

Metabolismo dei farmaci

IMPORTANTE perché:

- Variabile tra gli individui
- Influenza l'attività farmacologica
- È una fase preparatoria all'escrezione renale

REAZIONI DI FASE I o di **funzionalizzazione**

- Ossidazione
- Riduzione
- Idrolisi

Forniscono alla molecola gruppi funzionali che aumentano la polarità del farmaco e possono rappresentare un substrato per le reazioni di fase II

REAZIONI DI FASE II o di **coniugazione** con

- Acido glucuronico
- Solfato
- Acetato
- Glutazione
- Aminoacidi

Provvedono a legare alla molecola di farmaco gruppi chimici che ne aumentano la solubilità e ne facilitano pertanto l'escrezione renale

Esempi di biotrasformazione dei farmaci

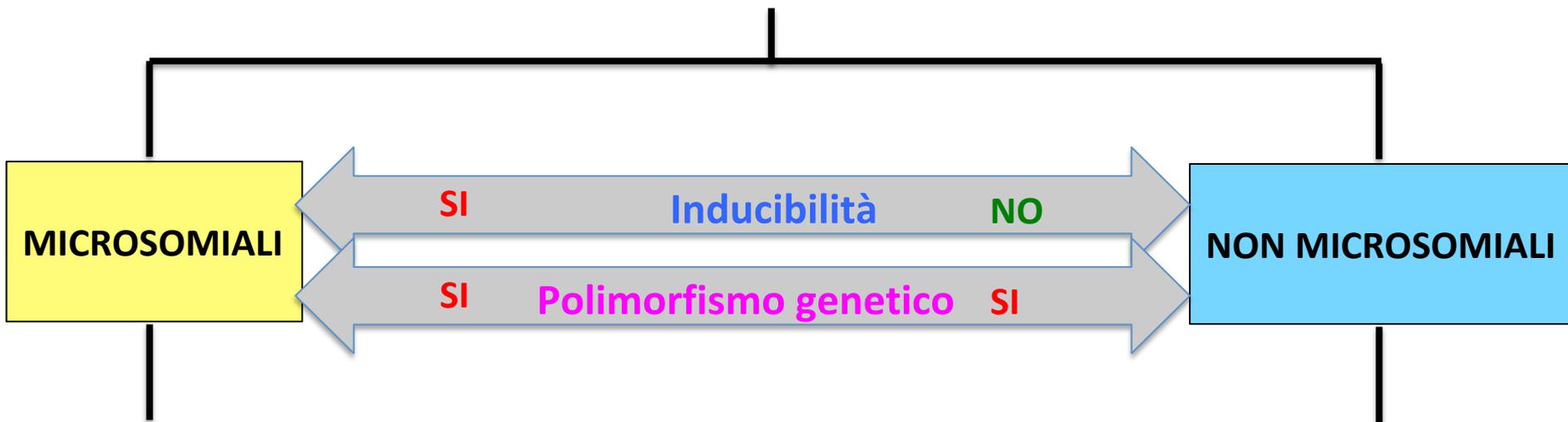
Tabella 1.2. Modalità rappresentative di biotrasformazione dei farmaci

PROFARMACO	FARMACO O METABOLITA ATTIVO	METABOLITA INATTIVO
	Morfina	Glucuronide della morfina
	Fenobarbitale	Idrossifenobarbitale
		Glucuronide dell'idrossifenobarbitale
		Solfato etereo di idrossifenobarbitale
	Trimetadione	Dimetadione
	Cloralio idrato	Acido tricloroacetico
		Tricloroetanolo
		Glucuronide del tricloroetanolo
	Succinilcolina	Succinilmonocolina
		Colina
6-Mercaptopurina	6-Mercaptopurina ribonucleotide	
		Acido 6-tiourico

Sito di reazione: M = microsomiale
N = non-microsomiale

Tipo di reazione: 1 = coniugazione
2 = ossidazione
3 = riduzione
4 = idrolisi

ENZIMI DEL METABOLISMO



Citocromo P450:

- Ossidazioni
- Riduzioni
- Idrolisi
- Coniugazioni con acido glucuronico

- Coniugazioni (non con acido glucuronico)
- Ossidazioni
- Riduzioni
- Idrolisi

INDUZIONE ENZIMATICA

Dovuta a variazioni nei processi di trascrizione, traduzione, modificazione post-traduzionale degli enzimi → PROCESSO LENTO.

Induttori:

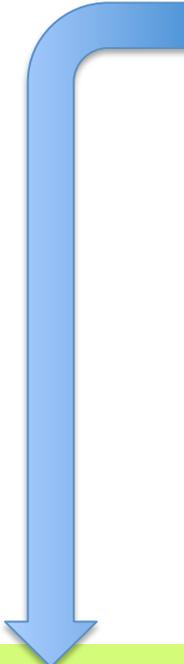
- Farmaci (barbiturici, carbamazepina, rifampicina)
- Tossici ambientali (idrocarburi policiclici aromatici)
- Costituenti di prodotti destinati all'alimentazione (prodotti erboristici, es. iperico)
- Alcol
- Fumo

INIBIZIONE ENZIMATICA → EFFETTO IMMEDIATO

Può essere dovuta a:

- Competizione per lo stesso sistema enzimatico
- Farmaci (es. antifungini, antivirali)
- Alimenti, nutraceutici, prodotti erboristici (es. succo di pompelmo, crucifere, legumi)
- Monossido di carbonio
- Agenti epatotossici

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI DEL METABOLISMO

- 
- Età
 - Sesso
 - Razza
 - Gravidanza
 - Dieta
 - Esposizione a sostanze estranee o farmaci
 - Stato nutrizionale
 - Stati patologici

Metabolismo nel feto e nel neonato

- Ridotta attività degli enzimi microsomiali
- Ridotta attività degli enzimi non-microsomiali

Inoltre:

- BEE scarsamente sviluppata
- Immaturità dei meccanismi escretori

TABELLA 6-1 ■ ENZIMI PER IL METABOLISMO DEGLI XENOBIOTICI

ENZIMI	REAZIONI
Enzimi di fase 1 (CYP, FMO, EH)	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	C- e O-ossidazione, dealchilazione, altre
Monossigenasi contenenti flavina (FMO)	N-, S- e P-ossidazione
Epossido idrolasi (mEH, sEH)	Idrolisi di epossidi
“Transferasi” di fase 2	
Solfotransferasi (SULT)	Aggiunta di solfato
UDP-glucuroniltransferasi (UGT)	Aggiunta di acido glucuronico
Glutazione S-transferasi (GST)	Aggiunta di glutazione
N-acetiltransferasi (NAT)	Aggiunta di un gruppo acetilico
Metiltransferasi (MT)	Aggiunta di un gruppo metilico
Altri enzimi	
Alcol deidrogenasi	Ossidazione degli alcoli
Aldeide deidrogenasi	Ossidazione delle aldeidi
NADPH-chinone ossidoriduttasi (NQO)	Riduzione dei chinoni

Eliminazione

L'eliminazione dei farmaci dall'organismo (*clearance*) avviene principalmente attraverso:

- I reni (urina)
- Il fegato (bile, feci)
- I polmoni (aria espirata)

Inoltre attraverso:

- Latte materno
- Sudore
- Lacrime
- Saliva

Escrezione renale

- **Filtrazione glomerulare:** quota libera di farmaci di piccole dimensioni e idrofili è filtrata per diffusione passiva attraverso le fenestrature capillari nello spazio di Bowmann.
- **Secrezione tubulare attiva:** a livello dei tubuli contorti prossimali, la secrezione dei farmaci avviene ad opera di due sistemi di trasporto attivo, uno per i farmaci cationici (OCT), l'altro per i farmaci anionici (OAT).
- **Riassorbimento tubulare passivo:** nel tubulo distale, una parte del farmaco filtrata ed escreta può essere riassorbita; questo processo è influenzato dal pH urinario e dal pKa del farmaco.

Escrezione renale

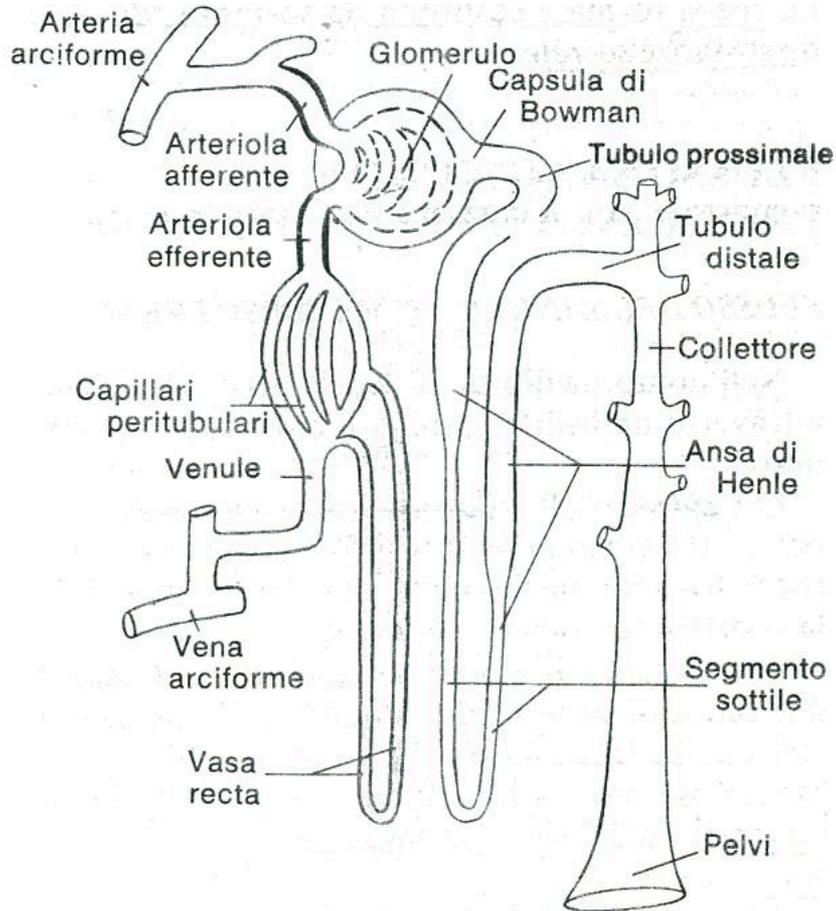


Figura 34-3. Schema funzionale del nefrone.

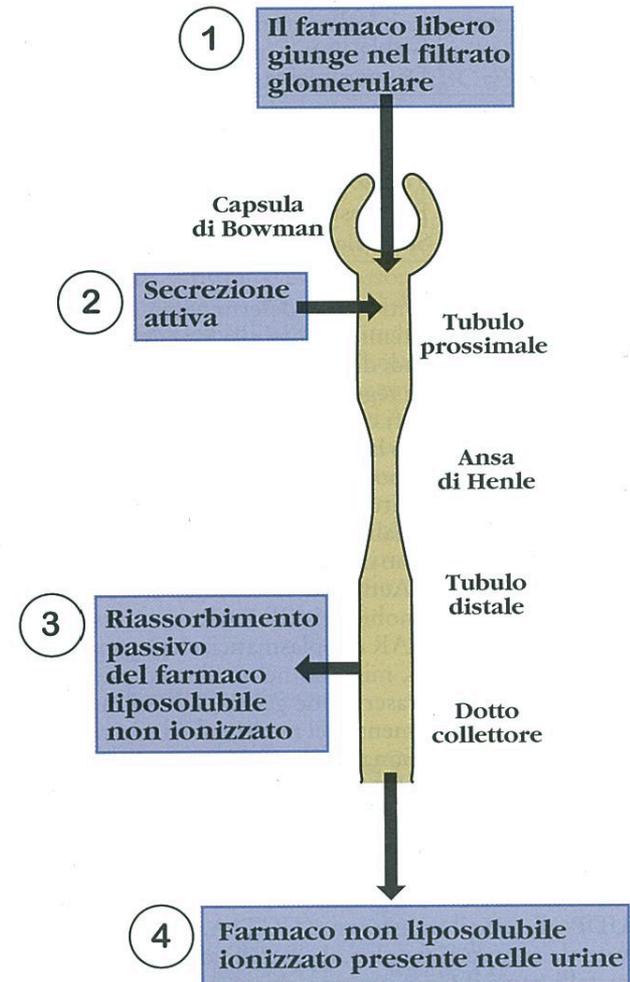
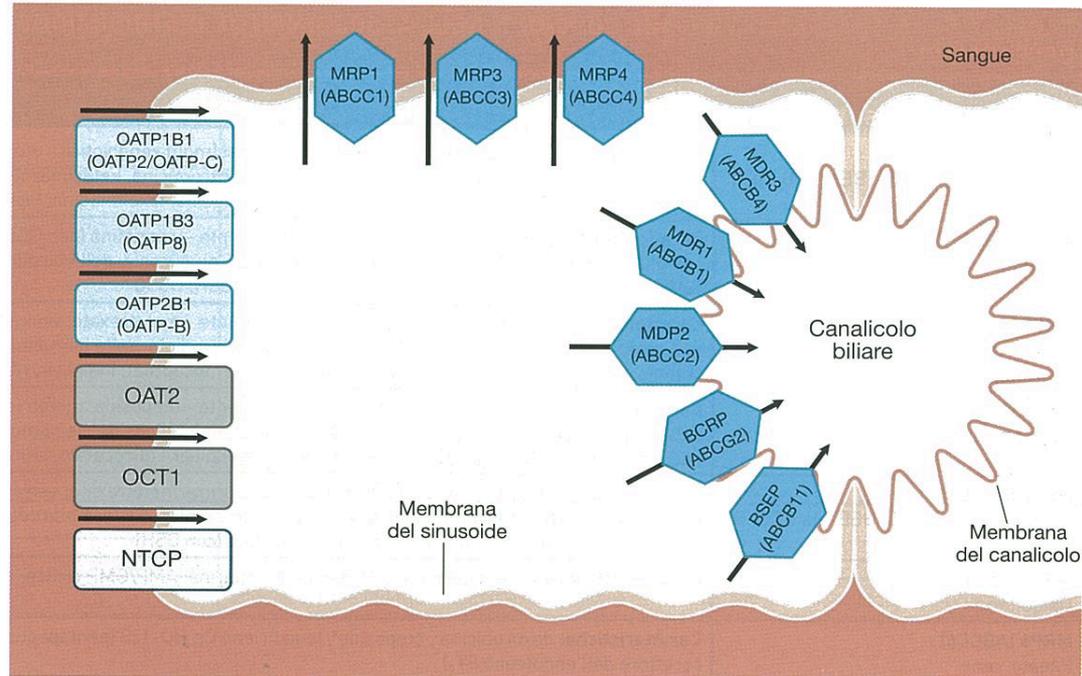


Figura 1.15. Escrezione renale dei farmaci.

