della cariorecettività, con cui si coltivano i batteri presenti nella saliva, utile più a fini profilattici che terapeutici.



FIG. 4 - colture batteriche per ottenere un antibiogramma

Una volta trovato l'antibiotico cui i germi in questione sono sensibili, va usato un dosaggio non inferiore alla **M.I.C.** (concentrazione minima inibente), tipica di ogni antibiotico per quel germe. Un dosaggio superiore alla M.I.C. sarebbe inutile, non portando a nessun aumento dell'azione antimicrobica.

Come per tutti farmaci, non va trascurata la possibile **tossicità** degli antibiotici, legata ad un numero notevole di effetti collaterali, problema aggravato da un uso spesso indiscriminato e inappropriato di tali farmaci (talvolta aggiunti anche a dentifrici, concimi animali, ecc.). Ciò si ripercuote in particolar modo sul grave problema dello sviluppo della resistenza al farmaco da parte delle cellule batteriche.

TAB. 1 - PRINCIPALI MICRORGANISMI BATTERICI

Cocchi Gram-positivi

Stafilococchi (infezioni di ferite, foruncoli, ecc.)

Streptococchi (infezioni settiche)

Pneumococchi (polmoniti)

Cocchi Gram-negativi

Neisseria gonorrea (gonorrea)

Neisseria meningitidis (meningite)

Bastoncelli Gram-positivi

Corynedifterium (difterite)

Clostridium (tetano, gangrena)

Listeria (meningite e infezioni varie)

Bastoncelli Gram-negativi

Escherichia Coli, Enterobacter, Klebsiella (infezioni vie urinarie, setticemia)

Shighella (dissenteria)

Salmonella (tifo, paratifo)

Haemophilus (infezioni respiratorie, sinusiti, otiti)

Bordetella (pertosse)

Yersinia pestis (peste)

Vibrio (colera)

Helicobacter pilori (ulcera peptica)

Pseudomonas aeruginosa (infezioni da ustioni, ecc.)

Bacteroides fragilis (ascessi interni)

Campylobacter (diarrea)

Micobatteri

Mycobacterium tuberculosis (TBC)

Mycobacterium leprae (lebbra)

**TAB. 2 - CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN BASE
AL MECCANISMO D'AZIONE**

Ant. che interferiscono con i meccanismi metabolici dei batteri

Sulfamidici (sulfadiazina, sulfametossazolo, sulfasalazina, ecc.)
Trimetoprim
Etambutolo
Isoniazide

Ant. che attaccano la parete cellulare batterica (antibiotici beta-lattamici)

Penicilline (amoxicillina, ampicillina, cloxacillina, carbencillina ecc.)
Cefalosporine (cefalexina, cefamandolo, cefotaxima)
Carbapenemi (imipenem)
Monobattami (aztreonam)
Cicloserina
Glicopeptidici (vancomicina)

Ant. che attaccano la membrana cellulare dei batteri

Polimixine
Anfotericina B
Nistatina

Ant. che interferiscono con la sintesi di proteine dei batteri

Tetracicline
Cloramfenicolo (tiamfenicolo)
Aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, streptomina, amikacina, neomicina)
Macrolidi (eritromicina, claritromicina)
Lincosamidi (clindamicina)
Acido fusidico

Ant. che agiscono sugli acidi nucleici (DNA e RNA) dei batteri

Fluorochinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina)
Acido nalidixico
Rifampicina

