

- Solo in un terzo dei soggetti che vengono trattati con un farmaco si ottiene l'effetto terapeutico desiderato; nei due terzi dei soggetti il farmaco o non funziona o non è tollerato
- negli Stati Uniti ogni anno 2 milioni di pazienti vengono ospedalizzati per un effetto collaterale a un farmaco correttamente prescritto e 100.000 di questi casi sono fatali (6° causa di morte)

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

- età, sesso, peso
- malattie concomitanti
- stile di vita (alcol, fumo)
- interazioni tra farmaci
- variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
 - If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art.
Sir William Osler (1892)

Effetti collaterali dei farmaci

Effetto	Definizione	Esempi
Effetti farmacologici accresciuti	Effetti collaterali legati alla farmacologia del farmaco e dose correlati. Raramente fatali e relativamente comuni	Ipoglicemia da insulina Bradycardia da antagonisti dei β_2 -adrenorecettori Emorragia da anticoagulanti
Effetti non correlati all'azione del farmaco	Prevedibili, in genere correlati alla dose	Epatotossicità da paracetamolo Ototossicità da aminoglicosidici
	Imprevedibili, non sono correlati alla dose e mostrano spesso un alto tasso di morbosità e mortalità. Non sono comuni	Anafilassi da penicillina Necrosi epatica acuta da alotano Anemia aplastica da cloramfenicolo

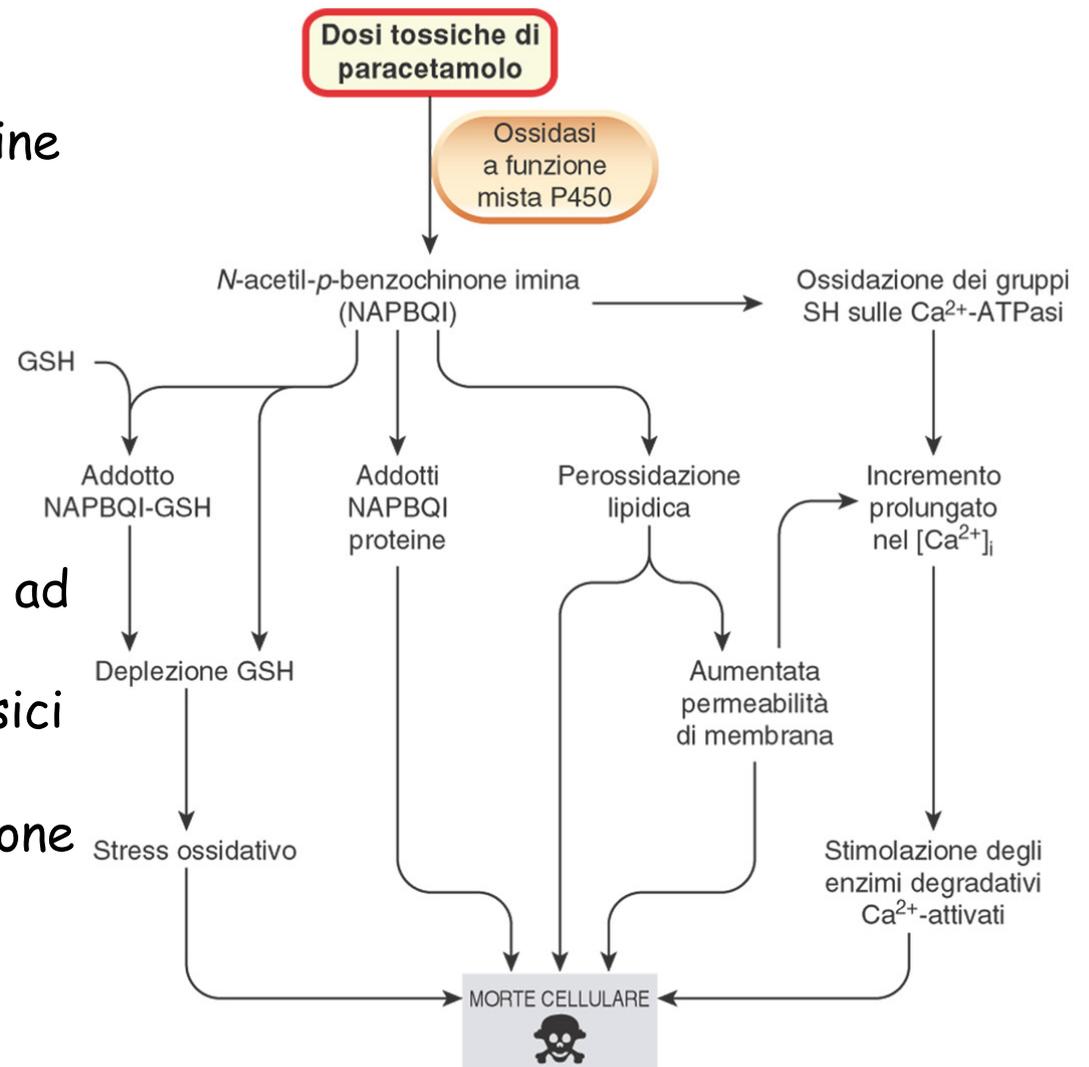
Meccanismi di danno e morte cellulare

Interazioni covalenti:

- Con macromolecole cellulari possono causare necrosi.
- Con proteine possono dare origine a una sostanza immunogena;
- Con il DNA possono causare carcinogenesi e teratogenesi

Interazioni non covalenti:

- Perossidazione lipidica; i perossiradicali producono idroperossidi che danno origine ad altri perossiradicali e così via
- Generazione di radicali citotossici dell'ossigeno
- Reazioni che causano la deplezione di GSH, determinando il cosiddetto "stress ossidativo"
- Modificazione dei gruppi SH su enzimi chiave e proteine strutturali.



Meccanismi di danno e morte cellulare

- Il danno e la morte cellulare indotti dai farmaci sono solitamente causati da metaboliti reattivi del farmaco, che determinano interazioni covalenti o non covalenti con molecole bersaglio.
- Gli epatociti sono esposti ai metaboliti reattivi del farmaco non appena questi si formano ad opera dei citocromi P450 ⇒ **epatotossicità**.
- Il rene è esposto ad alte concentrazioni di farmaci e dei loro metaboliti a causa della concentrazione delle urine ⇒ **nefrotossicità** .

Teratogenesi

- Per teratogenesi si intende la comparsa di rilevanti malformazioni strutturali durante lo sviluppo fetale. Meno dell'1% dei difetti congeniti fetali sono attribuiti a farmaci somministrati alla madre.
- I meccanismi d'azione dei teratogeni non sono ancora completamente chiariti, sebbene il danno al DNA sia in molti casi uno dei fattori determinanti.
- I nuovi farmaci devono essere testati in femmine gravide di due specie di roditori e di una di non roditori (ad es. coniglio).