Escrezione biliare

Figura 5-9 Trasportatori nell'epatocita che svolgono un ruolo nella captazione e nell'efflusso di farmaci attraverso la membrana sinusoidale ed efflusso di farmaci nella bile attraverso la membrana canalicolare. Le frecce mostrano la direzione primaria del trasporto. Vedi il testo per i dettagli dei trasportatori illustrati.



Farmaci coniugati con acido glucuronico nel fegato sono escreti nella bile mediante i trasportatori trans-membranari della famiglia ABC. Raggiungono poi l'intestino dove possono essere idrolizzati dall'enzima β -glucuronidasi con conseguente liberazione del farmaco libero che può essere riassorbito → CIRCOLO ENTEROEPATICO

Parametri farmacocinetici importanti per le applicazioni cliniche

CLEARANCE

E' la capacità dell'organismo di eliminare il farmaco ed è determinata dalla velocità di eliminazione attraverso tutte le vie, normalizzata rispetto alla concentrazione C del farmaco in un liquido biologico (es. sangue o plasma)

CL = velocità di eliminazione/C volume/unità di tempo (es. ml/min)

La clearance della maggior parte dei farmaci è costante nell'intervallo di concentrazioni cliniche

Tempo di dimezzamento

- $t_{1/2}$ = intervallo di tempo nel quale la concentrazione plasmatica o la quantità di farmaco presente nell'organismo si riduce del 50% $\rightarrow t_{1/2} = (0,693 \cdot V)/CL$

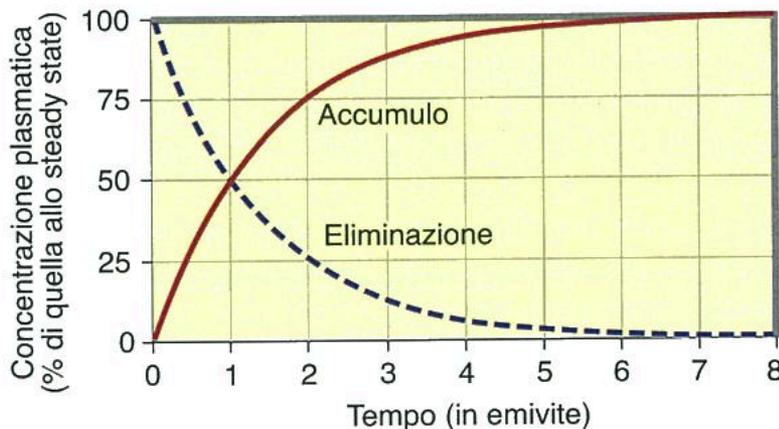


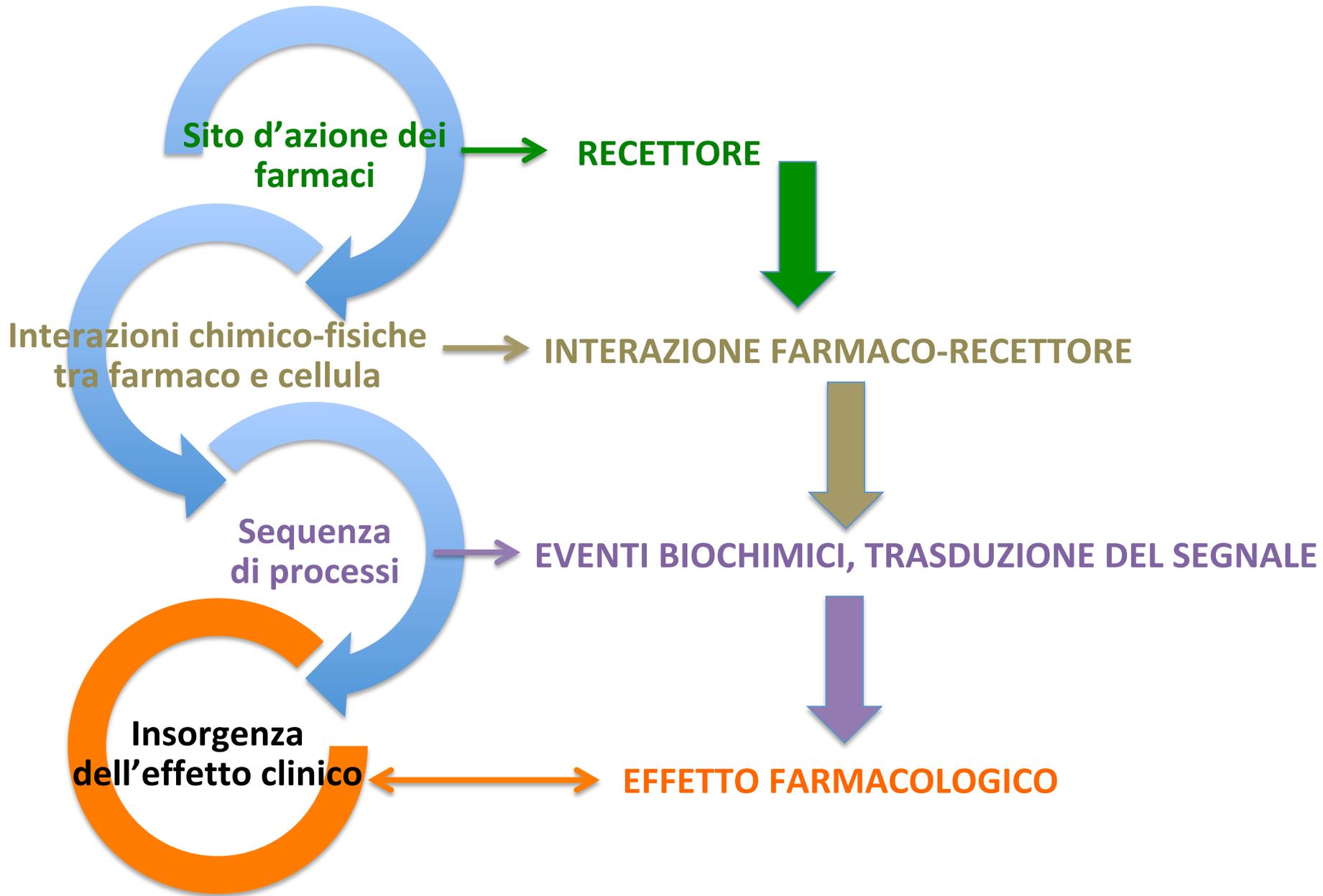
FIGURA 3-3. Andamento dell'accumulo e della eliminazione di un farmaco nel tempo durante una infusione continua a velocità costante. **Linea continua:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'accumulo di farmaco in seguito a somministrazione a velocità costante. Il 50% della concentrazione allo *steady-state* viene raggiunto dopo una emivita, il 75% dopo due emivite e oltre il 90% dopo quattro emivite. **Linea tratteggiata:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'eliminazione del farmaco dopo infusione costante di un farmaco che ha raggiunto lo *steady-state*. Dopo una emivita viene eliminato il 50% del farmaco, dopo due emivite il 75% ecc. Come regola empirica si può considerare che, dal momento dell'inizio del regime posologico, deve trascorrere un periodo di tempo pari a quattro emivite prima che si raggiunga il massimo effetto, in quanto solo in quel momento la curva dell'accumulo del farmaco raggiunge il 90% della concentrazione allo *steady-state*.

Farmacodinamica

Studio degli effetti biochimici,
fisiologici e del meccanismo d'azione
dei farmaci



Uso razionale dei farmaci
Sviluppo di terapie innovative



Natura macromolecolare dei recettori per i farmaci

- Proteine:
 - Recettori fisiologici
 - Ligandi endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, etc...)
 - Enzimi
 - Ciclossigenasi, diidrofolato riduttasi
 - Canali ionici
 - Canali al sodio
 - Proteine trasportatrici
 - Na⁺/K⁺-ATPasi
 - Proteine strutturali
 - Tubulina

International Union of Pharmacology (IUPHAR)

- Committee on receptor Nomenclature and Drug Classification

S.P.H. Alexander *et al.* The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18: Overview. *British Journal of Pharmacology* (2017) 174, S1–S16

THE CONCISE GUIDE TO PHARMACOLOGY 2017/18: Overview

Stephen PH Alexander¹, Eamonn Kelly², Neil V Marrion², John A Peters³, Elena Faccenda⁴, Simon D Harding⁴, Adam J Pawson⁴, Joanna L Sharman⁴, Christopher Southan⁴, O Peter Buneman⁵, John A Cidlowski⁶, Arthur Christopoulos⁷, Anthony P Davenport⁸, Doriano Fabbro⁹, Michael Spedding¹⁰, Jörg Striessnig¹¹, Jamie A Davies⁴ and CGTP Collaborators

¹School of Life Sciences, University of Nottingham Medical School, Nottingham, NG7 2UH, UK

²School of Physiology, Pharmacology and Neuroscience, University of Bristol, Bristol, BS8 1TD, UK

³Neuroscience Division, Medical Education Institute, Ninewells Hospital and Medical School, University of Dundee, Dundee, DD1 9SY, UK

⁴Centre for Integrative Physiology, University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9XD, UK

⁵Laboratory for Foundations of Computer Science, School of Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9LE, United Kingdom

⁶National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC 27709, USA

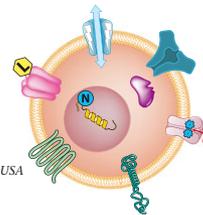
⁷Monash Institute of Pharmaceutical Sciences and Department of Pharmacology, Monash University, Parkville, Victoria 3052, Australia

⁸Clinical Pharmacology Unit, University of Cambridge, Cambridge, CB2 0QQ, UK

⁹PIQUR Therapeutics, Basel 4057, Switzerland

¹⁰Spedding Research Solutions SARL, Le Vésinet 78110, France

¹¹Pharmacology and Toxicology, Institute of Pharmacy, University of Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Austria



Abstract

The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2017/18 is the third in this series of biennial publications. This version provides concise overviews of the key properties of nearly 1800 human drug targets with an emphasis on selective pharmacology (where available), plus links to an open access knowledgebase of drug targets and their ligands (www.guidetopharmacology.org), which provides more detailed views of target and ligand properties. Although the Concise Guide represents approximately 400 pages, the material presented is substantially reduced compared to information and links presented on the website. It provides a permanent, citable, point-in-time record that will survive database updates. The full contents of this section can be found at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13882/full>. In addition to this overview, in which are identified 'Other protein targets' which fall outside of the subsequent categorisation, there are eight areas of focus: G protein-coupled receptors, ligand-gated ion channels, voltage-gated ion channels, other ion channels, nuclear hormone receptors, catalytic receptors, enzymes and transporters. These are presented with nomenclature guidance and summary information on the best available pharmacological tools, alongside key references and suggestions for further reading. The landscape format of the Concise Guide is designed to facilitate comparison of related targets from material contemporary to mid-2017, and supersedes data presented in the 2015/16 and 2013/14 Concise Guides and previous Guides to Receptors and Channels. It is produced in close conjunction with the Nomenclature Committee of the Union of Basic and Clinical Pharmacology (NC-IUPHAR), therefore, providing official IUPHAR classification and nomenclature for human drug targets, where appropriate.

Table of contents

S1 Overview	S14 Sigma receptors	S34 Acetylcholine receptors (muscarinic)
S6 Other Protein Targets	S15 Tubulins	S36 Adenosine receptors
S6 Adiponectin receptors		S37 Adhesion Class GPCRs
S7 Blood coagulation components	S17 G protein-coupled receptors	S39 Adrenoceptors
S8 Non-enzymatic BRD containing proteins	S19 Orphan and other T7M receptors	S43 Angiotensin receptors
S8 Carrier proteins	S19 Class A Orphans	S44 Apelin receptor
S9 CD molecules	S28 Class C Orphans	S45 Bile acid receptor
S10 Methyllysine reader proteins	S28 Taste 1 receptors	S46 Bombesin receptors
S11 Fatty acid-binding proteins	S29 Taste 2 receptors	S47 Bradykinin receptors
S13 Notch receptors	S30 Other T7M proteins	S48 Calcitonin receptors
S13 Regulators of G protein Signaling (RGS) proteins	S31 5-Hydroxytryptamine receptors	S50 Calcium-sensing receptor

Searchable database: <http://www.guidetopharmacology.org/index.jsp>

Full Contents of ConciseGuide: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13882/full>

Overview S1

Azioni non mediate da recettori

- Alcuni farmaci svolgono la loro funzione esclusivamente in virtù delle loro proprietà chimico-fisiche
 - Neutralizzazione acidità gastrica (idrossidi di Mg e Al)
 - Diuresi osmotica (mannitolo)
 - Chelazione di metalli pesanti (EDTA)
 - Alchilazione del DNA (antineoplastici)
 - Azione disinfettante (surfattanti)

 - Agenti antinfettivi (antibiotici e antivirali)

Siti inattivi di legame

- La capacità di legare un farmaco da parte di una macromolecola organica non basta per classificarla come “recettore”
- Esempio: **albumina** sierica

Nuovi farmaci

- Farmaci biologici
 - Enzimi geneticamente modificati
 - Anticorpi monoclonali
- Virus e microrganismi geneticamente modificati
- Oligonucleotidi antisenso
- RNAi
- Sistema CRISPR/Cas9

Bersagli farmacologici

- Recettori:
 - **Di membrana**
 - Ionotropici (recettori canale)
 - Metabotropici (accoppiati a proteine G)
 - Tirosin chinasi
 - Di adesione cellulare
 - Per le citochine
 - Ad attività guanilato-ciclasica intrinseca
 - **Intracellulari**
 - Per ormoni e altre sostanze liposolubili

