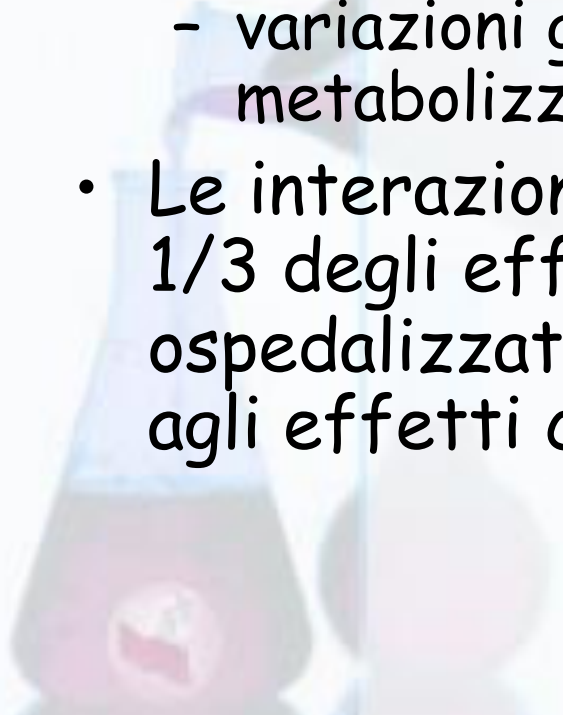


- 
- Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci
 - età, sesso, peso
 - malattie concomitanti
 - stile di vita (alcool, fumo)
 - interazioni tra farmaci
 - variazioni genetiche degli enzimi farmaco metabolizzanti, dei recettori o trasportatori
 - Le interazioni tra farmaci sono responsabili di 1/3 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?

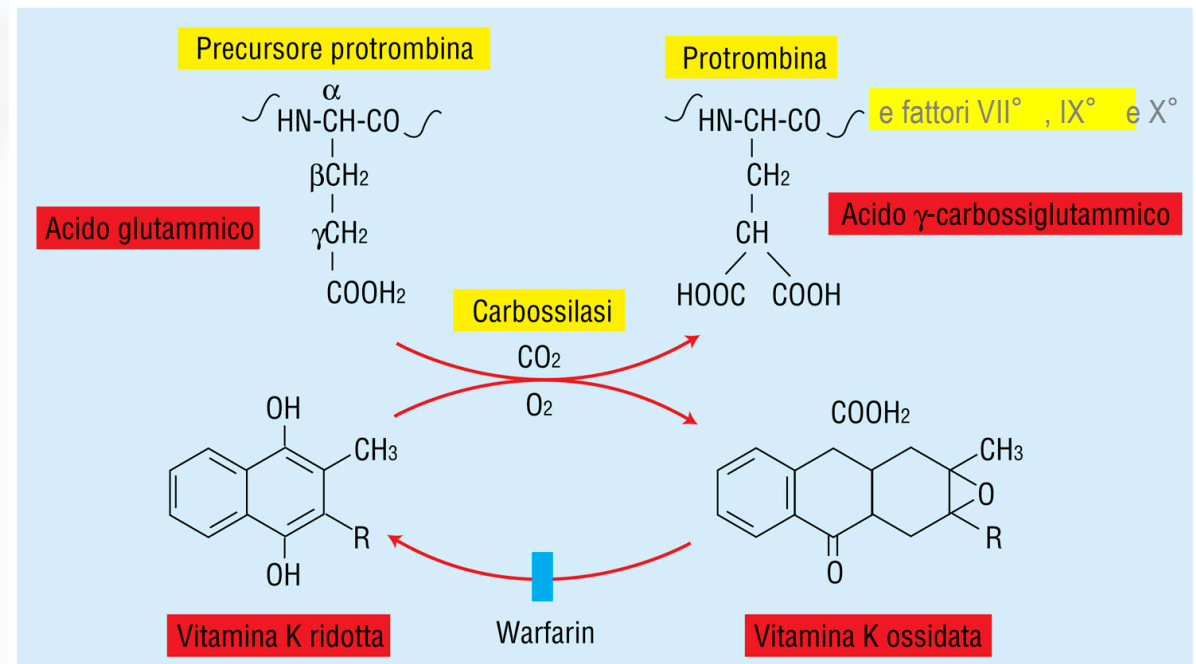
- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un'associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L'effetto netto dell'associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell'effetto di uno o di 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

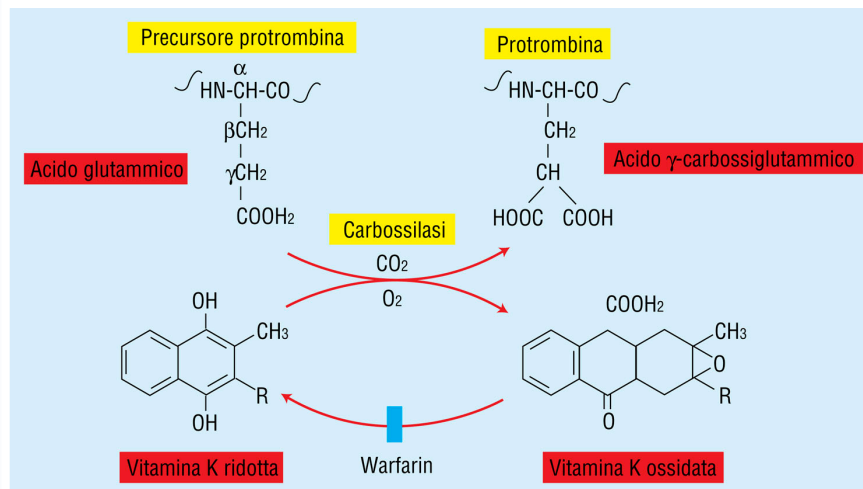
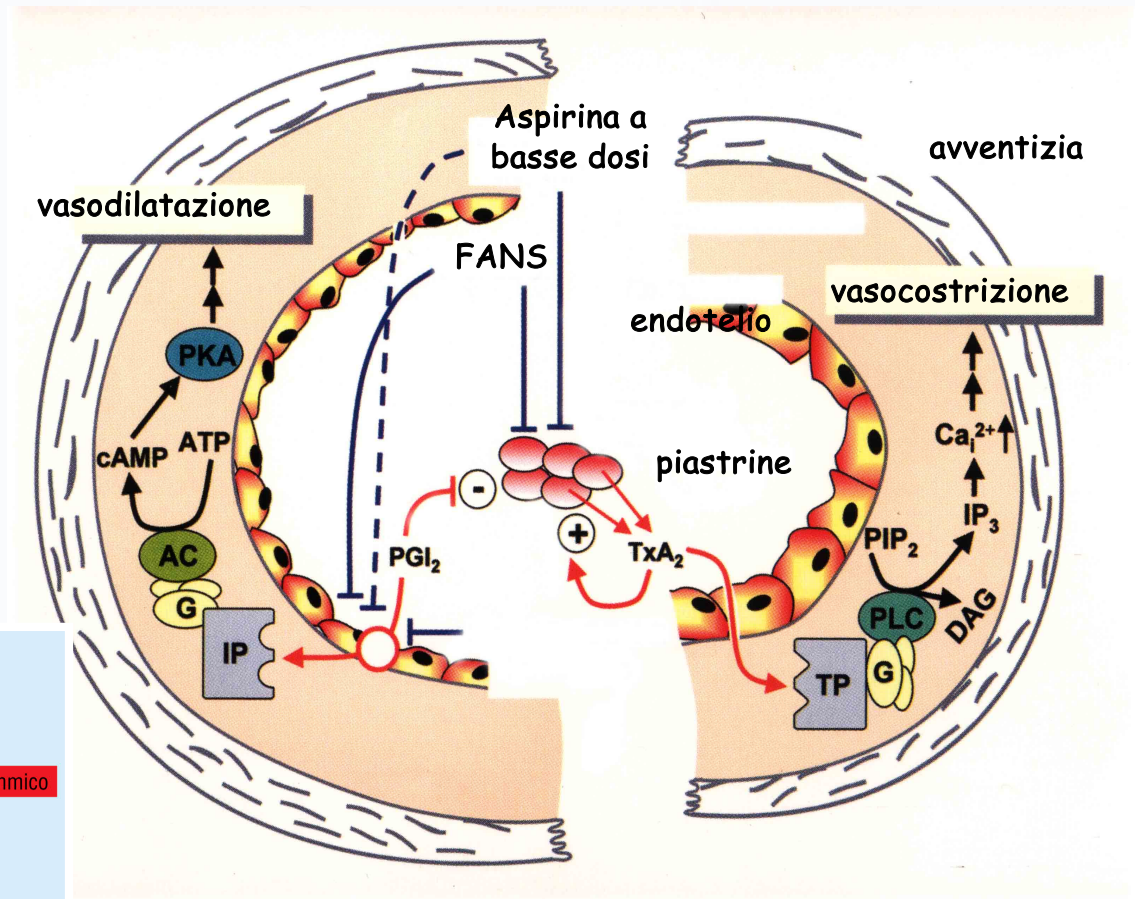
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