Stadio

Forma della blasto

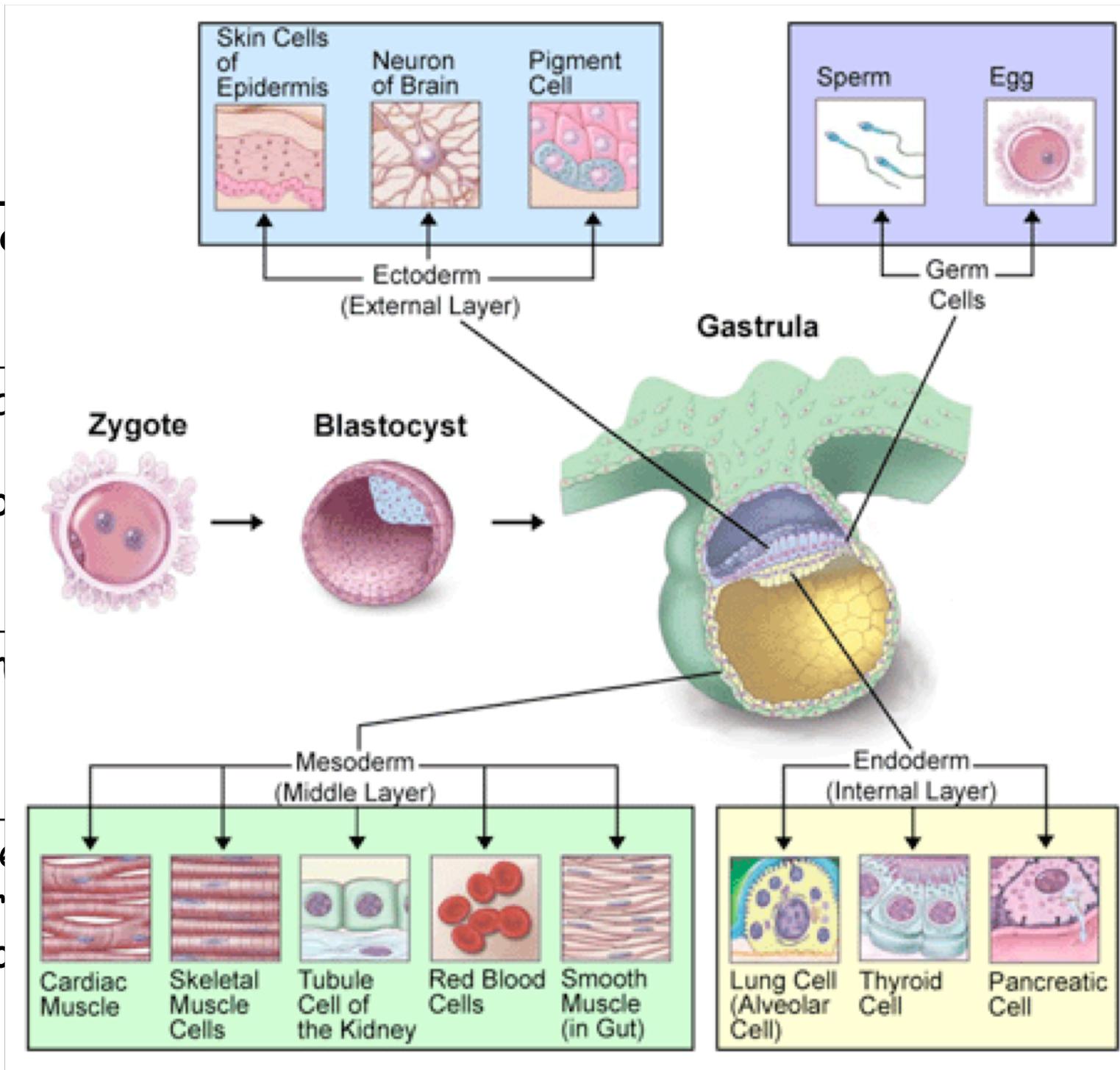
Organ

Istoge matur funzio

la

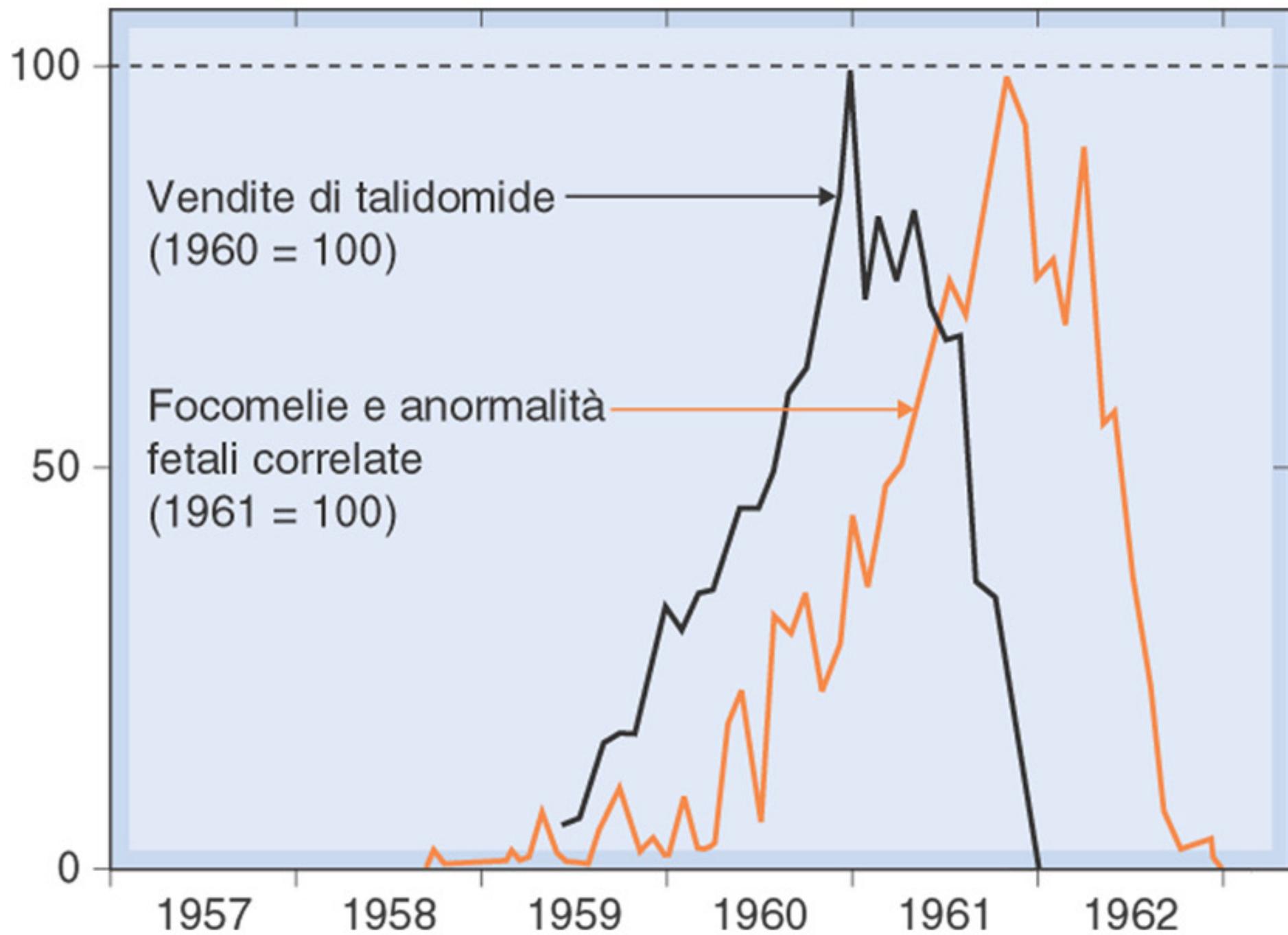
ossici

ad es.



Farmaci teratogeni

Farmaco	Effetto
Talidomide	Focomelia, difetti cardiaci, atresia intestinale
Warfarin	Naso a sella, crescita ritardata, alterazioni degli arti, occhi, SNC
Androgeni	Mascolinizzazione nella femmina
Estrogeni	Atrofia testicolare
Silbestrolo	Cancro vaginale o della cervice 20 anni più tardi
Fenitoina	Palatoschisi, microcefalia, ritardo mentale
Valproato	Spina bifida
Carbamazepina	Microcefalia
Farmaci citotossici	Idrocefalo, palatoschisi, difetti del tubo neurale
Tetracicline	Colorazione delle ossa e dei denti
Etanolo	Sindrome fetale da alcol
Retinoidi	Idrocefalo
ACE inibitori	Oligoidramnios, insufficienza renale



Farmaci teratogeni

Farmaco	Effetto
Talidomide	Focomelia, difetti cardiaci, atresia intestinale
Warfarin	Naso a sella, crescita ritardata, alterazioni degli arti, occhi, SNC
Androgeni	Mascolinizzazione nella femmina
Estrogeni	Atrofia testicolare
Silbestrolo	Cancro vaginale o della cervice 20 anni più tardi
Fenitoina	Palatoschisi, microcefalia, ritardo mentale
Valproato	Spina bifida
Carbamazepina	Microcefalia
Farmaci citotossici	Idrocefalo, palatoschisi, difetti del tubo neurale
Tetracicline	Colorazione delle ossa e dei denti
Etanolo	Sindrome fetale da alcol
Retinoidi	Idrocefalo
ACE inibitori	Oligoidramnios, insufficienza renale

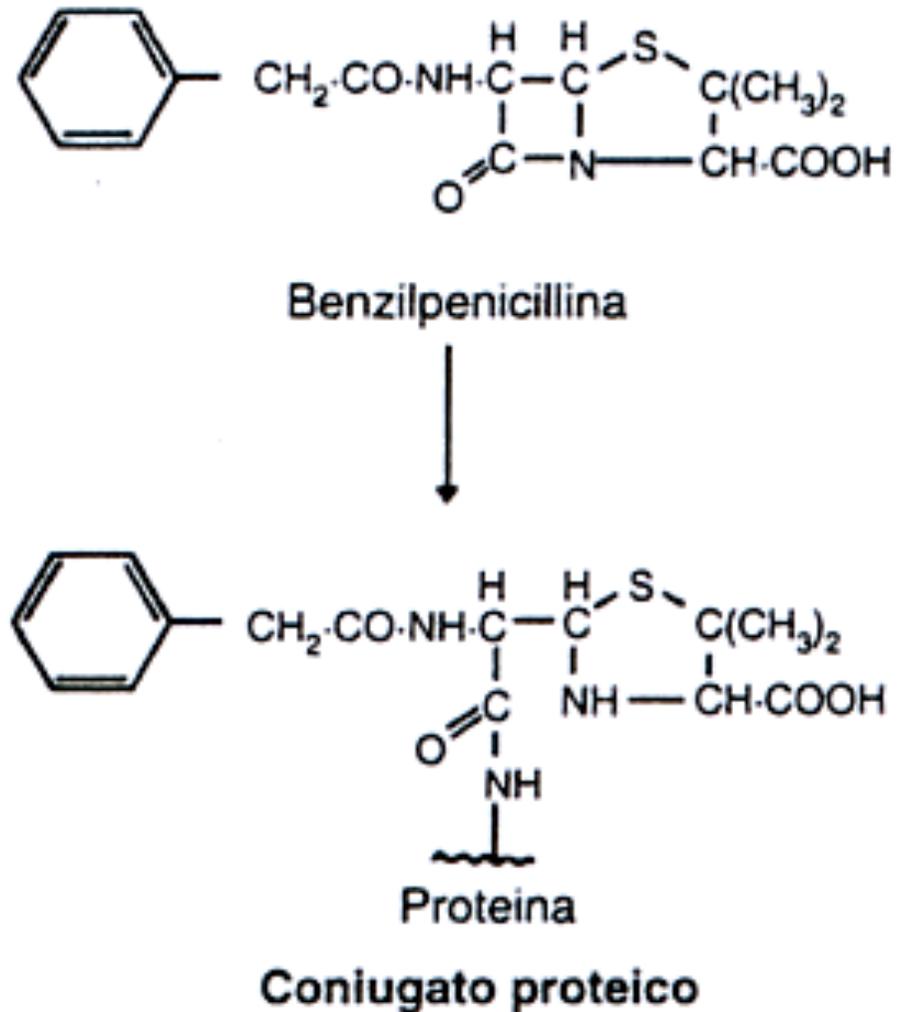
Idiosincrasia: dal greco "*Idios*" proprio, particolare e "*synkrasis*" costituzione, temperamento.

Sensibilità patologica particolare di alcuni individui a determinate sostanze normalmente non dannose (a quel determinato dosaggio).

Le reazioni idiosincratice possono essere definite come non allergiche e allergiche. Le reazioni allergiche richiedono la partecipazione del sistema immunitario adattativo e sono definite anche di ipersensibilità.

Reazioni allergiche o di ipersensibilità

I farmaci sono in genere molecole di piccole dimensioni e NON sono immunogeni. I farmaci o i loro metaboliti reattivi (apteni) possono legarsi covalentemente alle proteine tissutali per formare immunogeni. La penicillina costituisce un importante esempio.



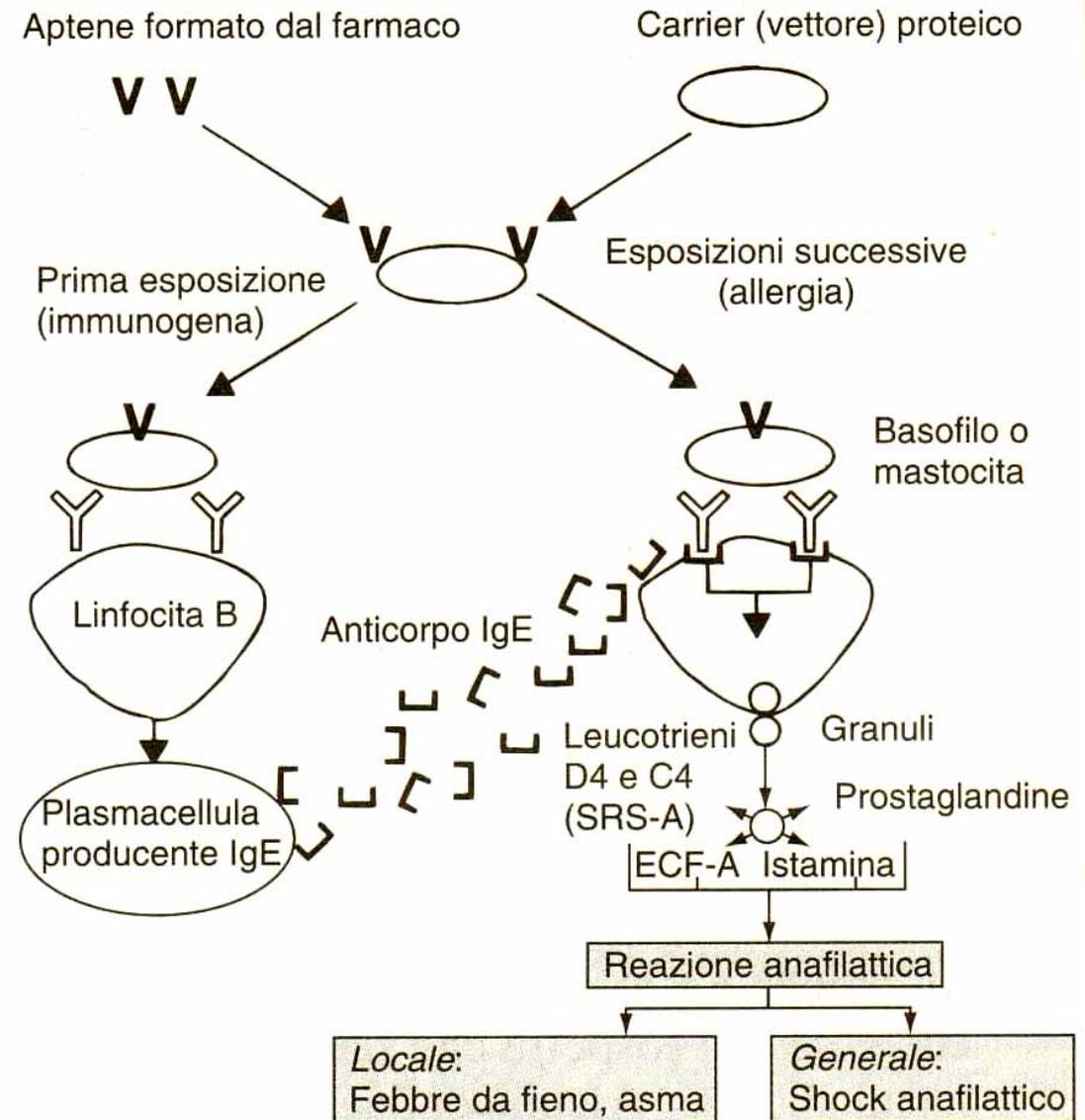
Reazioni allergiche o di ipersensibilità

Tipo I: ipersensibilità immediata o anafilattica.