Bersagli farmacologici

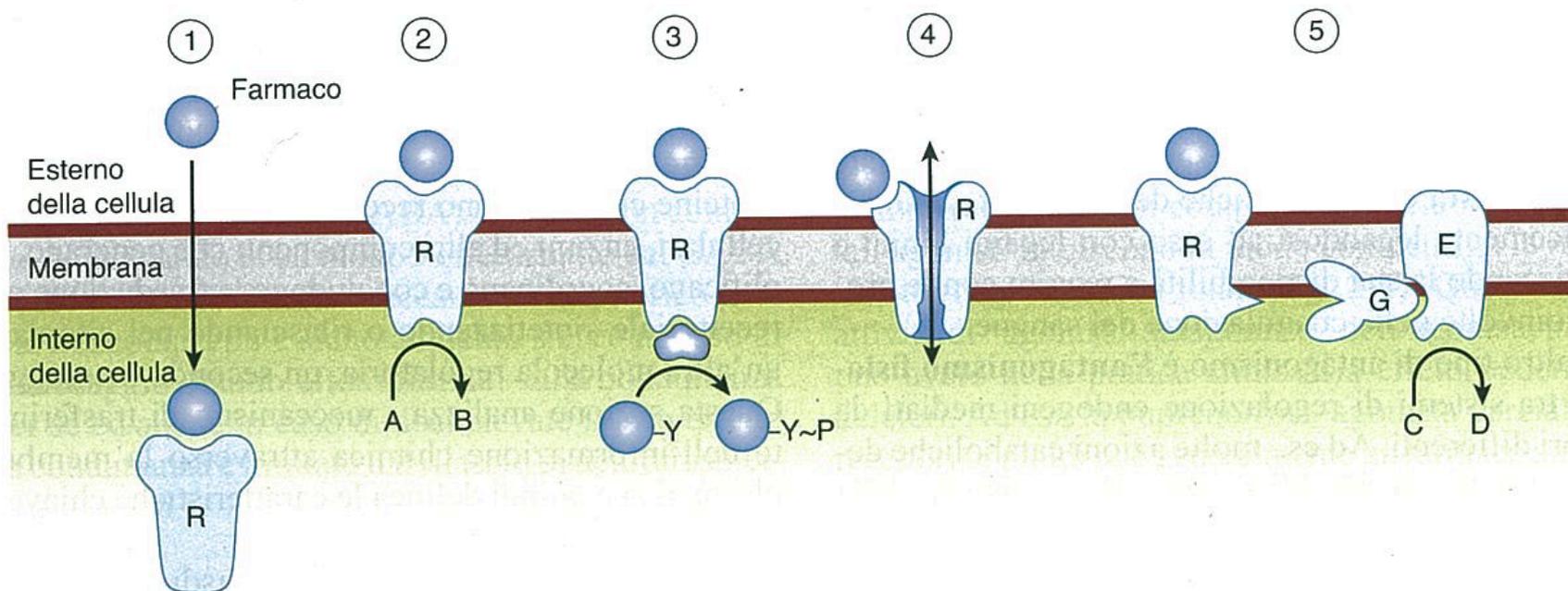


FIGURA 2-5. Meccanismi noti di trasduzione attraverso la membrana. 1: un segnale chimico liposolubile attraversa la membrana plasmatica ed agisce su una sostanza recettiva intracellulare (che può essere un enzima o una sostanza regolatrice della trascrizione genica); 2: il segnale si lega al dominio extracellulare di una proteina transmembrana attivando enzimaticamente il suo dominio citoplasmatico; 3: il segnale si lega al dominio extracellulare di un recettore transmembrana legato a sua volta ad una proteinchinasi a tirosina così attivata; 4: il segnale si lega ad un canale ionico e ne regola direttamente l'apertura; 5: il segnale si lega ad un recettore extracellulare associato ad un enzima effettore mediante una proteina G. (A, C, substrati; B, D, prodotti; R, recettore; G, proteina G; E, effettore [enzima o canale ionico]; Y, tirosina; P, fosfato.)

Recettori di membrana

- recettori canale-

- Complessi polimerici formati da subunità proteiche che si assemblano a delimitare un canale idrofilico, la cui apertura è modulata dal ligando.
- Selettivi per carica
- Modestamente o per nulla selettivi per specie ionica
- Modificano il potenziale transmembrana
- Abbondanti nel SNC

Recettori di membrana - recettori canale-

ESEMPIO: recettore nicotinico per ACh

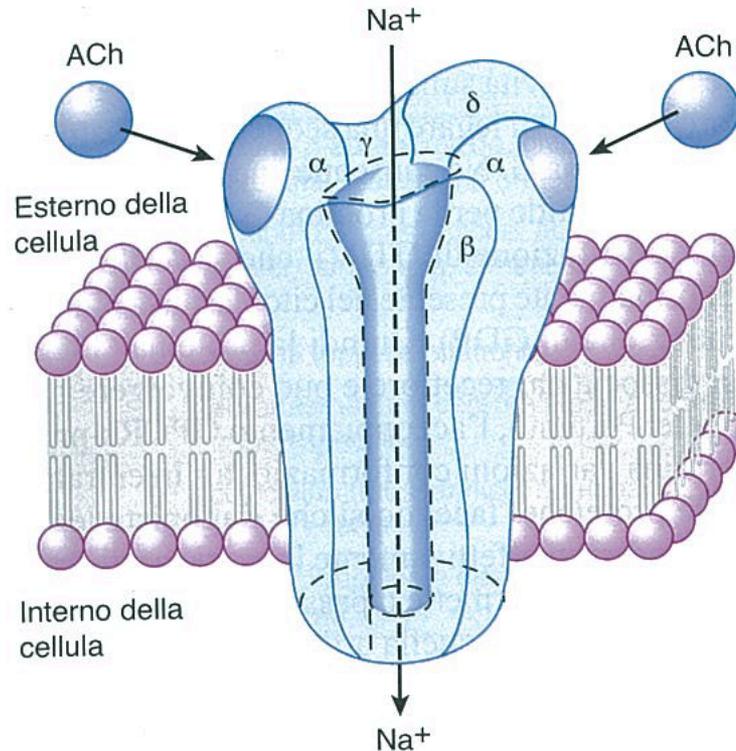


FIGURA 2-9. Il recettore colinergico nicotinico, un canale ionico regolato da ligando. La molecola di recettore è rappresentata come incastrata in un tratto rettangolare della membrana plasmatica, con sopra il liquido extracellulare e sotto il citoplasma. Il recettore, costituito da cinque subunità (due α , una β , una γ e una δ), apre un canale ionico transmembrana centrale nel momento in cui l'acetilcolina (ACh) si lega ai siti del dominio extracellulare delle sue subunità α .

Recettori di membrana

- recettori accoppiati a proteine G-

- Trasducono il segnale attraverso l'interazione con una classe di proteine trimeriche, le Proteine G
- Sono attivati da un'amplissima varietà di ligandi:
- Sono bersaglio di numerosi farmaci
- Sono GPCR:
 - Recettori colinergici muscarinici
 - Recettori α - e β -adrenergici
 - Recettori dopaminergici
 - Recettori metabotropici del glutammato
 - Recettori per la serotonina (eccetto 5-HT₃)
 - Recettori dell'angiotensina e della bradichinina, somatostatina, prostaglandine, trombossani, leukotrieni, fotoni, etc...

Il ciclo di funzionamento della proteine G

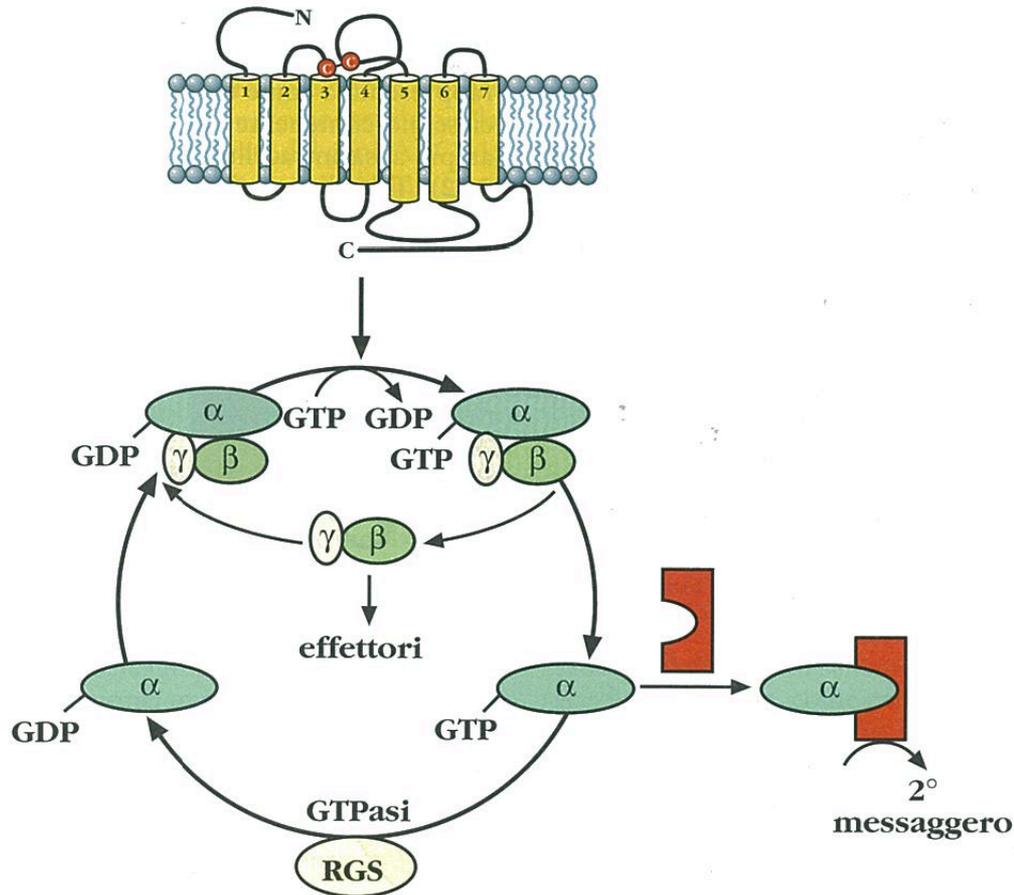
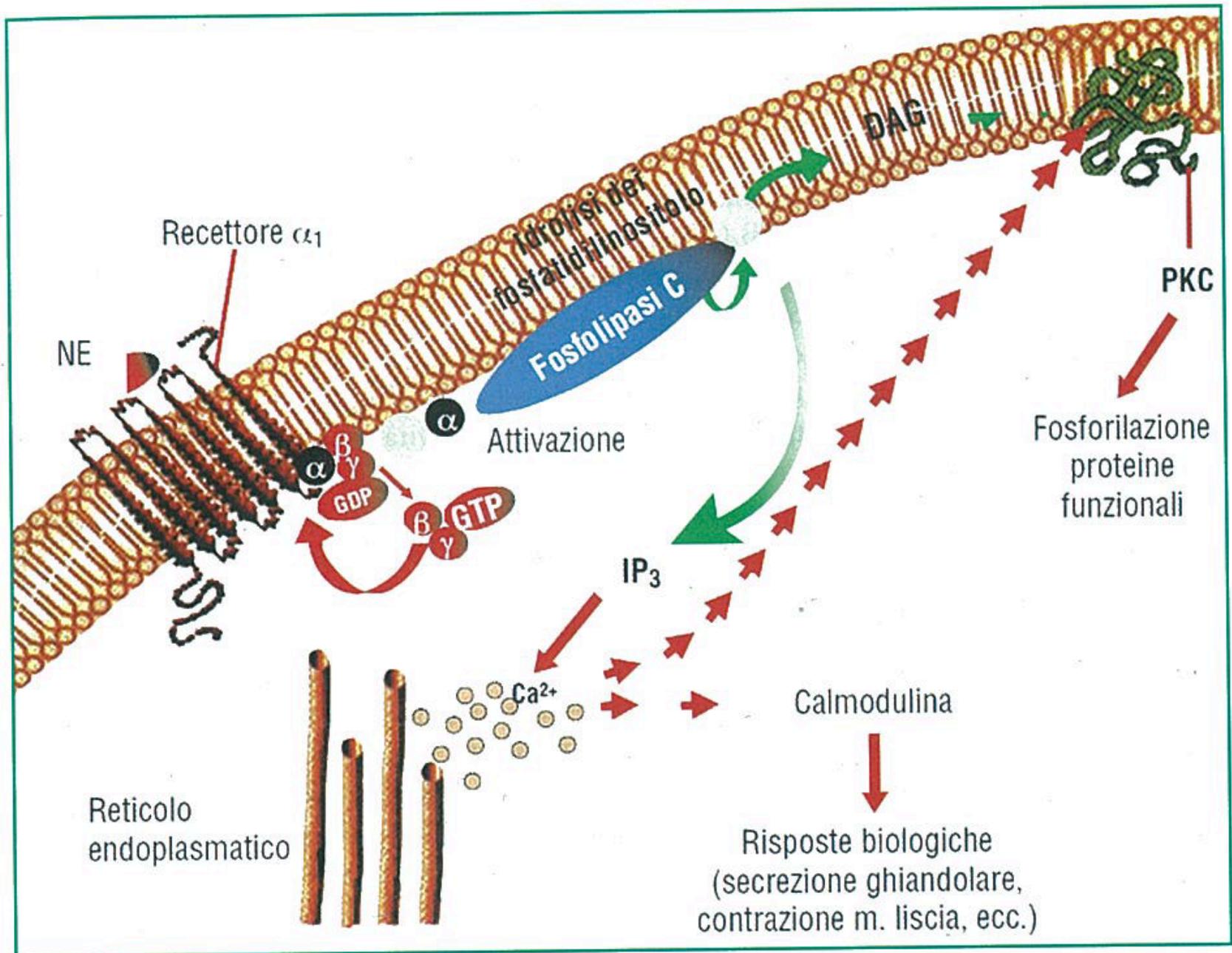


Figura 2.11. Ciclo di funzionamento delle G-proteine. La conversione di un eterotrimerico dalla forma inattiva legata al GDP a quella attiva legata al GTP è promossa dall'interazione con fattori di scambio dei nucleotidi guaninici, dei quali i più noti sono appunto i GPCR. Le successive modifiche conformazionali promuovono la dissociazione della subunità α legata al GTP dal complesso $\beta\gamma$; entrambi tali elementi possono regolare l'attività di proteine (inclusi sistemi generatori di secondi messaggeri e canali ionici). L'attività GTPasica intrinseca della subunità α ne interrompe la funzione; questa attività è accelerata dalle proteine attivatrici delle GTPasi, di cui le più note sono le proteine RGS (vedi testo). La riassociazione di $G\alpha$ -GDP con il complesso $\beta\gamma$ termina e blocca la regolazione degli effettori ed interrompe il ciclo (da Milligan e Kostenis, *British Journal of Pharmacology*, 147, S46, 2006).

