

Oggi parleremo di canali ionici di trasportatori e di pompe. Illustreremo brevemente come sono strutturati questi canali ionici sulla superficie delle membrane cellulari. La cosa più importante è capire che questi canali sono bersagli di farmaci che vengono utilizzati in clinica.

Un farmaco per poter esplicare un'attività farmacologica ha necessariamente bisogno di legare questa macromolecola, che viene definita recettore. Questo succede nel 99 % dei casi, talora un farmaco per poter esplicare la sua attività farmacologica non ha bisogno di legarsi ad un recettore (per esempio pensiamo ai farmaci antiacidi come il bicarbonato di Na che arriva a livello gastrico e tramite un processo di alcalinizzazione e aumenta il pH dello stomaco) .

Tuttavia i casi in cui i farmaci agiscono senza legare i recettori sono davvero pochi, tant'è vero che si diceva *corpora non agunt nisi fixata*.

Esistono diversi tipi di recettori farmacologici:

- i cosiddetti recettori per i ligandi endogeni,
- proteine funzionali (enzimi, canali , trasportatori, pompe, proteine regolatrici)
- proteine strutturali come la tubulina
- proteine solubili come il TNF α (oggi abbiamo a disposizione farmaci molto innovativi che vanno ad interferire, che legano il TNF α come **ADALIMUMAB** che è un anticorpo monoclonale che viene utilizzato per trattare diversi disturbi autoimmuni come la rettoclote ulcerosa, il Crohn , l'artite psoriasica e l'artite reumatoide)
- acidi nucleici come nel caso dei farmaci alchilanti, chemioterapici antiblastici soprattutto quelli tradizionali, di vecchia generazione che interferiscono appunto con materiale genetico

Abbiamo detto che un recettore è una molecola che si lega ad un ligando endogeno e in seguito a questo legame subisce una modificazione conformazionale capace di far scaturire un effetto biologico.

Che cos'è un agonista? Sapete la differenza tra un agonista parziale e un agonista pieno? Quando pensiamo ad un agonista ci riferiamo ad un modello chiave serratura: quindi l'agonista può essere considerato come una chiave che entra all'interro della serratura e che apre la porta, dove l'apertura della porta rappresenterebbe il messaggio trasdotto all'interno della cellula. Quest'azione può essere totale, oppure la porta può rimanere mezza aperta e mezza chiusa e in questo caso parliamo di agonista parziale. E quindi l'attività intrinseca che viene misurata con una scala che va da 0 a 1 , per l'agonista pieno sarà pari a 1 per l'agonista parziale inferiore all'unità. Quando invece noi parliamo di un antagonista parliamo di una molecola che lega uno specifico recettore ma che non induce alcun tipo di messaggio intracellulare: evita solamente che un agonista possa legarsi ed esercitare una modifica dell'attività biologica di quella cellula. Pertanto l'antagonista ha un'attività intrinseca pari a 0.

Esistono:

- recettori di membrana (per es. recettori metabotropi connessi a proteine G e i recettori canali, recettori con attività enzimatica, recettori per le citochine, recettori per l'adesione cellulare)

- recettori intracellulari (un esempio di farmaco che lega questi recettori sono i gluco-corticoidi, che data la loro natura lipofila riescono a penetrare la membrana cellulare , arrivano nel citoplasma dove incontrano questo recettore GCR (GlucoCorticoidReceptor). Questo recettore viene normalmente mantenuto in una certa conformazione da alcune proteine, le *heat shock protein HSP* e formano un complesso macromolecolare e lo tengono ancora nel citosol. Il legame con i glucocorticoidi induce il distacco delle hsp, pertanto il complesso glucocorticoide-recettore può essere veicolato all'interno del nucleo e poter esercitare i suoi effetti anti-infiammatori e immunosoppressori, tramite una interferenza con le sequenze geniche di quella cellula).