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

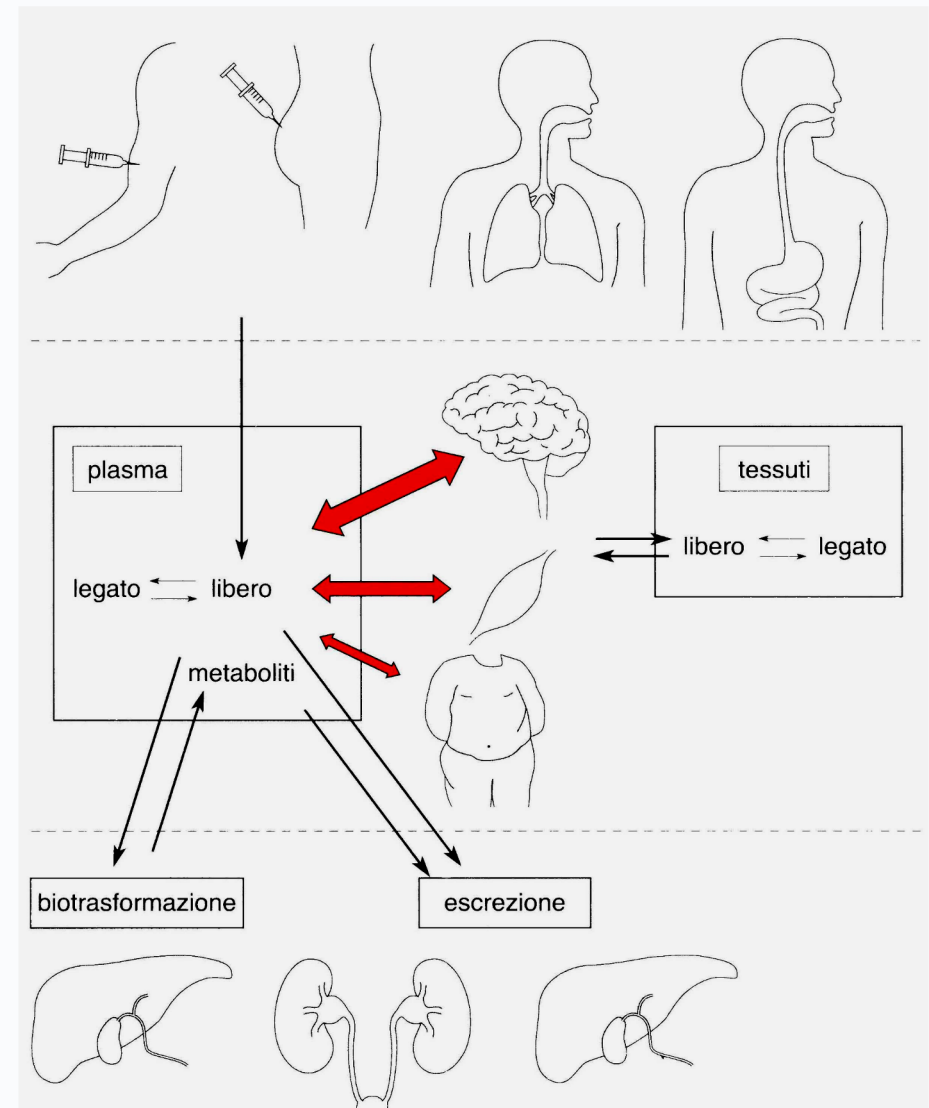
Interazioni farmacodinamiche

- Indirette:
 - FANS e anticoagulanti orali



Interazioni farmacocinetiche

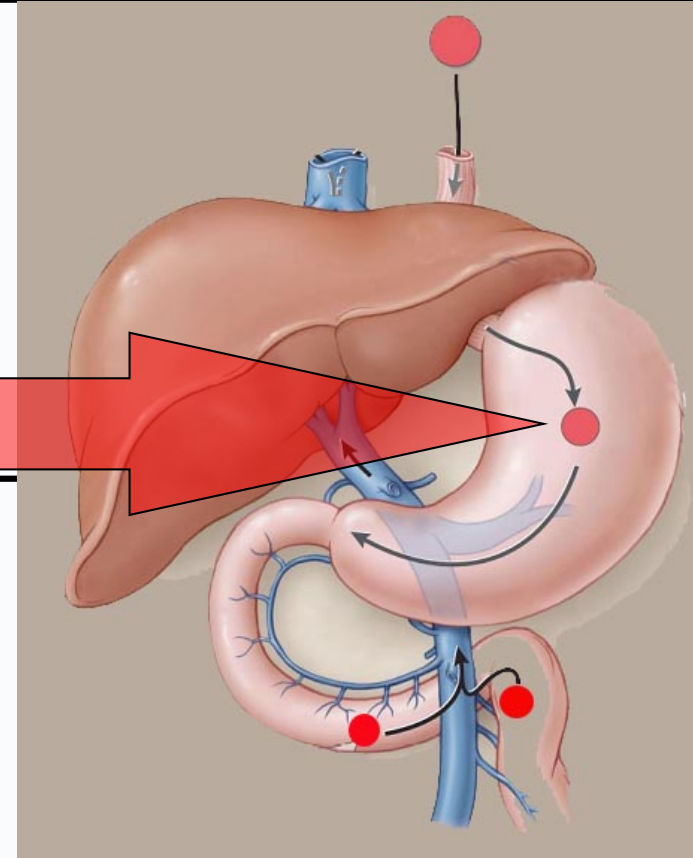
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione

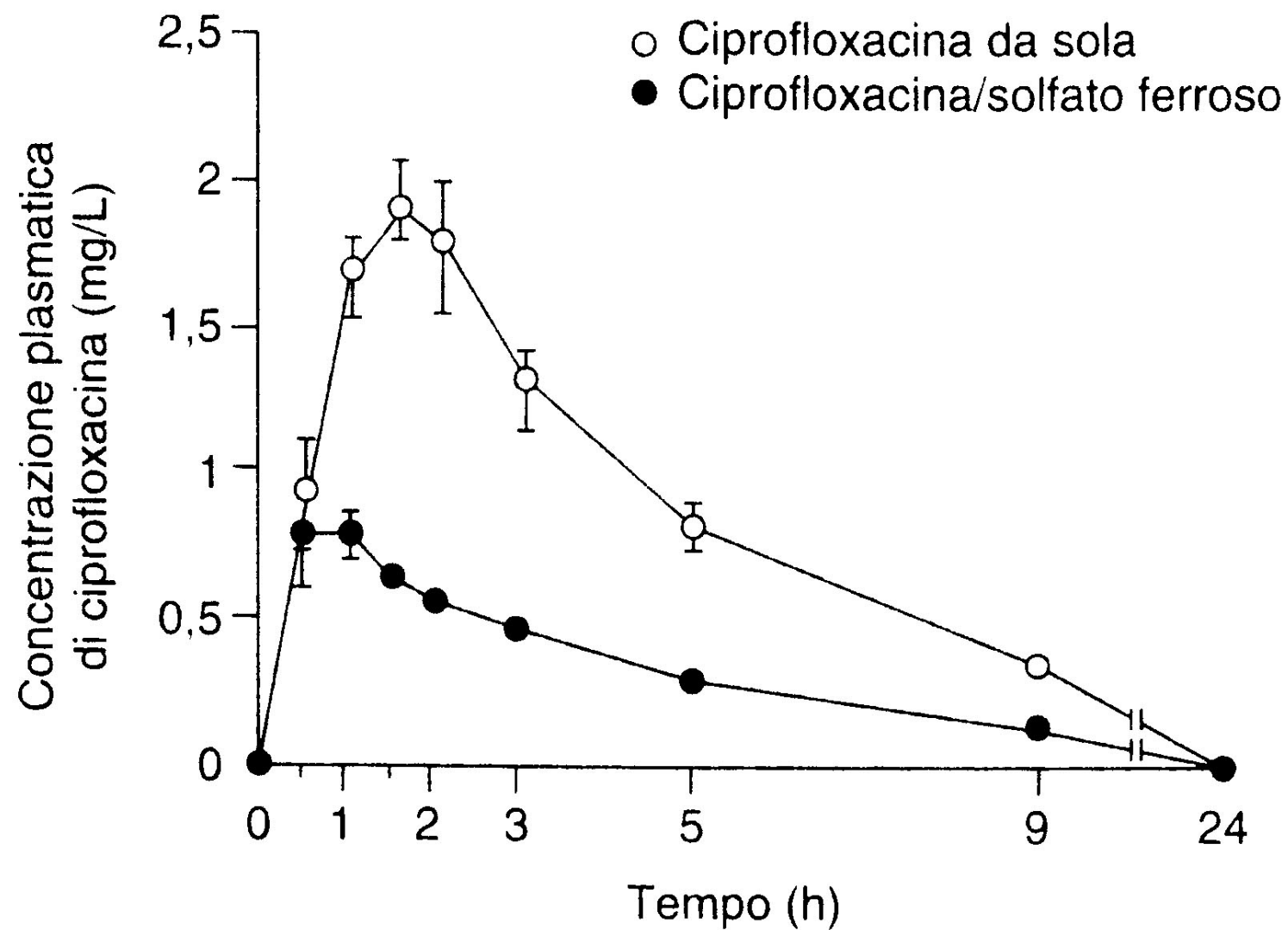


Interazioni a livello di assorbimento

- 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	Fluorochinoloni, teracicline, bifosfonati



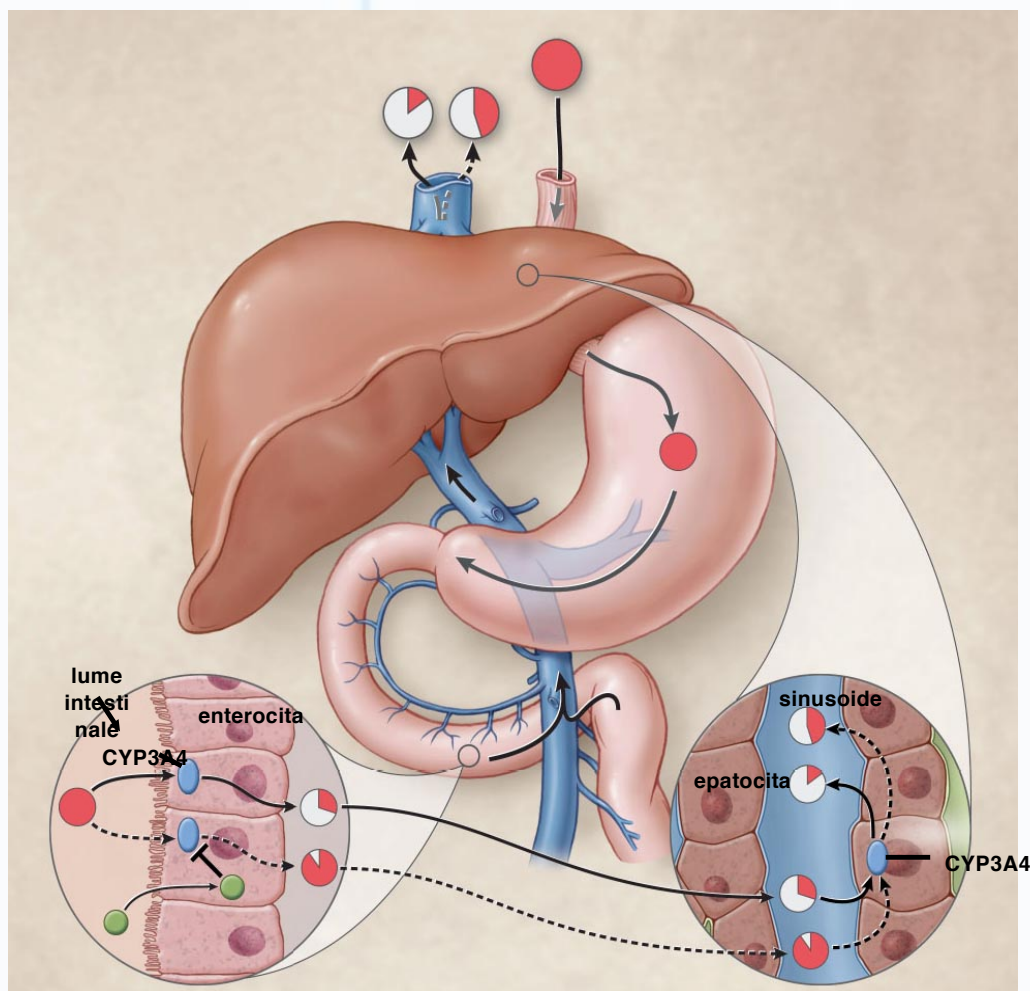


Lehto et al., Br J Clin Pharmacol. 37:82, 1994.