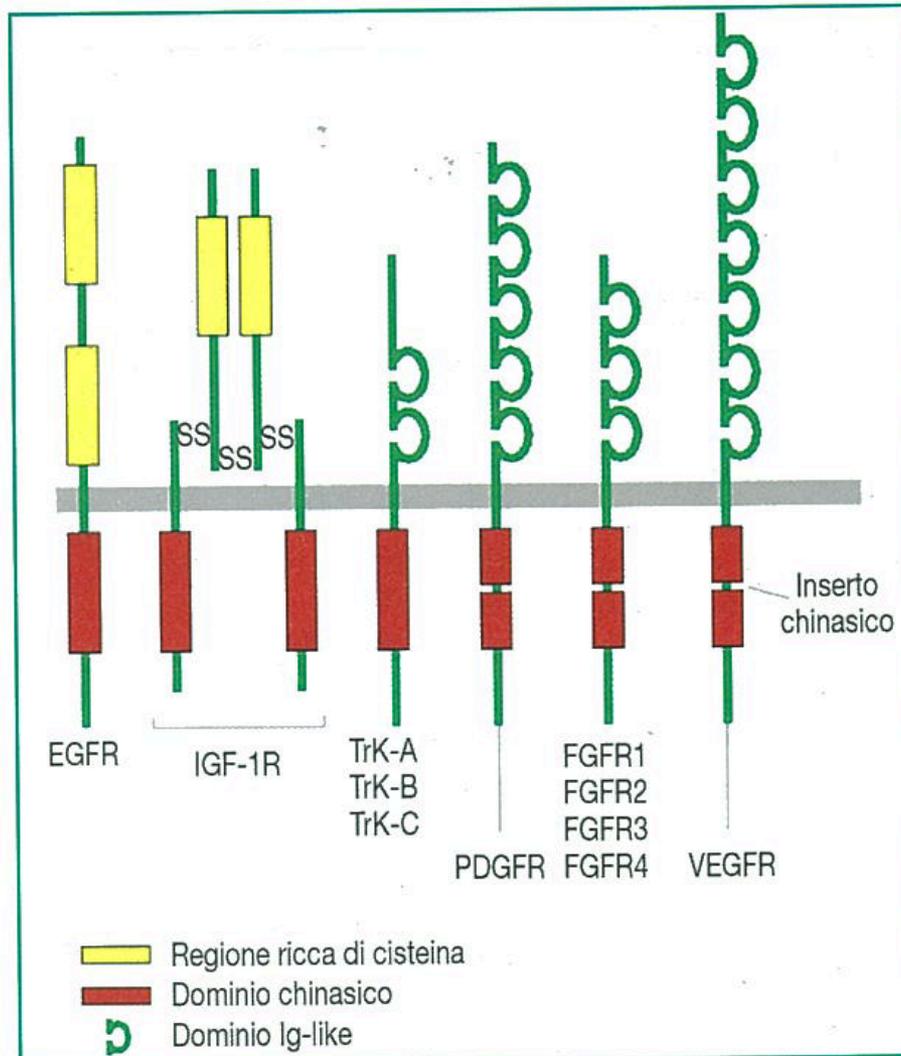


○ FIG. 2.6. Meccanismo di attivazione del ciclo del fosfatidil-inositolo con formazione di IP₃ e DAG ad opera di recettori accoppiati con la proteina G_q.

Recettori per i fattori di crescita

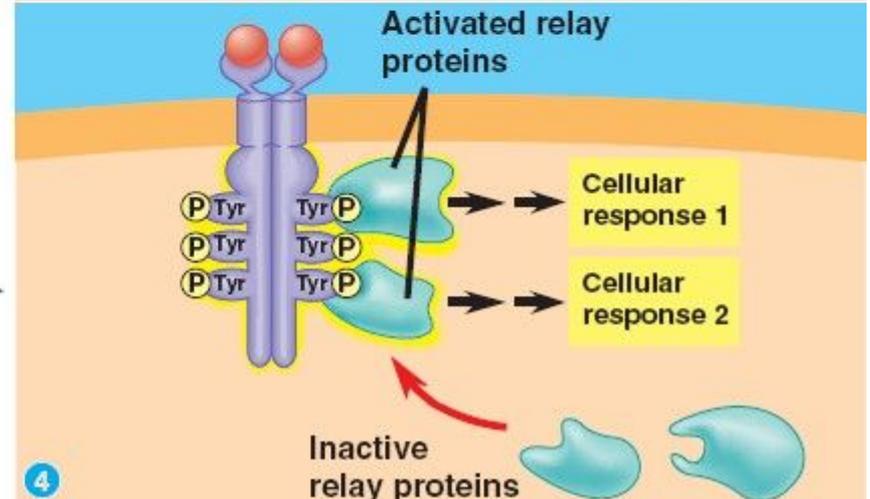
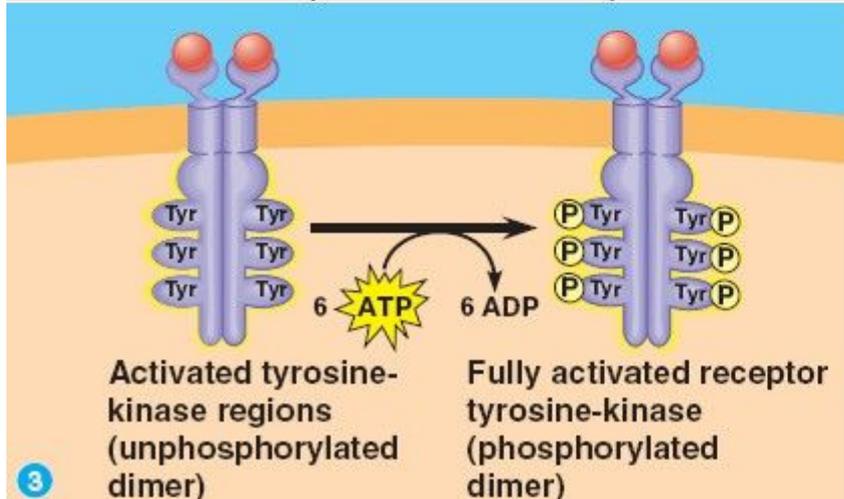
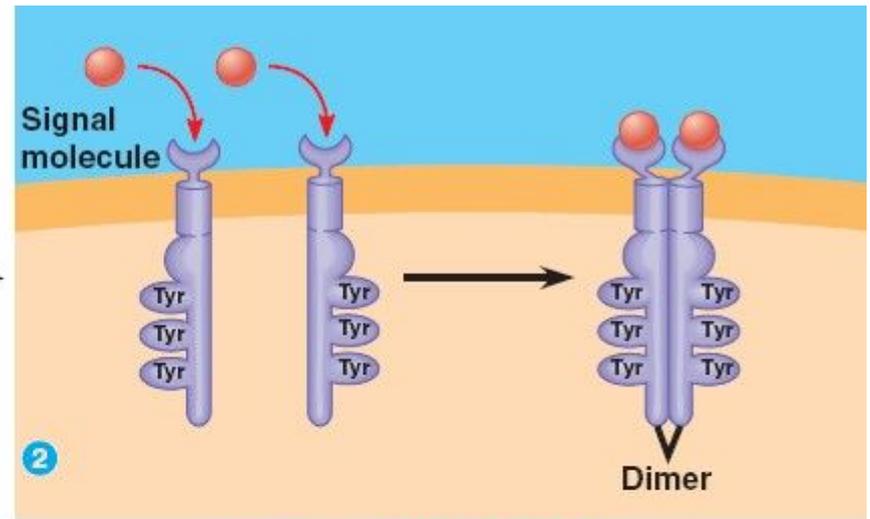
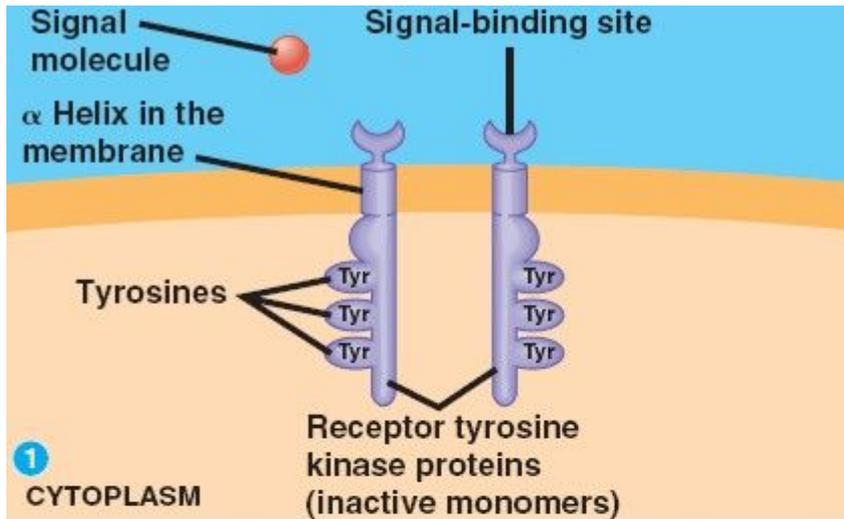
- Categoria eterogenea di recettori coinvolti in molti processi cellulari:
 - Proliferazione
 - Differenziamento
 - Sopravvivenza...
- Caratterizzati da attività tirosin-chinasica
- Sono recettori per:
 - Ormoni
 - Fattori di crescita:
 - EGF
 - PDGF
 - NGF
 - FGF
 - VEGF...
 - Efrine

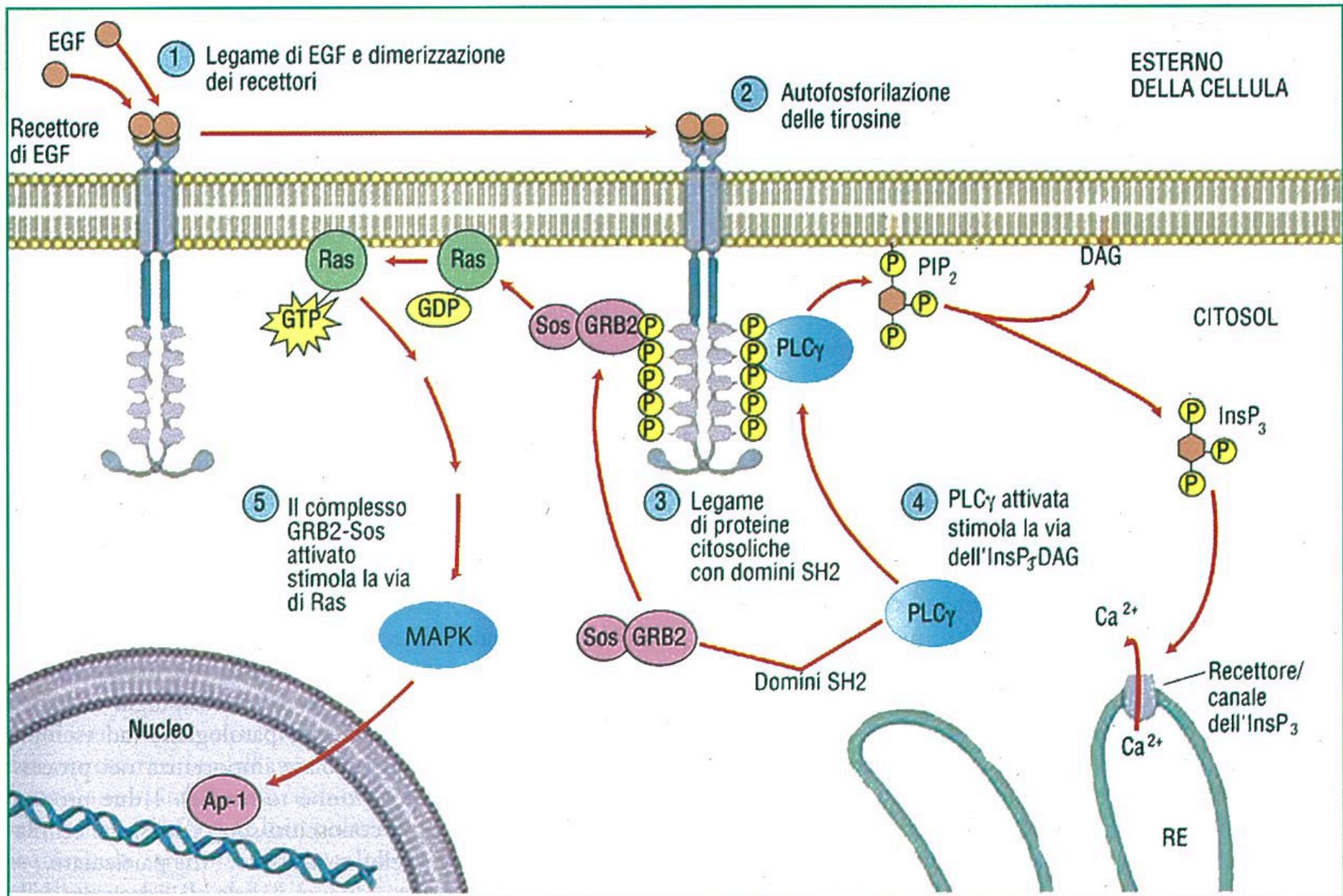
Recettori per i fattori di crescita



○ FIG. 2.7. Caratteristiche strutturali di alcuni recettori per fattori di crescita.