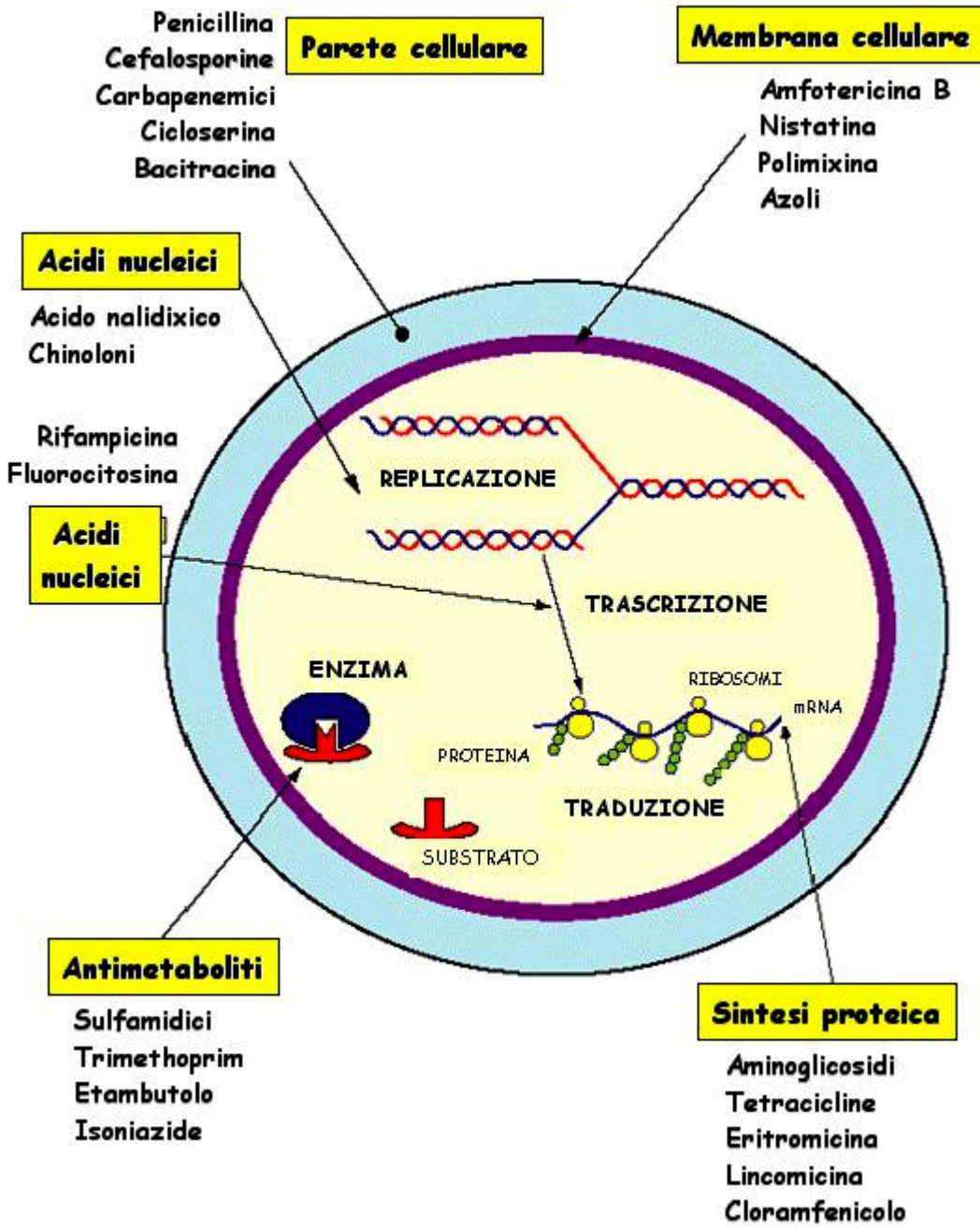


FIG. 5 - Sito d'azione degli antibiotici

Un'acquisizione recente della farmacologia è data dall'introduzione di farmaci **antivirali**, laddove, come già detto, i comuni antibiotici sono inefficaci nei confronti dei virus.

I virus sono gli agenti infettivi più piccoli in natura, sono costituiti solo da un acido nucleico (DNA o RNA) in una membrana proteica, detta **capside**. Non sono cellule, ma parassiti obbligati all'interno delle cellule dell'organismo che infettano. Non possiedono propri sistemi biochimici e metabolici, ma utilizzano quelli delle cellule ospiti, da qui nasce la difficoltà che si è sempre incontrata di trovare farmaci in grado di distruggerli, senza danneggiare le cellule ospiti. Sono però stati trovati dei farmaci in grado di:

- impedire la sintesi di acidi nucleici a vantaggio del virus
- inibire la penetrazione del virus nelle cellule ospiti
- impedire la sintesi di proteine virali

Nel primo gruppo vanno ricordati **aciclovir, vidarabina, idoxuridina** (efficaci contro herpesvirus), zidovudina, didanosina (farmaci importanti contro AIDS).