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

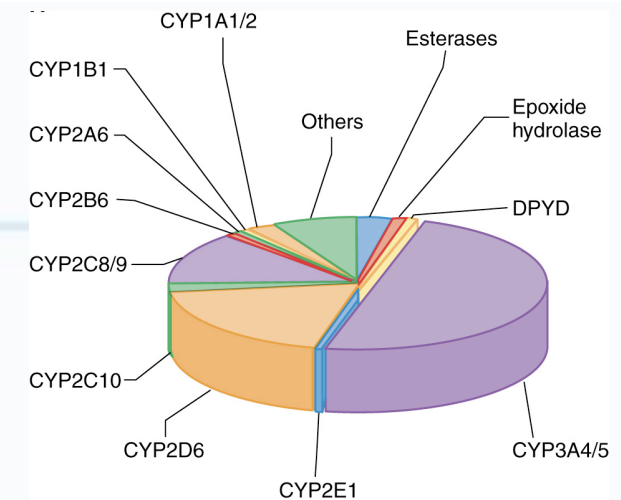
Interazioni a livello di metabolismo



Inibizione enzimatica

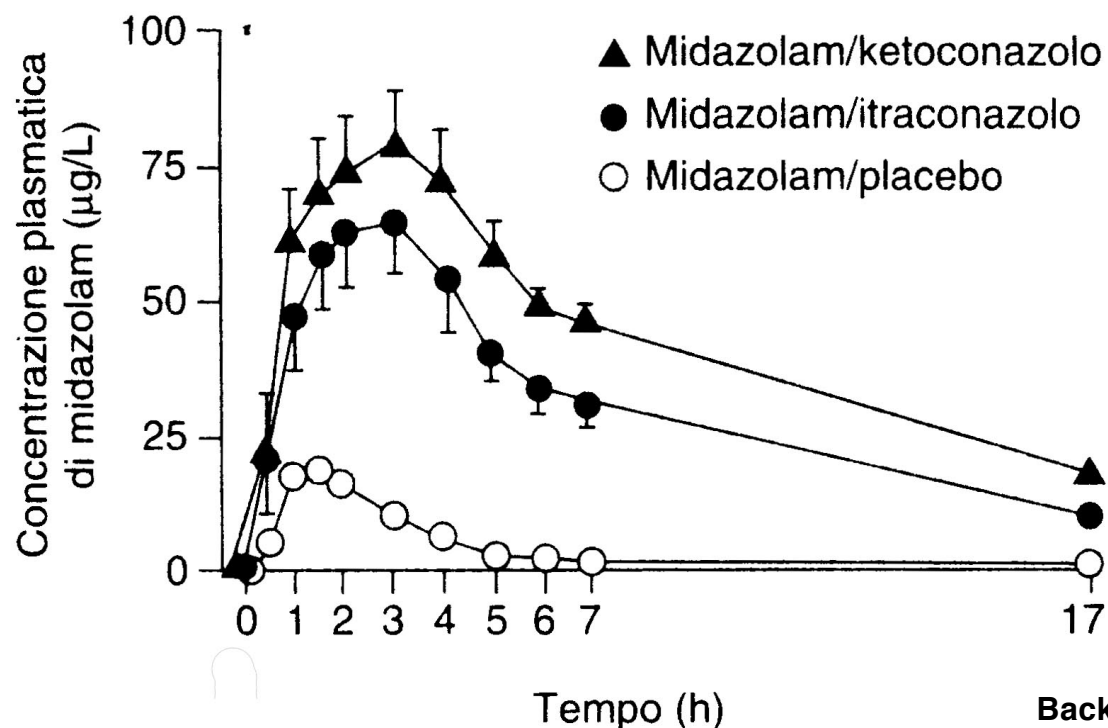
Induzione enzimatica

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

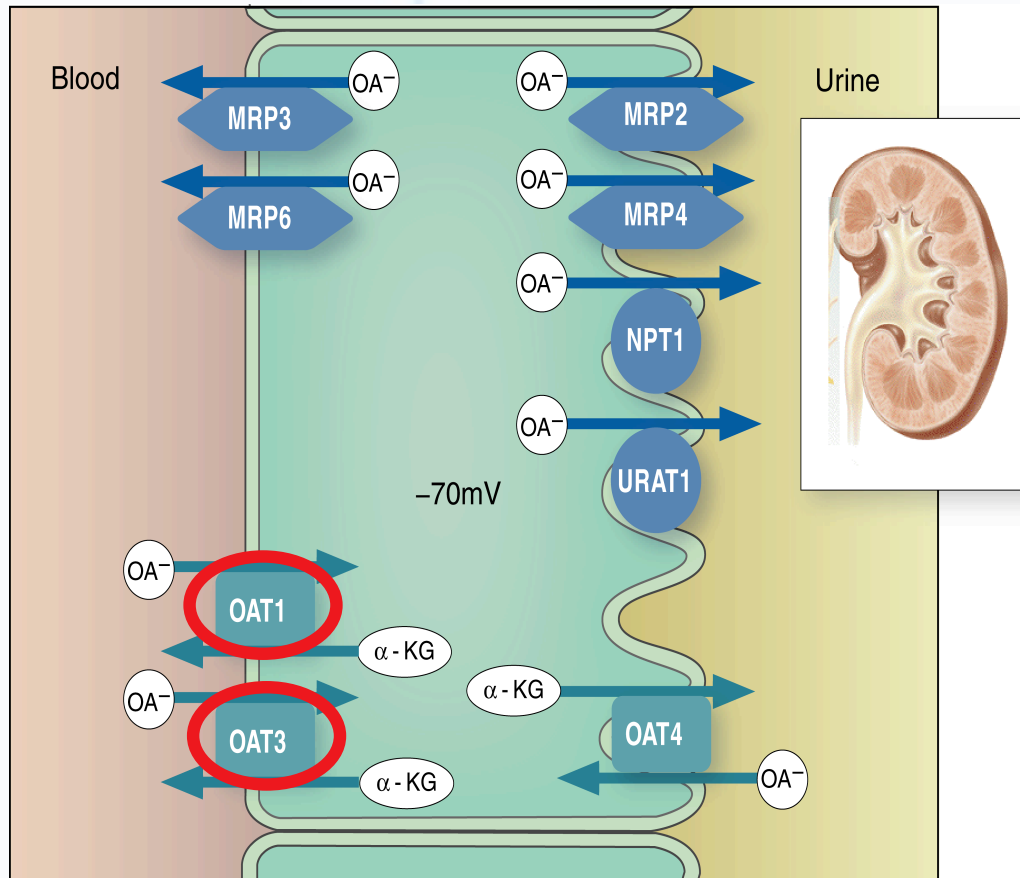
Inibizione enzimatica: inibizione del metabolismo del midazolam ad opera di ketoconazolo e itraconazolo



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

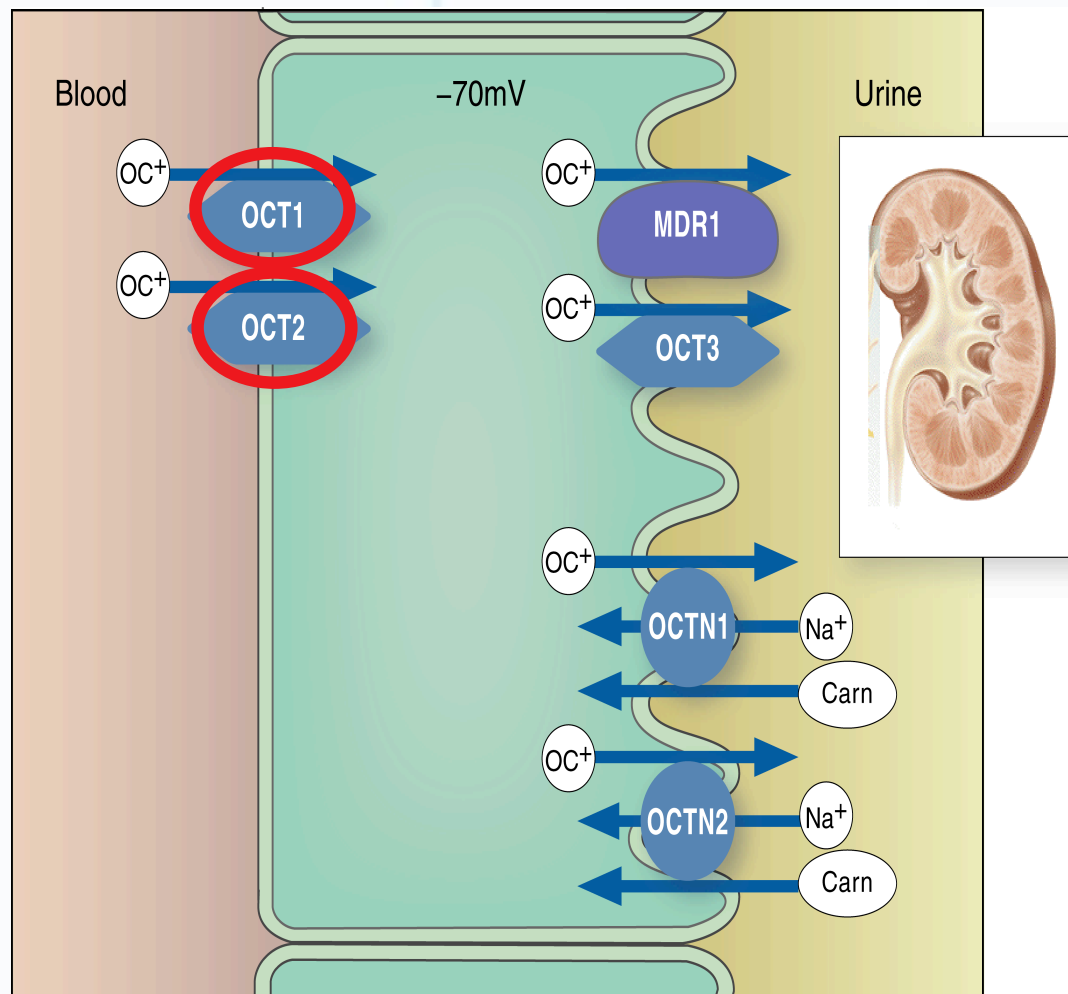
Glucuroconiugati, coniugati con glutathione, coniugati con glicina, sulfconiugati, sulfamidici acetilati

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

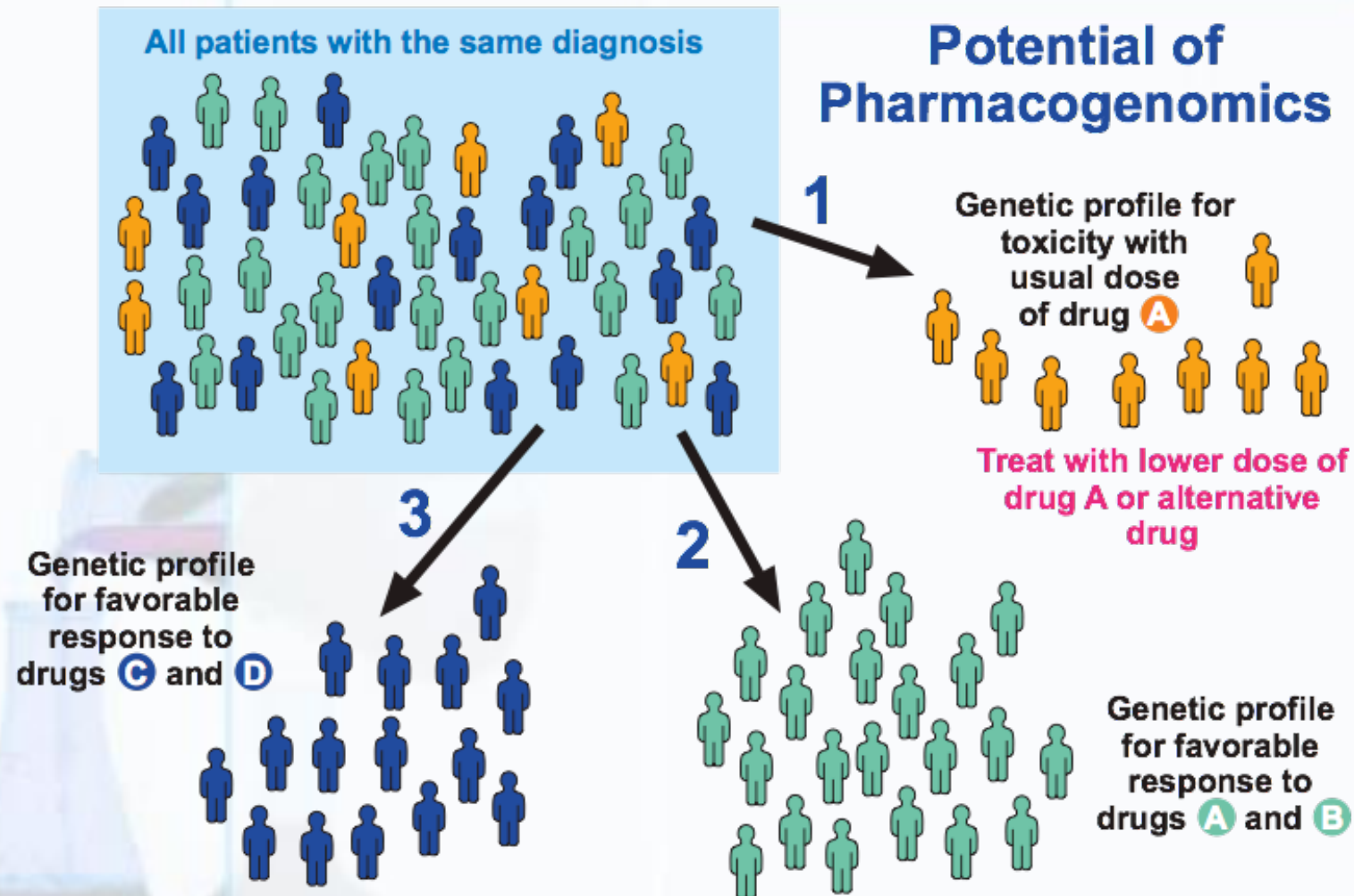
Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