RTKs





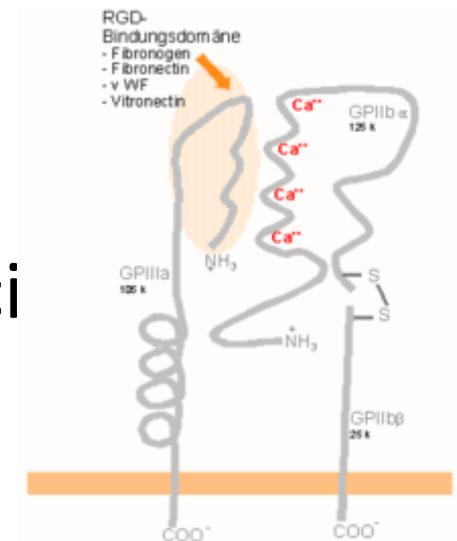
○ FIG. 2.8. Esempio delle vie di trasduzione associate a recettori per fattori di crescita.

Recettori per l'adesione cellulare

- Ligando e recettore su due cellule diverse
- Meccanismo di comunicazione intercellulare
- Adesione:
 - Cellula-cellula (omofilica o eterofilica)
 - Cellula-substrato (eterofilica)
- Cell Adhesion Molecules (CAMs):
 - Proliferazione
 - Differenziamento
 - Motilità
 - Morfologia cellulare

Recettori per l'adesione cellulare

- Sono classificati in superfamiglie:
- IgCAMs: regioni simili a domini presenti nelle immunoglobuline
- Integrine: eterodimeri formati da subunità α e β legate in maniera non covalente
- Caderine: stabiliscono interazioni cellula-cellula tramite legami omofilici



Recettori intracellulari

- Bersaglio molecolare di molecole lipofile come ormoni steroidei, tiroidei, retinoidi, vitamine A e D;
- La trasduzione del segnale consiste nella modulazione della trascrizione di geni che controllano la riproduzione, lo sviluppo e il metabolismo;
- Localizzazione citoplasmatica o nucleare.

Recettori intracellulari

ESEMPIO: recettore per i glucocorticoidi

- A/B (o AF-1) → funzione regolatoria
- C → legame al DNA
- E → legame del ligando

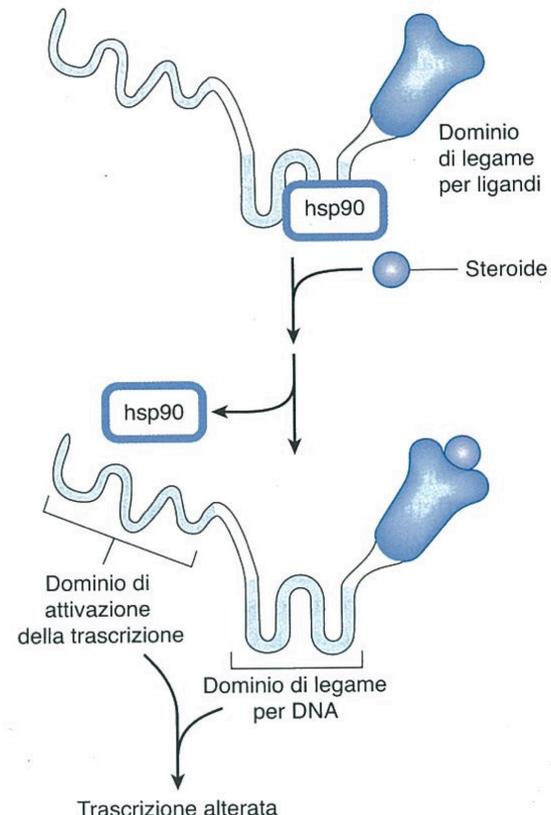
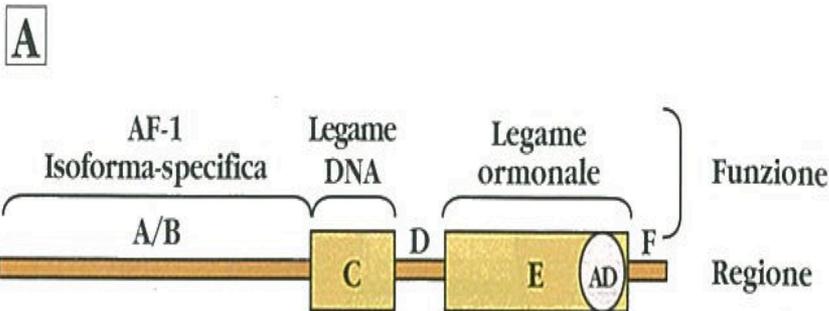


FIGURA 2-6. Meccanismo di azione dei glucocorticoidi. Il recettore per i glucocorticoidi, di natura polipeptidica, è schematicamente rappresentato come una proteina con tre distinti domini. Una proteina *heat shock* ("shock termico"), hsp90, è legata al recettore in assenza dell'ormone e ne impedisce la variazione conformazionale che attiva il recettore stesso. Il legame con un ligando ormonale (steroidi) determina la dissociazione dell'hsp90 che funge da stabilizzatore, e favorisce in tal modo la conversione alla configurazione attiva.

Modulazione delle risposte recettoriali

- **Desensitizzazione** (adattamento, refrattarietà): riduzione della sensibilità di un recettore nei confronti di un neurotrasmettitore o ormone.
- **Ipersensitizzazione**
- **Tolleranza**: perdita dell'effetto farmacologico in seguito a trattamento ripetuto:
 - **Tachifilassi**: tolleranza che insorge in maniera molto rapida

Modulazione delle risposte recettoriali

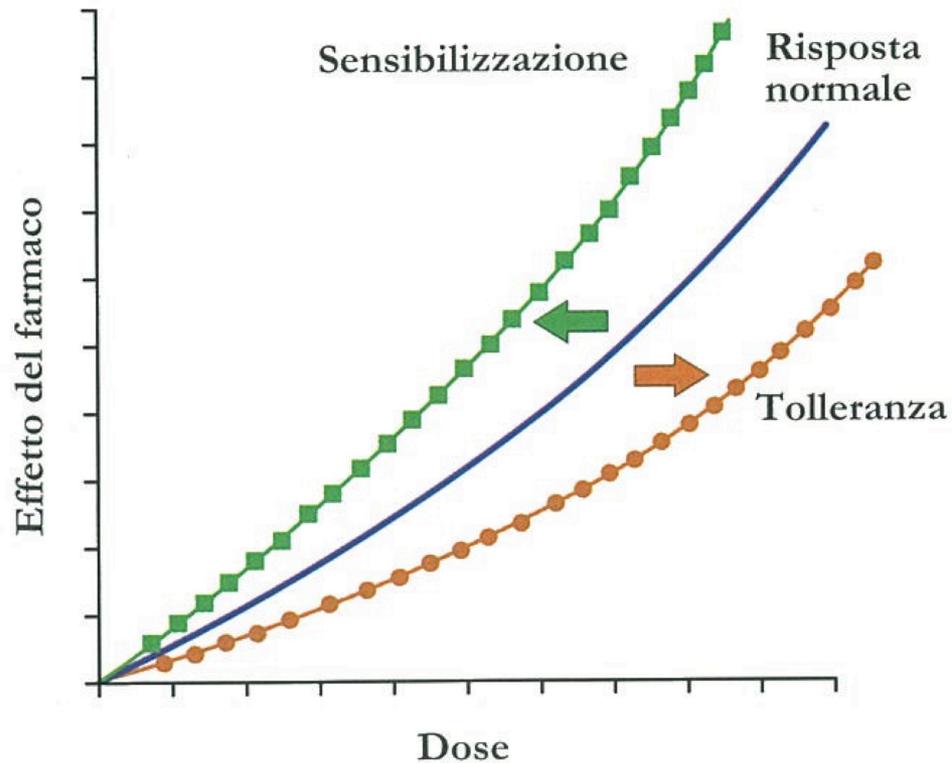


Figura 2.17. Relazione tra dose ed effetto in condizioni di sensibilizzazione e tolleranza

Il legame farmaco-recettore

- Legami covalenti (100 kcal/mol)
- Legami ionici (5 – 10 kcal/mol)
- Legami a idrogeno (2 – 5 kcal/mol)
- Legami di van der Waals (0,5 kcal/mol)
- Legami idrofobici

Nella maggior parte dei casi, farmaco e recettore sono uniti da forze chimiche deboli (max 5 kcal/mol) → interazione reversibile → limitata nel tempo

In base alle funzioni mediate dalla proteina recettoriale, l'**azione farmacologica** può essere **GENERALIZZATA** e non facilmente prevedibile.

L'azione farmacologica può essere più **SPECIFICA** quando il bersaglio molecolare è rappresentato da recettori localizzati in maniera pressoché esclusiva in specifici distretti dell'organismo.

La **specificità dell'azione farmacologica** rappresenta uno degli obiettivi principali



La **target therapy** ne rappresenta l'evoluzione → impiego di farmaci che agiscono con elevata selettività su uno specifico bersaglio molecolare → più efficaci e meglio tollerati rispetto ai farmaci tradizionali per il trattamento di diverse patologie.

Azione farmacologica

NATURA O TIPO D'AZIONE:

- Stimolante → aumento attività funzionale
- Inibente → riduzione dell'attività funzionale

SEDE DELL'AZIONE FARMACOLOGICA:

- Locale o topica → limitata alla sede di applicazione
- Regionale → interessa un'intera regione dell'organismo
- Generale o sistemica → si manifesta in tutto l'organismo

L'AZIONE FARMACOLOGICA PUO' ESSERE:

- Diretta → il farmaco è responsabile della modificazione dell'attività funzionale
- Indiretta → l'effetto si realizza tramite interazione con altri fattori (es. inibizione del catabolismo di neurotrasmettitori o aumento della loro liberazione)

AZIONE FARMACOLOGICA & **TEMPO**

- Tempo di latenza
- Incremento dell'effetto – effetto massimo - decremento

AZIONE FARMACOLOGICA & **DOSE**

- Influenza e condiziona la natura, il segno, l'intensità, la durata, la latenza, la frequenza e la reversibilità dell'azione di un farmaco
- Le dosi utilizzabili nella pratica clinica sono limitate →
FINESTRA TERAPEUTICA = *intervallo di dosi, comprese tra la dose minima efficace e quella massima tollerata, che può essere impiegato a scopo terapeutico senza arrecare danni rilevanti all'organismo.* Deve tenere conto della variabilità farmacodinamica di una popolazione. Nella pratica sperimentale si ricorre alla determinazione **dell'INDICE TERAPEUTICO** = $DL50/DE50$ (nell'animale).

Indice terapeutico:

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$$

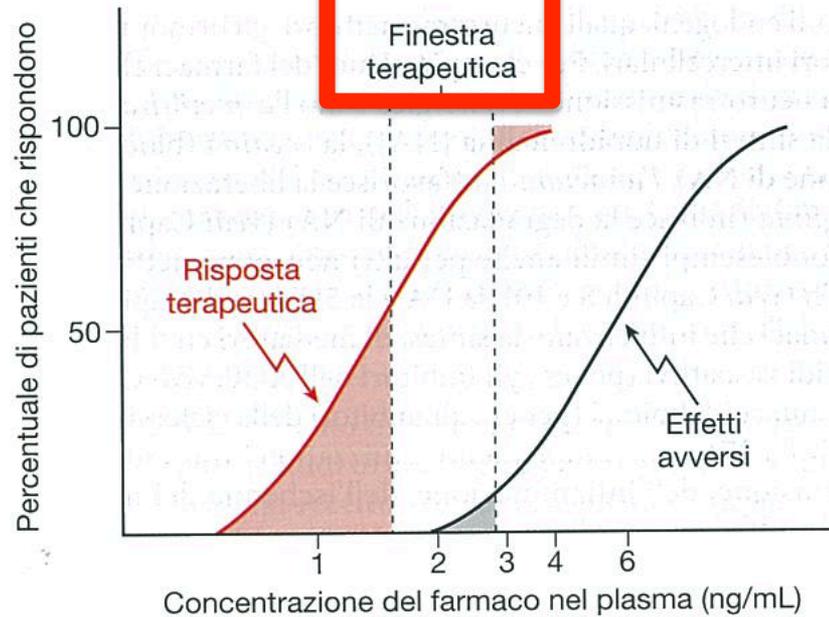
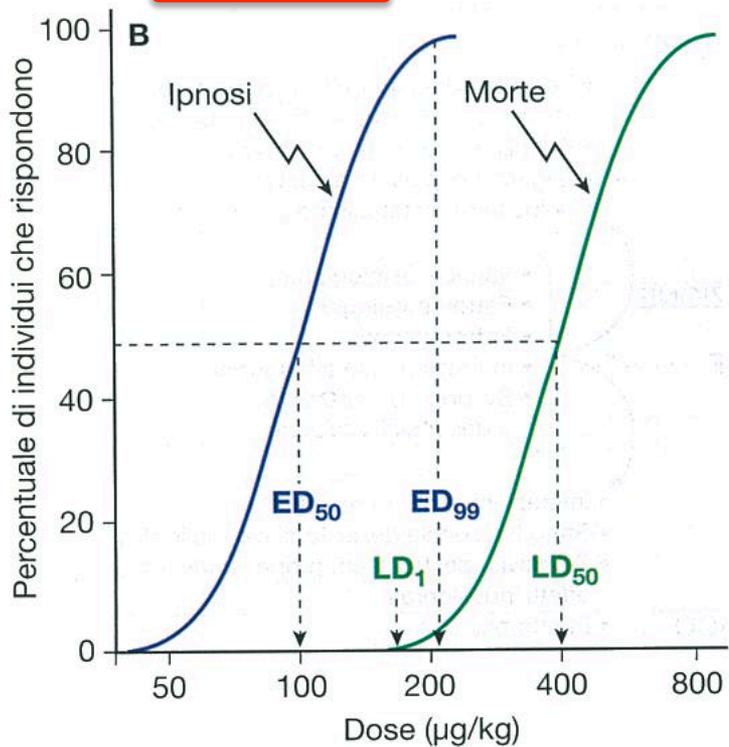
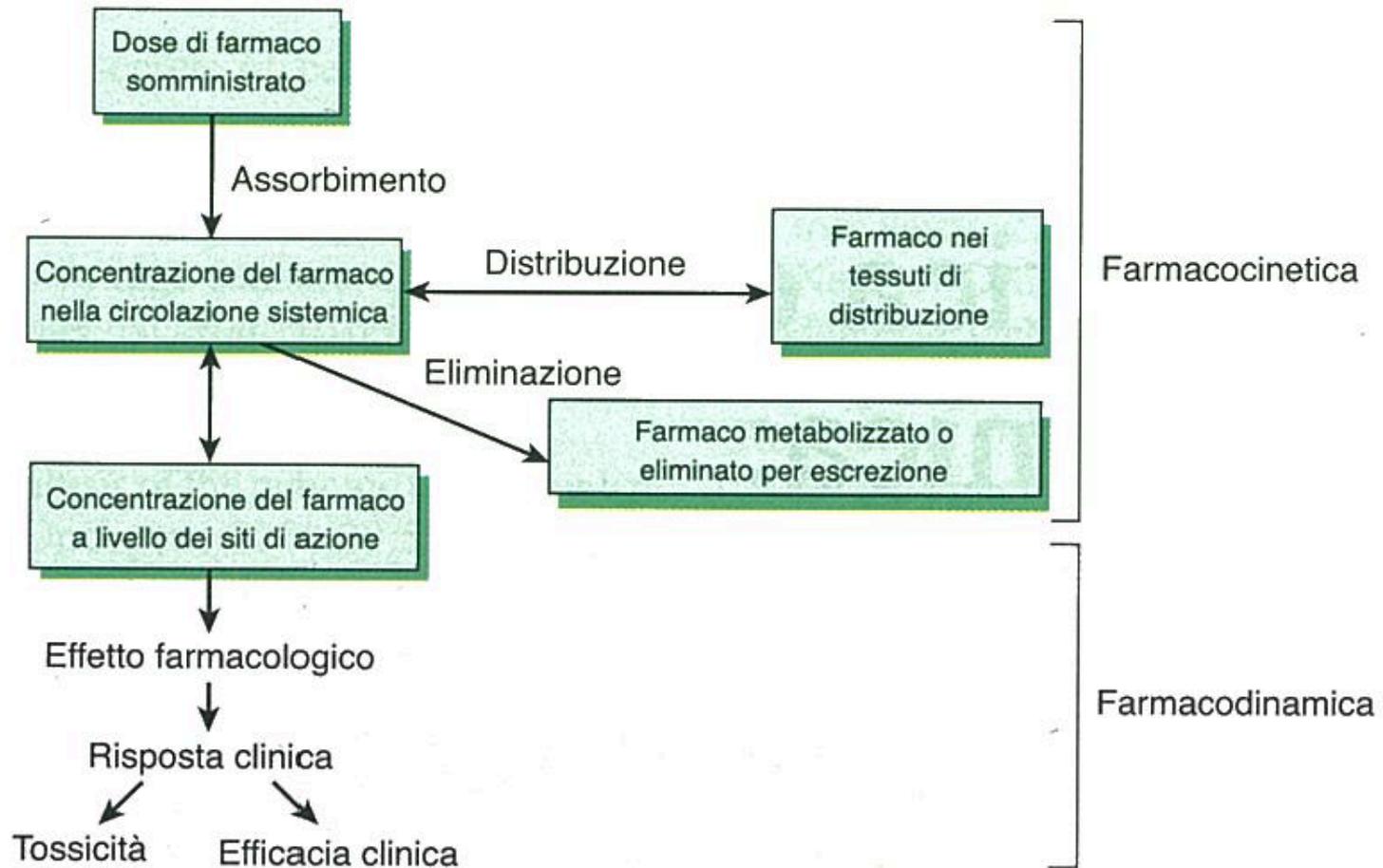