Del secondo gruppo fanno parte **amantidina, rimantidina** (efficaci contro il virus influenza A).

Il farmaco più importante del terzo gruppo è l'**interferone** (utile contro epatite B e C, utile nel prevenire la riattivazione di herpes simplex). L'interferone è oggi anche allo studio per alcuni tipi di cancro e per la sclerosi multipla, ma presenta molti e importanti effetti collaterali (mialgie, febbre, disturbi epatici, astenia, cefalee ecc.).

Per quanto riguarda l'uso degli antibiotici in odontoiatria, ricordiamo innanzi tutto le principali infezioni in campo odontostomatologico:

- ❖ ascessi periodontali, sono le infezioni acute più frequenti del parodonto, possono essere *periodontali*, se si accumula pus in una tasca gengivale, o *gengivali* se sono all'interno del margine gengivale, in assenza di tasca. I germi in causa sono in genere streptococchi, stafilococchi, talvolta Gram-negativi
- ❖ gengiviti, sono infiammazioni acute o croniche a carico delle gengive, sono causa di alitosi. E' particolarmente seria la forma necrotizzante ulcerativa (ANUG). Sono sostenute da streptococchi, actinomiceti, gram-negativi anaerobi

- ❖ infezioni da impianti e protesi, in aumento a causa della grande diffusione di implantologia e ricostruzioni protesiche, Anche in questo caso si tratta di streptococchi, actinomices, bacteroides.
- ❖ osteomieliti della mascella, oggi poco frequenti, in genere conseguenti ad alterazione delle difese immunitarie (pazienti affetti da diabete, leucemie, sottoposti a chemioterapie ecc.). Partono Da infezioni della polpa e del parodonto, sono causate da streptococcus aureus, streptococco epidermidis, alcuni anaerobi



FIG. 6 - Gingivite marginale

I fattori che favoriscono le infezioni del cavo orale sono legati a una cattiva detersione (cattiva igiene orale), ma anche ad una diminuzione delle difese orali (diminuzione della salivazione, diminuzione del potere antimicrobico della saliva ecc.), oltre che a diminuzione delle difese generali dell'organismo, per malattie concomitanti. In linea generale si può dire che gli *streptococchi* attaccano i tessuti duri e le mucose, in particolare lo *streptococcus mutans* è il responsabile della carie dentale, lo *streptococcus salivarius* attacca saliva e mucose, gli *actinomices* attaccano gengive e siti sottogengivali.

I principali antibiotici di uso odontoiatrico sono:

- Penicilline
- Tetracicline
- Macrolidi
- Lincosamidi
- Metronidazolo
- Chinolonici

Nella terapia antibiotica va considerata l'azione (batteriostatica o battericida) del farmaco, la sua concentrazione (e quindi la posologia e la via di somministrazione), il grado di resistenza batterica, il tipo e l'estensione dell'infezione, lo spettro antibatterico. In generale è meglio usare battericidi, gli antibiotici per os vanno somministrati a digiuno, la durata della terapia deve essere di 7-10 giorni, ma se la risposta clinica è bassa va selezionato un altro antibiotico.

Per l'ANUG i farmaci d'elezione sono le tetracicline. Le penicilline sono spesso indicate nelle infezioni odontogene, si possono usare anche nelle donne in gravidanza, come anche i macrolidi, sono invece controindicate le tetracicline e gli aminoglicosidi. Le penicilline, usate a lungo termine possono dare superinfezioni (candidosi e stomatiti) per prevalere di germi generalmente non patogeni. Gli antibiotici ad ampio spettro possono interagire con contraccettivi orali (diminuendone l'efficacia) e con anticoagulanti (aumentandone l'efficacia). L'associazione di amoxicillina con acido clavulanico determina una maggiore resistenza alle penicillinasi e quindi una maggiore efficacia.