I **recettori canale** sono dei canali ionici con un sito di legame per un ligando specifico sulla superficie esterna. L'interazione con il ligando determina l'apertura di quel canale con conseguente depolarizzazione della cellula, basti pensare al recettore nicotinico dell'acetilcolina, che è un canale permeabile ad alcuni cationi prevalentemente il Na^+ ; oppure possiamo avere un fenomeno di iperpolarizzazione come accade per il recettore GABA_A che è un recettore canale permeabile allo ione Cl^- . (L'acido gaba ammino butirrico GABA è un amminoacido a carattere inibitorio molto espresso a livello del SNC, pertanto il legame di questo neurotrasmettitore con lo specifico recettore GABA_A induce l'apertura del canale, con ingresso di Cl^- all'interno della cellula neuronale e quindi iperpolarizzazione della membrana plasmatica. Tant'è vero che un ipotono GABA_A ergico si rende responsabile dell'insorgenza di alcune patologie neurologiche come la sindrome epilettica; e quindi esistono farmaci che possono contrastare l'insorgenza delle convulsioni toniche, tonico-cloniche che caratterizzano i pz con epilessia sono farmaci GABA mimetici, che possono essere sia diretti che indiretti.)

Conoscete già il meccanismo diretto e indiretto? Quando parliamo di meccanismo diretto ci riferiamo al fatto che un farmaco o una sostanza endogena, quale può essere un neurotrasmettitore, lega direttamente il recettore ed esplica un'attività. Di fatti noi lo stesso effetto lo possiamo ottenere se agiamo sulla ricaptazione del neurotrasmettitore. Consideriamo ad esempio una sinapsi catecolaminergica: come ben sapete c'è un neurone presinaptico, nel quale vi sono vescicole che contengono il neurotrasmettitore; nel momento in cui a livello del neurone presinaptico arriva uno stimolo che depolarizza la membrana, entra il Ca^{2+} all'interno della cellula e si assiste alla fusione della vescicola con la membrana presinaptica e si ha l'esocitosi del neurotrasmettitore nel vallo intersinaptico. A questo punto il neurotrasmettitore ha diverse possibilità: innanzitutto può legare i recettori postsinaptici e quindi mandare un messaggio caratteristico di quel neurotrasmettitore; molte volte però il neurotrasmettitore può tornare indietro ed essere ricaptato dal neurone presinaptico (meccanismo di feedback che spegne il segnale di quel neurotrasmettitore). Molto spesso noi attraverso dei farmaci che vanno ad inibire la ricaptazione del neurotrasmettitore a livello presinaptico possiamo comunque esercitare un'azione stimolante su quella particolare sinapsi pur non agendo sul recettore postsinaptico del neurotrasmettitore, quindi potenziamo quella neurotrasmissione in maniera indiretta. Quindi quando avviene il legame con il recettore è un meccanismo diretto; tutti gli altri meccanismi coinvolti nel potenziamento del segnale ma che non si riferiscono al legame con il recettore postsinaptico vengono chiamati di tipo indiretto.

I recettori canali sono classificati in quattro classi:

1. **Recettore appartenente alla famiglia dei recettori nicotinici** (i recettori nicotinici sono presenti sia a livello muscolare che a livello gangliare e neuronale; in particolare i recettori nicotinici a livello muscolare sono di fondamentale importanza per la contrazione della muscolatura scheletrica. L'acetilcolina liberata dal neurone agisce a livello del recettore nicotinico muscolare, che abbiamo detto essere un canale ionico permeabile ad alcuni cationi e soprattutto al Na, il Na entra nella cellula muscolare e la membrana si depolarizza) recettori nicotinici, recettori del GABA_A, recettore per la glicina e recettore 5HT₃ per la serotonina. **NB** ricorda che questo è l'unico recettore canale nella famiglia dei recettori serotonergici, tutti gli altri recettori serotonergici sono recettori metabotropi
2. **Recettori per il glutammato** (AMPA, Kainato, NMDA) il glutammato è considerato un amminoacido eccitatorio. Il glutammato è coinvolto in differenti funzioni del sistema nervoso centrale e soprattutto il glutammato interviene nei processi di memorizzazione a lungo termine (LTP LongTermPotentiation) ma anche in tutti quei fenomeni di eccitotossicità per esempio i pz affetti da demenza Alzheimiana hanno una distruzione neuronale. (i fenomeni di eccitotossicità sono dovuti a un ipertono glutammatergico)e pertanto l'utilizzo in clinica di farmaci che antagonizzano l'azione del glutammato spiegano la loro efficacia, perchè andando a spegnere il segnale glutammatergico cerchiamo in qualche maniera di salvaguardare la popolazione neuronale residua : mi riferisco a quella acetilcolinergica perchè l'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore coinvolti nei processi di memorizzazione soprattutto a breve termine. Esistono farmaci come la memantina che antagonizzano i recettori NMDA del glutammato serve in clinica per trattare la demenza senile.
3. **Recettori dei nucleotidi ciclici** (cGMP, cAMP)
4. **Recettore ionotropi dell'ATP P2X.**

