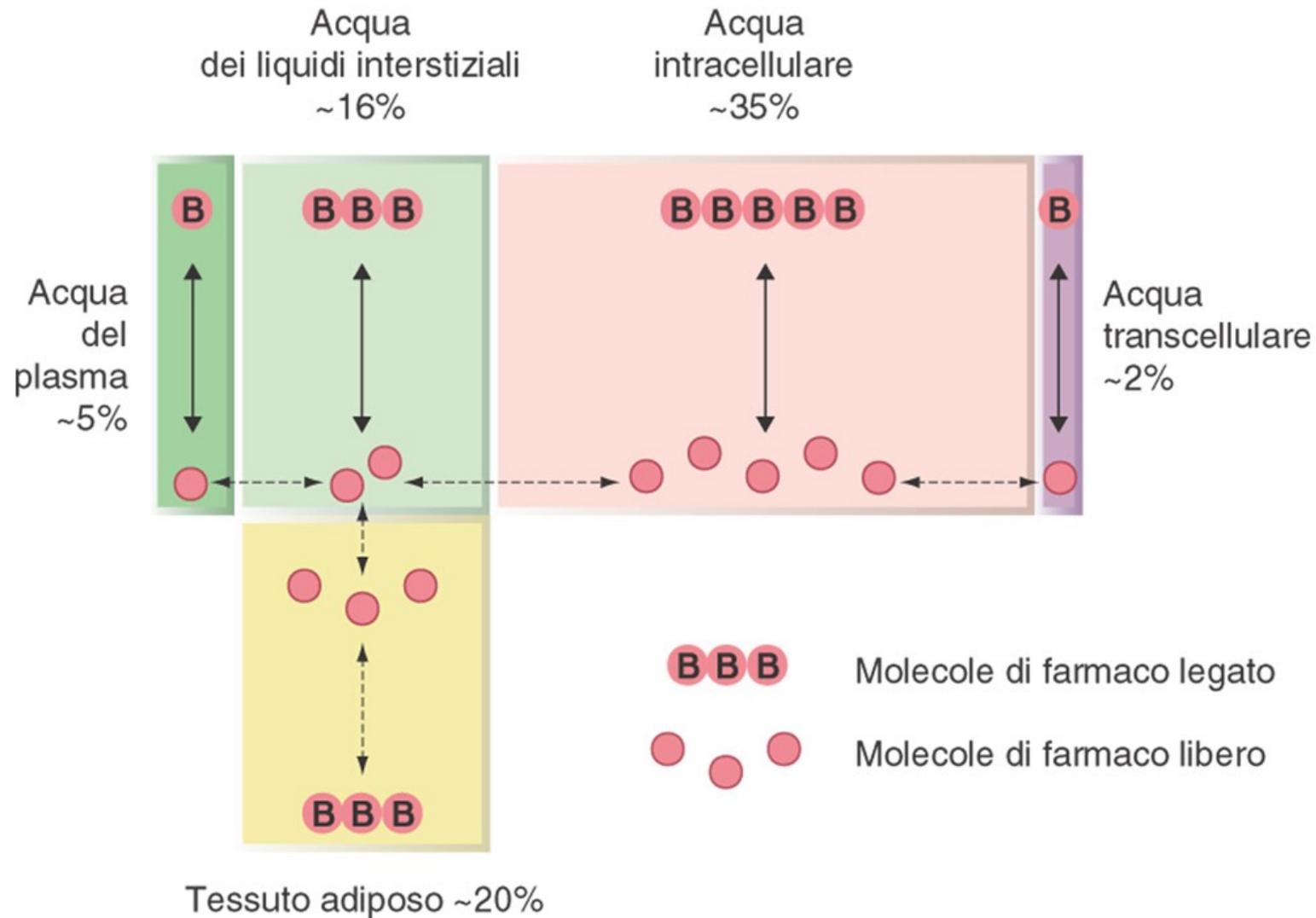


DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

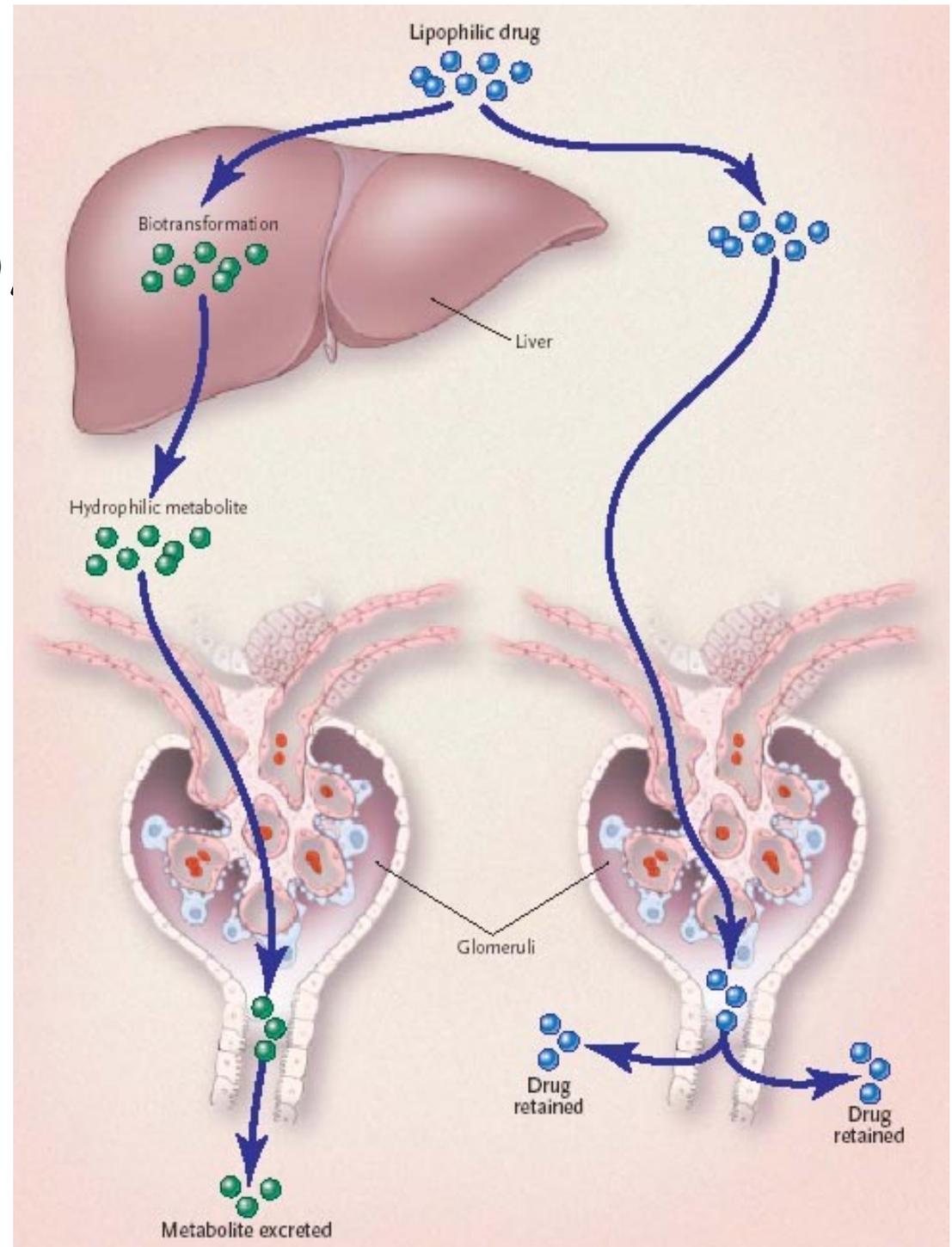


Fattori che condizionano la distribuzione di un farmaco

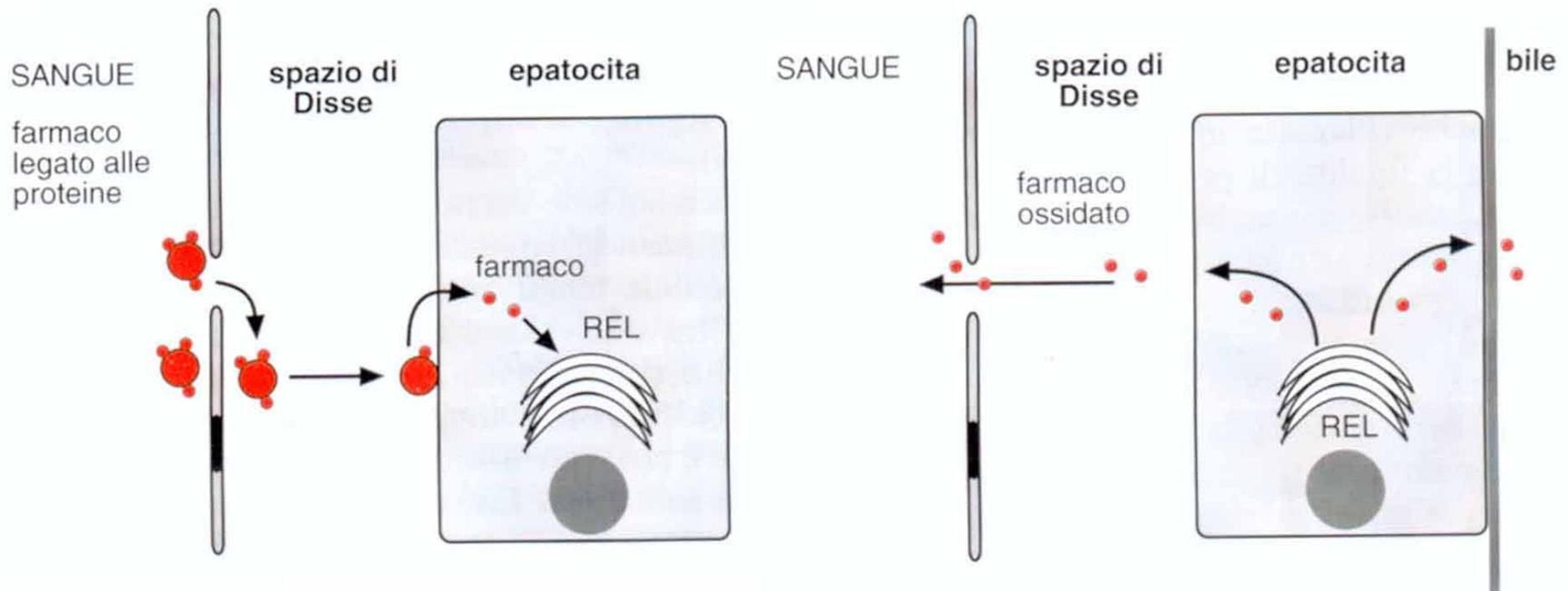
- Caratteristiche chimico-fisico del farmaco
- legame alle sieroproteine
- tipo di barriera che deve essere superato
- entità del flusso ematico nel tessuto
- massa del tessuto