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

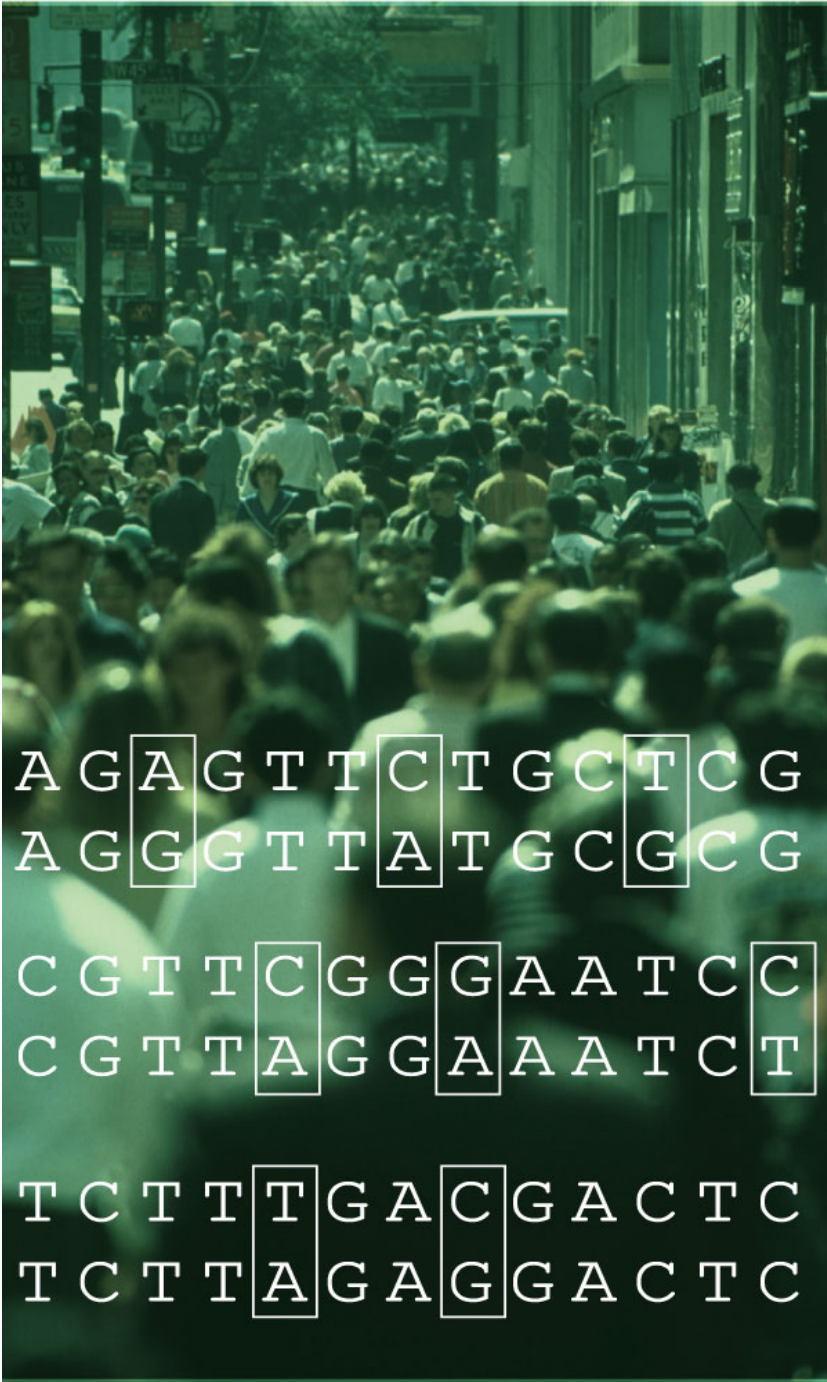
Scopo della farmacogenomica

- 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



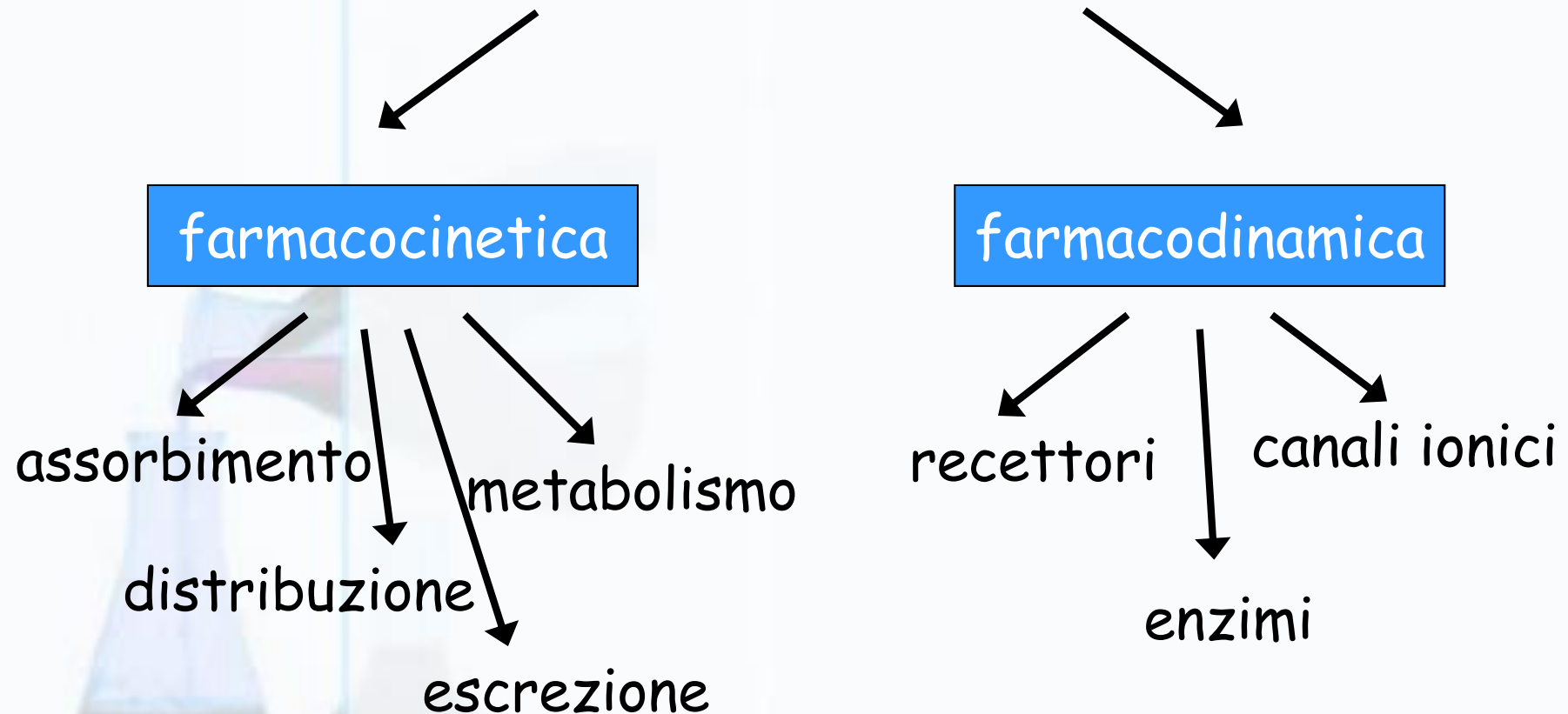
Single nucleotide polymorphisms (SNPs) nel genoma umano

- 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



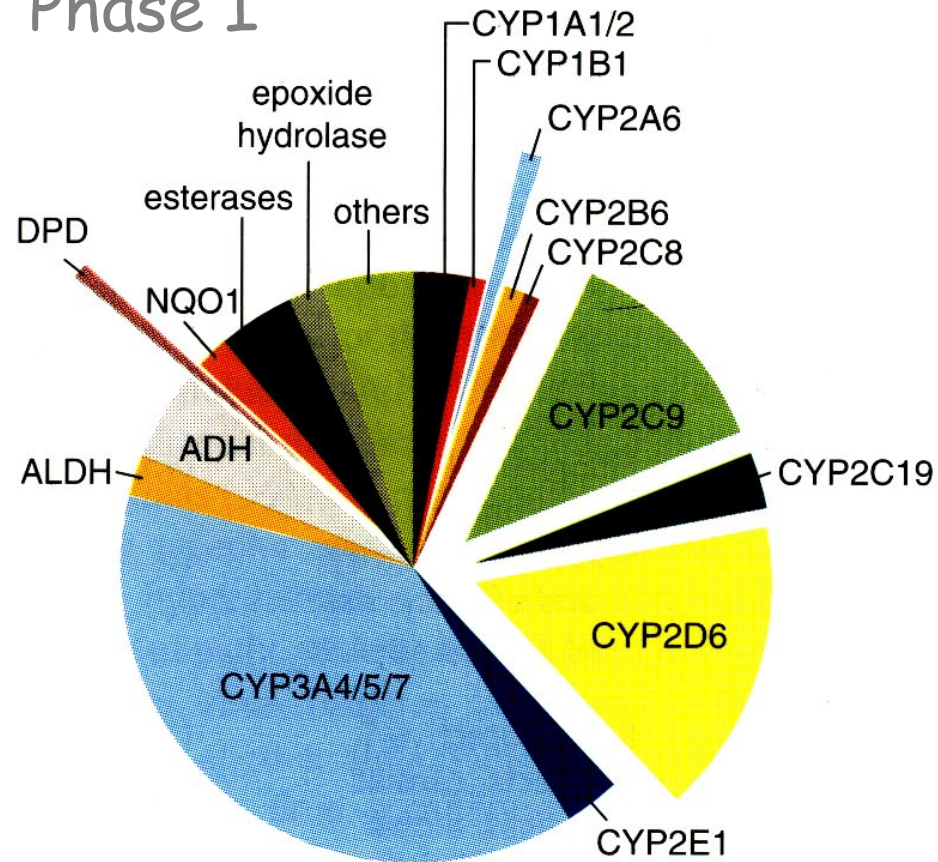
A G A G T T C T G C T C G
A G G G T T A T G C G C G
C G T T C G G G A A T C C
C G T T A G G A A A T C T
T C T T T G A C G A C T C
T C T T A G A G G A C T C