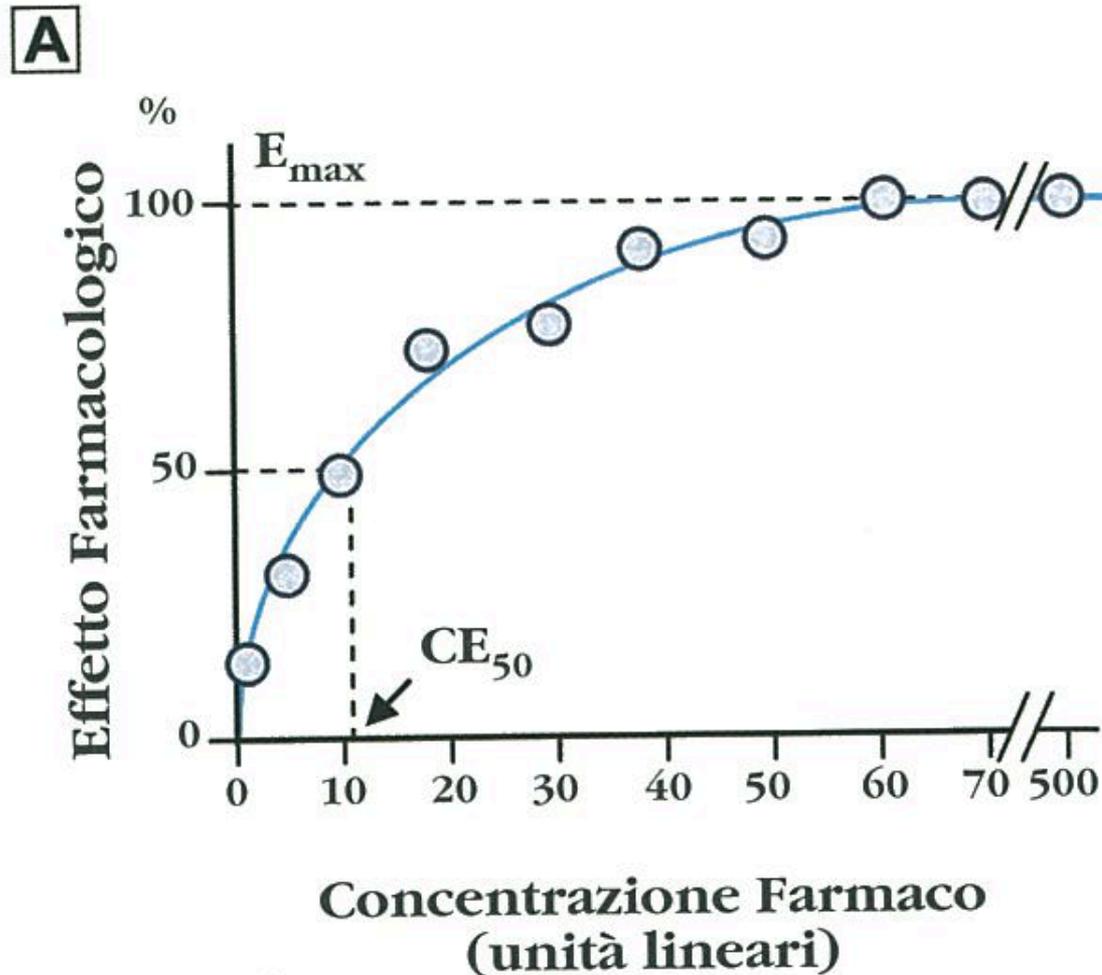
Figura 3-7 Relazione tra la finestra terapeutica delle concentrazioni di un farmaco e gli effetti terapeutici e indesiderati in una popolazione. L'asse delle ordinate è lineare; l'asse delle ascisse è logaritmico.

Dose somministrata – concentrazione plasmatica – effetto farmacologico

- Relazione dose – effetto

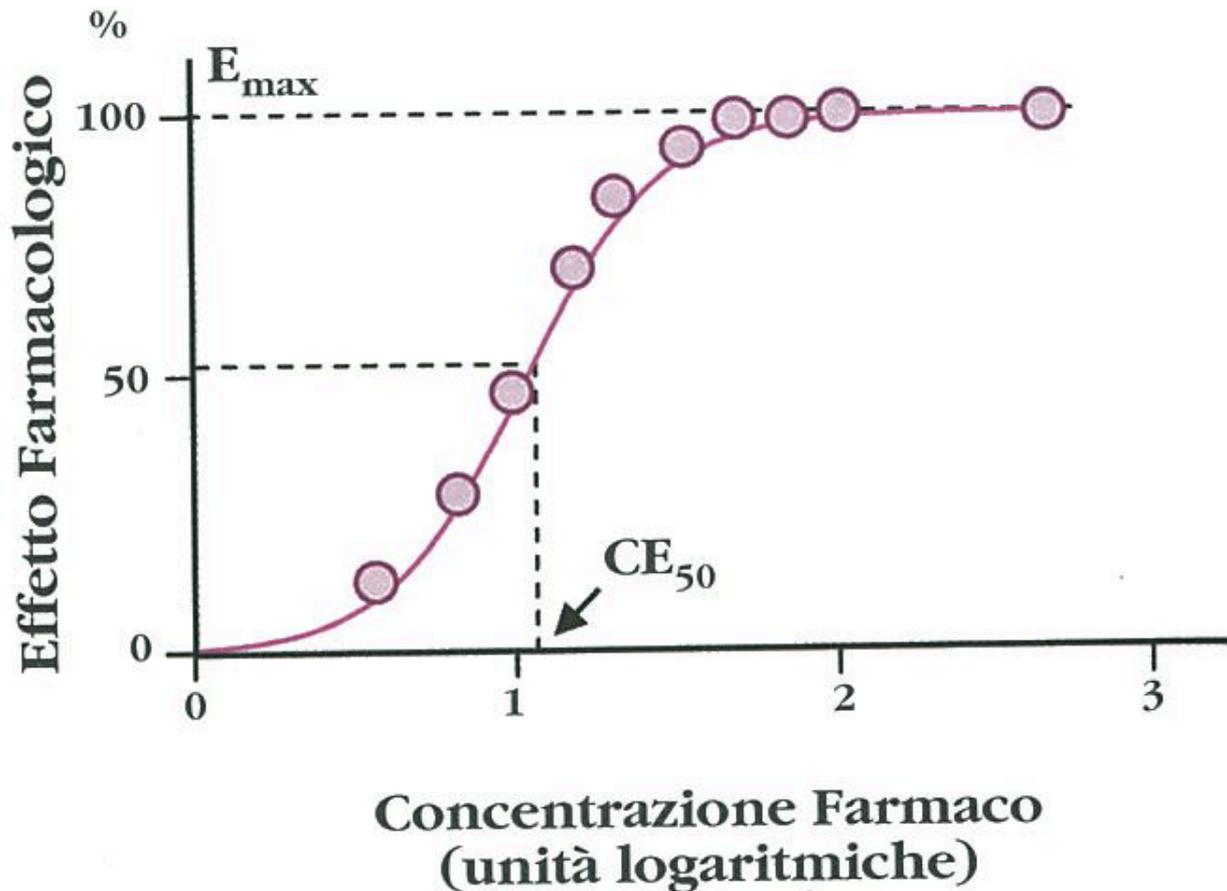


Le curve dose/concentrazione-risposta



Le curve dose/concentrazione-risposta sigmoidali

B



Potenza e efficacia

- **Efficacia** = entità della risposta evocata dal farmaco (E_{max})



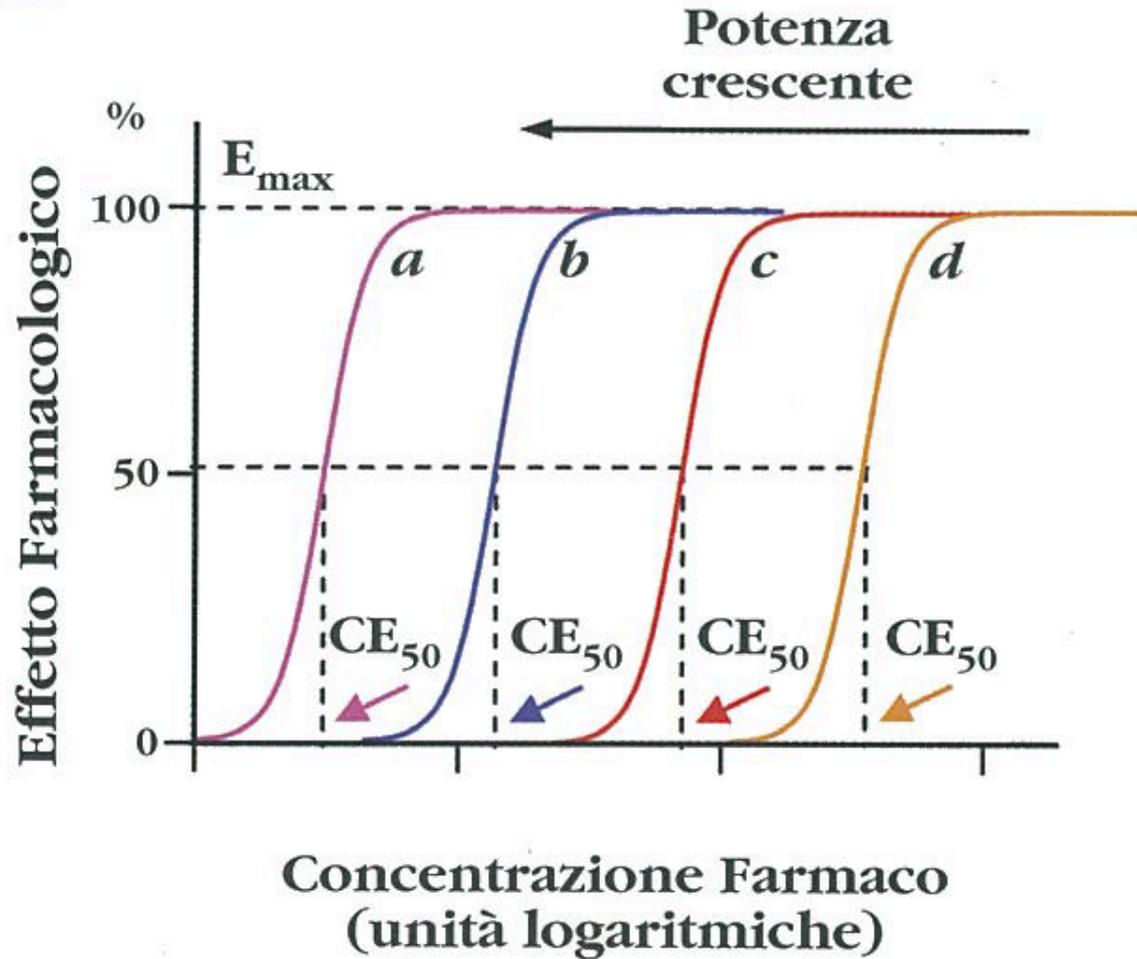
- Concentrazione efficace 50 (EC_{50}) = concentrazione in corrispondenza della quale $E = E_{max}/2$