Biotrasformazione

- Avviene soprattutto ma non solo, nel fegato
- Rende i farmaci più polari, meno liposolubili e quindi più facilmente eliminabili dal rene



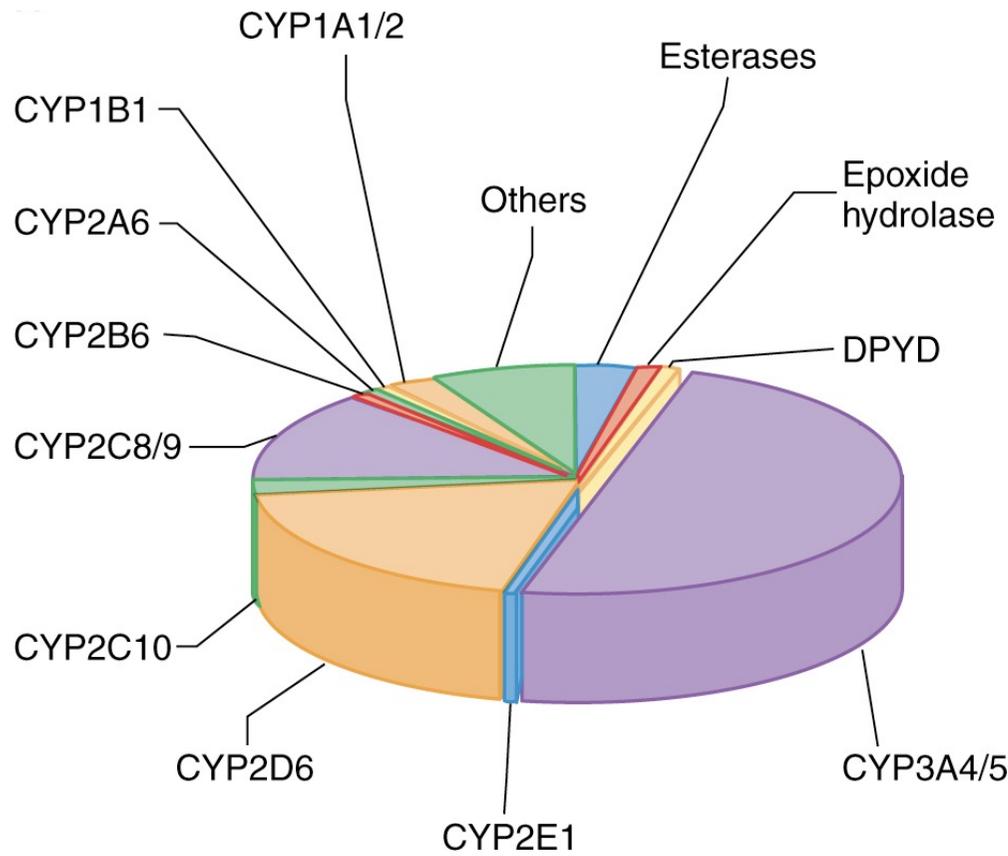
Metabolismo epatico dei farmaci



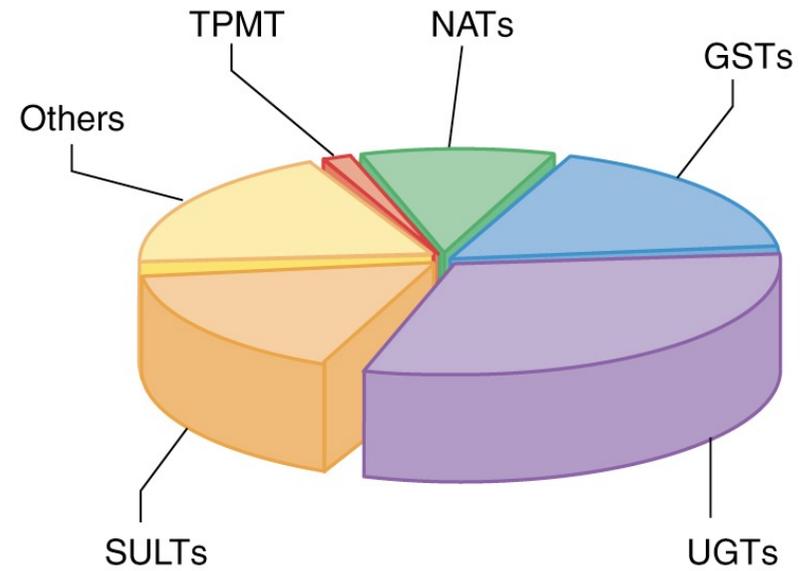
Biotrasformazione

- Può causare l'inattivazione del composto
- Può dar luogo a metaboliti dotati di un'azione farmacologica simile o diversa da quella del farmaco di partenza
- Può dar luogo a metaboliti tossici
- Può trasformare una sostanza inattiva (profarmaco) in un prodotto dotato di azioni farmacologiche