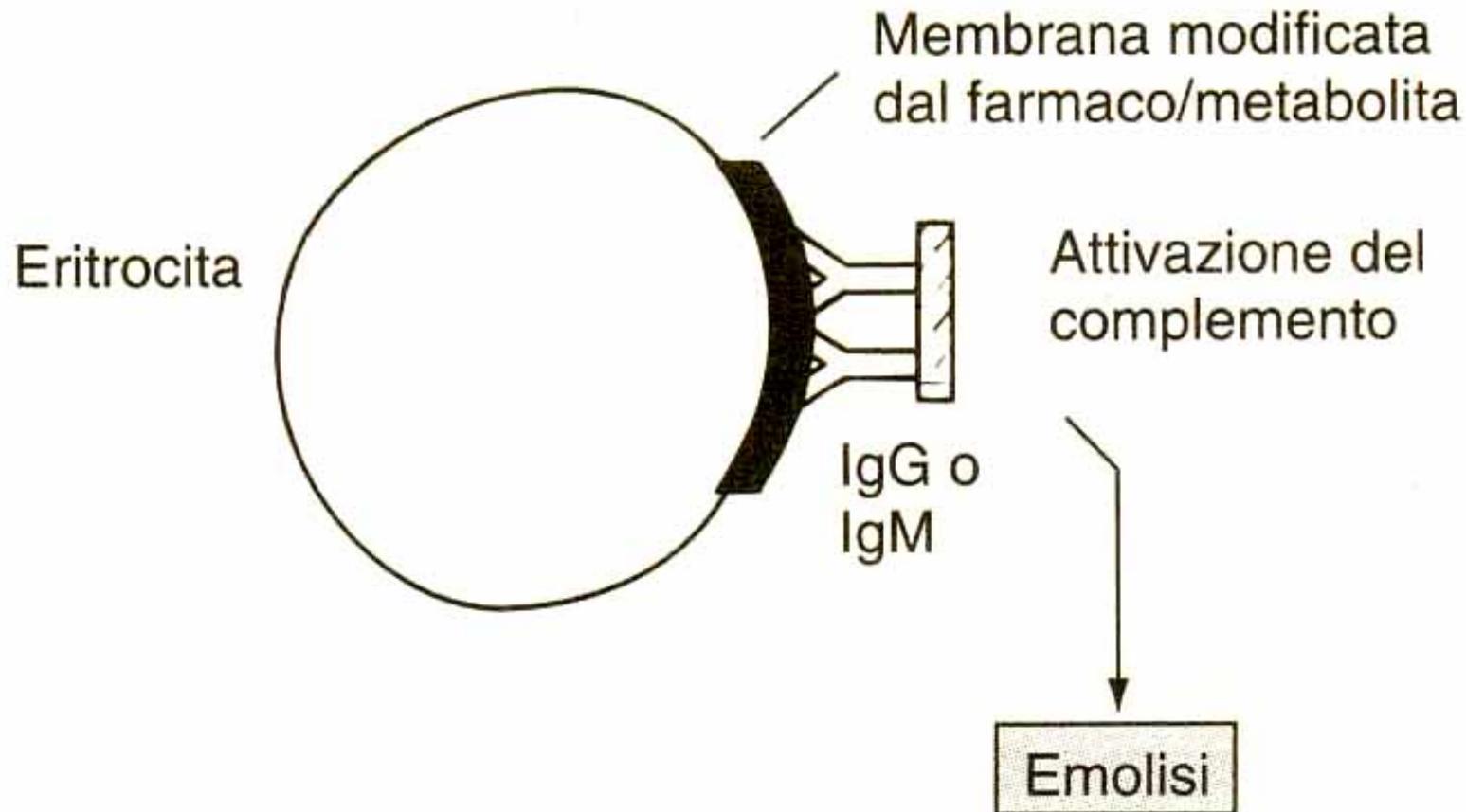
Si manifesta quando un composto antigenico evoca la formazione di anticorpi del tipo IgE, che si fissano sui mastociti.

Successivamente, il contatto con il composto provoca il rilascio dai mastociti di istamina, fattore attivante le piastrine, eicosanoidi, citochine, ecc.

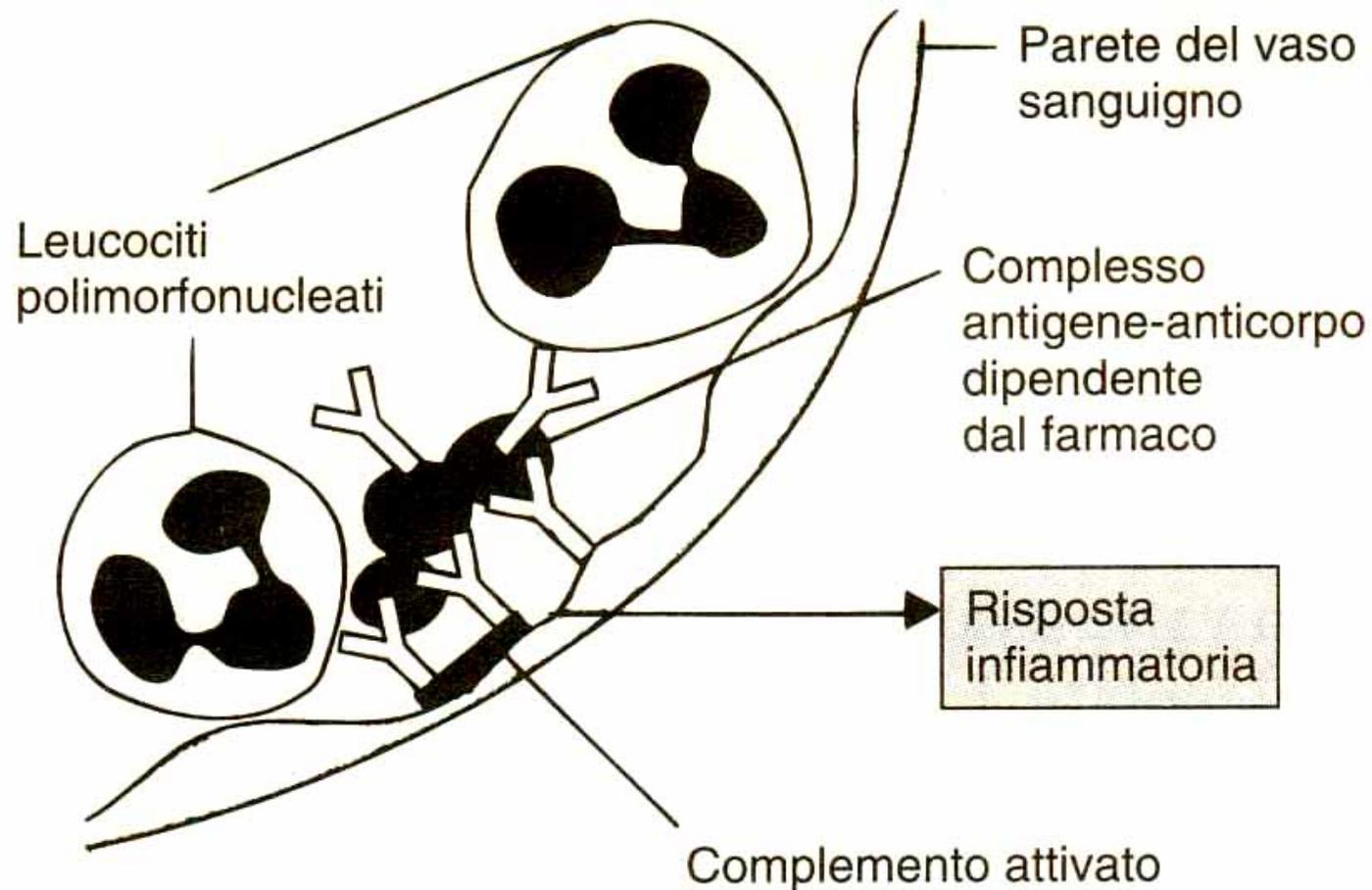
(shock anafilattico da penicillina).