Tra le cause di insuccesso di una terapia antibiotica possono esserci:

- inizio tardivo della terapia
- dosaggio non ottimale
- germi patogeni atipici
- sostanze che ostacolano l'effetto farmacologico (pus, variazioni di pH)
- diminuzioni delle resistenze dell'organismo (stati patologici, immunodepressione)

Un importante capitolo dell'uso degli antibiotici in odontoiatria è quello

della **profilassi**, cioè della prevenzione dello sviluppo di infezioni durante alcune manovre odontoiatriche in pazienti a rischio.

Ricordiamo alcune procedure odontoiatriche che possono generare sviluppo di batteriemia:

- ESTRAZIONI 85%
- CHIRURGIA PARODONTALE 88%
- IGIENE PROFESSIONALE 50%

Per quanto riguarda i pazienti che vanno sottoposti a profilassi antibiotica, vanno presi in considerazione:

- Pazienti con: protesi valvolari cardiache, pacemakers cardiaci, anamnesi positiva per febbre reumatica, alterazioni cardiache congenita (prevenzione dell'endocardite batterica)
- Pazienti con difese ridotte per: diabete scompensato, morbo di Addison, anemia, agranulocitosi, AIDS, LES, irradiazione, uso di farmaci antineoplastici, cortisonici, immunosoppressori
- Pazienti portatori di organi artificiali o trapiantati
- Pazienti con storia di nefrite post-streptococcica

La profilassi antibiotica si esegue con penicillina (in pazienti non allergici) o eritromicina, va fatta ad alti dosaggi ma per breve periodo (al contrario della *terapia* antibiotica, dal giorno precedente l'intervento ai due giorni successivi).

ANTISETTICI, DISINFETTANTI

Sono sostanze complementari all'antibiotico, ma attive solo localmente perchè poco assorbite. Differiscono dai chemioterapici attivi per via generale perchè hanno una scarsa tossicità selettiva, risultando tossici anche per le cellule dell'organismo, oltre che per i microrganismi, per tale motivo sono destinate ad un **uso topico** (locale).

Gli **antisettici** sono sostanze in grado di inibire la moltiplicazione dei germi, se vengono applicate su tessuti vitali.

I **disinfettanti** sono sostanze capaci di uccidere i microrganismi in ambiente non organico.

Ma spesso i due termini vengono usati con lo stesso significato. La loro azione è legata alla concentrazione e alla durata dell'esposizione. A concentrazioni molto elevate possono risultare battericidi per alcuni microrganismi. Come già detto, in medicina il loro utilizzo è limitato all'uso topico (tranne che per le infezioni delle vie urinarie). Nelle infezioni del parodonto, la cui eziologia batterica è ormai certa, è frequente l'uso di antisettici topici per il controllo e l'inibizione dei batteri, in genere con sciacqui orali, costituendo un ottimo ausilio terapeutico alle terapie per via generale.

Gli antisettici sono molto utili anche per il controllo chimico della placca batterica, hanno buona tollerabilità senza effetti collaterali sistemici alle concentrazioni consigliate. Non si conoscono, a tutt'oggi, fenomeni di resistenza indotti dagli antisettici.

L'antisettico ideale dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- essere attivo anche con sangue, pus ecc.
- non essere lesivo per i tessuti
- mantenere concentrazioni elevate x un tempo lungo
- mantenere l'attività anche in presenza di altri farmaci
- non indurre fenomeni di resistenza a batteri
- non alterare la flora saprofitica
- essere indolore, non macchiare, di costo minimo e azione rapida

In pratica però nessun preparato tra quelli disponibili possiede tutte queste caratteristiche.

Oltre che per contrastare le infezioni, antisettici e disinfettanti vengono usati anche per

- conservare strumenti chirurgici e apparecchiature senza contaminazioni batteriche
- disinfettare la cute del paziente e le mani del chirurgo prima dell'intervento
- preparare la mucosa orale in fase preoperatoria
- per trattamenti endocavitari, irrigazioni di aree infette.