Reazioni di fase 1

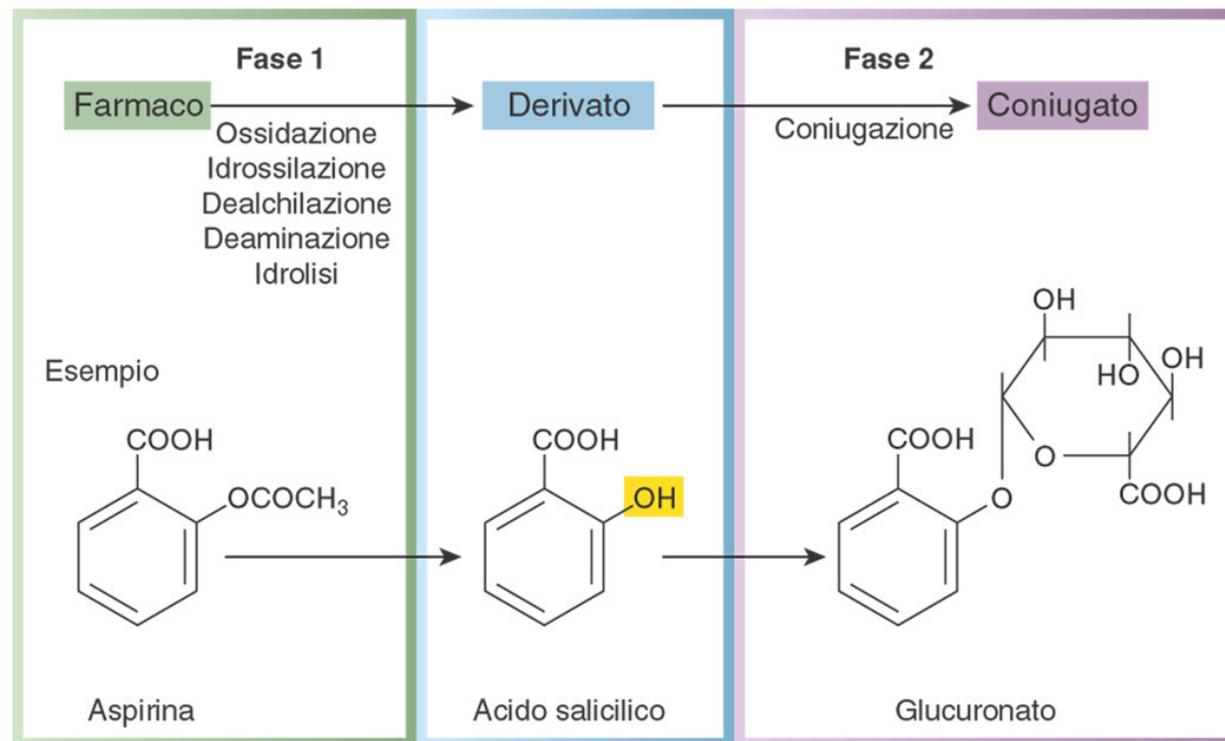


Reazioni di fase 2

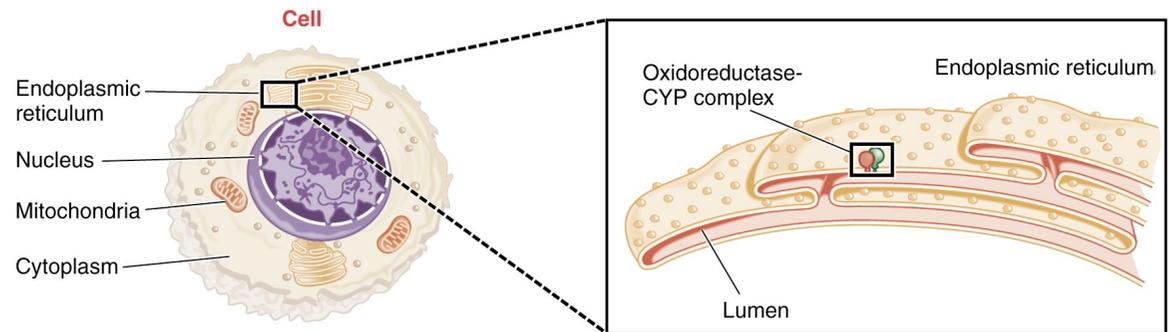


Metabolismo dei farmaci

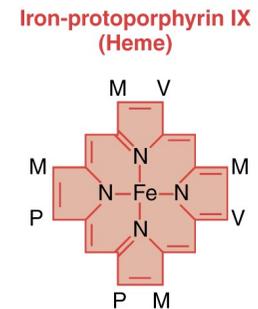
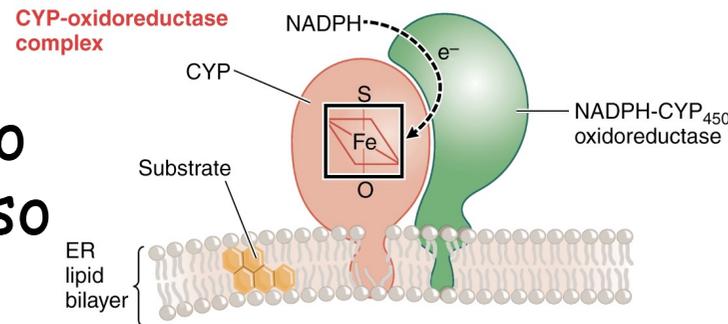
- **Reazioni di fase I o di funzionalizzazione:** hanno la finalità di inserire o mettere in evidenza gruppi funzionali di legame (-OH, -SH, -NH₂, -COOH) per le reazioni di coniugazione. Dal punto di vista chimico sono prevalentemente reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi
- **Reazioni di fase II o di coniugazione:** glicuroconiugazione, solfatazione, metilazione, acetilazione, coniugazione con aminoacidi, con glutazione....



Citocromo P450



- Emoproteina (pigmento, P) che nello stato ridotto (Fe^{2+}) forma un complesso inattivo con il monossido di carbonio con un picco di assorbimento a 450 nm.
- È una proteina transmembrana situata sul reticolo endoplasmatico liscio. un secondo enzima, la NADPH-CYP₄₅₀ ossidoriduttasi trasferisce elettroni al CYP, che può, in presenza di ossigeno, ossidare substrati xenobiotici. Ogni CYP contiene una molecola di ferroporfirina IX che serve a legare ed attivare l'ossigeno.
- Sono state clonate e sequenziate oltre 300 diverse famiglie (<http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html>)



CYP	FARMACO	INIBITORE	INDUTTORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone	Fumo di sigaretta
2A6	Metossiflurano		
2C8	Tassani		
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

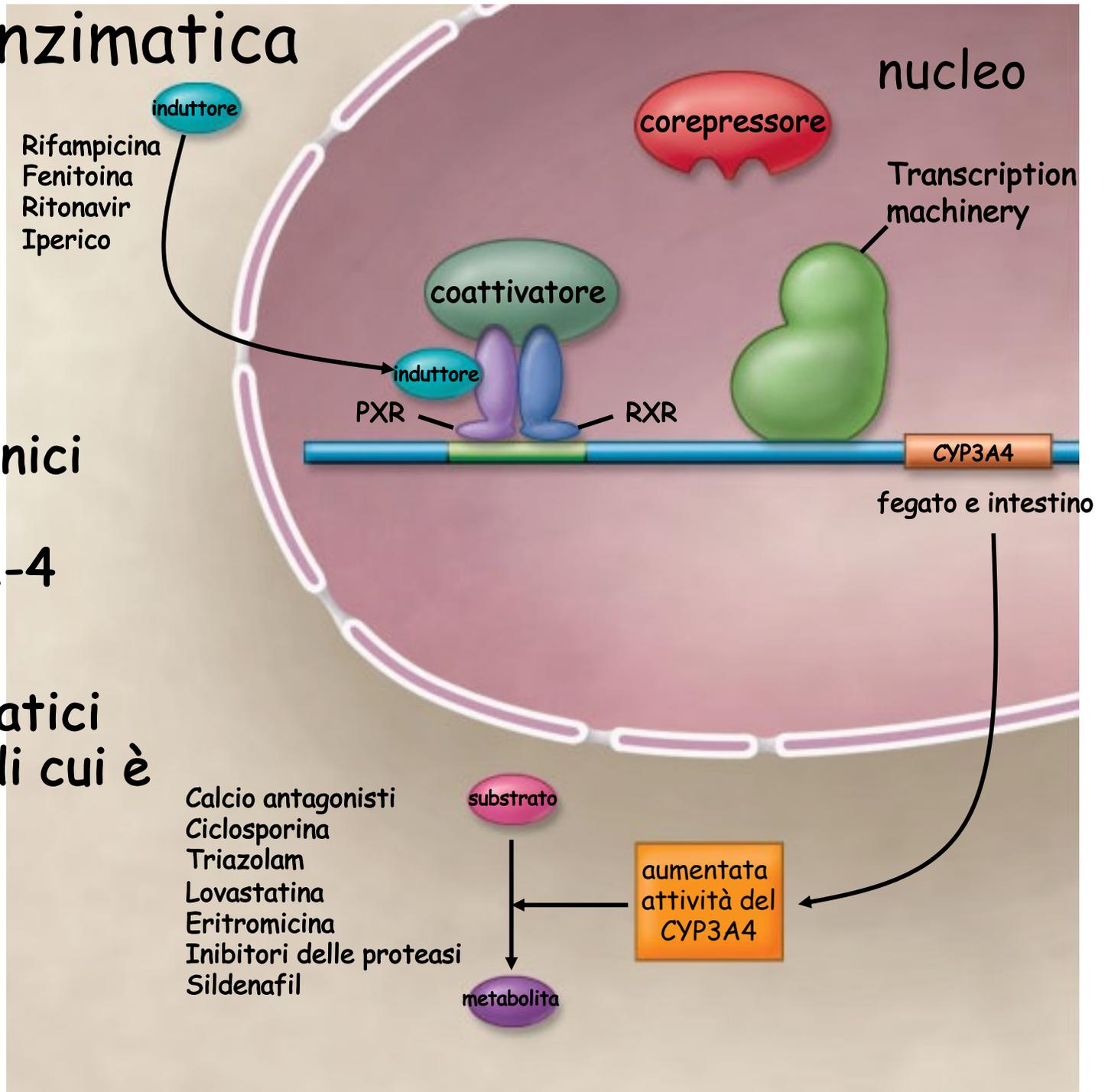
Isoforme che presentano polimorfismo genetico

Reazioni di fase II: le coniugazioni

- Riguardano in genere residui polari (spesso resi tali da reazioni di fase I)
- Richiedono la presenza di un coenzima che fornisca la molecola coniugante al substrato tramite una transferasi

Induzione enzimatica

- Gli effetti clinici compaiono lentamente (1-4 settimane)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è indotto il metabolismo diminuiscono



Induttori enzimatici

Classe	Composto
Antiepilettici	Fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, primidone
Antibiotici	Rifampicina, griseofulvina
Antidiabetici	Tolbutamide
Antiinfiammatori	Fenilbutazone (cronico)
Droghe sociali	Alcool (cronico), caffeina, fumo di sigaretta
Antidepressivi	Iperico perforato
Alimenti	Brassicacee
Inquinanti ambientali	Idrocarburi policiclici aromatici
Erbicidi e defoglianti	TCDD
Additivi alimentari	Idrossianisolo butilato (antiossidante)



Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill A literature review.