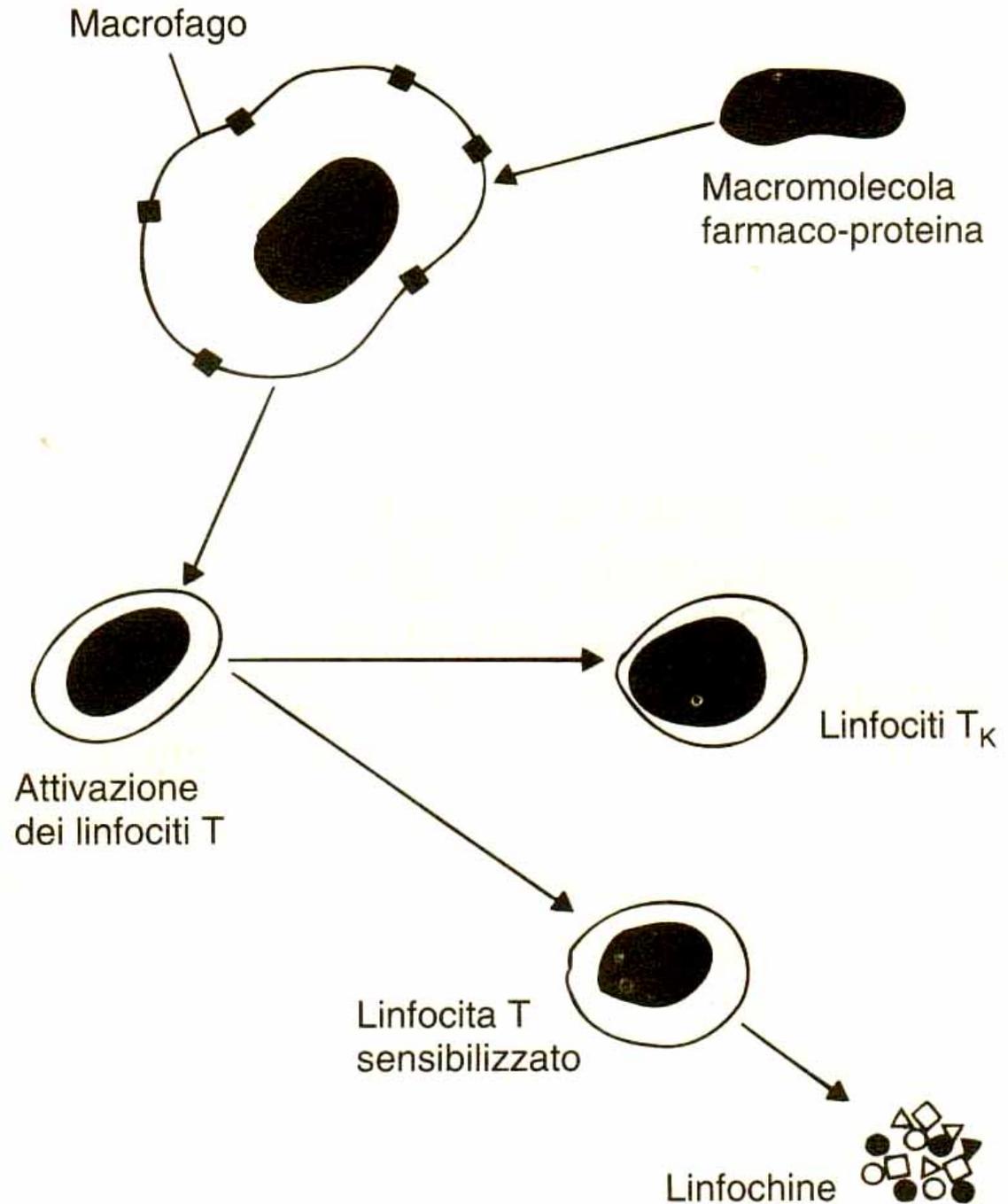
Tipo II: ipersensibilità citotossica anticorpo-dipendente. Si manifesta quando gli anticorpi sono diretti contro cellule dell'organismo ospite, che appaiono estranee. La reazione antigene anticorpo inizia la sequenza del complemento e può fornire una base per l'attacco da parte delle cellule killer (anemia emolitica da sulfamidici e metildopa, agranulocitosi da cloramfenicolo, trombocitopenia da chinina, eparina e diuretici tiazidici, epatite da alotano)



Tipo III: ipersensibilità complesso mediata. Si manifesta quando gli anticorpi reagiscono con un antigene solubile. I complessi antigene anticorpo possono attivare il complemento o attaccare i mastociti e stimolare il rilascio di mediatori



Tipo IV:
ipersensibilità
cellulo mediata. Il
complesso farmaco-
proteina su una
cellula bersaglio
viene riconosciuto
dai linfociti T. Causa
citotossicità diretta
o attivazione dei
macrofagi. (Eruzioni
cutanee da
sulfamidici...sono
generalmente
reazioni di intensità
moderata, anche se
alcune possono
essere anche
mortalì)



- Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci
 - età, sesso, peso
 - malattie concomitanti
 - stile di vita (alcool, fumo)
 - **interazioni tra farmaci**
 - variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
- Le interazioni tra farmaci sono responsabili di 1/3 degli effetti avversi in pazienti ospedalizzati e di metà del costo attribuibile agli effetti collaterali

Le interazioni farmacologiche sono destinate ad aumentare

- La ricerca farmacologica tende a produrre un numero sempre crescente di farmaci
- Il progressivo invecchiamento della popolazione determina un aumento dei soggetti con pluripatologie, per lo più croniche
- Si fa sempre più strada il fenomeno della poliprescrizione
- È sempre maggiore la disponibilità di farmaci da automedicazione
- È in crescita il ricorso alla medicina alternativa e ai prodotti a base di erbe



Che cosa sono le interazioni tra farmaci?

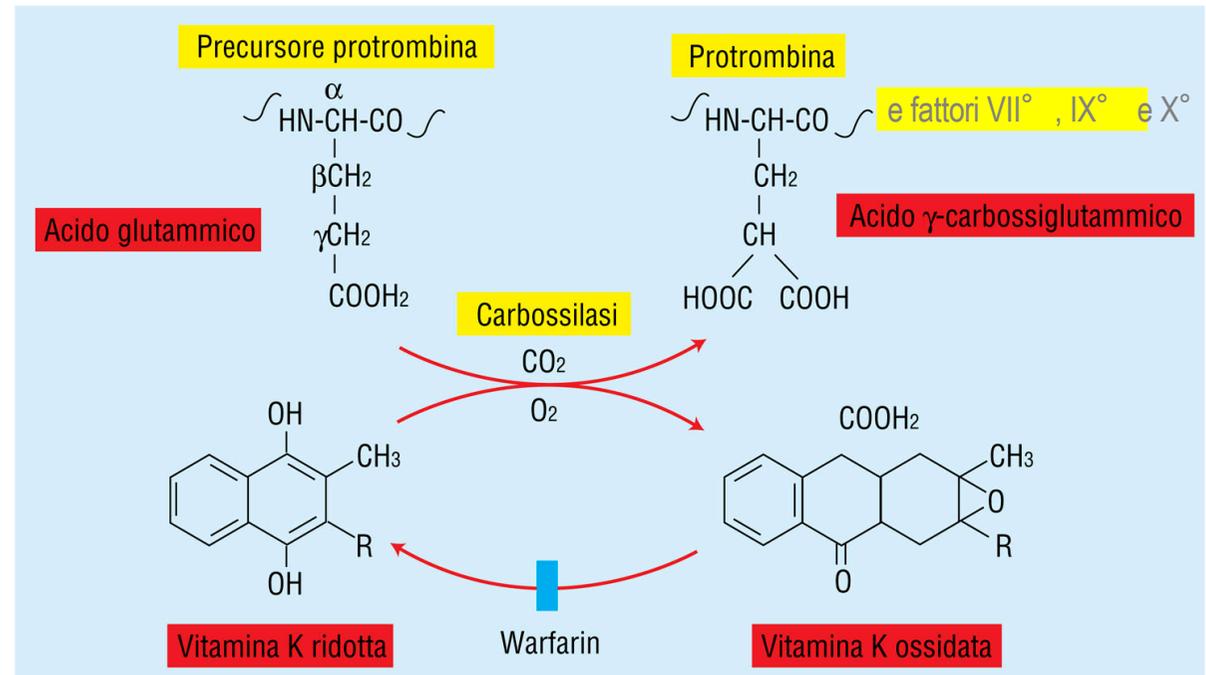
- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un'associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L'effetto netto dell'associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell'effetto di uno o di più di uno dei farmaci o produzione di effetti idiosincrasici, cosicchè si osserva un effetto clinico che normalmente non è associato all'impiego di questi farmaci
- L'interazione può causare
 - Effetti positivi
 - Effetti negativi
- Nella pratica clinica la maggior parte delle interazioni non sono importanti o lo sono raramente

Interazioni tra farmaci

- Farmaceutiche
- Farmacodinamiche
 - Dirette
 - Indirette
- Farmacocinetiche
 - Assorbimento
 - Distribuzione
 - Metabolismo
 - Escrezione

Interazioni farmacodinamiche

- Dirette: i due farmaci competono per lo stesso recettore o sistema enzimatico
 - Agonisti selettivi dei recettori β_2 e antagonisti β_1 non selettivi
 - Naloxone e oppiacei
 - Flumazenil e benzodiazepine
 - Vitamina K e anticoagulanti orali



Interazioni farmacodinamiche

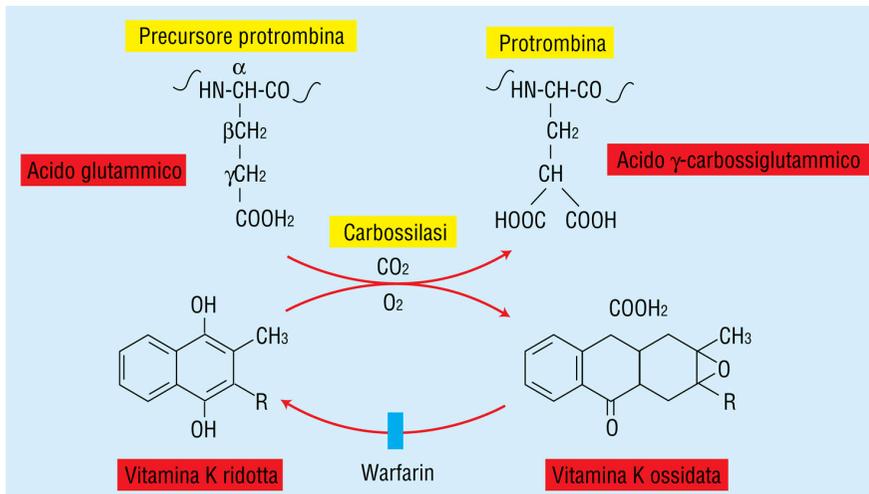
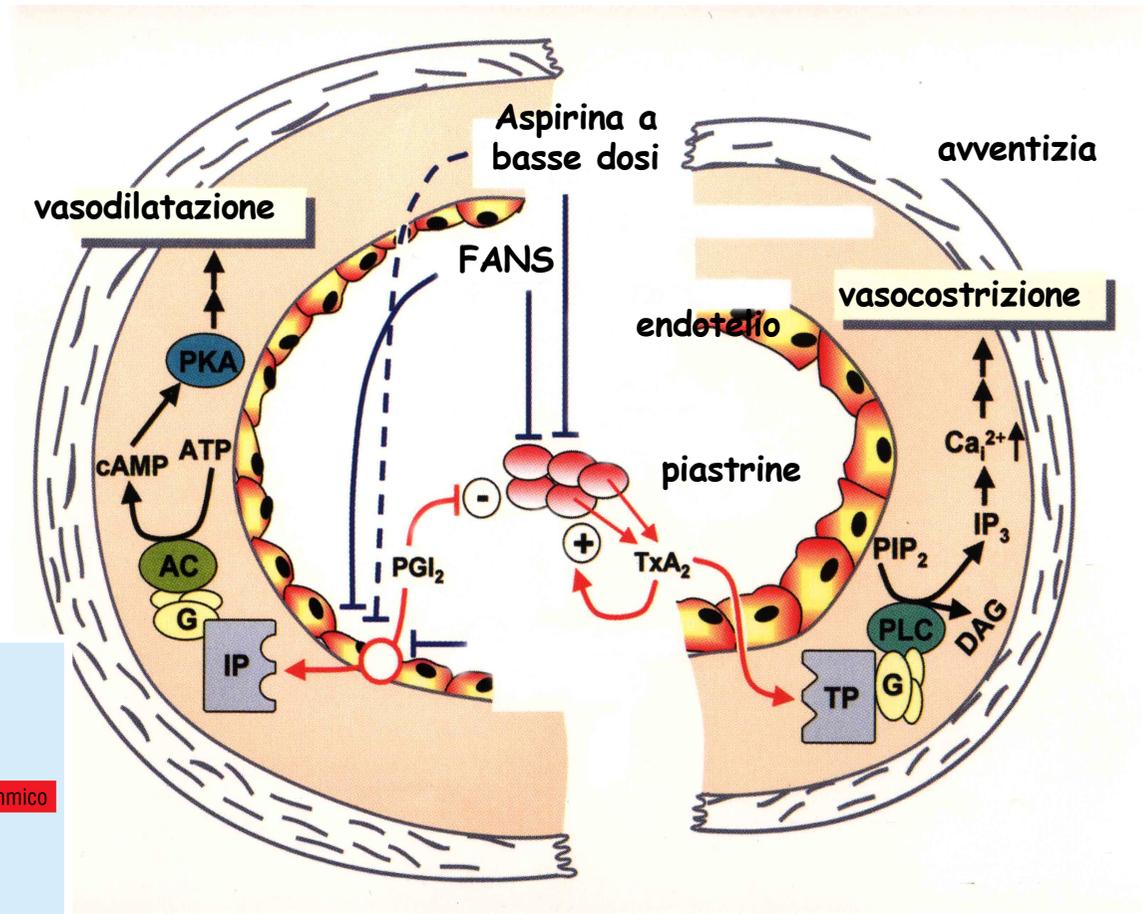
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