Tra i numerosi tipi di antisettici e disinfettanti, ricordiamo:

- gli **alcoli** (tra i principali alcol etilico e isopropilico), efficaci e rapidamente attivi a concentrazioni ottimali, battericidi, *non* attivi verso le spore. Ottimi per la disinfezione della cute.
- le **aldeidi (gluteraldeide)**, battericida, ma anche sporicida entro 1-6 ore. E' irritante, non utilizzabile sui tessuti, ma molto utile per la disinfezione degli strumenti chirurgici. Ad adeguate concentrazioni è considerata **sterilizzante a freddo**.
- gli **alogeni**. Di questa categoria va citato il **cloro**, che ha ampio spettro di attività antibatterica e azione rapida. Come ipoclorito di sodio viene ampiamente impiegato nelle irrigazioni canalari per eliminare i detriti infetti. Lo **iodio** è tra i più efficaci battericidi, fungicida, virucida, ottimo disinfettante per disinfezione chirurgica della cute, buon antisettico orale e mucoso in genere. Come **iodoformio** non ha potere antisettico, ma libera iodio in presenza di tessuti infiammati e risulta per tale motivo utile in endodonzia (in pasta) per ridurre i rischi di sequele infettive e favorire la guarigione endodontica.
- gli **ossidanti** hanno attività antibatterica legata al loro potere ossidante, liberando cioè ossigeno nascente danneggiano i microrganismi con cui vengono a contatto, ma hanno breve durata d'azione. Il perossido di idrogeno (H_2O_2) è il più usato in odontostomatologia, al 3% ha una blanda azione disinfettante, ma è un ottimo detergente, aumentando la concentrazione (fino al 30%) aumenta l'effetto antibatterico, ma può irritare i tessuti
- i **fenoli** agiscono denaturando le proteine della membrana cellulare batterica, hanno anche azione caustica e anestetica. In campo odontostomatologico, si usa il **clorofenolo** (ottimo disinfettante pulpare), l'**eugenolo** (classico antisettico odontalgico, usato nelle medicazioni), il **timolo** (usato in paste dentifricie, antisettico e deodorante), il **triclosan** (molto usato in collutori e paste dentifricie).
- i **sali di ammonio quaternario** hanno azione sia detergente che disinfettante, soprattutto su germi gram-positivi, non hanno attività su virus e spore, sono usati per disinfezione di ambienti e strumenti.
- le **amine terziarie**, di cui la più usata in odontoiatria è l'**esetidina**, antisettico e disinfettante non irritante. Molto usata nei collutori per il controllo della placca batterica e nelle parodontopatie.

- gli **estratti vegetali**, di cui nel cavo orale si usa molto la **sanguinarina**, alcaloide estratto da una pianta delle papaveracee. Ha blanda azione antisettica, facilita la rimozione dei batteri dall'azione meccanica della saliva e nelle pratiche di igiene orale. E' utile nel controllo dell'alitosi.
- le **bis-guanidi**, di cui la più nota è la **clorexidina**, ottimo agente antiplacca, ha scarsa tossicità sistemica perchè è poco assorbita dalle mucose. Altera la membrana cellulare dei batteri, causandone la morte. Ha elevata affinità per i componenti del cavo orale, si lega all'idrossiapatite dello smalto, alle proteine salivari e in genere a tutte le mucose della bocca. Viene usata sia in profilassi (per contrastare la formazione di placca batterica ma anche per prevenire complicanze post-chirurgiche) sia in terapia (in gengiviti e parodontiti, ma anche in endodonzia per le irrigazioni dei canali, di cui elimina i detriti durante il trattamento meccanico). Per una copertura antisettica completa, la concentrazione deve essere del 0,2% nei collutori e del 0,1% nelle preparazioni in gel. Ha come effetto collaterale, nell'uso prolungato, la colorazione brunastra di denti, lingua e materiali protesici. Tale pigmentazione tende a regredire con la sospensione del farmaco.