I recettori canale a differenza dei recettori metabotropici sono espressi prevalentemente a livello delle cellule nervoso, sono dei recettori molto rapidi con una cinetica di attivazione e di disattivazione molto rapida e proprio per questo è giustificata la loro presenza a livello neuronale dove abbiamo bisogno di indurre messaggi rapidi all'interno delle cellule □ infatti basta il passaggio di uno ione attraverso il canale. Sono proteine composte da tre, quattro talora 5 subunità con eliche trans-membranarie disposte intorno ad un canale acquoso centrale . Presentano così come gli altri recettori specificità per un solo neurotrasmettitore che viene rilasciato dalla terminazione presinaptica, l'interazione ligando-recettore determina un cambiamento conformazionale del recettore e il canale si apre.

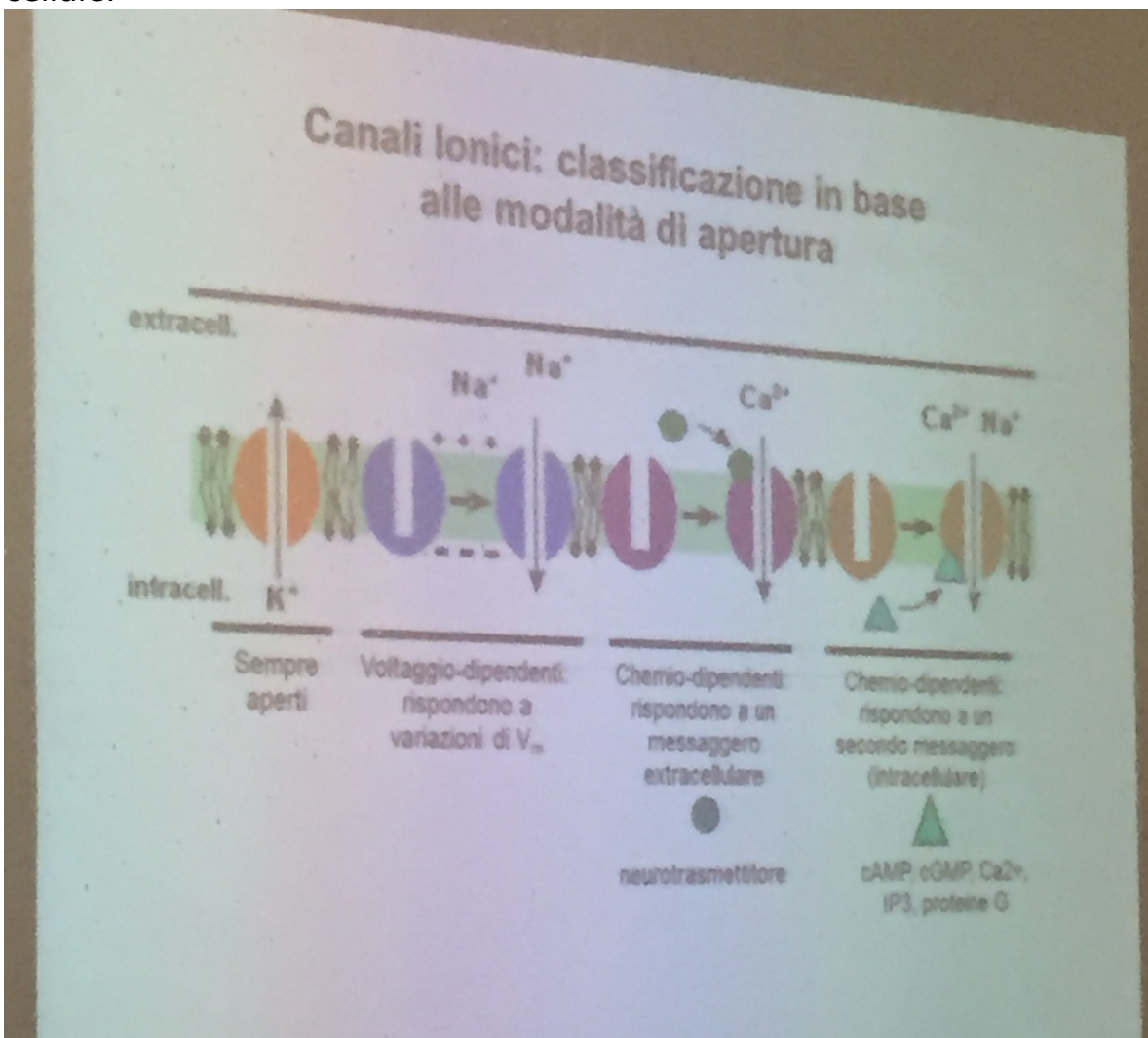
Ritorniamo al recettore GABA_A che risponde all'azione del GABA. Esistono dei composti in clinica le **benzodiazepine** che riconoscono uno specifico sito di legame (sito di riconoscimento delle benzodiazepine) sul recettore GABA_A pertanto il legame del composto benzodiazepinico a questa specifica subunità del canale determina un cambio conformazionale, in altri termini esercita un effetto di modulazione allosterica positiva sul recettore □ la conformazione del recettore cambia e diventa molto più affine al GABA per cui il GABA è facilitato nel legame con il recettore. Esistono anche altri composti che possono interferire con il recettore GABA_A come i **barbiturici** es. fenobarbital: a