Diazossido e altri antiipertensivi (idralazina, midoxidil, ACE inibitori, calcio antagonisti)

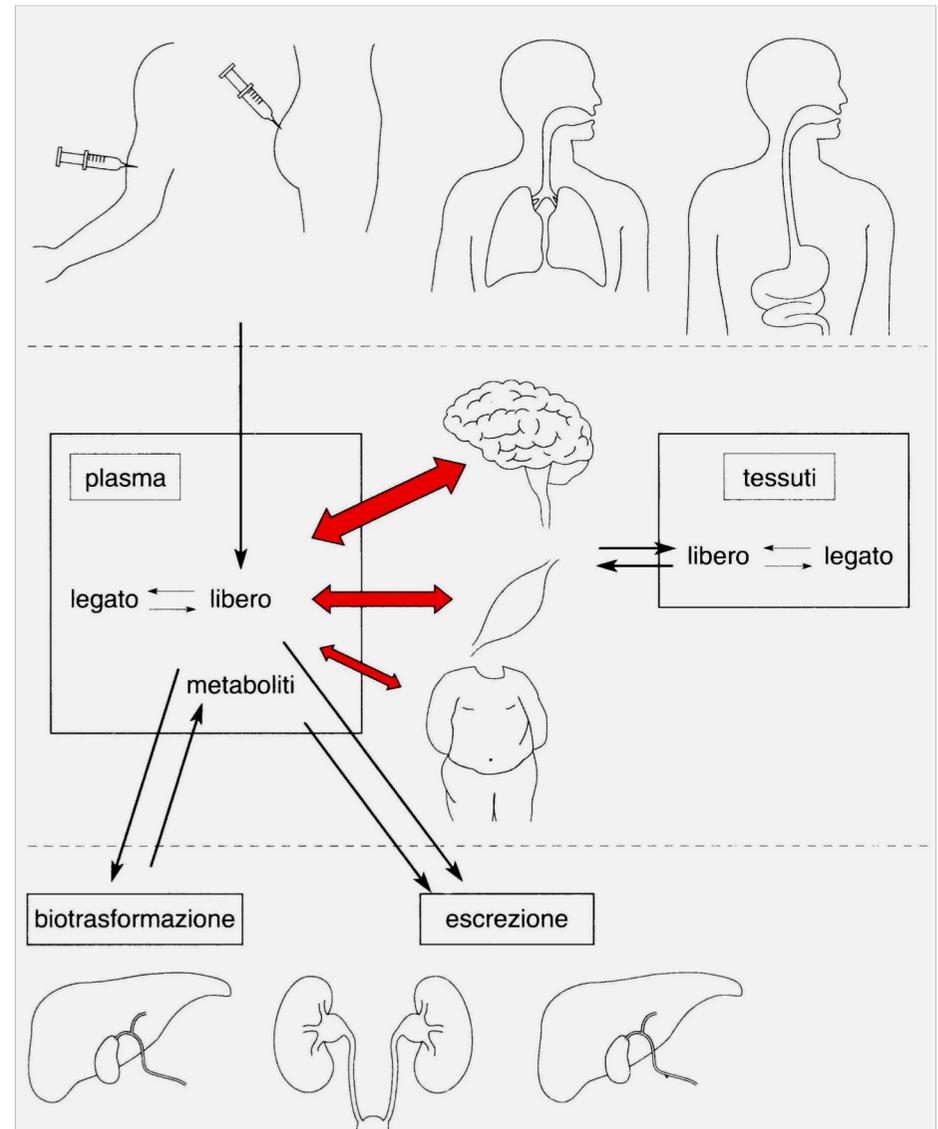
Interazioni farmacodinamiche

- Indirette:
 - FANS e anticoagulanti orali



Interazioni farmacocinetiche

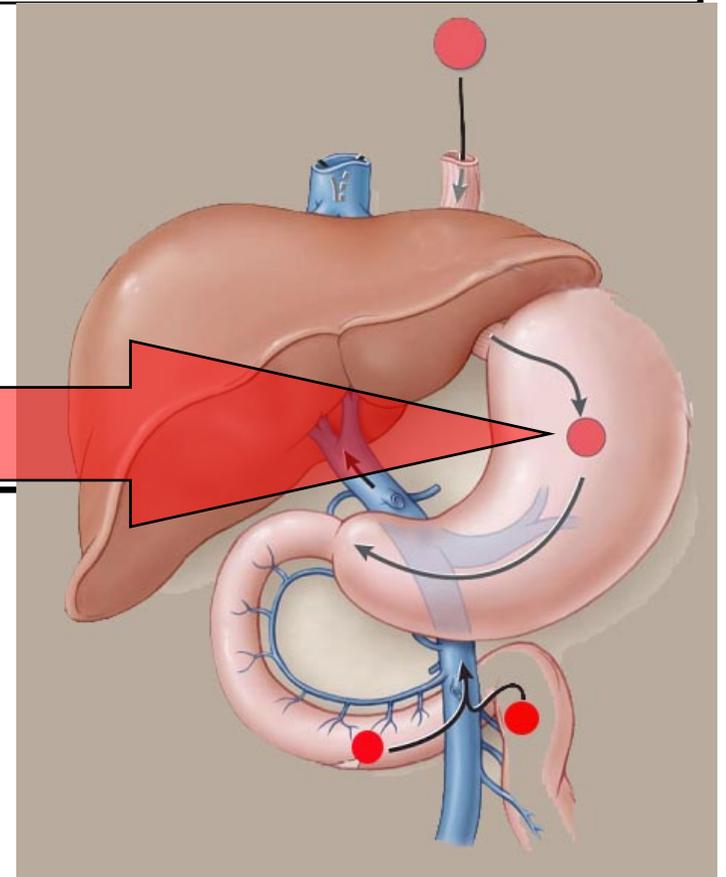
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

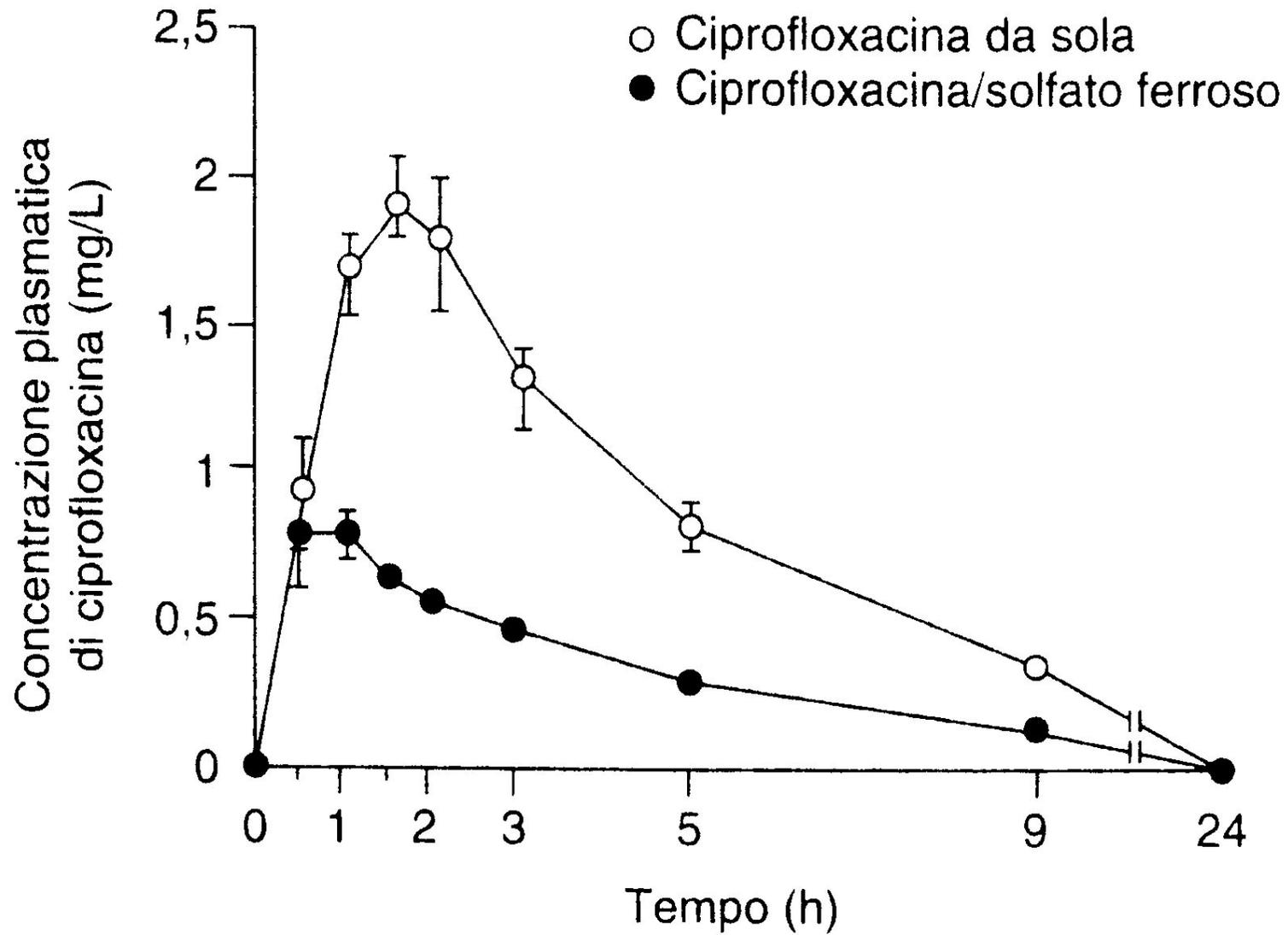


Interazioni a livello di assorbimento

- Interazioni di natura chimico-fisica o dirette

Meccanismo	Farmaco	Farmaco di cui è ridotto l'assorbimento
Azione chelante	Antiacidi a base di alluminio, calcio e magnesio, solfato ferroso, sulcrafato	Fluorochinolonici, teracicline, bifosfonati