- **Potenza**

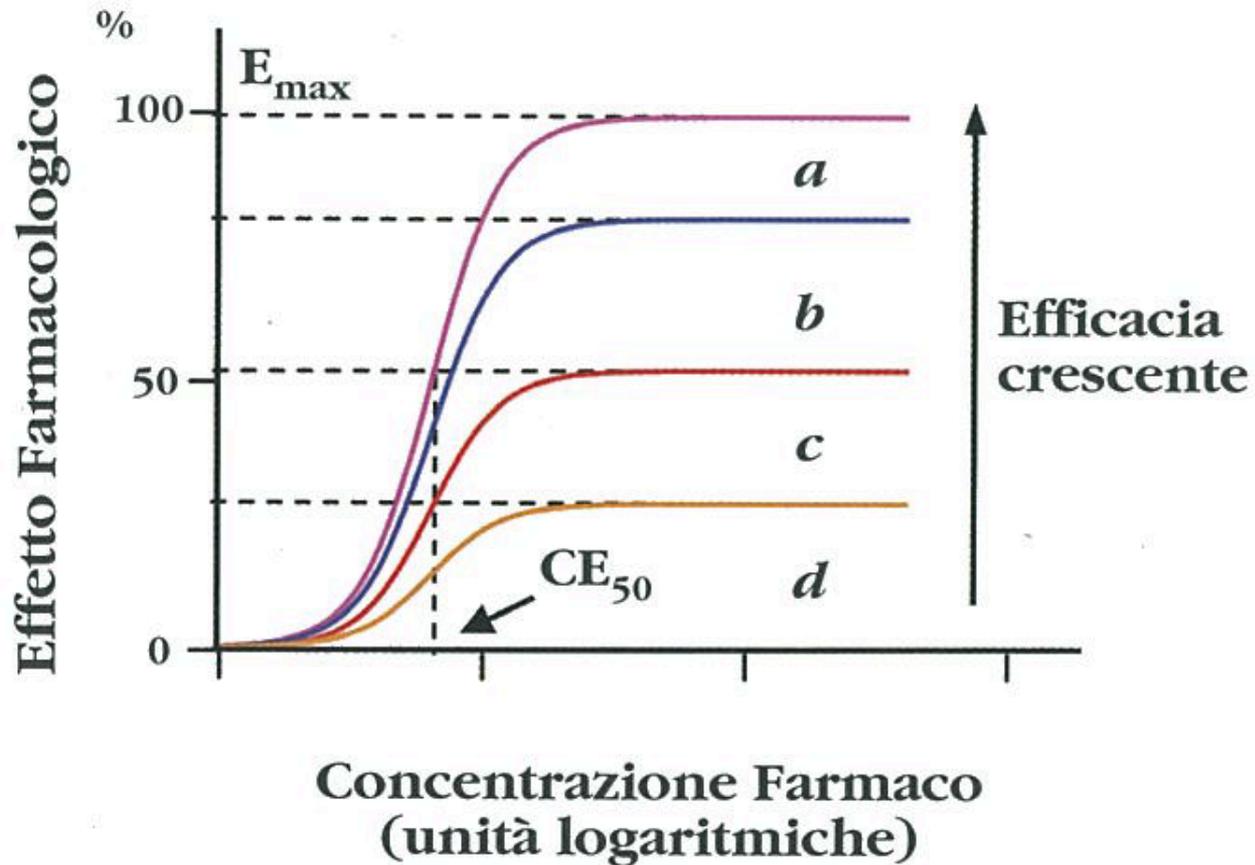
Potenza

A



Efficacia

B



Efficacia e attività intrinseca

- Efficacia = entità della risposta evocata dal farmaco (E_{max})
- **Attività intrinseca** = capacità del farmaco, una volta legatosi al recettore, di attivare i processi trasduzionali ad esso accoppiati ed evocare la risposta.

Risposta indotta dal legame farmaco- recettore

- **Agonista** recettoriale
 - Agonista **primario** o agonista pieno
 - Agonista **allosterico**
 - Agonista **inverso**
 - Agonista **parziale**
- **Antagonista** recettoriale
 - Antagonismo **neutro/competitivo**
 - Antagonismo **allosterico**
 - Antagonismo **chimico**
 - Antagonismo **funzionale**

Risposta indotta dal legame farmaco-recettore

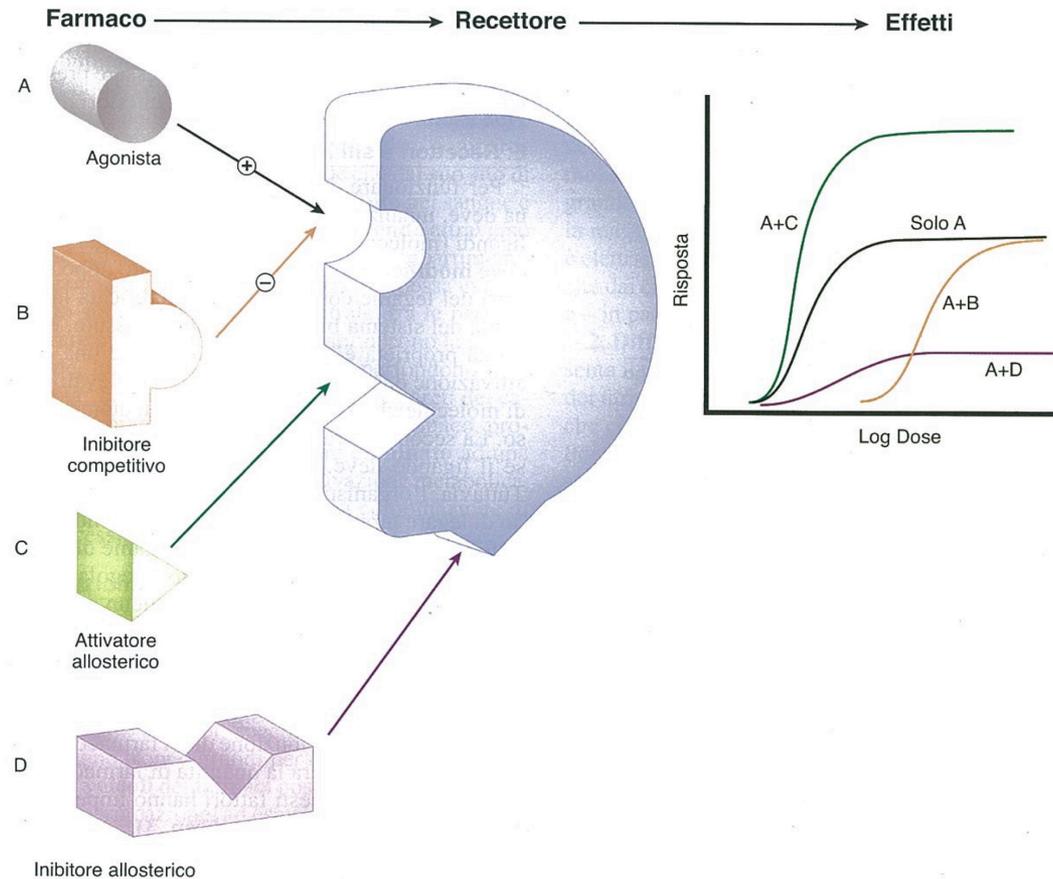
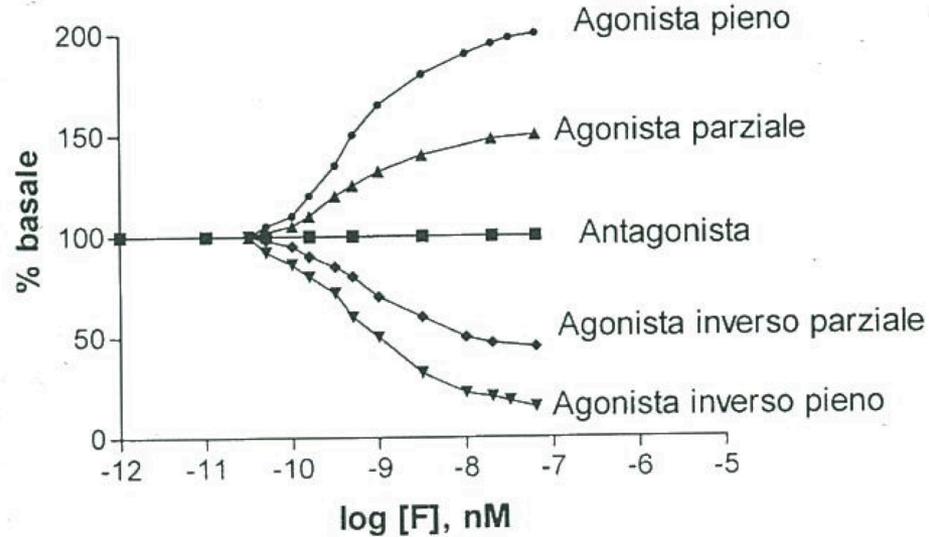


FIGURA 1-2. Farmaci che interagiscono in modo diverso con i recettori. Gli effetti risultanti da tale interazione sono esposti in diagramma nelle curve dose-risposta a destra. Farmaci che modificano la risposta ad agonisti (**A**) possono agire al sito di legame dell'agonista, competendo con l'agonista (inibitori competitivi, **B**) o possono agire a siti separati (allosterici), aumentando (**C**) o diminuendo (**D**) la risposta all'agonista. Gli attivatori allosterici (**C**) possono aumentare l'efficacia dell'agonista o la sua affinità di legame. La curva riportata riflette un aumento di efficacia; un aumento nell'affinità comporterebbe uno spostamento a sinistra della curva.

Risposta indotta dal legame farmaco-recettore



E

Curve dose-risposta di un agonista pieno, parziale, inverso e di un antagonista

Fattori di variabilità della risposta ai farmaci



Figura 3-8 Fattori che influenzano la risposta a una dose prescritta di farmaco.

Fattori di variabilità della risposta ai farmaci

- Fattori inerenti al **farmaco**: l'influenza della formulazione farmaceutica sulla risposta al farmaco si manifesta prevalentemente a livello dell'assorbimento ed è diversa a seconda della via di somministrazione
- Fattori inerenti al **paziente**:
 - Fattori genetici
 - Fattori dietetici
 - Peso corporeo
 - Età
 - Genere
 - Gravidanza
 - Stati patologici

Interazioni tra farmaci

- **Politerapia farmacologica:** somministrazione di due o più farmaci contemporaneamente allo scopo di migliorare il risultato terapeutico
- **Interazione tra farmaci:** condizione che si manifesta in pazienti sottoposti a politerapia farmacologica quando gli effetti di uno dei farmaci somministrati sono modificati dalla presenza concomitante nell'organismo di altri farmaci.

Interazioni tra farmaci

FAVOREVOLI 😊

○ **TABELLA 1.VI.** Esempi di associazioni farmacologiche terapeuticamente utili

Indicazioni terapeutiche	Farmaci
Dolore	FANS: ibuprofene, paracetamolo Analgescici oppioidi: codeina, morfina, ossicodone
Malattia di Parkinson	L-DOPA Inibitori di DOPA-decarbossilasi: carbidopa, benserazide Anticolinergici: triesifenidile
Asma	Corticosteroidi: budesonide Agonisti adrenergici β -2: formoterolo, salbutamolo Antagonisti muscarinici: ipratropio bromuro Antagonisti dei leucotrieni: montelukast, zafirlukast Inibitori di 5-lipossigenasi: zileuton Inibitori della fosfodiesterasi: teofillina, aminofillina, enprofillina, e
Ipertensione arteriosa	β -bloccanti: metoprololo, atenololo ACE-inibitori: captopril, enalapril Calcio-antagonisti: nifedipina, amlodipina Diuretici: tiazidi, furosemide
Diabete non insulino-dipendente	Biguanidi: metformina, fenformina Sulfaniluree: glibenclamide

SFAVOREVOLI 😞

○ **TABELLA 1.VII.** Esempi di farmaci dalla cui interazione possono derivare risposte abnormi.

Farmaci	Interazione farmacologica	Commento
Antiacidi	Digossina	Diminuzione dell'assorbimento intestinale di digossina (riduzione degli effetti cardiaci)
Anticoagulanti orali	Rifampicina, Barbiturici	Induzione della biotrasformazione degli anticoagulanti (riduzione dell'effetto anticoagulante)
FANS	ACE-inibitori, β -bloccanti	Inibizione della sintesi di prostaglandine da parte dei FANS (riduzione dell'effetto antipertensivo)
	Glucocorticoidi	Effetto lesivo additivo sulla mucosa gastrica (aumento del rischio di ulcera peptica)
Estrogeni	Ampicillina	Interruzione della circolazione entero-epatica degli estrogeni (possibile diminuzione dell'efficacia contraccettiva)
	Glucocorticoidi	Inibizione della biotrasformazione dei glucocorticoidi (potenziamento dei loro effetti farmacologici)
Ciclosporina	Eritromicina	Inibizione della biotrasformazione della ciclosporina (aumento del rischio di tossicità)
	Rifampicina	Induzione della biotrasformazione della ciclosporina (riduzione della sua azione immunosoppressiva)

INTERAZIONI TRA FARMACI

FARMACOCINETICHE

- In fase di assorbimento
- In fase di distribuzione
- In fase di metabolismo
- In fase di escrezione

FARMACODINAMICHE

- Non recettoriali
- Recettoriali

FARMACEUTICHE

Interazioni tra farmaci

- Interazioni **farmaceutiche**
- Interazioni **farmacocinetiche**
 - In fase di assorbimento
 - In fase di distribuzione
 - In fase di biotrasformazione
 - In fase di escrezione
 - Mediate dalla glicoproteina P
- Interazioni **farmacodinamiche**

Interazioni tra farmaci

- Interazioni **farmaceutiche**

I farmaci possono interagire chimicamente o fisicamente tra loro prima di essere somministrati al paziente, o prima di essere assorbiti

I farmaci non devono essere miscelati tra loro prima della somministrazione, a meno che non sia stato provato che essi siano chimicamente compatibili

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **assorbimento**:
 - Modificano la velocità di assorbimento
 - Modificano la quantità di farmaco assorbito (biodisponibilità)
 - Sostanze che modificano:
 - Il pH gastrico (es. antiacidi, anti-H₂, PPI)
 - La motilità gastrointestinale (es. atropina, antidepressivi triciclici e antistaminici, analgesici oppioidi o procinetici)
 - La struttura della mucosa (antitumorali)
 - La flora batterica intestinale (antibiotici)

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **distribuzione:**

Sono dovute prevalentemente al meccanismo di spiazzamento dei farmaci dai siti di legame con le proteine plasmatiche → aumenta la frazione di farmaco libero

- Due casi clinicamente rilevanti:

1. Quando il farmaco spiazzato è legato alle proteine plasmatiche in misura superiore al 95%
2. Quando tale farmaco spiazzato ha un basso indice terapeutico

Es: FANS che spiazzano anticoagulanti orali e antidiabetici orali → emorragie e ipoglicemia, rispettivamente.