differenza delle benzodiazepine che esercitano un'azione di modulazione allosterica (permettono al GABA di legare meglio il recettore), i barbiturici vanno direttamente all'interno del canale (dove c'è un sito di legame per i barbiturici) e ne aumentano il tempo di apertura indipendentemente dalla presenza di GABA. Questo è il motivo per il quale i barbiturici possono indurre depressione respiratoria molto più facilmente delle benzodiazepine.

È ovvio pensare che entra uno ione negativo quale il Cl noi abbiamo un'iperpolarizzazione della membrana, mentre se entrano ioni positivi abbiamo un fenomeno di depolarizzazione.

I recettori per i fattori di crescita sono importanti per la crescita neoplastica; nelle neoplasie infatti questi recettori di crescita sono disregolati e pertanto danno luogo a una crescita incontrollata.

Esistono inoltre canali ionici che non vengono attivati dal ligando, ma da una variazione del voltaggio della membrana, i cosiddetti canali ionici voltaggio dipendenti. Solitamente i principali canali ionici trasportano Na, Ca e Cl dall'ambiente extracellulare all'interno del citoplasma; mentre i canali al K, che normalmente intervengono nel processo di ripolarizzazione delle membrane cellulari, per cui sono deputati a portare il potassio dall'interno all'esterno delle cellule.



Classificazione dei canali ionici:

- Sempre aperti;

- Voltaggio dipendenti: che rispondono a variazioni del potenziale di membrana
- Chemio-dipendenti che rispondono a messaggeri extracellulari come un neurotrasmettitore;
- Chemio-dipendenti che rispondo a un secondo messaggero intracellulare.

I canali al Na

I canali al Na sono presenti soprattutto a livello delle cellule nervose, una concentrazione importanti di tali canali si trova nel cono di emergenza delle fibre assoniche dove viene generato il potenziale d'azione e a livello dei nodi di Ranvier per la conduzione dell'impulso. Sono inoltre molto rappresentati a livello del sistema di conduzione cardiaco dove permettono la generazione ma anche la trasmissione degli stimoli pacemaker. La cinetica di apertura e di chiusura di questi canali è molto rapida e pertanto la loro attivazione genera un massiccio ingresso di Na che poi è responsabile dell'inizio del potenziale d'azione.