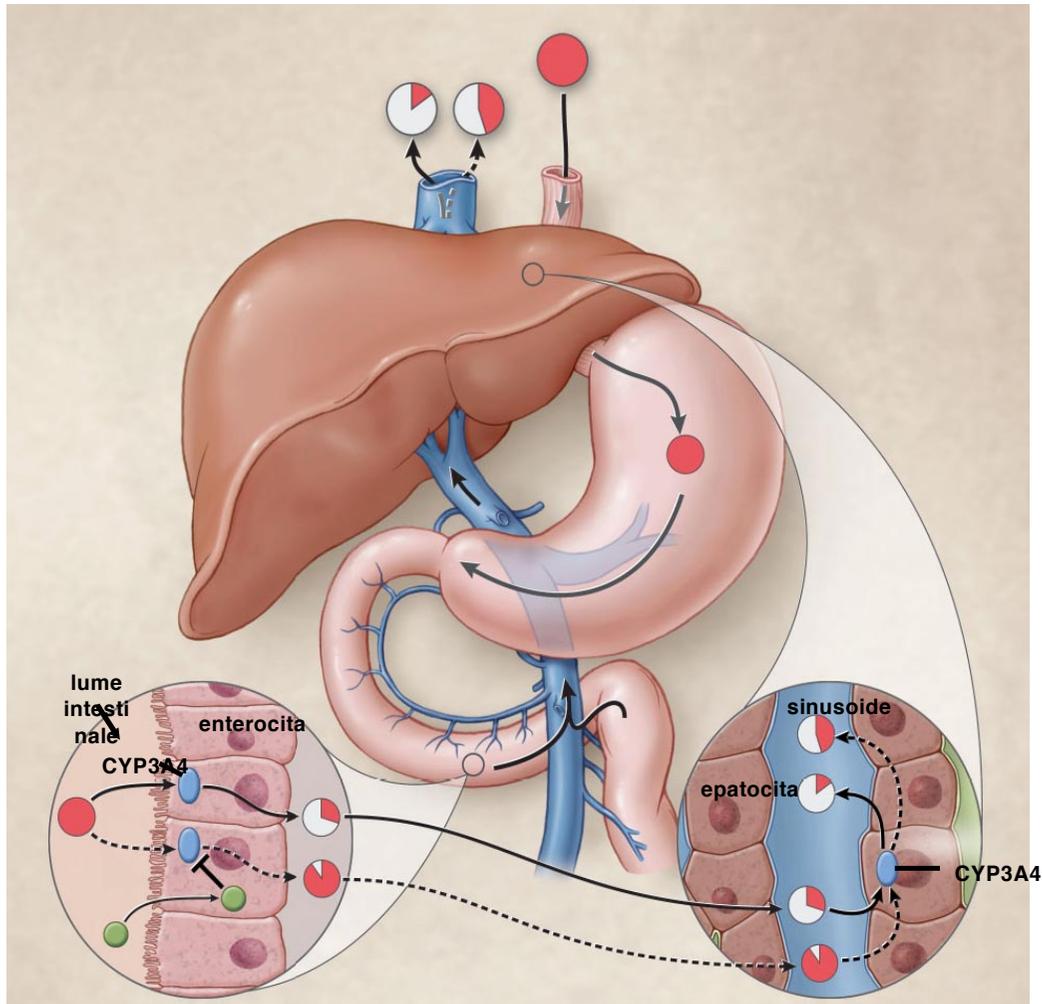


Lehto et al., Br J Clin Pharmacol.37:82,1994.

CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2B6	Ciclofosfamide, metadone		Barbiturici, rifampicina
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, fluoxetina, amiodarone	Barbiturici, rifampicina
2C19	Diazepam, (S)-mefenitoina, inibitori della pompa protonica, propranololo	Fluoxetina, inibitori della pompa protonica, isoniazide, ketoconazolo	Carbamazepina, rifampicina
2D6	Codeina, molti β -bloccanti, antidepressivi triciclici e SSRI, antipsicotici	Amiodarone, cimetidina, fluoxetina	Rifampicina, desametasone
2E1	Paracetamolo, caffeina, anestetici inalatori, teofillina		Etanolo (assunzione cronica), isoniazide
3A4	Molti calcio antagonisti, benzodiazepine, inibitori delle proteasi, nevirapina, statine, ciclosporina, tacrolimus, taxolo, terfenadina, etinilestradiolo, metadone	Macrolidi, telitromicina, quinupristin/dalfopristin, azoli, cimetidina	Barbiturici, rifampicina, rifabutina, desametasone, carbamazepina, ritonavir

Isoforme che presentano polimorfismo genetico

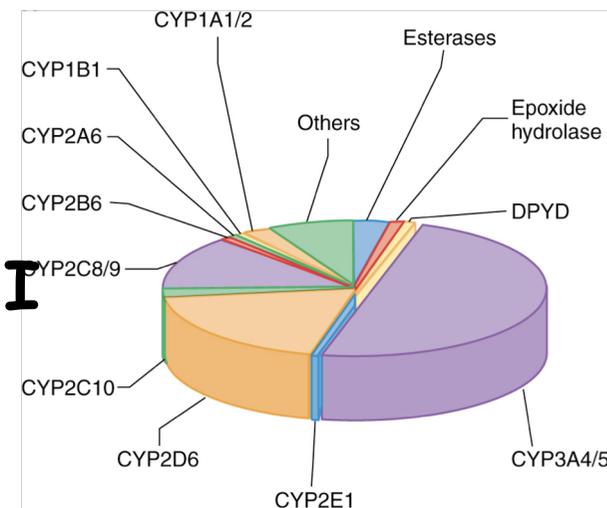
Interazioni a livello di metabolismo



Inibizione enzimatica

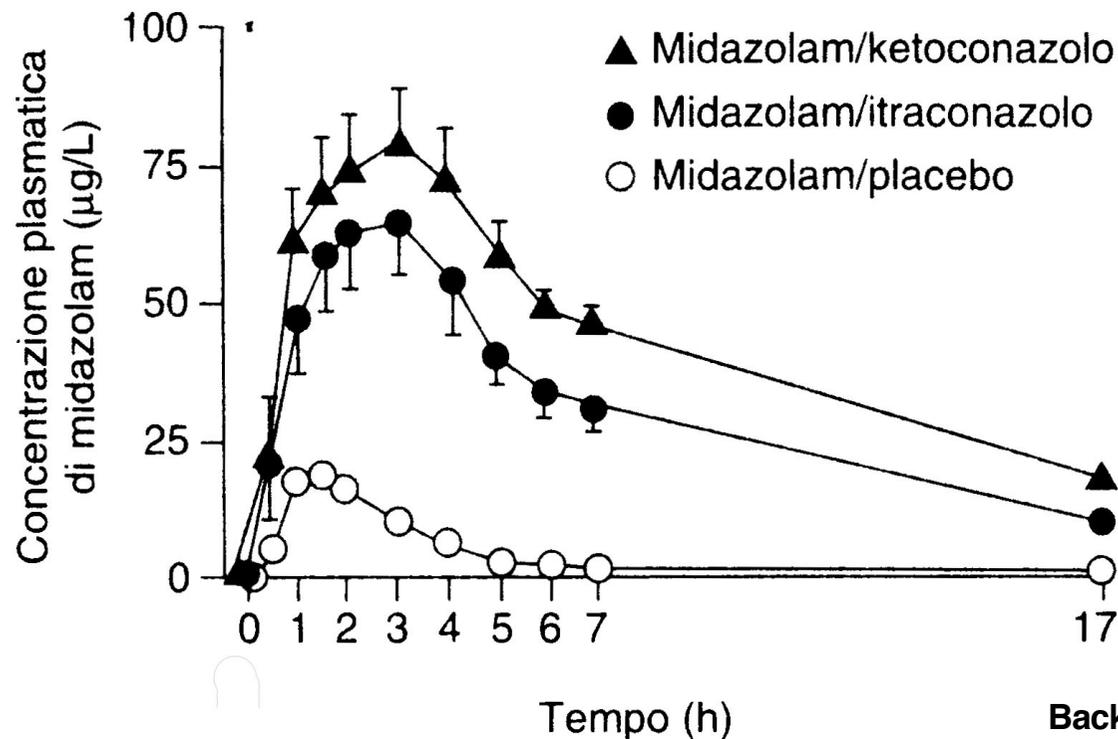
Induzione enzimatica

Enzimi farmaco metabolizzanti di fase I



CYP	FARMACO	INIBITORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin, olanzapina	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone
2B6	Ciclofosfamide, metadone	
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, fluoxetina, amiodarone
2C19	Diazepam, (S)-mefenitoina, inibitori della pompa protonica, propranololo	Fluoxetina, inibitori della pompa protonica, isoniazide, ketoconazolo
2D6	Codeina, molti β -bloccanti, antidepressivi triciclici e SSRI, antipsicotici	Amiodarone, cimetidina, fluoxetina
2E1	Paracetamolo, caffeina, anestetici inalatori, teofillina	
3A4	Molti calcio antagonisti, benzodiazepine , inibitori delle proteasi, nevirapina, statine, ciclosporina, tacrolimus, taxolo, terfenadina, etinilestradiolo, metadone	Macrolidi, telitromicina, quinupristin/ dalfopristin, azoli , cimetidina

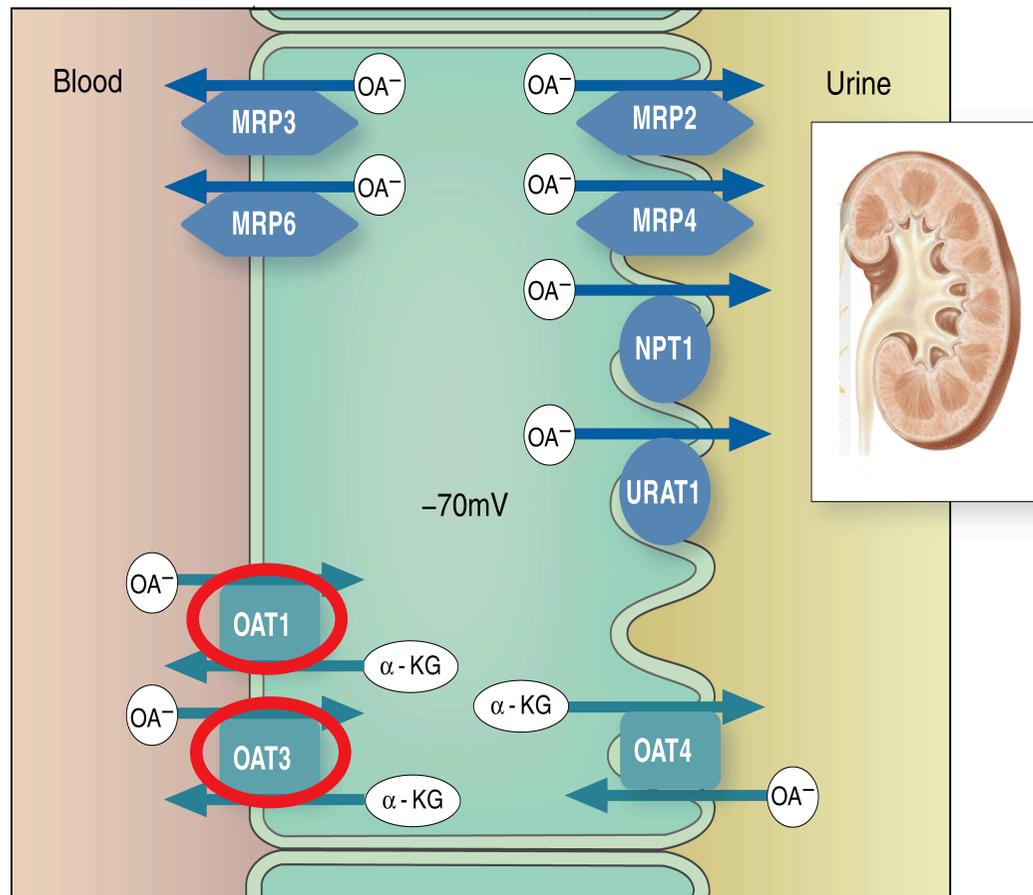
Inibizione enzimatica: inibizione del metabolismo del midazolam ad opera di ketoconazolo e itraconazolo