Contraception, Volume 59, Issue 2, Pages 71-78

K. Weaver

Inibizione enzimatica

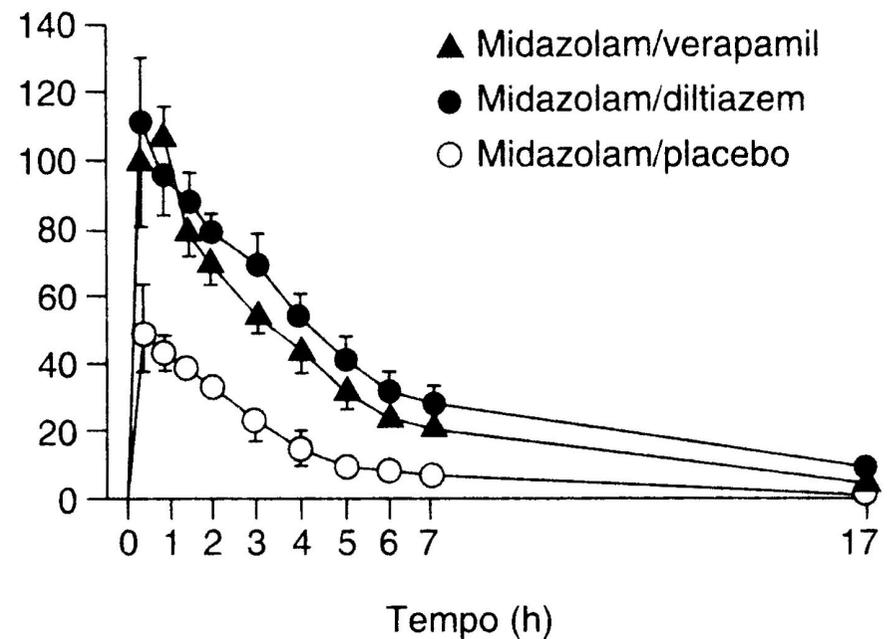
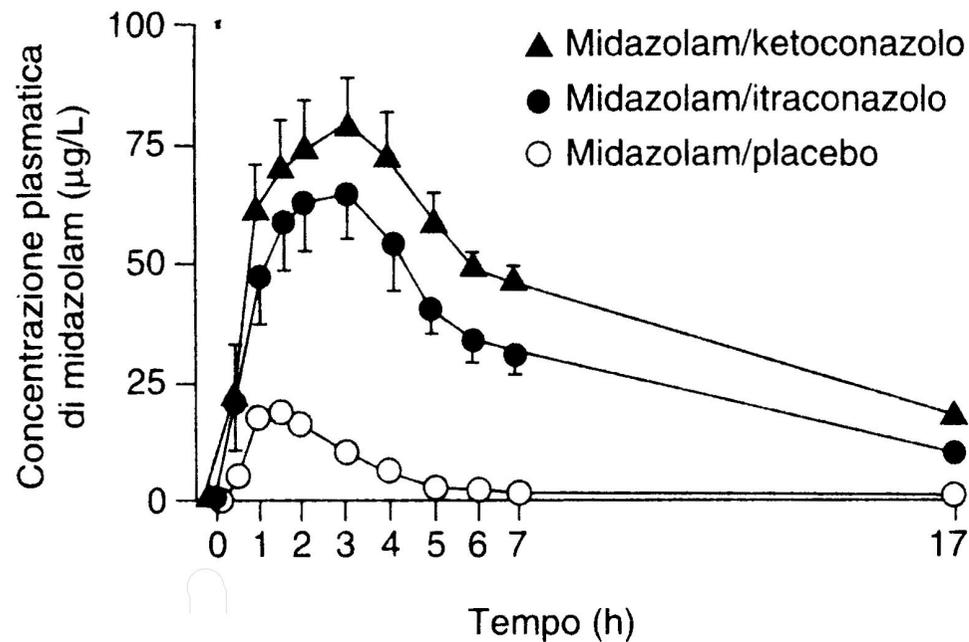
- Competizione reversibile tra due farmaci per il sito di legame dell'enzima (è il meccanismo più comune)
- Legame forte, ma non irreversibile, a formare un complesso inattivo (macrolidi)
- I livelli plasmatici del farmaco di cui è inibito il metabolismo aumentano
- Gli effetti clinici sono quasi immediati

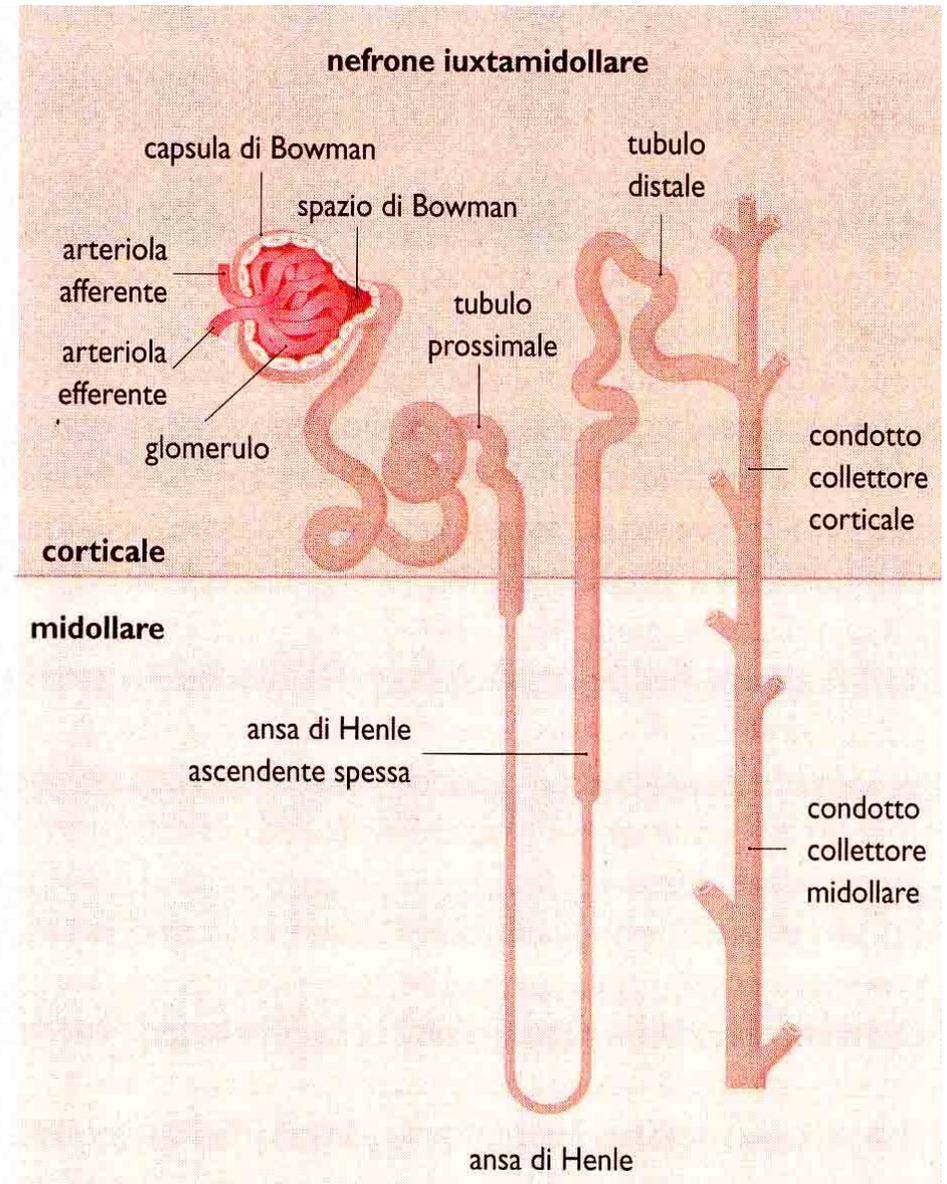
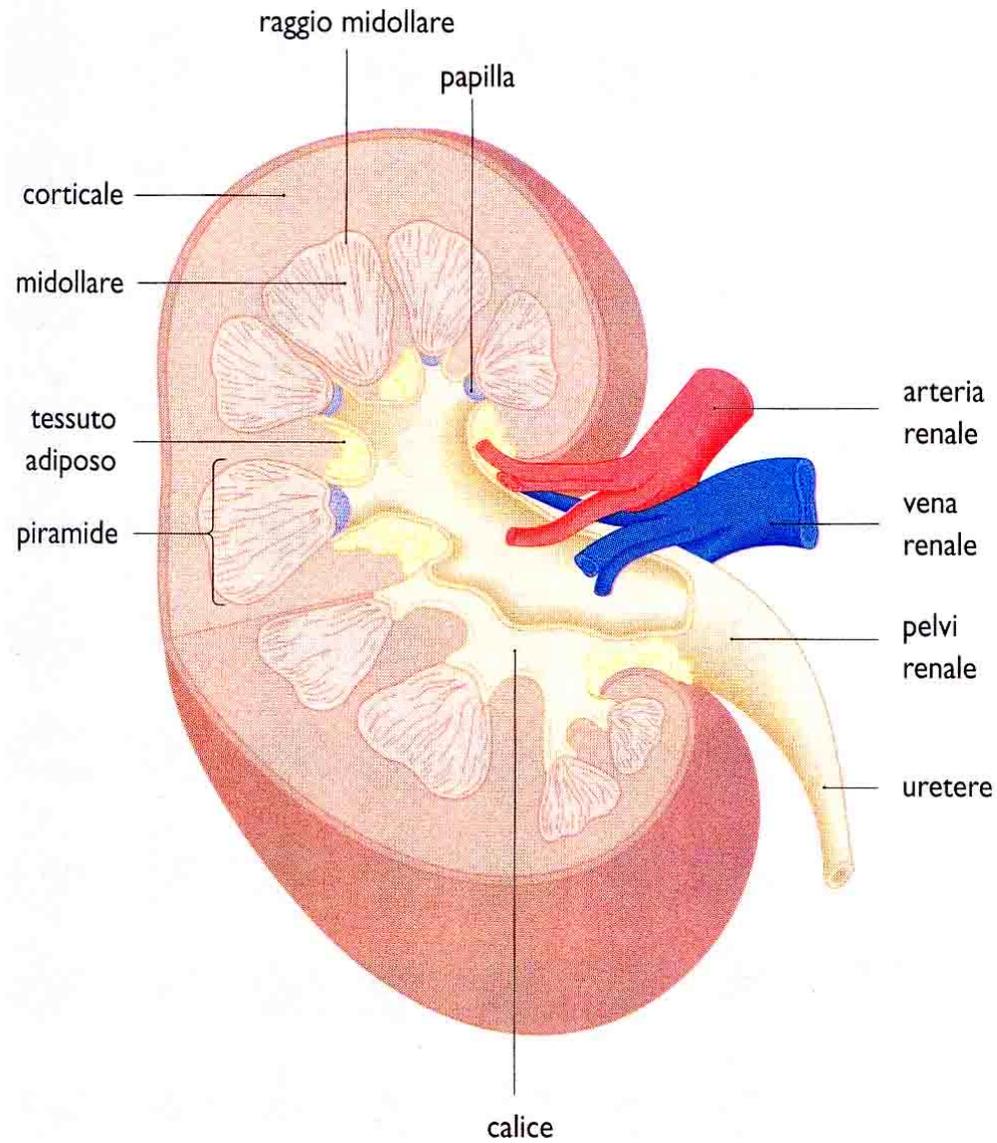
Inibitori enzimatici