Polimorfismo genetico

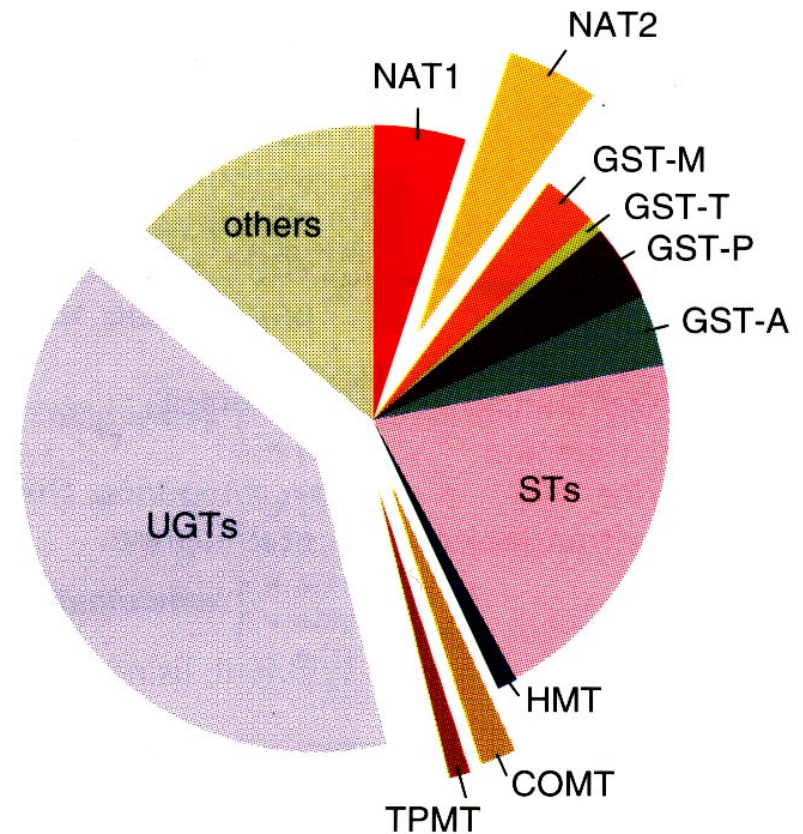


Enzimi farmaco metabolizzanti

Phase I

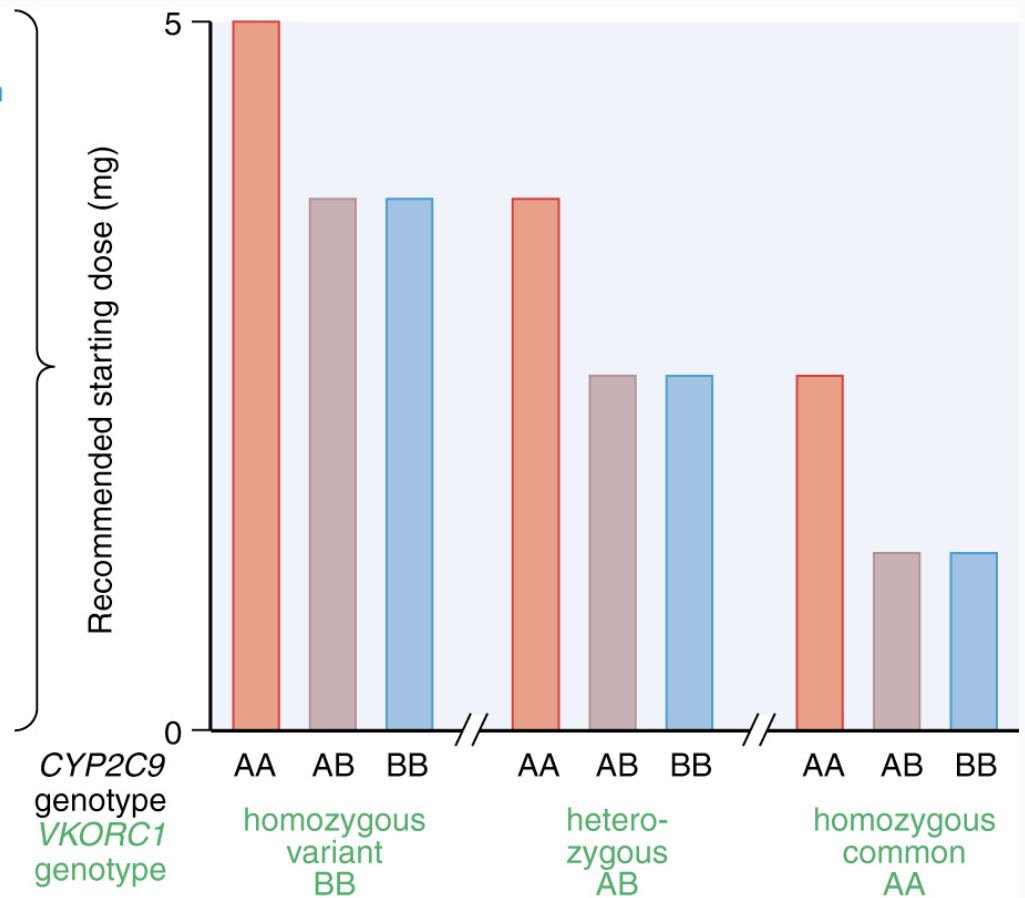
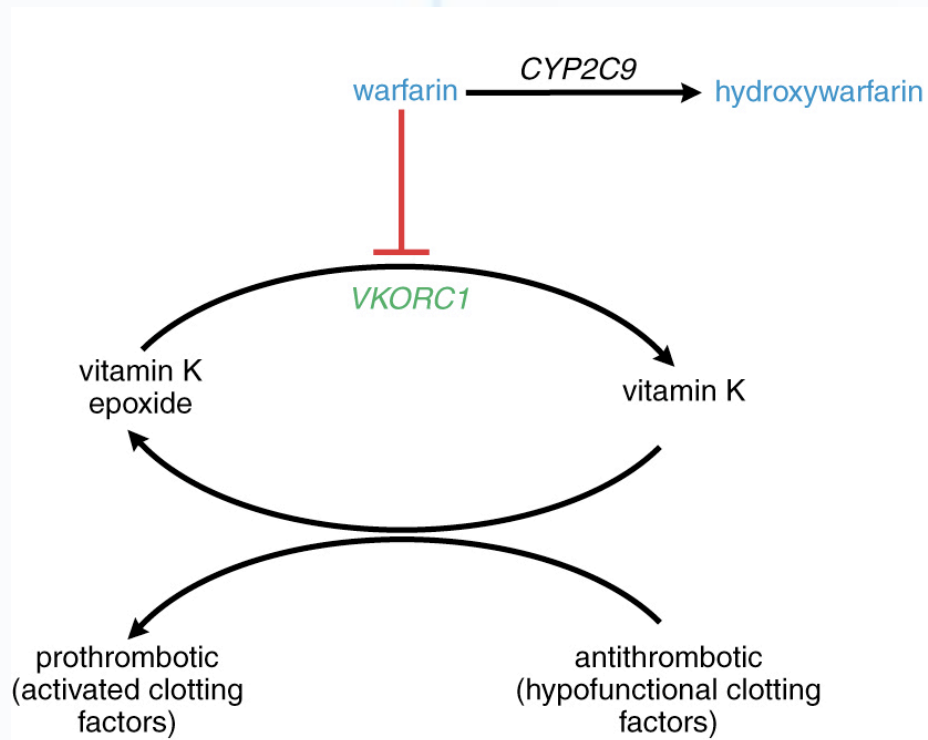


Phase II



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

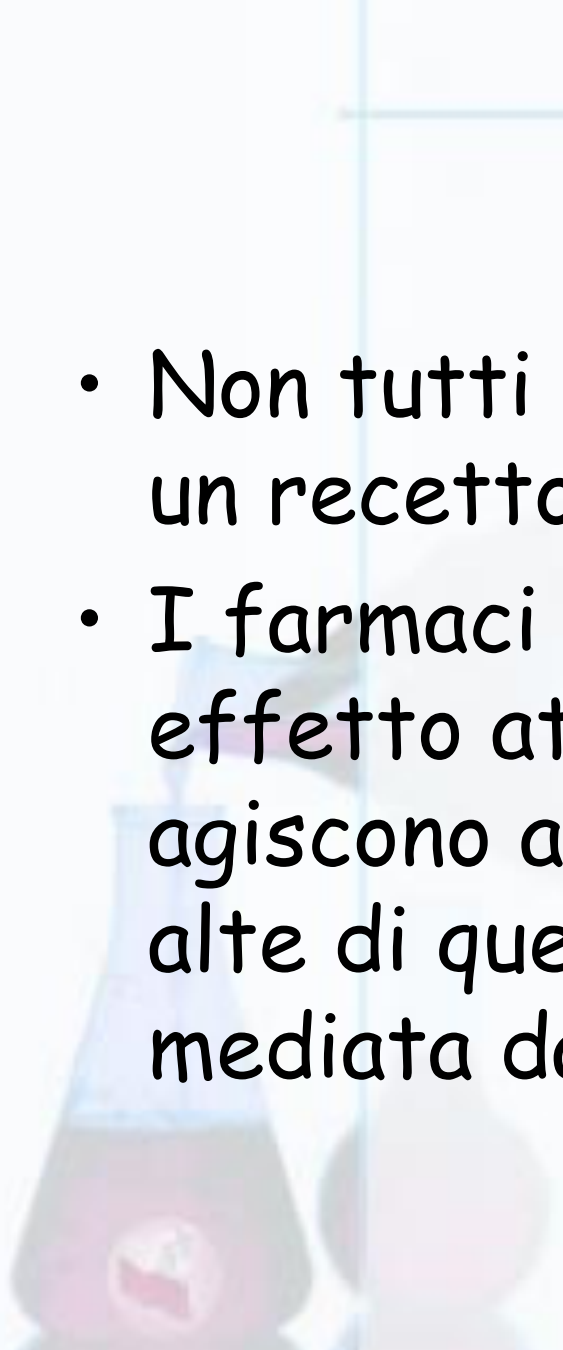


Recettori dei farmaci

- In farmacologia, con il termine di recettore in senso lato si intende una macromolecola a cui i farmaci si legano modificandone la funzione.
- Possono essere bersagli (recettori) dei farmaci:
 - Recettori «classici» di sostanze endogene
 - Enzimi
 - Canali ionici
 - Proteine trasportatrici
 - Acidi nucleici



“Corpora non agunt nisi fixata” Paul Ehrlich

- 
- Non tutti i farmaci interagiscono con un recettore
 - I farmaci che non esplicano il loro effetto attraverso un recettore agiscono a concentrazioni molto più alte di quelli la cui azione è invece mediata da un recettore specifico

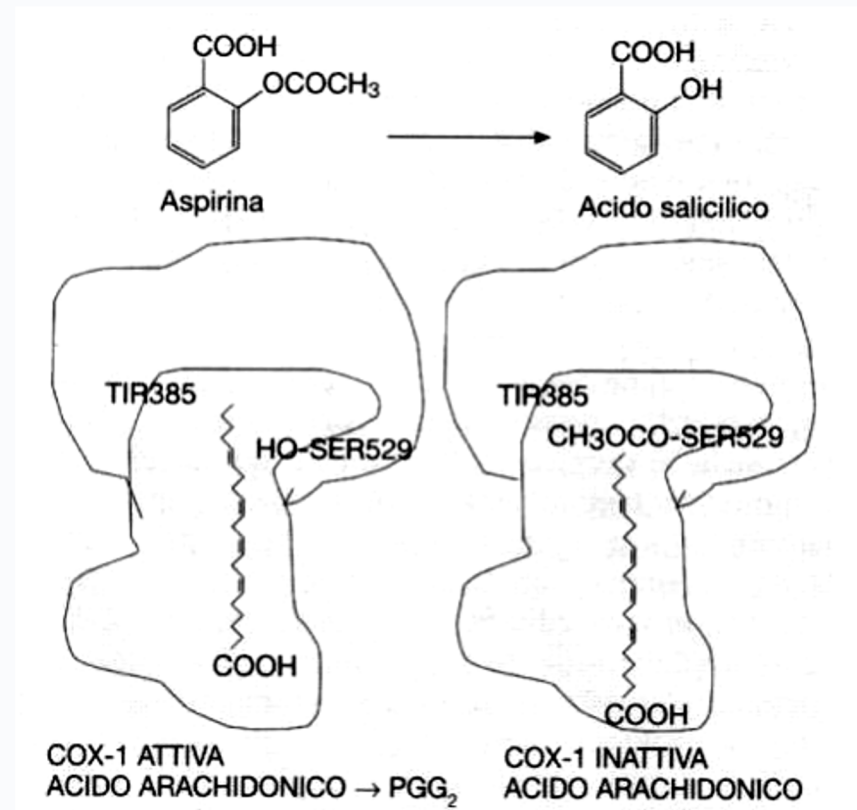
Recettore

- Molecola che lega in modo specifico uno o più mediatori endogeni e che da questo legame subisce una trasformazione conformazionale capace di indurre un effetto biologico.