Backman et al., Pharmacol Toxicol. 85:157, 1999

Interazioni a livello di escrezione renale

Composti secreti dal sistema di trasporto degli anioni organici (OAT)



Composti endogeni

Sali biliari, bilirubina, cAMP, cGMP, acidi grassi, ossalati, urati, prostaglandine

Metaboliti di farmaci

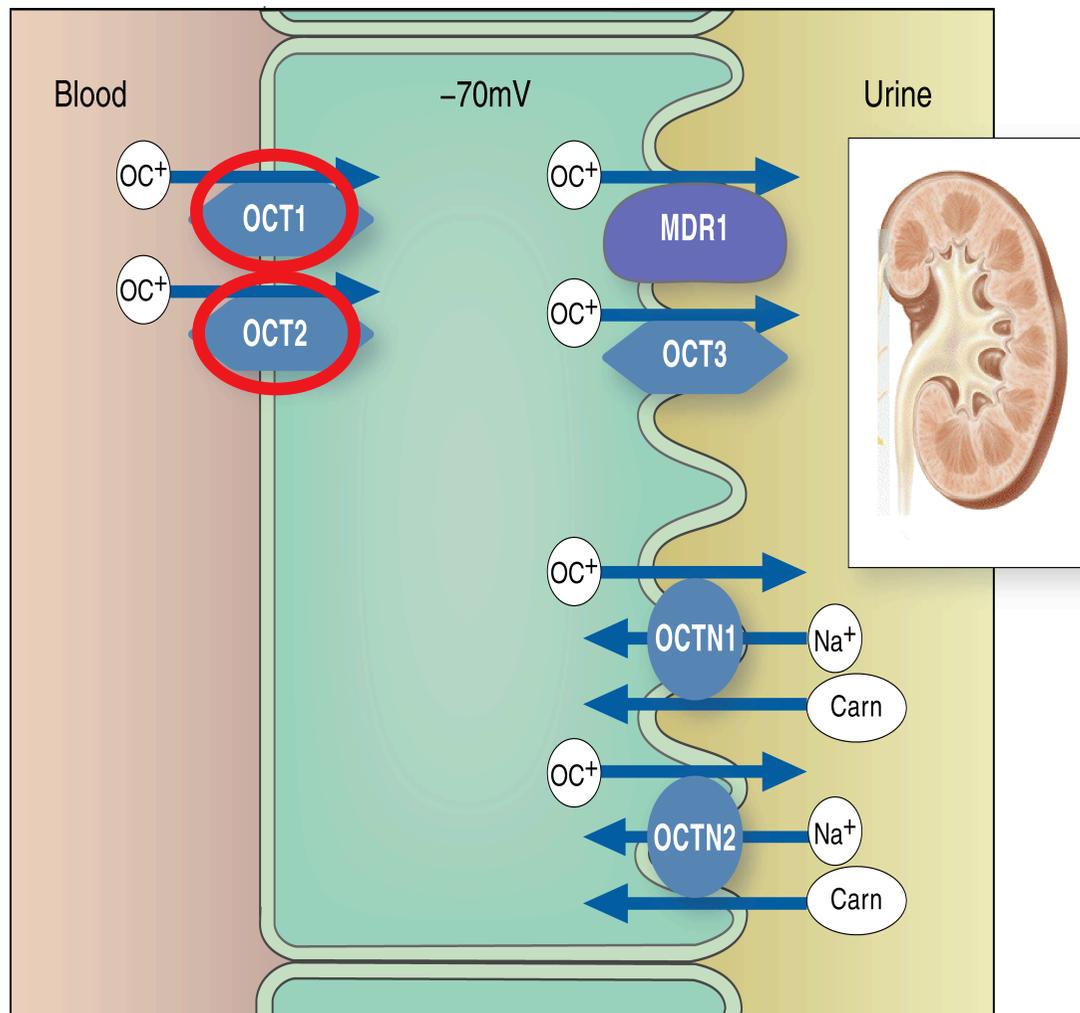
Glucuroconiugati, coniugati con glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

Farmaci

Aciclovir, cefalosporine, penicilline, sulfamidici, probenecid, captopril, chinolonici, tiazidici, furosemide, metotrexate, ibuprofene, indometacina, salicilati

Interazioni a livello di escrezione renale

Composti secreti dal sistema di trasporto dei cationi organici (OCT)



Composti endogeni

Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

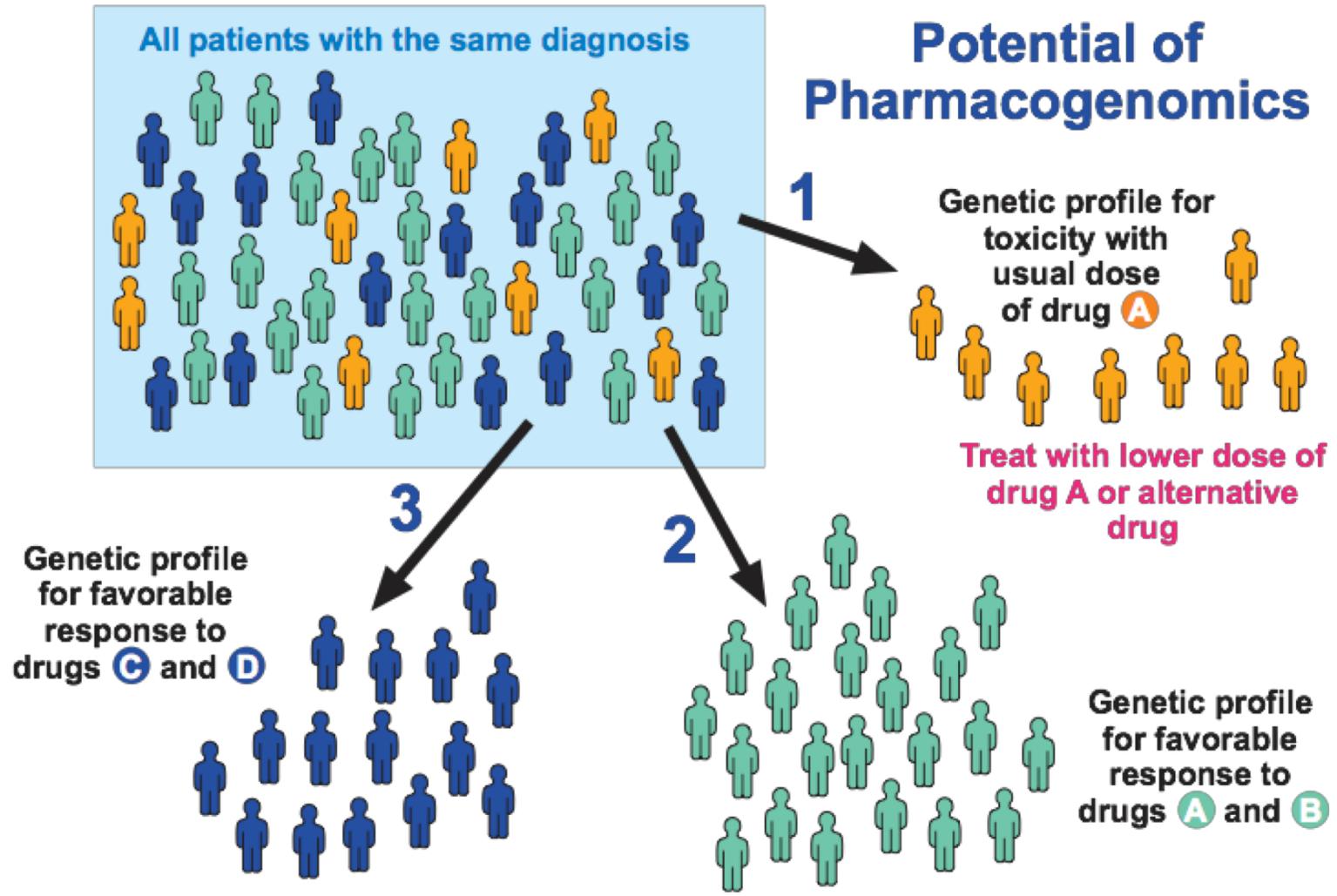
Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

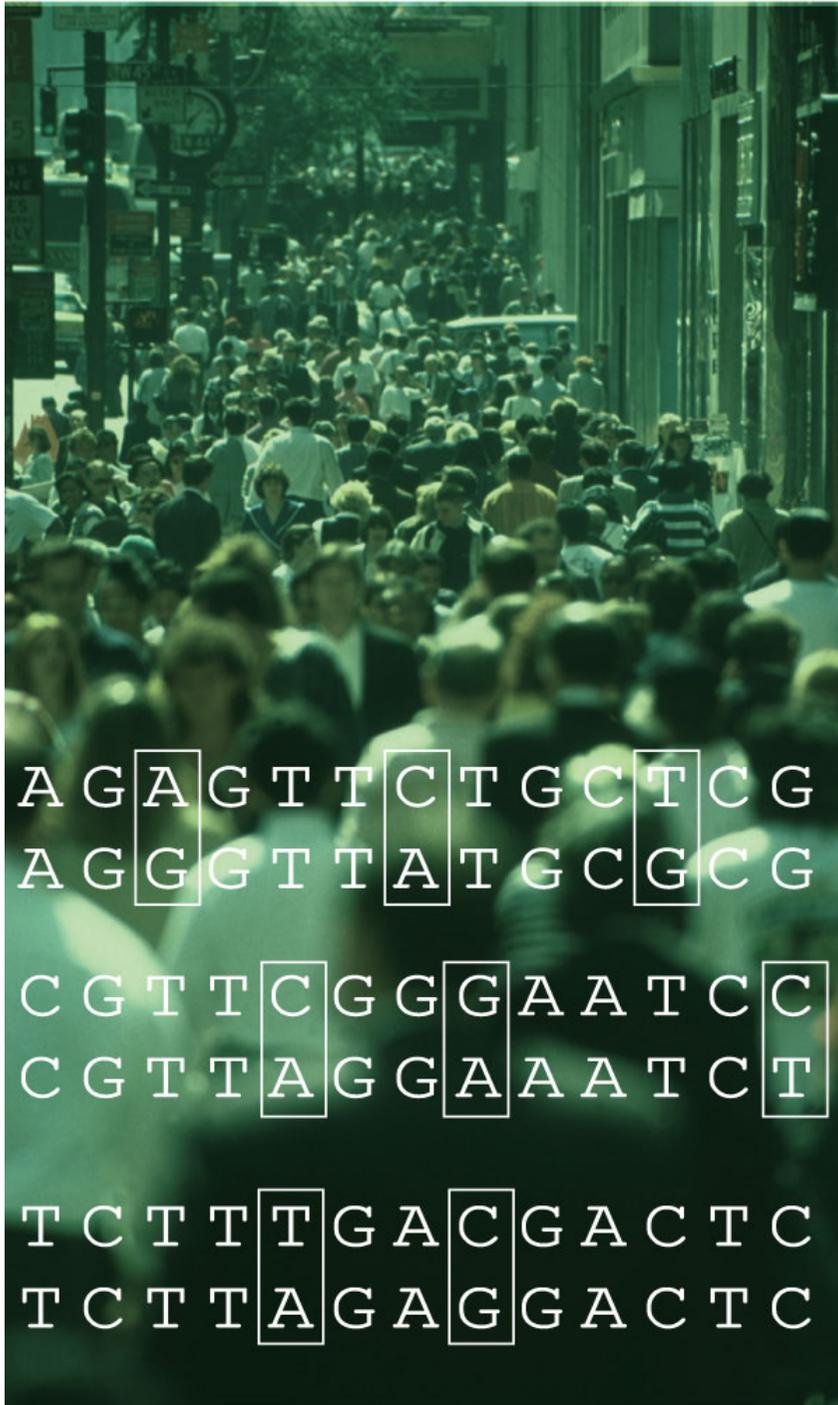
Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