Esempi di farmaci che agiscono sui canali del Na:

- ❖ Anticonvulsivanti come la fenitoina e la carbamazepina;
- ❖ Anestetici locali che vanno a bloccare i canali al Na per evitare il processo di propagazione dell'impulso nervoso;
- ❖ Farmaci antiaritmici di classe I (chinidina, procainamide e la lidocaina).

Questi farmaci agiscono prevalentemente quando il canale è in uno stato di apertura.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIARITMICI (secondo Vaughan-Williams)

La più utilizzata classificazione dei farmaci antiaritmici individua 4 fondamentali classi in relazione al principale meccanismo con cui le molecole interferiscono con le correnti ioniche (e di conseguenza con le fasi del potenziale d'azione)

- Classe I:** Farmaci che bloccano i canali veloci del Na^+
- Classe Ia – ripolarizzazione ritardata
 - Classe Ib – ripolarizzazione accelerata (riduzione pda)
 - Classe Ic – ripolarizzazione marginalmente influenzata
- Classe II:** Farmaci β -bloccanti
- Classe III:** Antagonisti dei canali del K^+
prolungamento del periodo refrattario
- Classe IV:** Farmaci bloccanti dei canali del Ca^{2+}

Il Ca è uno ione fondamentale nei processi di contrazione cellulare; quando abbiamo un aumento di concentrazione intracellulare di Ca abbiamo una contrazione importante perché il Ca dà luogo all'interazione tra l'actina e la miosina. In base alla soglia di attivazione dei canali del Ca questi vengono suddivisi in 2 classi: canali a basso voltaggio che si aprono in seguito a una piccola depolarizzazione, sono i cosiddetti canali T che presentano rapida cinetica di attivazione e i canali ad alto voltaggio tipo L, N, P, Q e R che richiedono una depolarizzazione più ampia e hanno tempi di apertura e chiusura molto più prolungati.

I canali al K si possono dividere in 3 grandi famiglie:

- i canali al K voltaggio dipendenti e quelli attivati dal Ca (K_{Ca})
- canali attivati dall'ATP e quelli attivati dalle proteine G
- canali al potassio voltaggio indipendenti che sono stati proposti come bersagli molecolari di alcuni anestetici generali come il cloroformio, isoflurano... Questi hanno una forma a 4 regioni transmembrinarie comprendente almeno 15 geni distinti, per cui vi è una grande variabilità di espressione tra i diversi pz per quanto riguarda questi canali al K.

Dal punto di vista funzionale i canali al K possono essere raggruppati in 5 sottotipi ciascuno dei quali contiene diverse isoforme:

- **canali al K rettificanti ritardati (delayed rectifiers)** i quali sono bersaglio dei cosiddetti farmaci antiaritmici di classe III secondo Vaughan-Williams tra cui ricordiamo il bretilio e il sotalolo;
- **canali al K transiente outward;**
- **canali al K Ca dipendenti;**
- **canali al K rettificanti anomali**
- **canali al K ATP dipendenti.**

Quando parliamo di farmaci che agiscono sui canali del K pensiamo in genere a farmaci che determinano la chiusura, il blocco dei canali al K; ci sono però dei farmaci che invece determinano l'apertura dei canali al K che sono i cosiddetti openers dei canali al K.

I canali al K sono espressi sulla superficie di diverse popolazioni cellulari, basti pensare alle cellule miocardiche ma anche alle cellule muscolari lisce dei vasi. È chiaro che un blocco dei canali al K determina un fenomeno di iperpolarizzazione per cui mette fine alla genesi del fenomeno aritmico. Gli openers dei canali al K invece permettono la fuoriuscita di K, permettono quindi una iperpolarizzazione della membrana delle cellule muscolari lisce vasali che determina un fenomeno di vasodilatazione tant'è vero che il diazossido veniva un tempo molto utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Digressione sul diabete e farmaci ipoglicemizzanti

Qui vedete rappresentata una cellula β pancreatica che è alla base della genesi di una importante patologia quale il diabete mellito tipo 1 e 2. Nel diabete di tipo 2 abbiamo a disposizione diverse classi di farmaci con diverso meccanismo di azione; alcuni vengono detti insulino-sensibilizzanti, altri insulino secretagoghi.