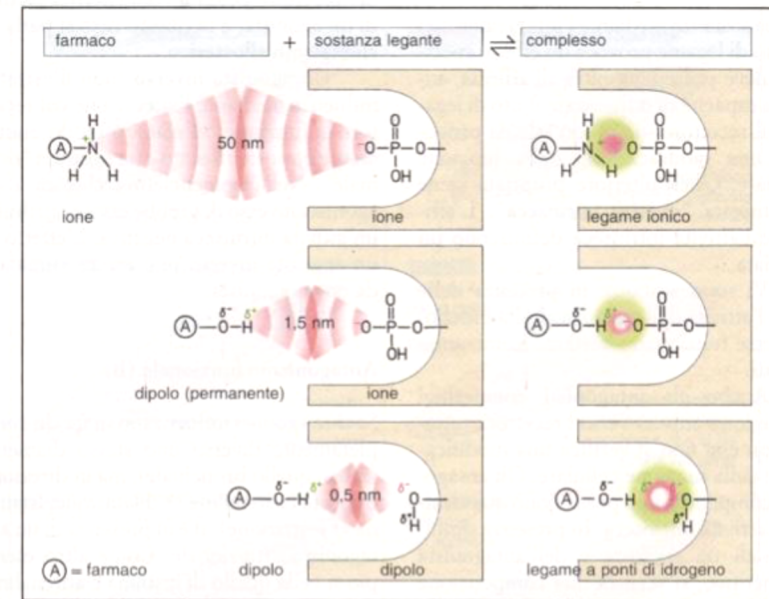
Interazioni farmaco-recettore

- Interazione irreversibile:
 - Si instaura quando il numero di legami deboli è estremamente elevato (α -bungarotossina e recettore nicotinico per l'acetilcolina)
 - Può essere causata dalla formazione di legami covalenti più o meno duraturi (anticolinesterasici organofosforici, aspirina)
- Interazione reversibile, limitata nel tempo

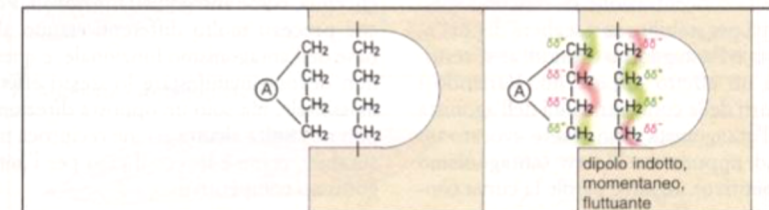


L'interazione tra farmaco e recettore è generalmente mediata da legami deboli

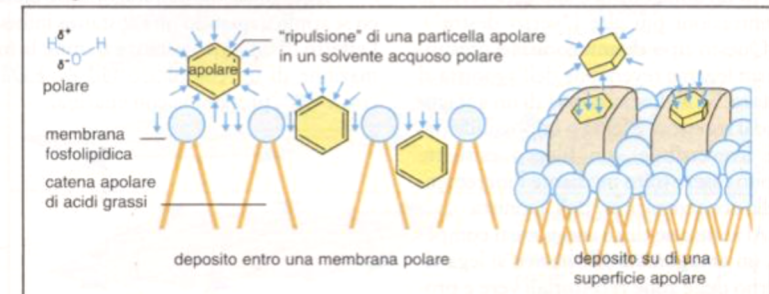
- **Attrazione elettrostatica**
 - Legami ionici tra atomi di carica opposta
 - Ponti idrogeno in cui un atomo di idrogeno legato ad un atomo elettronegativo si lega ad un altro atomo elettronegativo
- **Attrazioni di van der Waals** tra due atomi qualsiasi che si trovino a distanza molto ravvicinata
- **Interazioni idrofobiche**



A. Attrazione elettrostatica

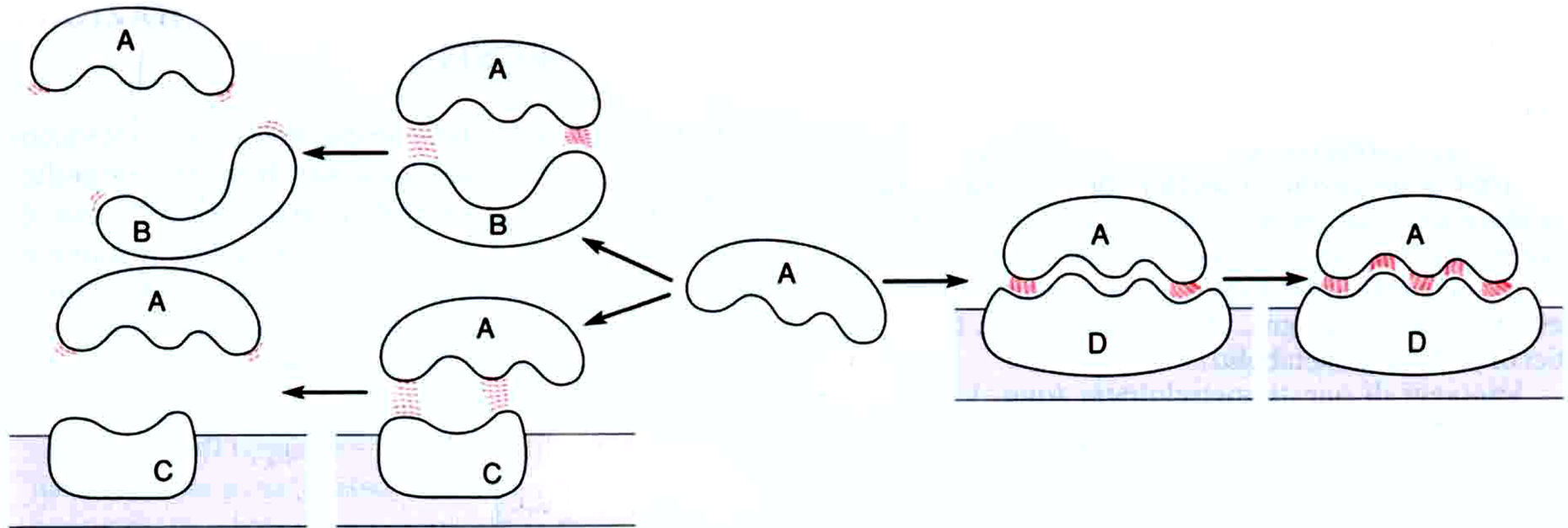


B. Legame di Van der Waal



C. Interazione idrofobica

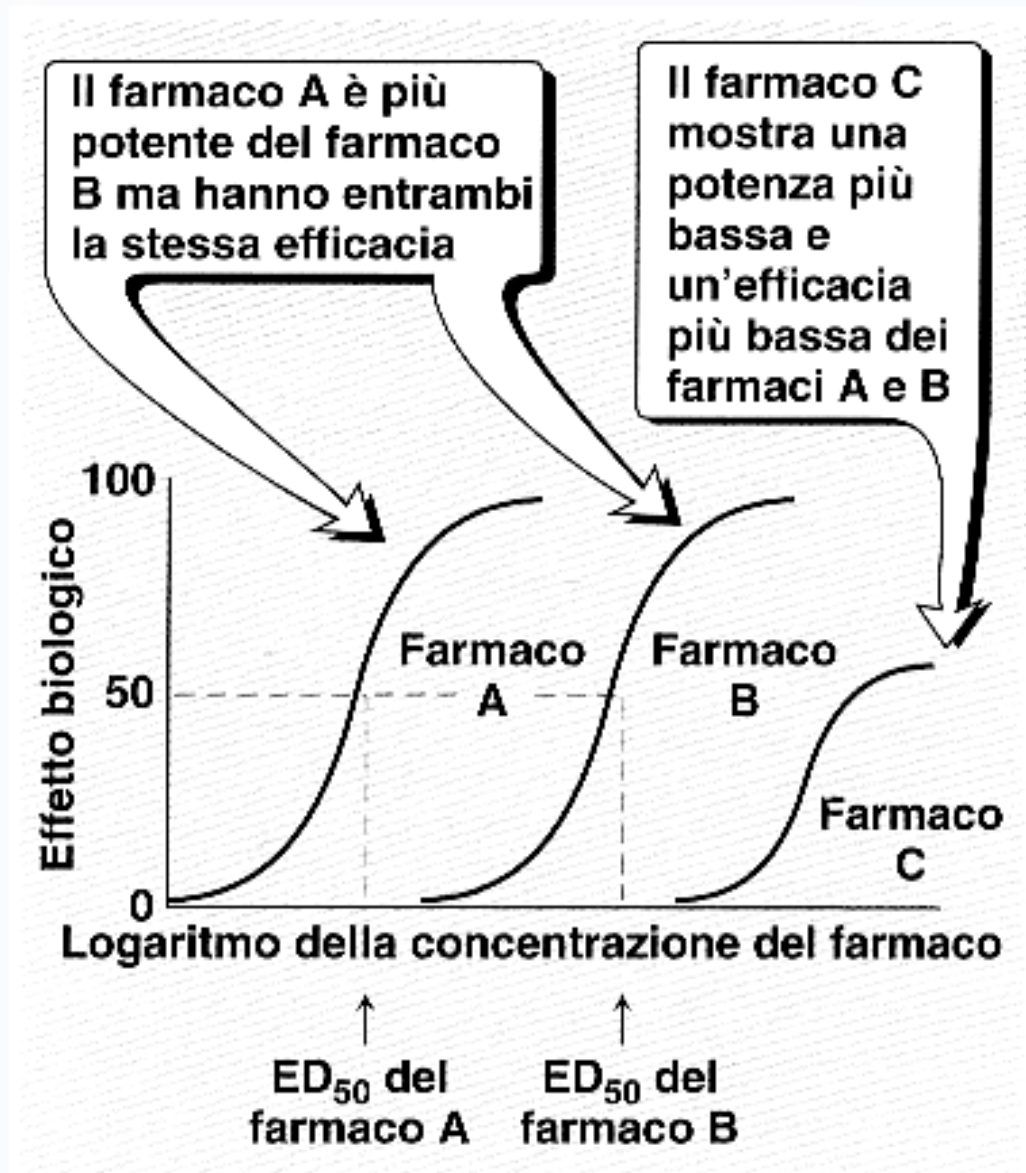
Riconoscimento tra farmaco e recettore



- I legami chimici deboli si formano solo se gli atomi coinvolti giungono in stretta vicinanza tra loro

Curva dose risposta

- **Efficacia:** è la risposta massima prodotta da un farmaco e dipende dal numero di complessi farmaco - recettore formati e dall'efficacia con cui il recettore attivato produce un'azione.
- **Potenza:** è una misura di quanto farmaco è necessario per evocare una data risposta. Più bassa è la dose richiesta, più il farmaco è potente. Si esprime come la dose che provoca il 50% della risposta, ED_{50} . L'affinità (K_d) del recettore per un farmaco è un fattore importante per determinare la potenza.
- **Pendenza della curva dose risposta:** una pendenza ripida indica che un piccolo aumento della dose del farmaco provoca un grande cambiamento della risposta.



RECETTORE

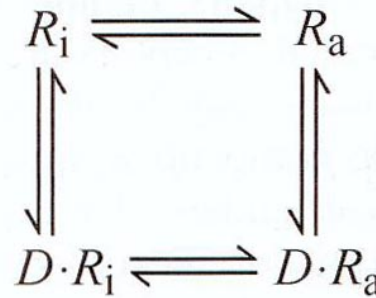
E' costantemente in equilibrio tra uno stato ATTIVATO ad alta affinità per il ligando e uno stato DISATTIVATO a bassa affinità per il ligando

I LIGANDI si possono distinguere in base al legame ad uno stato o all'altro del recettore in :