Isoforma	Farmaco inibente
1A2	Fluoxetina, cimetidina, eritromicina
2C	Cimetidina
2C9	Fluvastatina
2C19	Fluoxetina
2D6	Chinidina, cimetidina, fluoxetina
2E1	Alcool (acuto)
3A4	Cimetidina, chinidina, antifungini azolici, macrolidi, succo di pompelmo



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





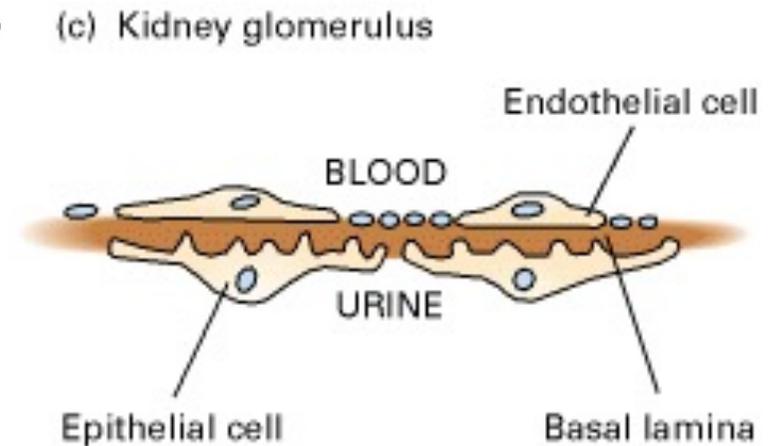
Escrezione renale: filtrazione

- Ogni giorno attraverso i reni passano circa 850 l di sangue (50 volte il volume dei liquidi extracellulari, 17 l)
- Circa il 20% del plasma che circola attraverso i reni viene filtrato
- il volume di preurina prodotto in 24 ore è di circa 170 l (20% di 850 l)
- il 65% viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale, il 15% lungo la branca discendente dell'ansa di Henle, il 19% in parti uguali nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore
- l' 1% dell' ultrafiltrato viene escreto nelle urine (1.7 l)

Filtrazione glomerulare

Il filtro glomerulare è costituito da tre strati che separano il lume dei capillari dallo spazio nella capsula di Bowman

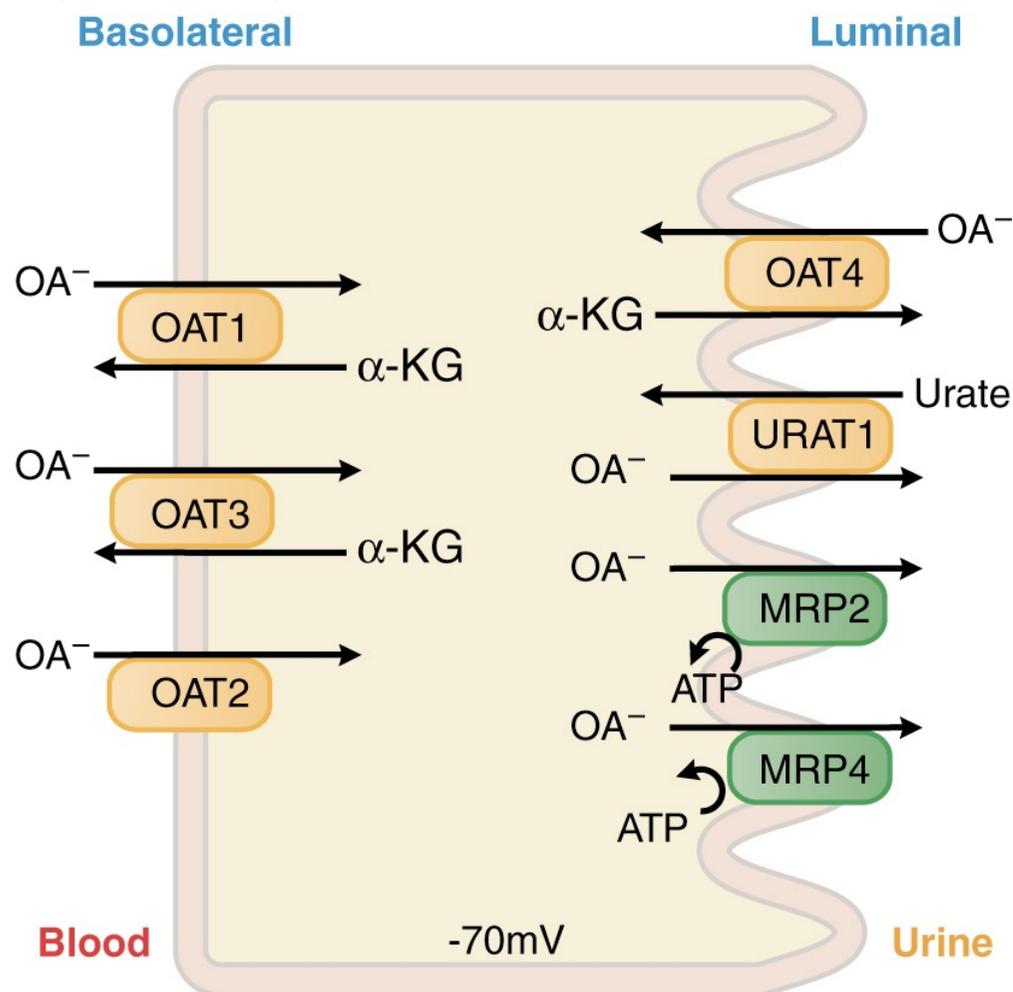
- endotelio capillare: presenta ampie fenestrature con un diametro di 50-100 nm (non passano le cellule ematiche)
- lamina basale: reticolo tridimensionale di glicoproteine dotate di forte carica polianionica immerso in una matrice omogenea
- podociti dell'epitelio della capsula di Bowman: formano delle fessure di filtrazione di 20-50 nm, ma sono ulteriormente ricoperti dal glicocalice che permette il passaggio di molecole con raggio effettivo $< 1,5$ nm, ed è praticamente impermeabile a molecole con raggio $> 4,5$ nm. In pratica non vengono filtrate molecole con un PM > 60 kDa (passano bene quelle con pM < 20 kDa). Macromolecole polianioniche passano con maggior difficoltà rispetto a molecole neutre o cationiche



Filtrazione glomerulare

- Passano attraverso il filtro glomerulare tutti i farmaci, se non sono legati alle proteine plasmatiche