FLUORO E SISTEMA STOMATOGNATICO

Sarebbe impossibile oggi disconoscere il ruolo del fluoro nella salute dentale, la sua azione benefica è costantemente ricordata dall'OMS.

Gli effetti del fluoro sui denti sono noti già da un secolo, con l'osservazione dei denti macchiati in alcune popolazioni che utilizzavano acque con elevato contenuto di fluoro. Si è potuto da qui definire i rapporti qualitativi e quantitativi tra concentrazione di fluoro in acque potabili e lesioni dello smalto:

- a 8mg/lit tutti i denti sono macchiati
- a 1,5 mg/lit scompaiono le macchie
- a 1 mg/lit non solo le lesioni sono scomparse, ma l'incidenza della carie dentale è molto diminuita (circa il 40% in meno rispetto alle popolazioni senza acque fluorate)

In seguito a ciò alcune grandi città (in USA, Australia, Brasile, Canada) hanno sistematicamente fluorurato le acque per uso corrente.

Il **fluoro** è un alogeno, carico negativamente (F⁻), il più negativo degli alogeni, per tale motivo è un elemento *instabile* e ha la tendenza ad associarsi a molecole più complesse. In odontoiatria ciò avviene con le molecole di **idrossiapatite** (che costituiscono il principale componente dello smalto dentale). I cristalli di idrossiapatite si formano durante la mineralizzazione del dente, quando vengono in contatto con ioni fluoro, questi vanno a sostituire la parte ossidrilica dell'idrossiapatite, trasformandola in **fluoroapatite**. Questo cristallo è meno solubile di quello di idrossiapatite, quindi può resistere meglio all'attacco acido della flora batterica.

L'azione benefica sullo smalto dentale non avviene solo in fase di mineralizzazione del dente, ma anche nel dente già formato e presente nel cavo orale. Infatti le strutture esterne dello smalto possono ulteriormente arricchirsi di ioni fluoro e quindi dare luogo a strati esterni più resistenti (questo fenomeno è chiamato **maturazione post-eruttiva**). Inoltre anche lo smalto colpito da carie iniziale può rimineralizzarsi con l'azione del fluoro, che favorisce la precipitazione di fosfato di calcio sullo smalto già demineralizzato. Perché si verificano tali meccanismi è necessaria la presenza di fluoro direttamente a contatto con l'ambiente orale (**fluoroprofilassi topica**).

Ma esiste anche un meccanismo d'azione del fluoro, oltre a quello principale sullo smalto, a livello di placca batterica, con un'attività **antienzimatica**, nell'ambiente circostante al dente. Nella placca batterica il fluoro inibisce gli enzimi della *glicolisi* dei batteri acidogeni (quali lo *Streptococcus mutans*), impedendo la produzione di acidi e costituendo perciò un ulteriore fattore di attività anticariogena.

La fluoroprofilassi è il caposaldo nella prevenzione della carie dentale, negli ultimi decenni si è verificata una netta riduzione dell'incidenza di carie dentale, in gran parte dovuta al diffuso consumo giornaliero di dentifrici contenenti fluoro.

La fluoroprofilassi può essere attuata per via sistemica (generale) e per via topica. Oggi l'assunzione per via topica è ritenuta di gran lunga più importante ed efficace.

Per *via sistemica* si attua con la fluorizzazione delle acque (incluse acque minerali), come anche la fluorizzazione di alimenti di largo consumo (latte, sale, farine ecc.) e, in modo individuale, con la somministrazione di compresse da 0,25 mg. a 1 mg. a seconda dell'età. Tale somministrazione va attuata fin dai primi mesi di vita, secondo alcuni Autori è utile già nella madre in gravidanza.