È chiaro che il secretagogo ha un rationale di essere utilizzato allorché vi è una residua funzionalità della cellula pancreatica di produrre insulina; perché se questa funzionalità è completamente esaurita non ha alcun senso usare un farmaco secretagogo. Tant'è vero che anche nel diabete mellito tipo 2 nella fase finale il trattamento diventa di tipo sostitutivo quindi il pz viene trattato con insulina.

Le sulfaniluree sono una vecchia classe di farmaci ipoglicemizzanti orali [sono cadute in disuso, ma di fatto se usate con cautela, razionalità possono dare ancora grandi risultati] sono vecchi farmaci, quindi ne conosciamo bene il profilo di tollerabilità proprio perché sono in commercio da diversi anni, hanno anche un prezzo molto ridotto; il problema è soprattutto nei pz geriatrici dove è complicato il controllo delle ipoglicemie notturne e quindi potrebbe andare in coma ipoglicemico].

Oggi quando prescriviamo una terapia farmacologica, soprattutto per patologie croniche quale è il diabete, dobbiamo fare i conti con il SSN. Tant'è vero che ci sono farmaci di cosiddetta prima scelta rimborsati dal SSN e il medico che prescrive farmaci deve tener presente che, per la rimborsabilità, non può scrivere sin dall'inizio farmaci di seconda scelta seppur risulterebbero più vantaggiosi perché sono meno economici. Quindi si procede per tappe.

Esistono farmaci di nuova generazione chiaramente più costosi come per esempio le **glifozine** che sono nuovi farmaci inibitori del co-trasportatore

renale Na/glucosio SGLT2 che è deputato al riassorbimento di glucosio a livello renale. Tuttavia, tra tutti i farmaci ipoglicemizzanti orali, tali farmaci (riferito alle glifozine) hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa la morbilità e la mortalità per patologia cardiovascolare. Le glifozine stati i primi farmaci a dimostrare in maniera chiara la riduzione del rischio cardiovascolare nel soggetto diabetico (il soggetto diabetico ha un più elevato rischio CV basti pensare alla micro e macro angiopatia diabetica). Sono però farmaci di seconda, terza scelta.

La prima scelta, tra gli ipoglicemizzanti orali, per il trattamento del diabete è la metformina che è un insulino-sensibilizzante, a basso costo. La metformina nell'ambito dei vecchi ipoglicemizzanti orali forse è l'unico che non interferisce con l'aumento del peso corporeo, aumento del peso corporeo che determina anche un aumento dell'insulino resistenza e quindi peggioramento della patologia diabetica. La metformina talora riduce il peso corporeo perché pare che abbia un effetto anoressizzante a livello centrale con conseguente riduzione dell'appetito, talora perché determina importanti fenomeni diarroici, che potrebbero contribuire alla riduzione del peso. In generale tutti gli altri ipoglicemizzanti orali e anche la stessa insulina determina un aumento del peso corporeo che contrasta con l'efficacia del trattamento.

Ritornando alle sulfaniluree queste determinano il blocco dei canali al K e quindi inibiscono la fuoriuscita di K⁺ la membrana si depolarizza e in seguito alla depolarizzazione si attivano i canali del Ca a voltaggio dipendenti, i canali del Ca si aprono, il Ca entra all'interno della cellula β pancreatica e favorisce l'esocitosi delle membrane contenente l'insulina che esplica così il suo effetto ipoglicemizzante.

Veniamo ai canali al Cl che sono suddivisi in due gruppi. Esistono particolari canali che sono interessanti perché l'alterazione genetica di tali canali può spiegare patologie come la fibrosi cistica. Si tratta dei canali CFTR chiamati così proprio perché correlati a questa patologia (fibrosi cistica); questi canali sono espressi a livello degli epitelii secretori e in caso di mutazione inattivante si possono manifestare la maggior parte dei sintomi della fibrosi cistica.