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



Composti endogeni

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

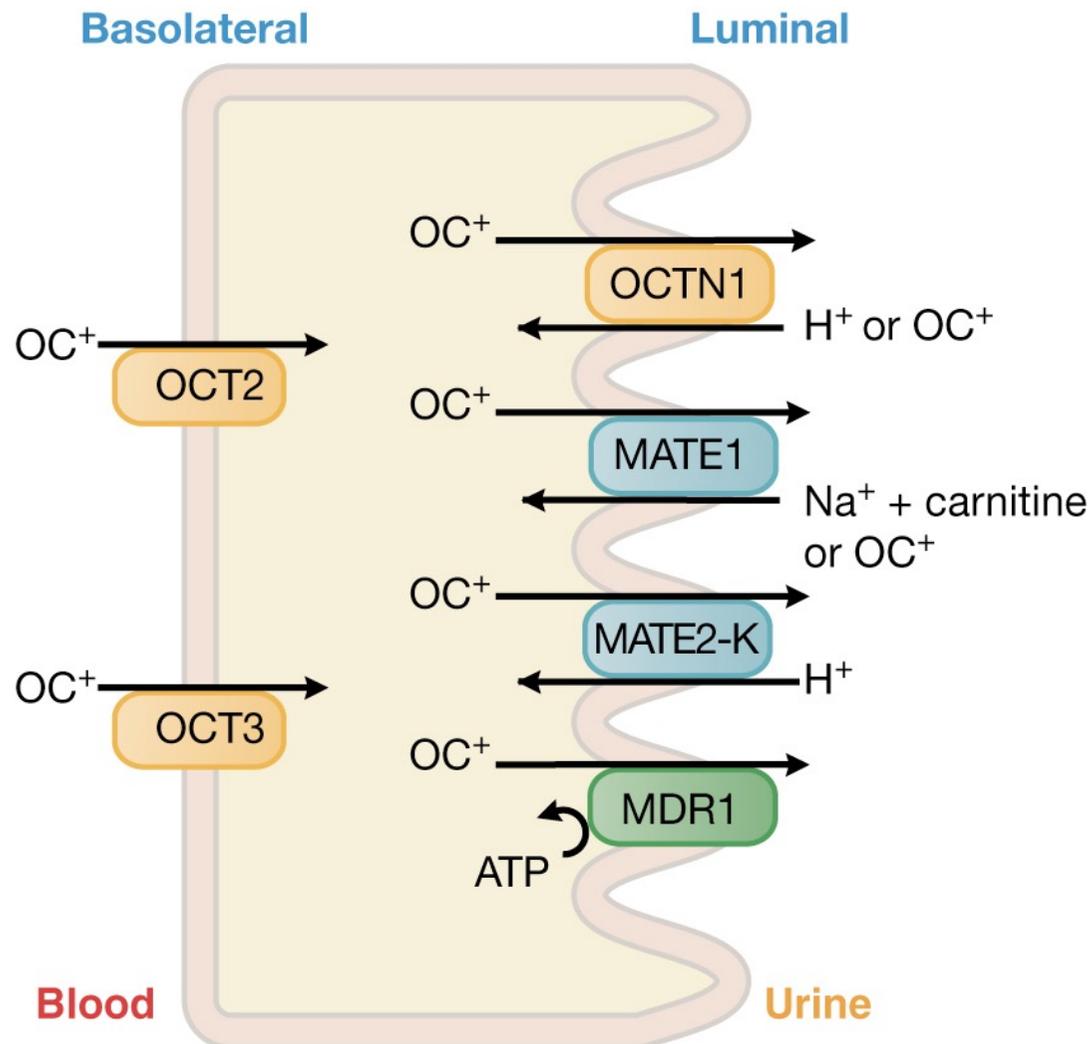
Metaboliti di farmaci

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

Farmaci

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

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

Altre vie di eliminazione

- Via biliare
- Via polmonare (anestetici generali, etanolo)
- Latte
- Saliva e sudore
- Capelli e cute

- 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 farmacometabolizzanti, 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)