Per *via topica* si applica allo spuntare del primo dente deciduo, e poi per tutta la vita, con dentifrici fluorurati, gel, vernici al fluoro, collutori. I sali maggiormente impiegati sono il *monofluorofosfato* e il *fluoruro di sodio*. Viene anche attuata una profilassi professionale, applicando gel fluorurati con jonoforesi. Infatti, dal momento che la superficie dello smalto è carica negativamente, si oppone all'ingresso nel dente di ioni fluoro, anch'essi carichi negativamente (due cariche negative si respingono): viceversa, la debole corrente elettrica della jonoforesi cambia la polarità negativa dello smalto e favorisce la veicolazione e l'assorbimento di ioni fluoro nel dente.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il fluoro, alle dosi profilattiche, va considerato assolutamente innocuo. Dosi elevate di fluoro sono invece tossiche, potendo dar luogo a:

- *fluorosi dentaria*, per assunzione eccessiva nei primi anni di vita, si formano zone di smalto irregolare, con chiazze bianche o brunastre, il danno è solo estetico
- *fluorosi scheletrica*, dovuta ad assunzioni di grandi quantità per anni, con danno alle cellule ossee, fino a quadri gravi di osteoporosi
- *tossicità acuta*, con turbe intestinali, convulsioni, ma non si verifica nelle terapie a base di fluoro, anche per ingestione di elevati quantitativi, si può avere nelle assunzioni accidentali di insetticidi contenenti fluoro (in agricoltura).

INTOLLERANZA E ALLERGIA

I termini *allergia* e *intolleranza* vengono spesso confusi o impropriamente usati come sinonimi, ma si tratta in realtà di

due ben distinte affezioni, con diverse caratteristiche, anche se i sintomi sono spesso simili. Tra “essere allergici” e “essere intolleranti” esistono infatti nette differenze, prima tra tutte la produzione di anticorpi.

Nell’allergia infatti l’organismo produce quantità esagerate di anticorpi (immunoglobuline di tipo E), mentre le intolleranze sono dovute generalmente a deficit enzimatici, come avviene, per esempio nell’intolleranza al latte che è causata da un deficit di lattasi. Inoltre, i tempi di manifestazione dei sintomi, dal momento di contatto con l’**antigene** (cioè la sostanza in grado di stimolare una reazione negli organismi ad essa sensibilizzati) sono diversi a seconda che si tratti di allergia (tempi rapidi) o intolleranza (più lunghi, anche di alcuni giorni).

La definizione corretta di **intolleranza** è “la tendenza a sviluppare ipersensibilità verso una certa sostanza o un determinato alimento. In genere però, quando si parla di intolleranza ci si riferisce quasi sempre alla reazione anomala dell’organismo all’ingestione di un alimento o di un additivo, cioè si parla di *intolleranza alimentare*. Gli alimenti più frequentemente responsabili del disturbo sono: il latte, lo zucchero, la farina, l’uovo, gli additivi alimentari, la lecitina di soia, i coloranti. Rispetto alle allergie, l’intolleranza ha una reazione molto più lenta, tardiva e insidiosa, caratterizzata da sintomi prima sfumati (affaticamento, nervosismo), che possono rendere difficile la diagnosi. In alcuni casi l’intolleranza può rimanere latente nei primi anni di vita, per poi manifestarsi nell’età adulta. I sintomi nella fase conclamata possono variare molto, da cefalea a coliche addominali, da febbre a dermatiti.. Altra fondamentale differenza tra allergia e intolleranza è la caratteristica di quest’ultima a essere *dose-dipendente*, cioè legata alla quantità di alimento che viene ingerito, mentre nelle allergie si parla di meccanismo *dose-indipendente*.

Mentre nelle intolleranze alimentari i sintomi non interessano il sistema immunitario, viceversa l’**allergia** è mediata immunologicamente, con una sintomatologia scatenata entro pochi minuti dall’assunzione dell’antigene, la quale mette in funzione il sistema immunitario. I sintomi sono scatenati anche da piccole quantità della sostanza responsabile. Le reazioni allergiche sono sostanzialmente risposte immunitarie, sovrapponibili alla reazione infiammatoria descritta nel capitolo degli antiflogistici, che

vengono attivate però in maniera non appropriata da sostanze che normalmente sono innocue. Si parla perciò di risposte immunitarie *indesiderate*, che spesso arrivano a comportare danni, anche intensi, all'organismo e che pertanto richiedono la somministrazione di farmaci antinfiammatori o immunosoppressori. Le reazioni allergiche (o di ipersensibilità) vengono classificate in 4 tipi..