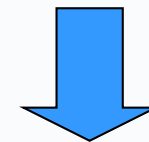
ANTAGONISTA



recettore non attivato



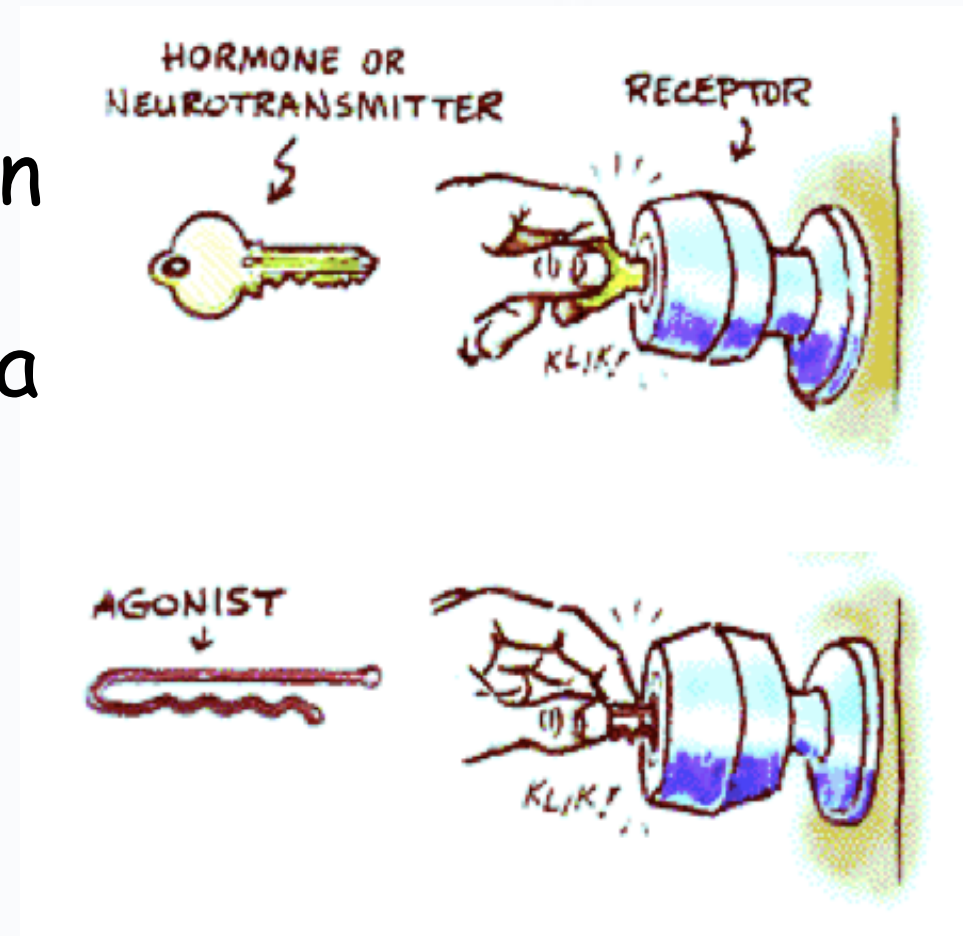
AGONISTA



recettore attivato

Agonista

- Sostanza che è capace di legarsi a un recettore nella sua conformazione attiva e di provocare una risposta; generalmente mima gli effetti di composti endogeni



Agonisti

- Agonisti completi:
 - Massima efficacia
- Agonisti parziali:
 - Efficacia scarsa

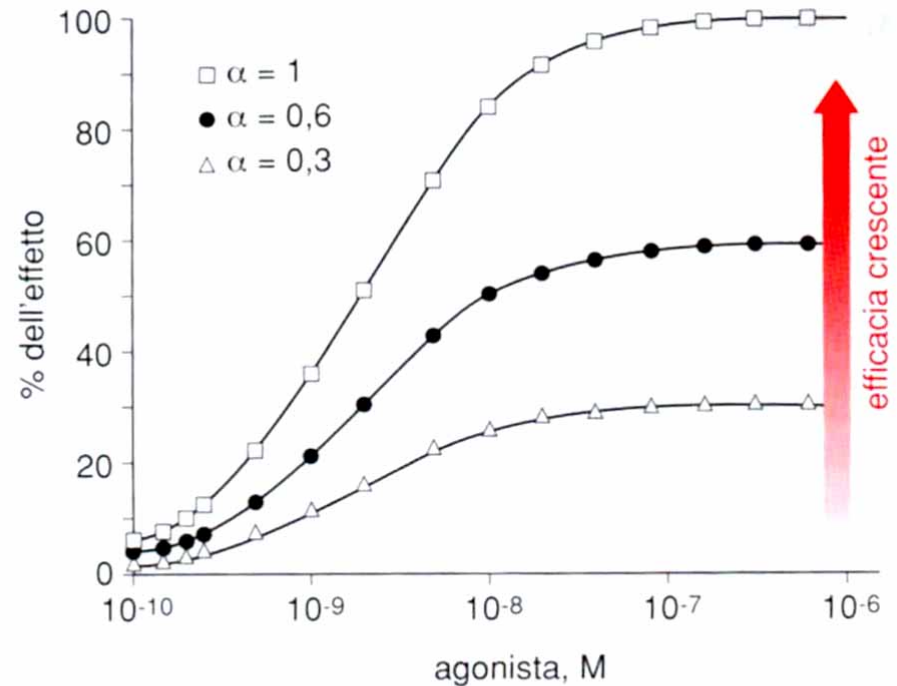
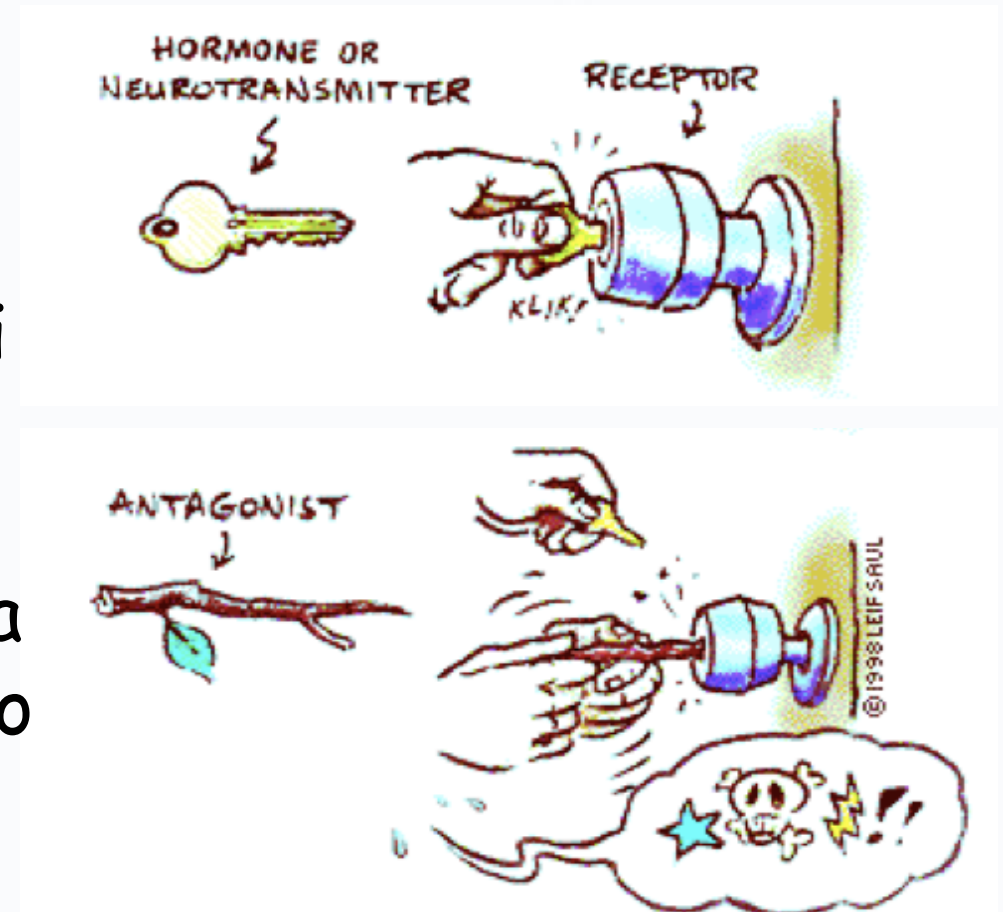


Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo è minore di quello della dopamina, attraverso il cui recettore agisce.

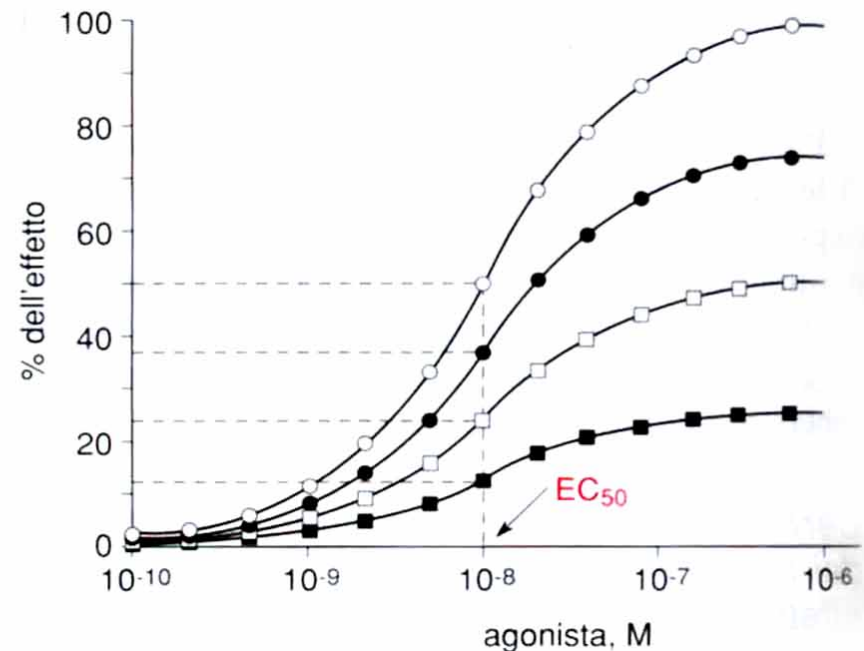
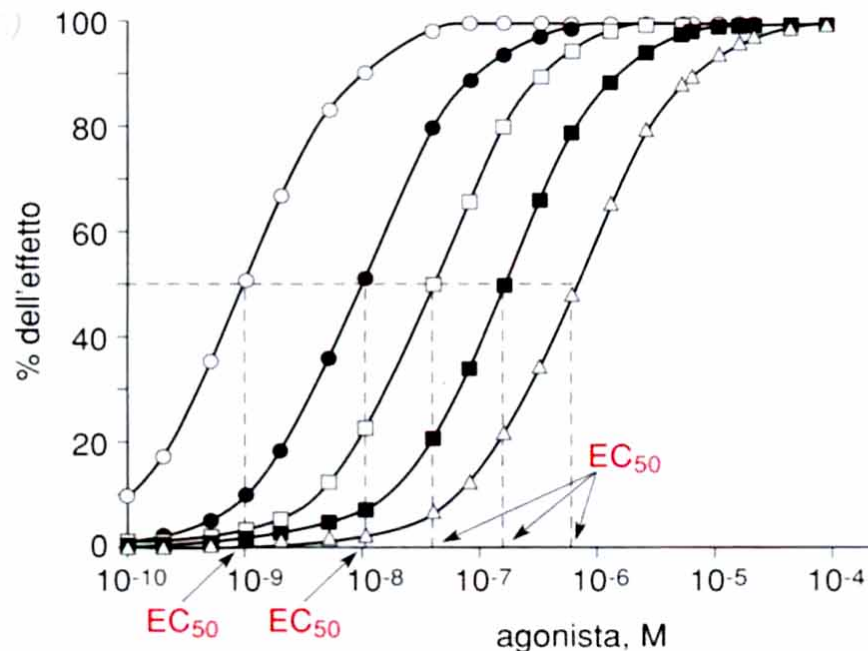
Antagonista recettoriale

- Farmaco che, pur legandosi ad un recettore, è incapace di produrre un effetto di per sé, ma inibisce l'effetto di un agonista che agisca attraverso lo stesso recettore



Antagonista competitivo o sormontabile: l'antagonista si lega reversibilmente allo stesso sito di legame degli agonisti. Un antagonista competitivo sposta verso destra la curva dose risposta, facendo sì che il farmaco si comporti come se fosse meno potente

Antagonista non competitivo o insormontabile: l'antagonista si lega a siti diversi causando una modulazione allosterica che impedisce il legame dell'agonista o interagisce in modo irreversibile con lo stesso sito dell'agonista. Provoca una riduzione della risposta massima