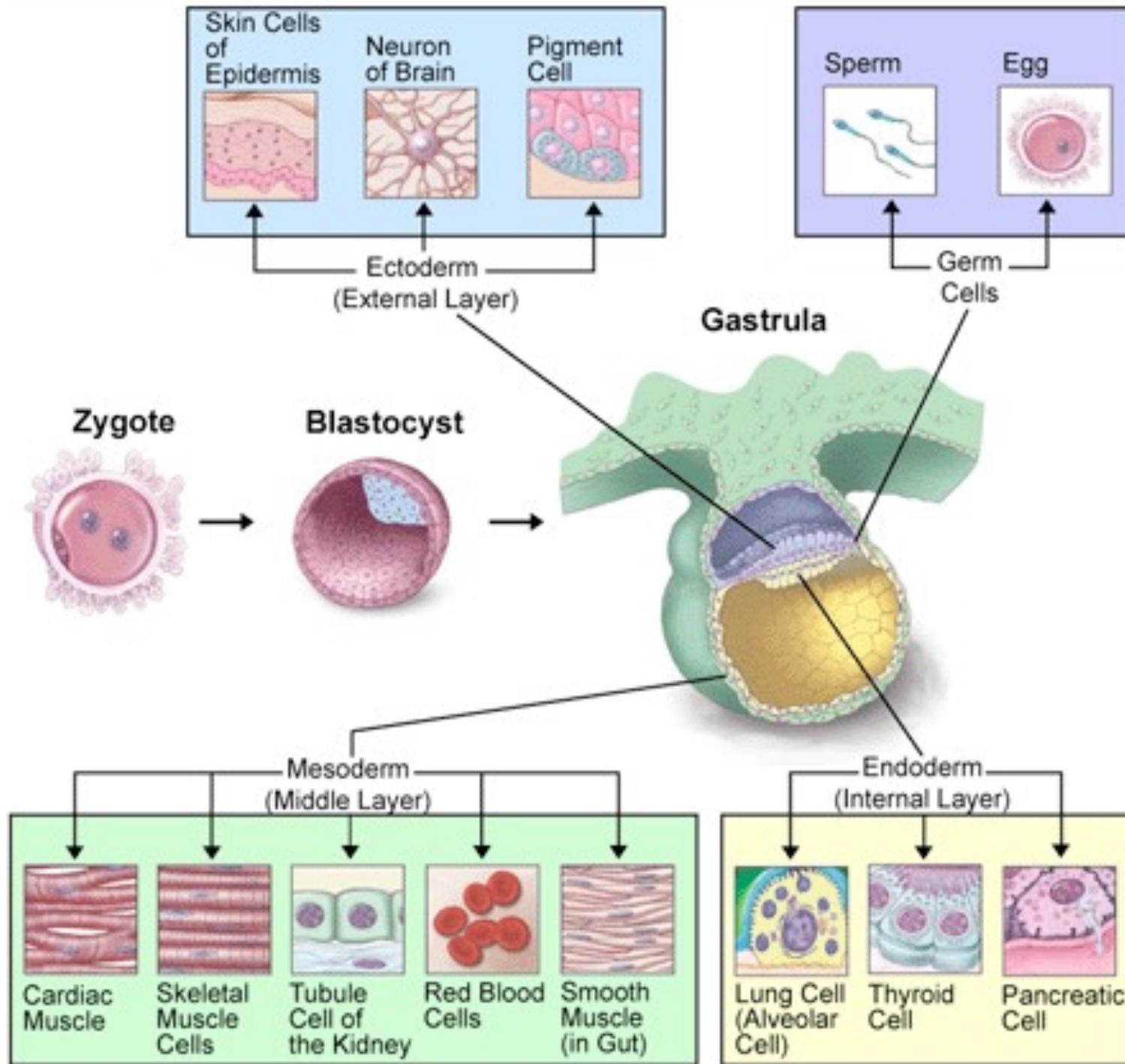
Effetti collaterali dei farmaci

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

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
 Istog
 matur
 funzic



a
 ossici
 ad es.
 t,

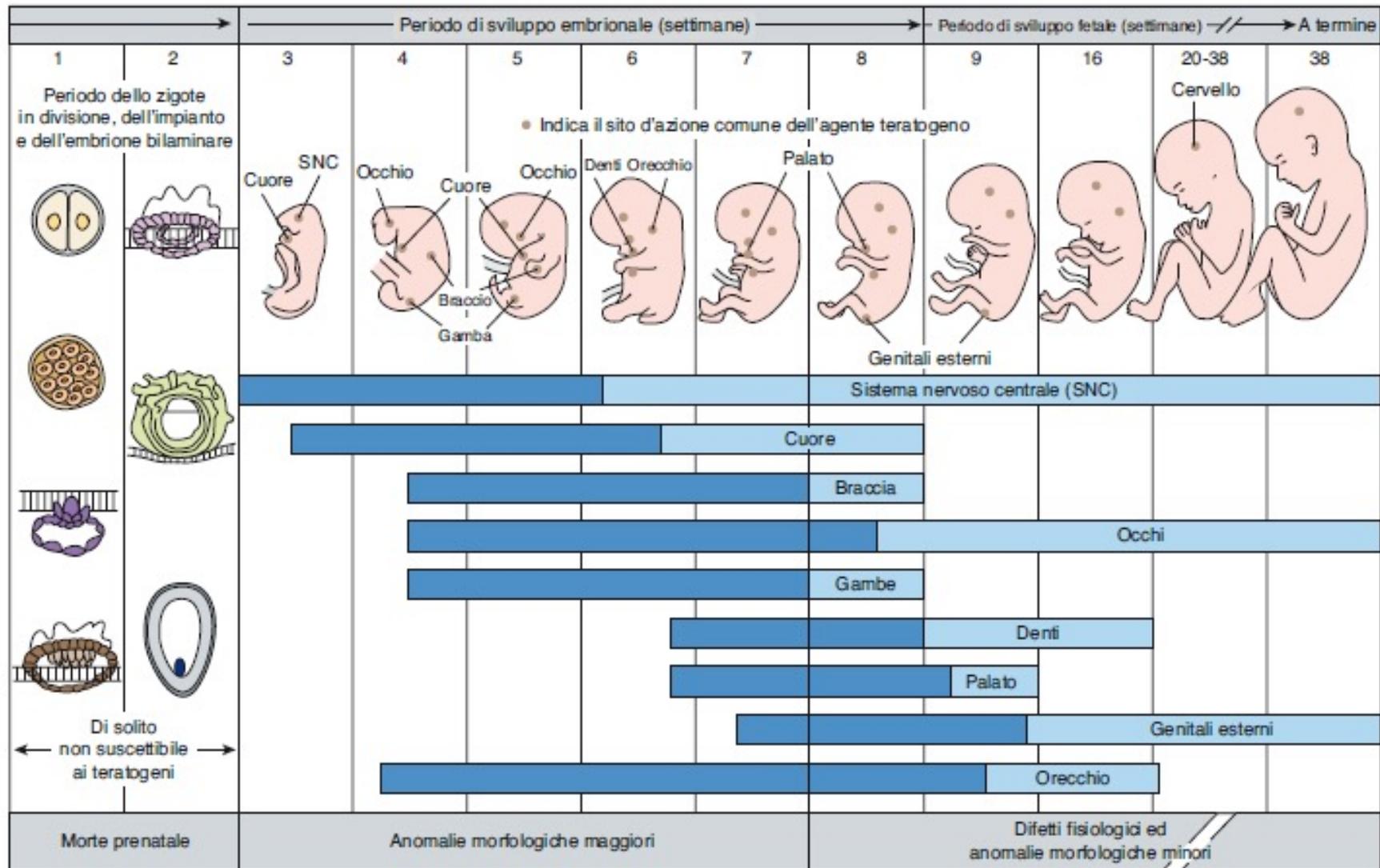
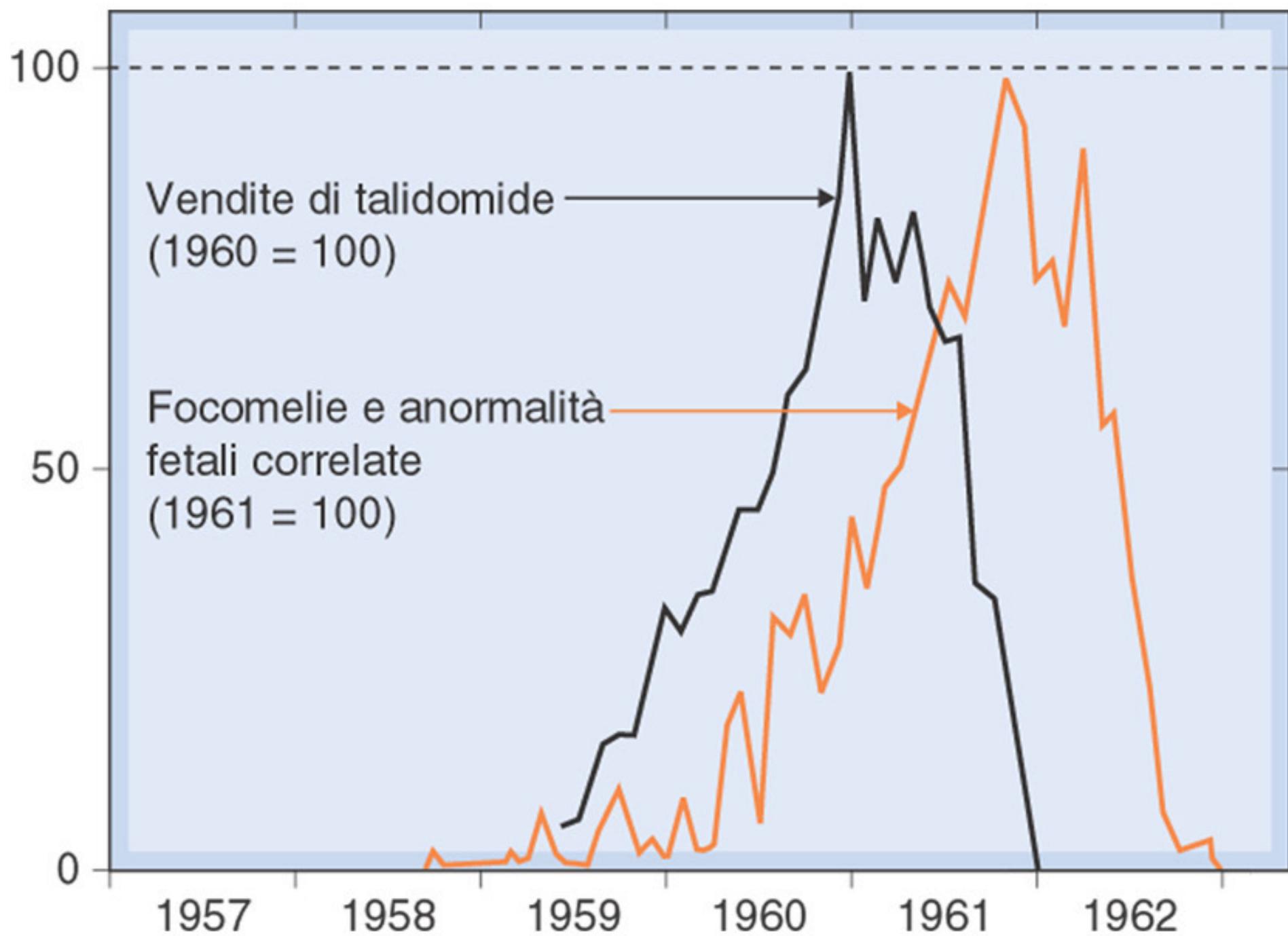


Figura 59-1. Diagramma schematico dei periodi critici dello sviluppo umano (Riprodotta, previo consenso, da Moore KL: *The Developing Human: Clinically Oriented Embriology*, 4th ed. Saunders, 1988).

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

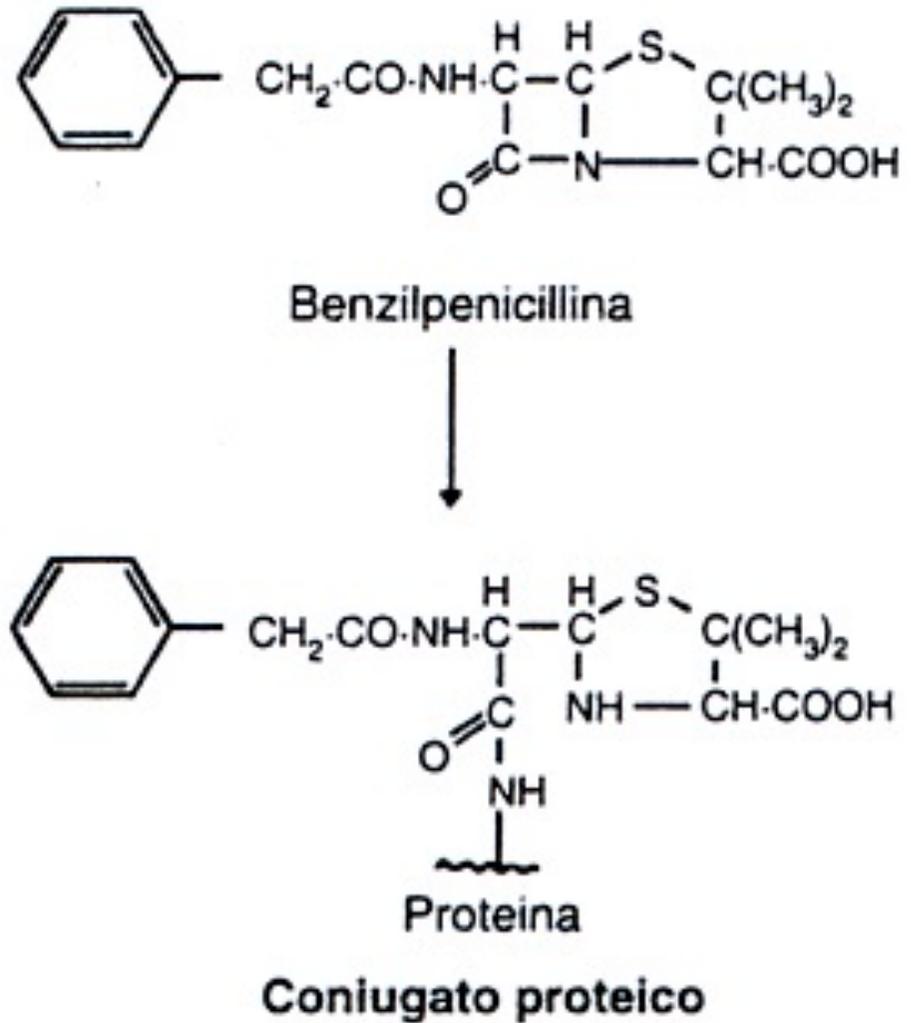


Farmaci teratogeni

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

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.