L'ipersensibilità di tipo I (**ipersensibilità immediata** o **anafilattica**) si manifesta quando un antigene, che non è di per sé nocivo (ad esempio polline, graminacee, acari, alcuni cibi, ma anche *farmaci*) stimola la formazione di anticorpi (IgE). La reazione antigene-anticorpo provoca un rapido rilascio di potenti mediatori vasoattivi e infiammatori (**istamina**, citochine ecc.), provocando vasodilatazione, contrazione muscolare, secrezione ghiandolare. Tra le possibili reazioni di tipo I si trovano: asma bronchiale, rinite allergica stagionale, reazioni alla puntura di insetti, anafilassi (fino al temibile shock). Alcuni importanti effetti indesiderati dei farmaci sono dovuti alle risposte di ipersensibilità anafilattica.

Nell'ipersensibilità di tipo II (**citotossica**) si manifesta quando il contatto con l'antigene provoca l'attivazione di alcune cellule (macrofagi), che tendono a distruggere altre cellule all'interno dell'organismo stesso (per esempio cellule dell'ospite modificate da farmaci). Esempi di questo gruppo di reazioni sono le alterazioni dei globuli bianchi causate da farmaci, che possono portare alla **leucopenia** (grave diminuzione di globuli bianchi circolanti nel sangue), ma anche le reazioni dopo trasfusioni di sangue non compatibile.

Le reazioni di tipo III (**immunocomplesse**) si hanno quando gli anticorpi reagiscono con un antigene solubile, all'interno dei vasi sanguigni. Tipiche cause di questo processo sono: la malattia da siero, alcuni tipi di polmonite e di malattie renali.

La reazione di ipersensibilità di tipo IV (**cellulo-mediata** o **ritardata**) si ha quando i linfociti T, già sensibilizzati dall'antigene, entrano nuovamente in contatto con l'antigene stesso. In sostanza, ciò che differenzia le reazioni di tipo IV da tutte le altre è che il meccanismo di ipersensibilità non dipende più dagli anticorpi, ma dalle cellule T sensibilizzate. Tipiche patologie di questo gruppo sono le dermatiti da contatto (ma anche da farmaci), il rigetto dei trapianti d'organo, alcune reazioni da vaccinazioni.

Le reazioni allergiche, da farmaci o da qualsiasi altro allergene, richiedono a loro volta terapie farmacologiche, presentando spesso quadri clinici impegnativi, talvolta anche mortali.

I principali farmaci per combattere le allergie sono costituiti da:

- antagonisti dell'istamina (detti **antistaminici**): prometazina, difenidramina, ciclizina, mepiramina. Bloccano gli effetti dell'istamina (vasodilatazione, spasmi bronchiali). Possono dare come effetti indesiderati sedazione, fino alla sonnolenza, talvolta vertigini.
- Farmaci **immunosoppressori**, tra cui: i **glucocorticoidi** (noti come cortisonici, il cui effetto immunosoppressore deriva sia dall'azione antinfiammatoria che da quella sulla risposta immunitaria), la **ciclosporina** (usata per prevenire il rigetto nei trapianti d'organo), altri agenti *citotossici* di uso specialistico.
- Farmaci d'urgenza, attivi sul sistema circolatorio e respiratorio (adrenalina, broncodilatatori, ecc.), nelle situazioni allergiche acute (shock anafilattico) di uso strettamente specialistico.

INDICE

Introduzione.....	2
Farmacocinetica.....	2
Farmacodinamica.....	9
Anestetici locali.....	10
Antalgici centrali.....	12
Antiflogistici, analgesici.....	14
Antibiotici.....	17
Antisettici, disinfettanti.....	26
Fluoro e sistema stomatognatico.....	29
Intolleranza e allergia.....	31