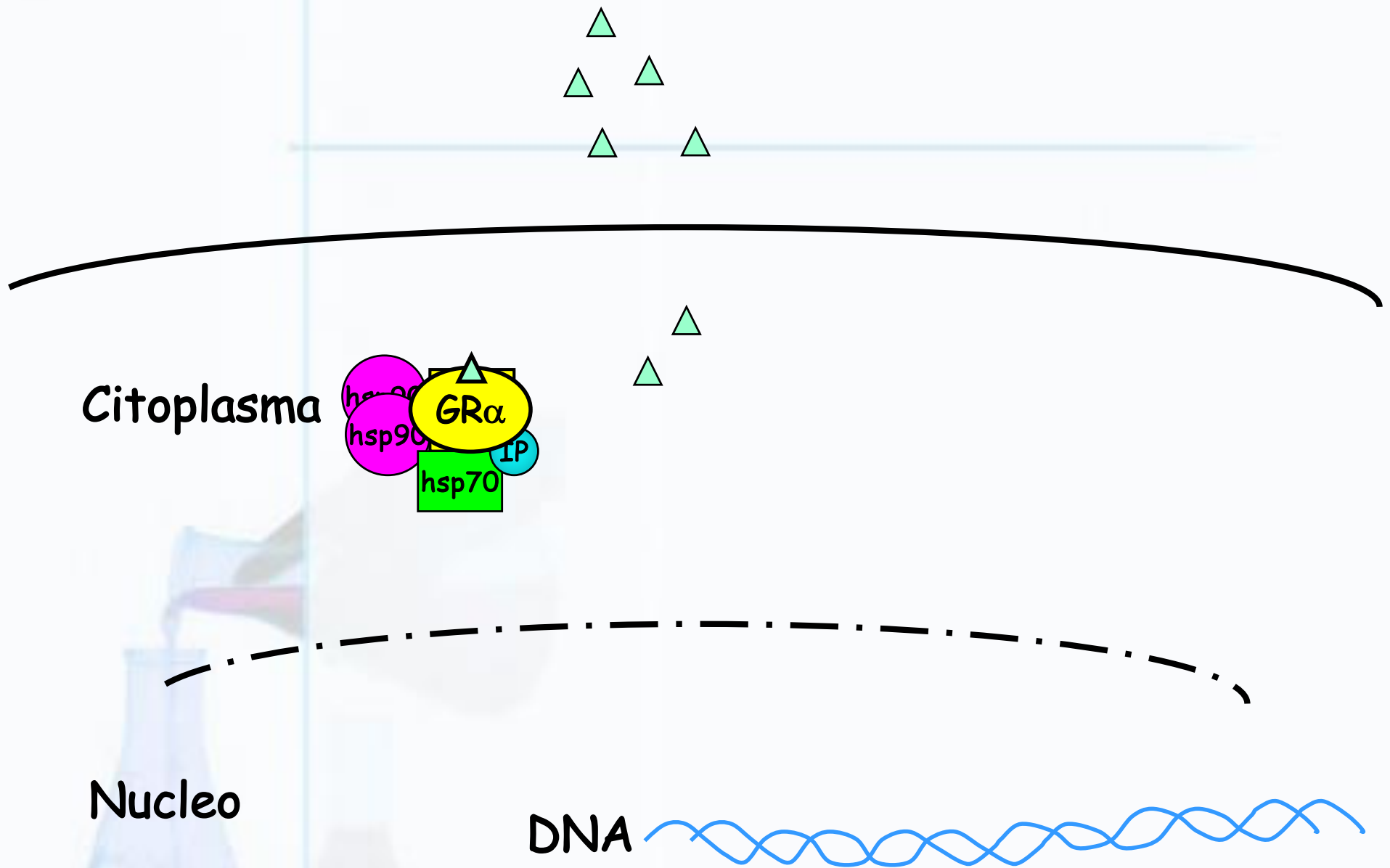


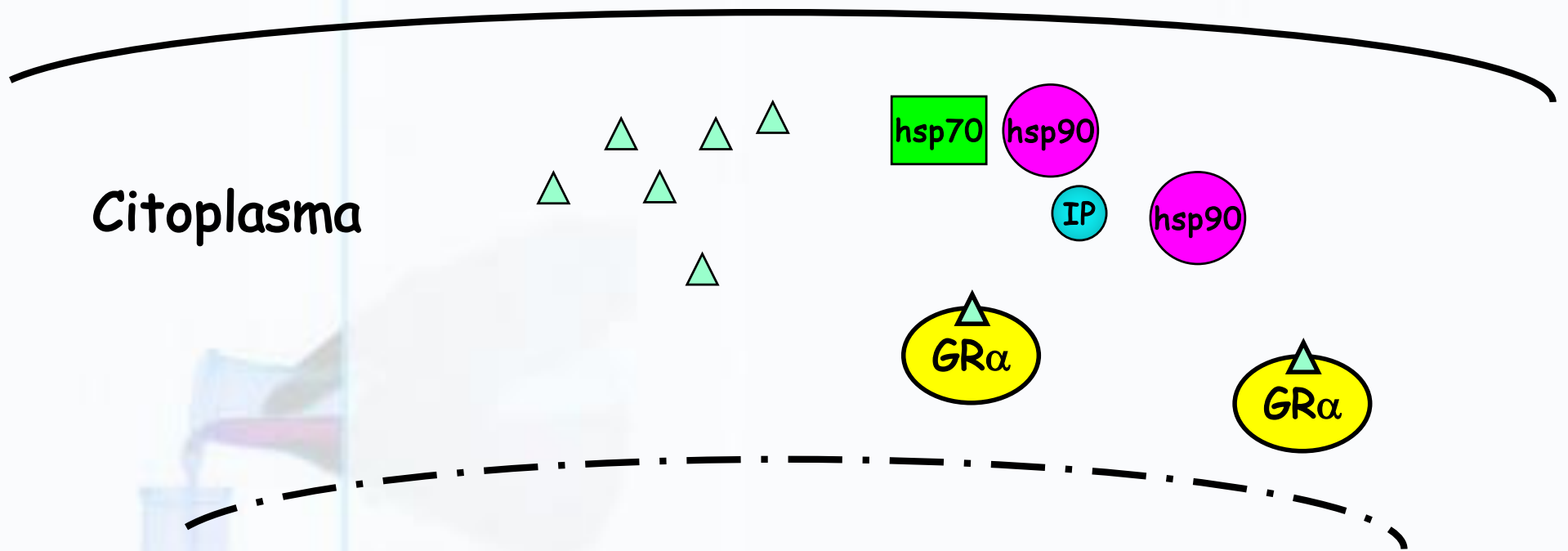
Recettori

- Intracellulari: trasducono il segnale portato da ormoni e altri mediatori **lipofilici** che diffondono facilmente attraverso le membrane cellulari (ormoni steroidei e tiroidei, acido retinoico, vitamina D, ecc.), interagiscono con tratti specifici del genoma, inducendo modificazioni dell'espressione genica
- Di membrana: trasducono il segnale portato da mediatori **idrofilici** che difficilmente passano la membrana (neurotrasmettitori classici e peptidici, fattori di crescita, citochine, ecc.); generano modificazioni biofisiche o agiscono attraverso la generazione di 2° messaggeri

Recettori intracellulari

- Proteine citosolubili capaci di legare il DNA e di regolare la trascrizione dei geni specifici
- Sono composti da una singola catena polipeptidica in cui si riconoscono tre territori: uno al terminale carbossilico, dove risiede il sito di legame specifico per l'ormone, uno centrale nel quale vi è il sito di riconoscimento per sequenze specifiche di DNA, il terzo al terminale amminico che è essenziale per la specificità d'azione





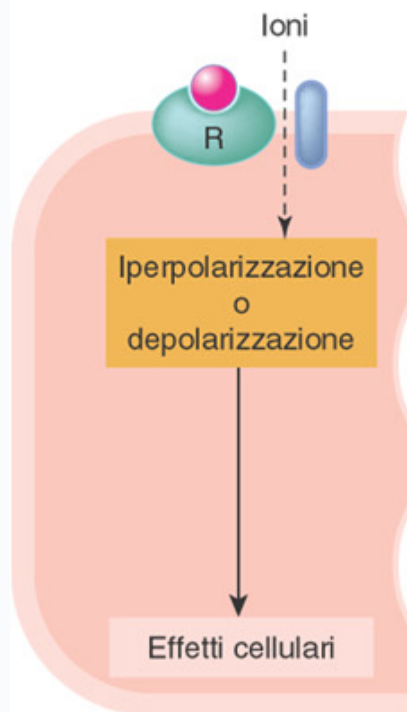
Citoplasma

Nucleo

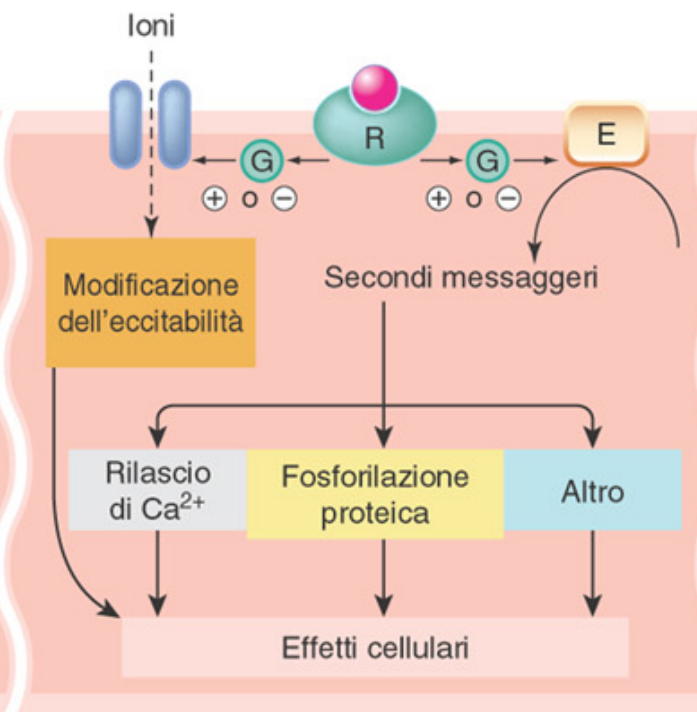


Attivazione/Inibizione della trascrizione genica

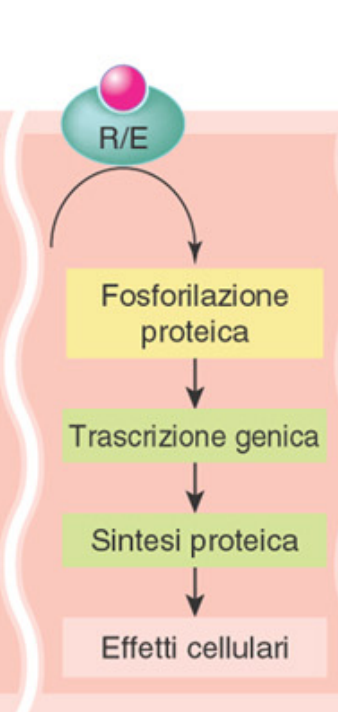
1. Canali ionici regolati da ligandi (recettori ionotropi)



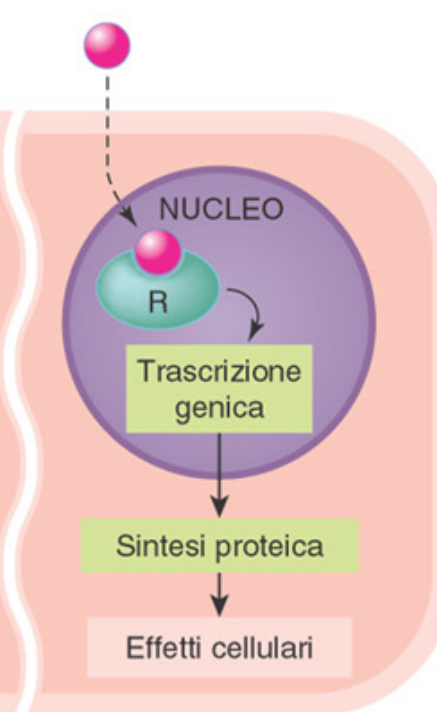
2. Recettori accoppiati alle proteine G (metabotropici)



3. Recettori accoppiati a chinasi



4. Recettori nucleari



Tempo

Millisecondi

Esempi

Recettore dell'ACh nicotino

Secondi

Recettore dell'ACh muscarinico

Ore

Recettori per citochine

Ore

Recettori estrogeni