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **biotrasformazione**:
 - Meccanismi di **competizione**:
 - Affinità verso il sito catalitico
 - Concentrazione relativaEs: isoniazide + ac. p-aminosalicilico
 - Fenomeni di **inibizione** enzimatica:
 - Cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, inibitori proteasi HIV
 - Fenomeni di **induzione** enzimatica:
 - Barbiturici, desametasone, rifampicina (CYP2C9 & warfarina), carbamazepina (CYP3A4 & statine)

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche in fase di biotrasformazione-

○ TABELLA 1.VIII. Interazioni tra farmaci a livello degli isoenzimi del sistema CYP.

Isoenzima	Farmaco che determina alterazione	Farmaco che subisce alterazione	Conseguenze cliniche
CYP1A2	Fluvoxamina	Teofilina	Tachicardia, palpitazioni, aritmie, anoressia, vomito, nausea, diarrea, disidratazione, albuminuria, febbre, insonnia, irritabilità, delirio, convulsioni
CYP2C8	Gemfibrozil	Repaglinide	Prolungamento dell'effetto dell'antidiabetico, ipoglicemia
CYP2C9	Fluconazolo	Warfarin, Fenitoina	Marcato aumento del tempo di protrombina (emorragie) e tossicità da fenitoina
CYP2E1	Alcol	Acetaminofene (Paracetamolo)	Tossicità epatica
CYP2D6	Fluoxetina	Propranololo	Vertigini, perdita di coscienza, alterazioni elettrocardiografiche
CYP3A4	Fluoxetina	Calcio-antagonisti	Nausea, vampate, edema, mal di testa
	Eritromicina, ketoconazolo	Terfenadina	Aritmie, allungamento dell'intervallo QT, <i>torsades de pointes</i> , arresto cardiaco
	Eritromicina	Carbamazepina	Nistagmo, atassia, innalzamento della vasopressina (con conseguente ritenzione idrica), necrosi renale acuta, blocco atrioventricolare con arresto cardiaco)
	Fluconazolo	Cisapride	Prolungamento dell'intervallo QT, <i>torsades de pointes</i>
	Fenobarbitale, rifampicina	Warfarin, ciclosporina, contraccettivi orali	Ridotto effetto dell'anticoagulante, della ciclosporina e dei contraccettivi
CYP2C19	Omeprazolo, esomeprazolo	Clopidogrel	Riduzione della bioattivazione di clopidogrel e aumento del rischio di eventi tromboembolici

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- In fase di **escrezione**:
 - Competizione a livello della secrezione tubulare attiva
 - In fase di riassorbimento tubulare passivo → modificazioni pH urinario indotte farmacologicamente:
 - Acidificazione per amfetamina
 - Basificazione per barbiturici
 - A livello di escrezione biliare (probenecid)
 - A livello della circolazione enteroepatica (antibiotici o colestiramina)

Interazioni tra farmaci

- farmacocinetiche -

- Mediate dalla **glicoproteina P**:
 - Sostanze che bloccano la P-gp favoriscono l'assorbimento
 - Aumento di espressione di P-gp favorisce i processi di eliminazione dei farmaci; es: rifampicina, alimenti, prodotti erboristici:
 - Cardo mariano – silimarina – inibisce P-gp
 - Iperico – ipericina - induce espressione P-gp



Interferenza con:

- Anticoncezionali
- Immunosoppressori
- Anticoagulanti
- Ca-antagonisti

Inoltre:

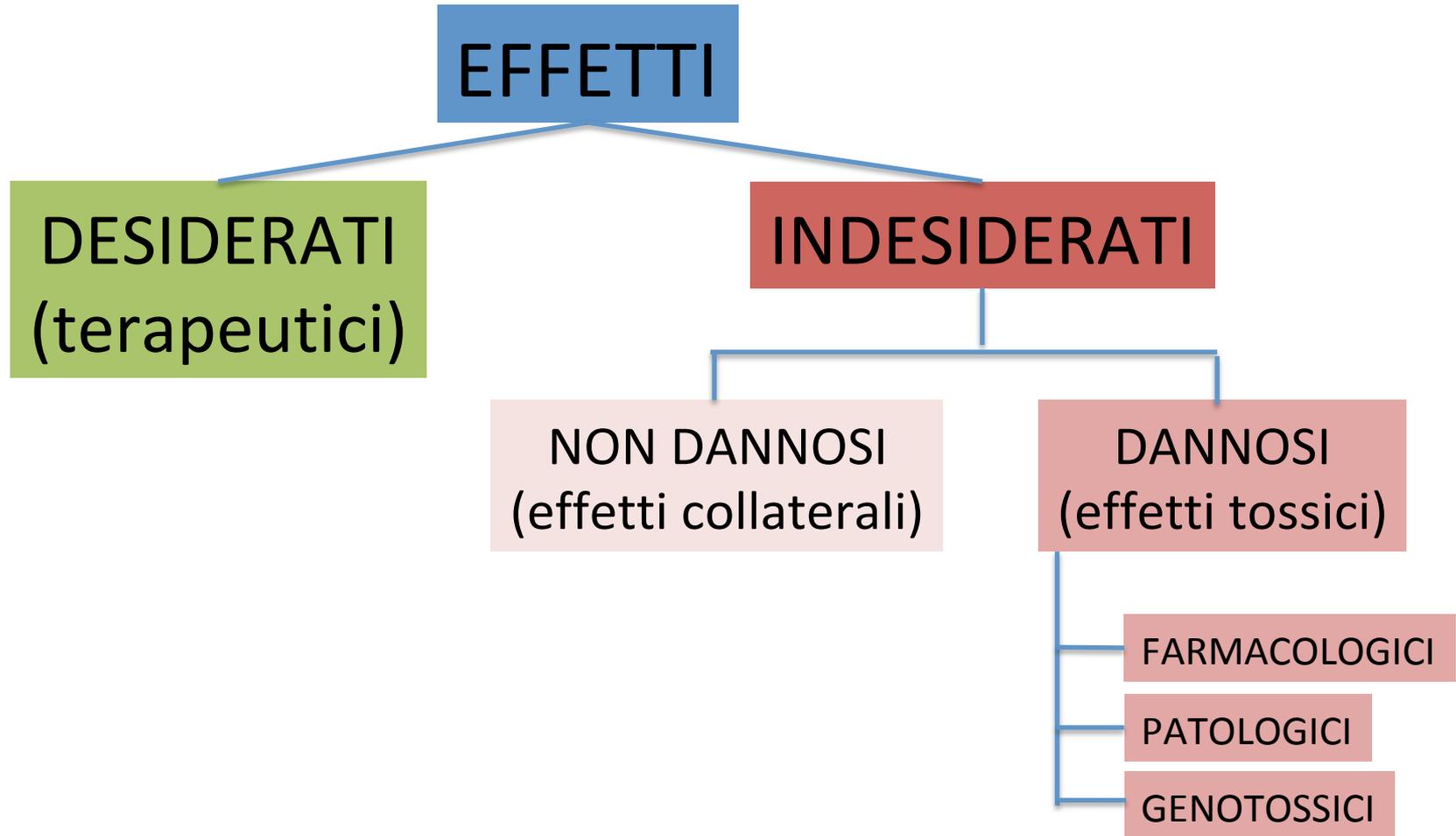
- Molti farmaci antitumorali
- Anche alcuni eccipienti

Interazioni tra farmaci

- farmacodinamiche -

- Originano dalla combinazione dei meccanismi d'azione dei farmaci
- L'associazione tra due o più farmaci può determinare:
 - Riduzione degli effetti terapeutici → **interazione farmacodinamica negativa**:
 - Es. digossina + calcio-antagonisti
 - FANS + anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici
 - Incremento degli effetti → **interazione farmacodinamica positiva** → base fondante delle politerapie:
 - Es. β 2-stimolanti + teofillina (inibitore PDE)
 - Chemioterapia anti-infettiva e antineoplastica

Tossicità dei farmaci



Tossicità dei farmaci

REAZIONI DOSE-DIPENDENTI:

- TOSSICITÀ FARMACOLOGICA
- TOSSICITÀ PATOLOGICA
- EFFETTI GENOTOSSICI

REAZIONI ALLERGICHE:

- TIPO I: REAZIONI ANAFILATTICHE
- TIPO II: REAZIONI CITOLITICHE
- TIPO III: REAZIONI DI ARTHUS
- TIPO IV: REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ RITARDATA

REAZIONI IDIOSINCRASICHE E CONTRIBUTI FARMACOGENOMICI

Tossicità farmacologica

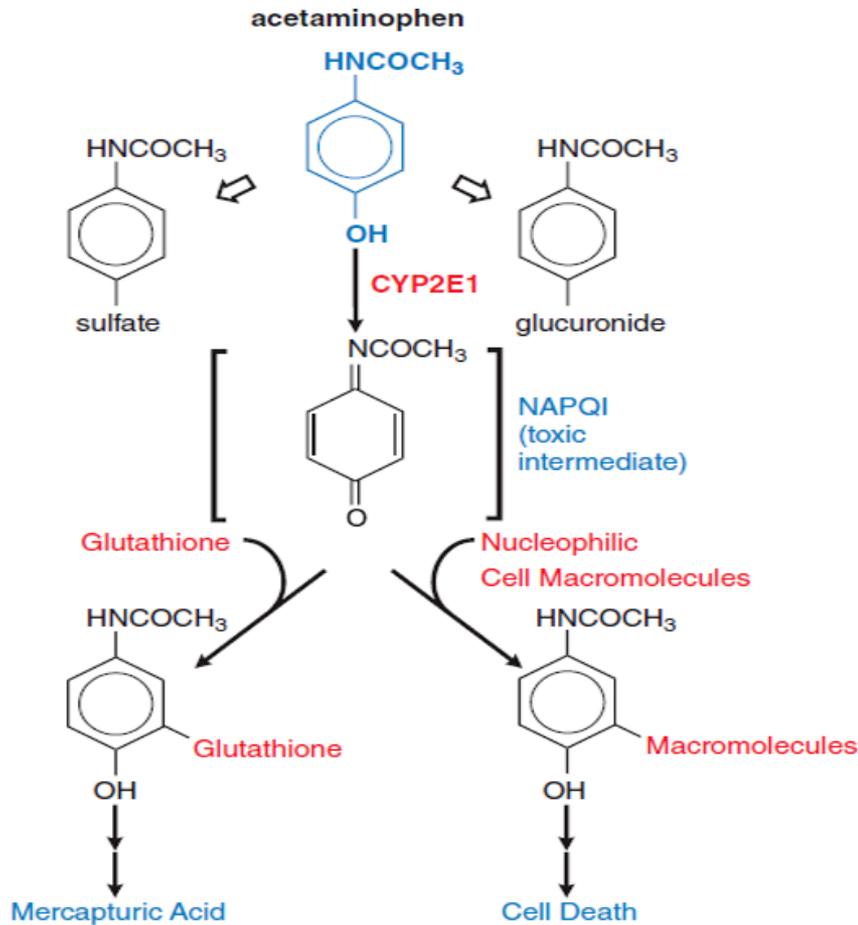
E' largamente **prevedibile** sulla base del meccanismo d'azione dei farmaci e si manifesta **in relazione alla dose**.

ESEMPI:

- 1) Depressione del SNC prodotta dai **barbiturici**;
- 2) Grado di ipotensione prodotto dalla **nifedipina**;
- 3) Discinesia tardiva associata all'uso di **antipsicotici**.

Tossicità patologica

L'esempio del paracetamolo
(acetaminofene in USA!)



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Effetti genotossici

Sono dovuti a danni provocati al DNA → tossicità mutagene o carcinogene.

Esempi:

- Molti chemioterapici antitumorali;
- Radiazioni ionizzanti;
- Composti ambientali.

Risposte allergiche (1)

Allergia = reazione avversa mediata dal sistema immunitario conseguente a una precedente sensibilizzazione a uno specifico agente, o ad uno strutturalmente correlato

In base al meccanismo della risposta immunologica, le risposte allergiche possono essere divise in 4 categorie

Risposte allergiche (2)

Tipo I – reazioni anafilattiche

- Mediate da IgE
- Si manifestano rapidamente → reazioni di ipersensibilità immediata
- Tratto GI: allergie alimentari
- Cute: orticaria e dermatite atopica
- Sistema respiratorio: riniti e asma
- Sistema vascolare: shock anafilattico

Tipo II - reazioni citolitiche

- Mediate da IgM e IgG + attivazione sistema del complemento
- Esempi: Anemia emolitica indotta da penicillina
Porpora trombocitopenica indotta dalla chinidina
Granulocitopenia indotta dalle sulfonamidi

Risposte allergiche (3)

Tipo III – reazioni di Arthus

- Mediate prevalentemente da IgG
- Formazione di complessi antigene-anticorpo che fissano il complemento
- Malattia da siero
- Causate da molti farmaci, ad es. antibiotici di uso comune

Tipo IV – reazioni di ipersensibilità ritardata

- Mediate da macrofagi e linfociti T sensibilizzati
- Risposta infiammatoria → produzione di linfocine → influsso di neutrofili e macrofagi
- Es: dermatite da contatto

Reazioni idiosincrasiche

Si definisce idiosincrasia una **reattività anormale** nei confronti di un composto chimico, caratteristica di un **singolo individuo**.

Si può manifestare come **estrema sensibilità** a dosi molto basse di farmaco, ma anche **insensibilità** a dosi elevate.

La reazione immuno-tossicologica è determinata dal legame covalente del farmaco alle proteine del siero e conseguente presentazione di un aptene estraneo.