- età, sesso, peso
- malattie concomitanti
- stile di vita (alcol, fumo)
- interazioni tra farmaci
- **variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori**

Scopo della farmacogenomica

- Permettere una terapia personalizzata, in cui la somministrazione di un dato farmaco a una certa dose sia adattata in base al genotipo individuale
- In tal modo si dovrebbe ottenere una terapia più efficace e una minor tossicità

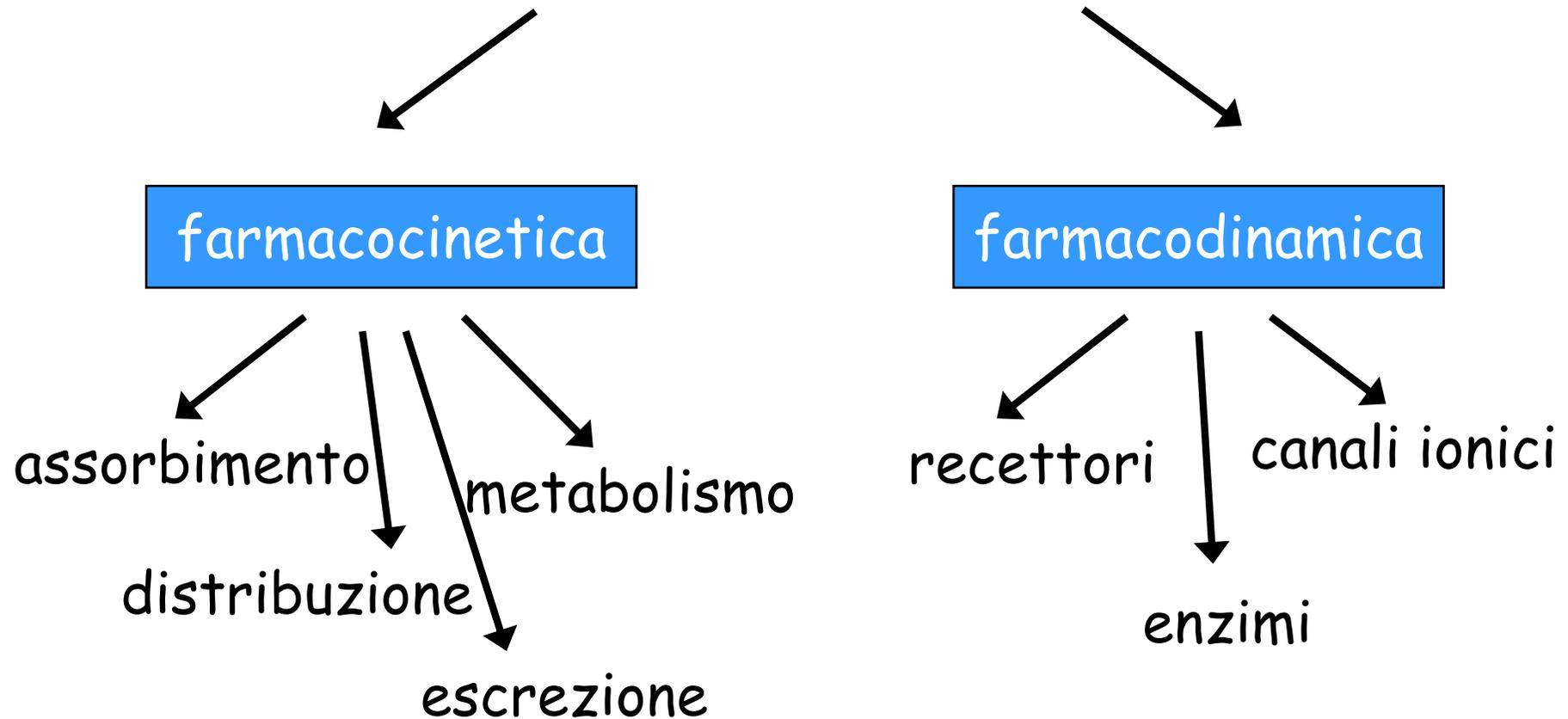




Single nucleotide polymorphisms (SNPs) nel genoma umano

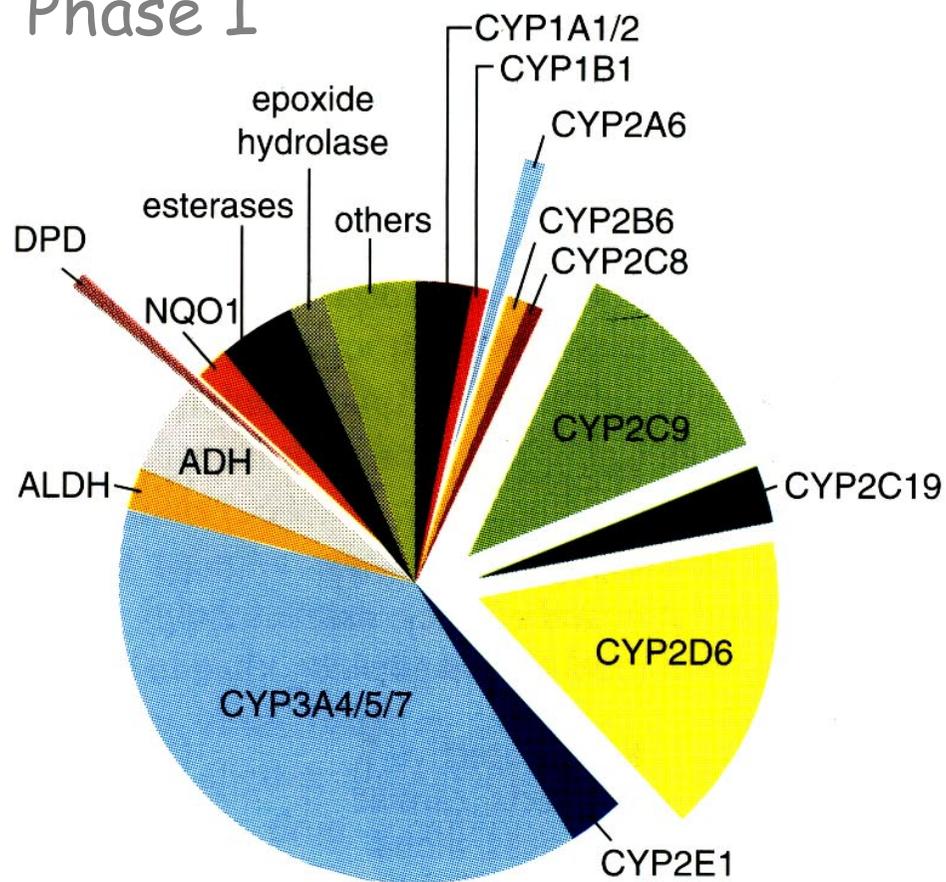
- SNP = la più comune variazione di sequenza, frequenza $\geq 1\%$ nella popolazione
- 1 SNP ogni 300-1000 bp
- 3,2 milioni di SNPs nel genoma umano
- 93% dei geni > 1 cSNP
- 59% dei geni > 5 cSNPs
- circa 50% di cSNP missenso, 50% sinonimi
- SNPs sinonimi e non codificanti possono alterare le funzioni

Polimorfismo genetico

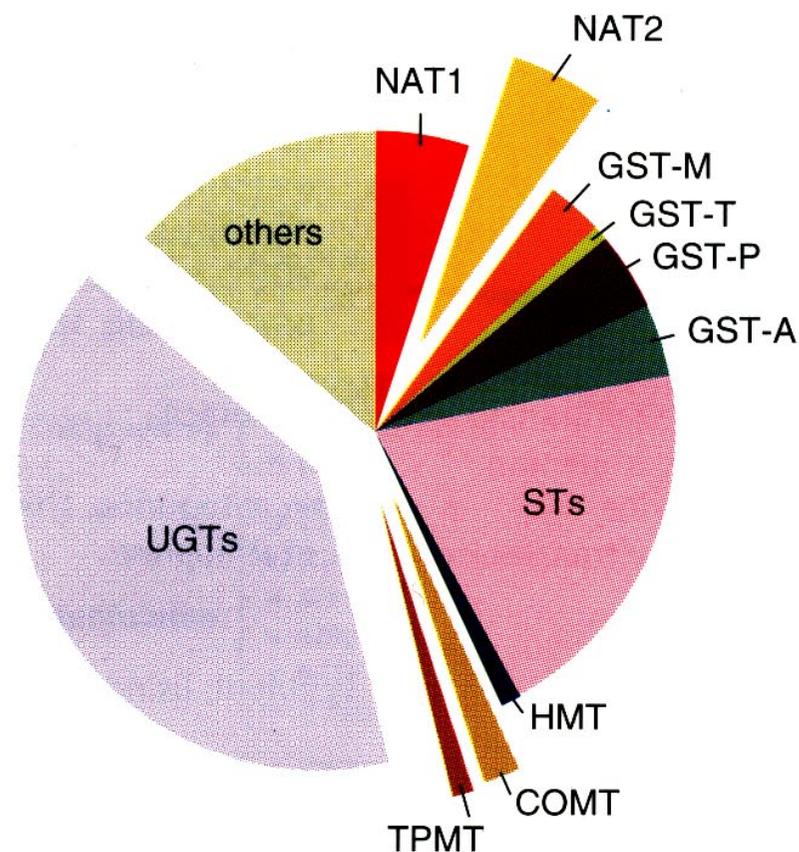


Enzimi farmacometabolizzanti

Phase I



Phase II



CYP2C9

- il CYP2C9 è responsabile del metabolismo di warfarin, tolbutamide, glipizide, ibuprofene, piroxicam, tetraidrocannabinolo e fenitoina
- Due varianti alleliche (CYP2C9*2 e CYP2C9*3) sono associate con una ridotta attività enzimatica
- il 37% della popolazione britannica è eterozigote, il 2 - 10% è omozigote; questi pazienti hanno bisogno di dosi più basse di warfarin, e sono a rischio di emorragie