Ai fini dell'esame non è importante entrare nel dettaglio, nello specifico nella caratterizzazione della struttura morfologica, molecolare del canale (sapere come è fatto) ma è importante capire la funzionalità e sapere che molti di questi canali sono bersagli di trattamento farmacologico.

Ci sono anche alcune pompe e trasportatori che possono essere bersaglio farmacologico; basti pensare alle glifozine di cui parlavamo prima.

Le pompe e i trasportatori hanno un ruolo importante nel determinare una differente concentrazione ionica tra l'interno e l'esterno della cellula. In particolare a livello della superficie del miocardio esiste una pompa Na/K ATP dipendente che è bersaglio molecolare dei composti digitalici, importanti farmaci utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco e dell'insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca è una patologia caratterizzata da un'incapacità del miocardio di contrarsi in maniera efficace per soddisfare le richieste tissutali degli organi; vi è quindi un inotropismo inibito una forza di contrazione ridotta. La digossina è uno di questi farmaci, un composto digitalico, che interferisce con l'attività di questa pompa Na/K ATPasi dipendente. In particolare il digitalico bloccano questa pompa Na/ATPasi dipendente, pompa che regola la concentrazione ionica di Na e Ca all'interno

della cellula. Difatti il blocco di questa pompa realizza all'interno della cellula una aumentata concentrazione di ioni Na. Sappiamo che sulla superficie del miocardiocita si localizzano trasportatori di membrana, bidirezionali, che solitamente hanno la funzione di portare gli ioni Ca all'esterno e gli ioni Na all'interno della cellula. Se noi quindi blocchiamo la pompa Na/k ATPasi e di conseguenza realizziamo un aumento della concentrazione di Na nel miocardiocita, tutto ciò fa in modo che si inverta lo scambio di ioni realizzato da questo trasportatore, quindi anziché portare Na dentro e Ca fuori, avrò il contrario, ossia Ca ALL'INTERNO DELLA CELLULA E Na ALL'ESTERNO DELLA CELLULA. Questa quantità di Ca che entra nel cardiomiocita difatto non è tale da giustificare una contrazione, però realizza un fenomeno importante ossia il **ca reused** (?). Quindi la piccola quantità di Ca che entra nella cellula mi permette di attivare la fuoriuscita degli ioni Ca dai cosiddetti depositi intracellulari di Ca. Il Ca, nel cardiomiocita si va a depositare all'interno del reticolo endoplasmatico, dove sono presenti dei recettori che rispondono all'azione di alcuni mediatori intracellulari come l'inositolo trifosfato o rianodina. Quindi il legame dell'inositolo trifosfato o della rianodina su questi recettori permette la fuoriuscita di Ca dal reticolo endoplasmatico verso il citosol. A questo punto abbiamo un'enorme concentrazione di Ca intracitoplasmatico che spiega la contrazione. Ecco perché parliamo di questi farmaci che hanno un effetto positivo sulla contrattilità cardiaca. Gli inotropi digitalici oltre ad avere un effetto positivo sulla capacità contrattile del miocardio, contemporaneamente realizzano anche una inibizione del dromotropismo e del cromo-tropismo, mentre l'azione sul batmo-tropismo è dipendente dalla dose, nel senso che a dosi terapeutiche abbiamo una risposta fisiologica positiva, mentre a dosi tossiche l'effetto sarà negativo. Importante notare che il composto digitalico realizza un effetto positivo e contemporaneamente mi vada a rallentare la velocità di conduzione dagli atri ai ventricoli e mi rallenta la frequenza cardiaca, questi due effetti danno la possibilità al cuore di riempirsi meglio e di prolungare la fase diastolica. Se aumento la fase diastolica permetto infatti al cuore di essere meglio irrorato ma anche di riempirsi meglio e quindi di migliorare la sistole. I digitalici quindi hanno effetto inotropo positivo (legato al blocco della pompa Na/K), dromotropismo negativo e cronotropismo negativo. Il motivo è che alla base il sistema neurotrasmissitoriale che interviene che è l'acetilcolina. Infatti i composti digitalici hanno un'azione vago-mimetica mista (sia diretta che indiretta).

Abbiamo anche altre pompe importanti come quella che controlla la secrezione acida a livello gastrico che è una pompa di membrana H/K ATPasi. Anche questa è bersaglio molecolare di alcuni farmaci che sono gli inibitori della pompa protonica, omeprazolo, isomeprazolo, ecc. questi farmaci vanno ad agire sulla pompa inibendo la secrezione acida gastrica anche perché la pompa è la tappa finale nella secrezione acida gastrica. La efficacia quindi di questa classe di farmaci risiede nel fatto che intervengono proprio nella tappa finale di conseguenza non possiamo avere altri meccanismi che inducono questa secrezione acido-gastrica. Si assiste ad un aumento del pH gastrico in soggetti affetti da ulcera peptica.

Questa classe di farmaci è ampiamente ed impropriamente molto utilizzata. Solitamente si usano in terapia cronica (>2 settimane) FANS possono dare danno gastrico perché riducono le prostaglandine E2 che intervengono nella secrezione di muco da parte delle cellule parietali, ma anche di prostaciclina

che ha un'importante azione vasodilatante (le cellule sono meno irrorate). I PPI non hanno bisogno di dosi molto alte né di una terapia prolungata per indurre danno gastrico, in quanto è stato dimostrato che la cellula sarà danneggiata già al primo contatto col PPI. Ovviamente ho soggetti predisposti che non riescono a riparare questo danno e quindi a lungo andare possono portare allo sviluppo dell'ulcera peptica. Altri soggetti invece hanno meccanismi di riparazione efficienti atti a riparare il danno indotto dal PPI.

Questo per dire non ha nessun senso associare un inibitore di pompa ed un PPI nella terapia non cronica, occasionale. In quanto per avere un effetto dal farmaco inibitore di pompa ho bisogno di almeno 4/5 gg.

Un esempio di farmaco che inibisce il trasportatore di membrana è la glifozina che è un inibitore di SGLT2. Sono farmaci estremamente innovativi nel trattamento del diabete. I ricercatori hanno utilizzato un segno clinico, la glicosuria, per creare un nuovo approccio terapeutico. Andando ad inibire il riassorbimento di glucosio a livello tubulare che permette una maggiore glicosuria, quindi abbassamento dei valori glicemici. Studi di questi farmaci hanno dimostrato che oltre ad indurre glicosuria hanno effetti a livello della pressione arteriosa, in quanto tramite dei meccanismi estremamente specifici riescono ad abbassare i livelli pressioni arteriosi. Ma anche ad intervenire sugli aumenti di spessore per esempio della muscolatura liscia vasale. Sono quindi anti-ipertrofici. Non hanno interferenze. Hanno dimostrato riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare. Effetti collaterali maggiore suscettibilità alle infezioni urinarie e periferiche (maggiori amputazioni).

La prof fa poi una ricapitolazione dei parametri farmacocinetici.

Parametri farmacocinetici C_{max} T_{max} e AUC definiscono la biodisponibilità che è la quantità di principio attivo che si libera dalla preparazione farmaceutica e arriva inalterata nel sito d'azione.

La biodisponibilità si valuta, nella maggior parte dei casi, con metodi farmacocinetici C_{max} T_{max} e AUC.

Il volume apparente di distribuzione è il volume ideale che sarebbe necessario a contenere tutto il farmaco somministrato ad un paziente alla stessa concentrazione in cui il farmaco è presente a livello plasmatico. Immagino un uomo adulto 70 kg con un contenuto liquidi di 42 l. Il farmaco può avere un volume maggiore di 42 l e questo indica che il farmaco va a depositarsi in determinate regioni del nostro organismo.

emivita. l'emivita del farmaco è una costante, possono avere un'emivita brevissima (usato nelle urgenze) o molto lunga. È il tempo di dimezzamento

Stady state è un parametro farmacocinetico connesso al concetto di emivita, significa stato stazionario che si realizza quando la concentrazione plasmatica del farmaco è costante. Si mantiene costante quando la concentrazione di farmaco assorbita è uguale a quella che si distribuisce o viene eliminata.