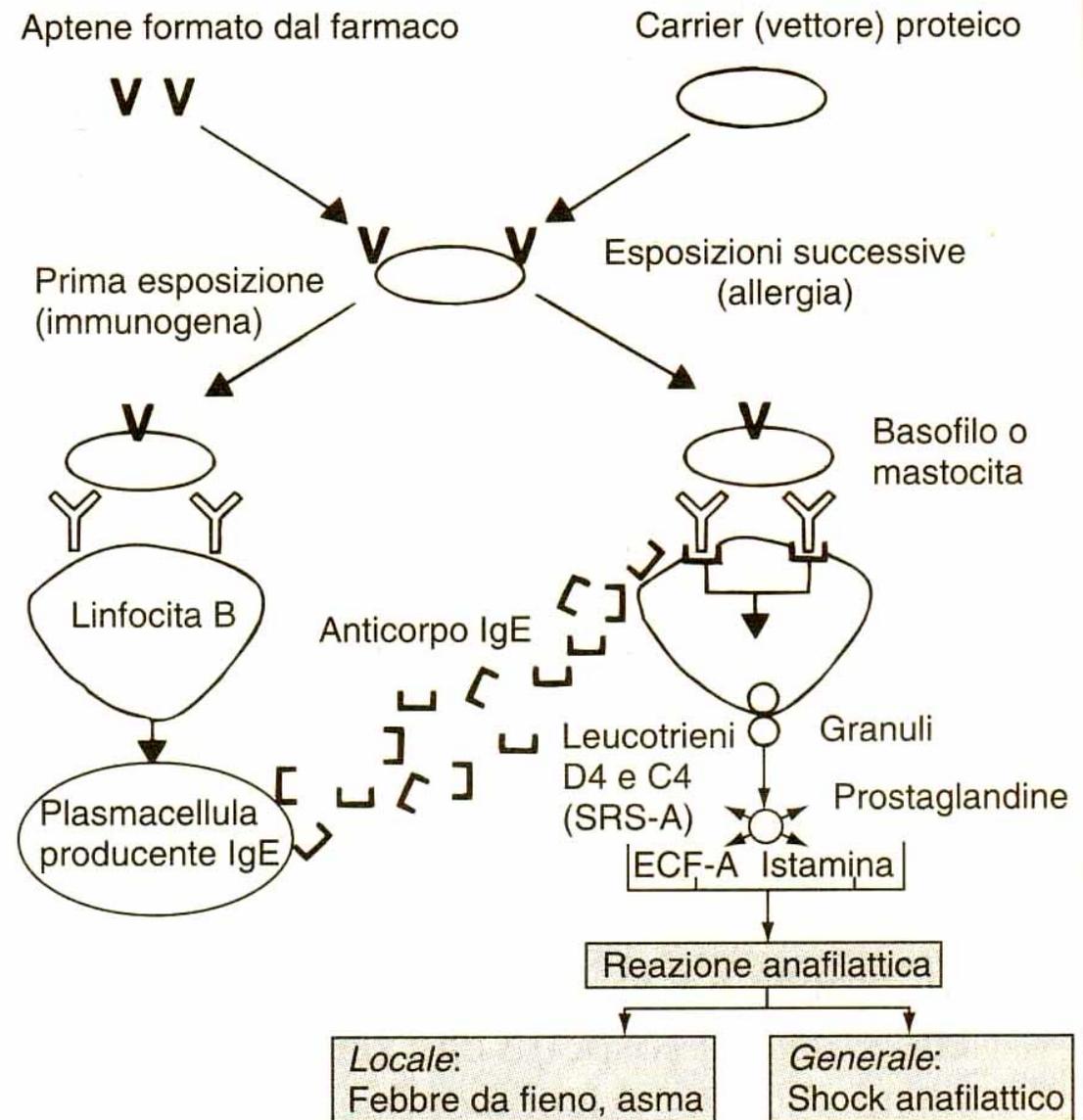
Reazioni allergiche o di ipersensibilità

Tipo I: ipersensibilità immediata o anafilattica.

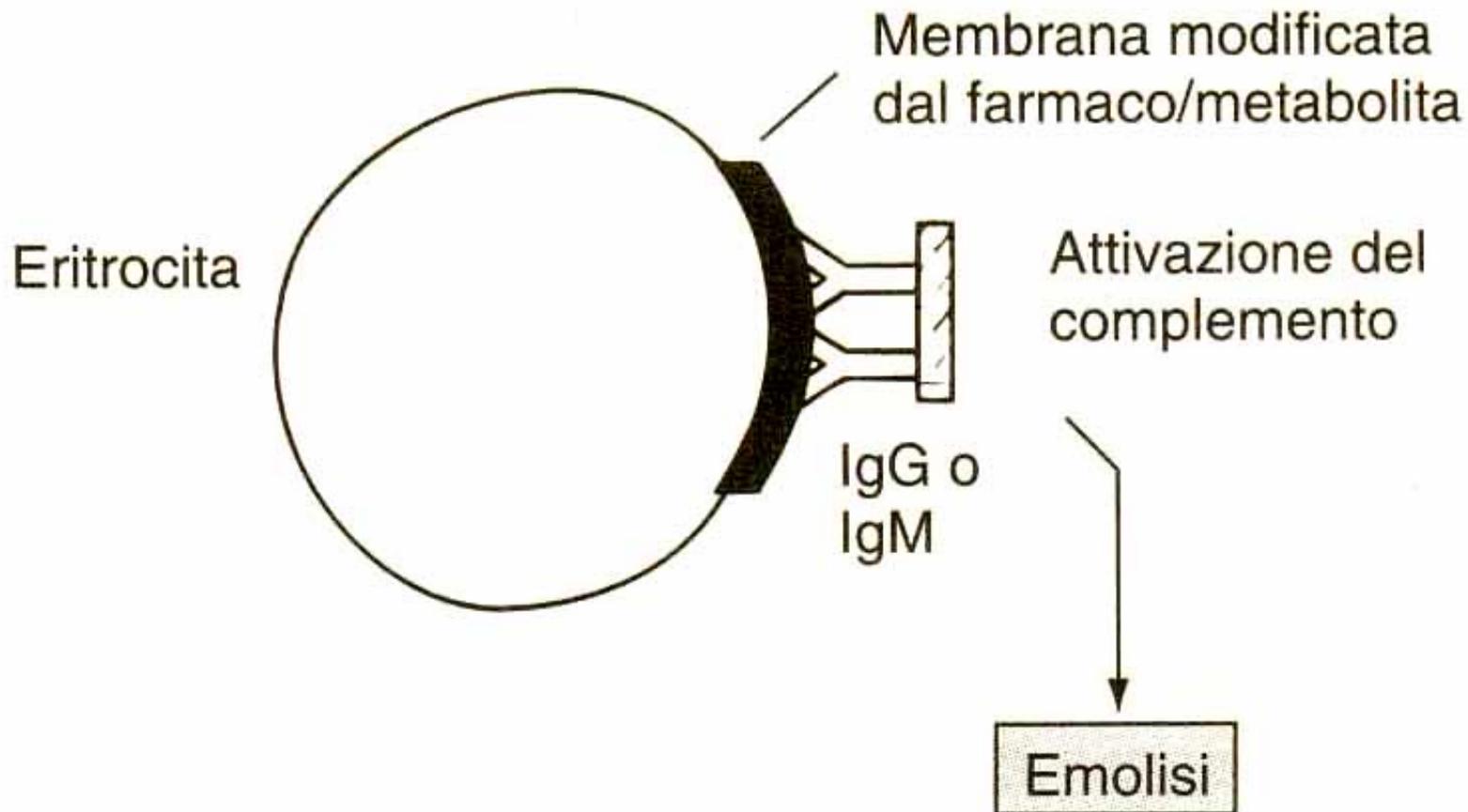
Si manifesta quando un composto antigenico evoca la formazione di anticorpi del tipo IgE, che si fissano sui mastociti.

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)



- 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
- 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?

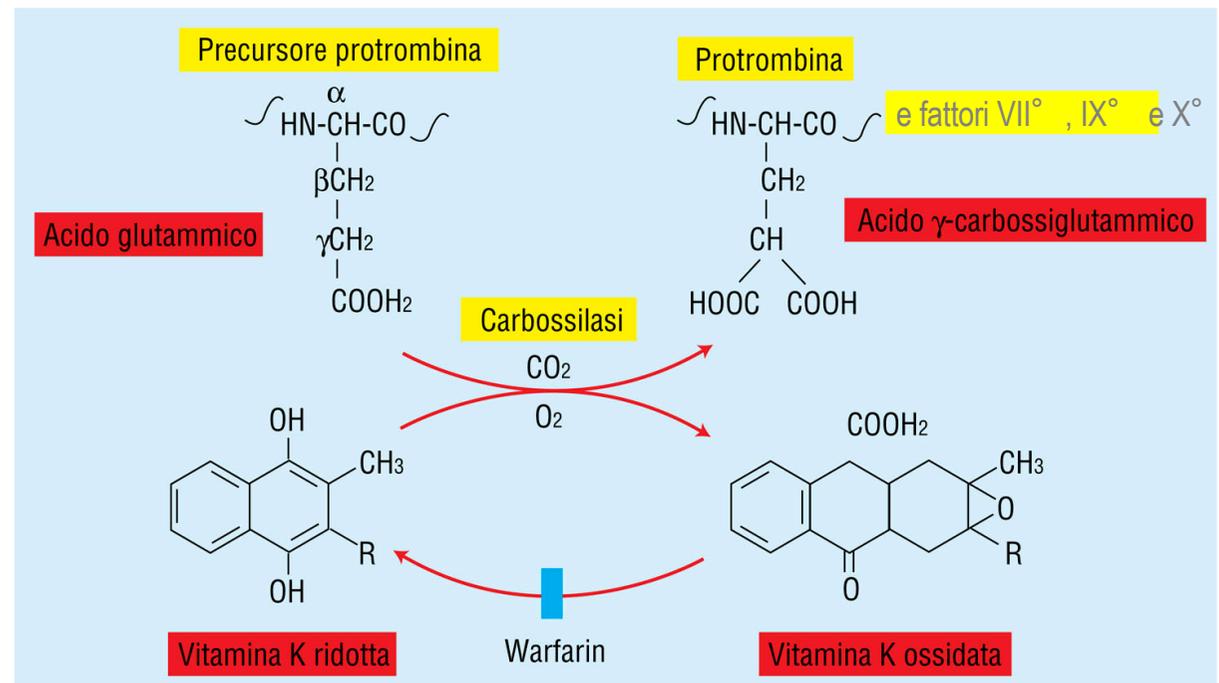
- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un' associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L' effetto netto dell' associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell' effetto di uno o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

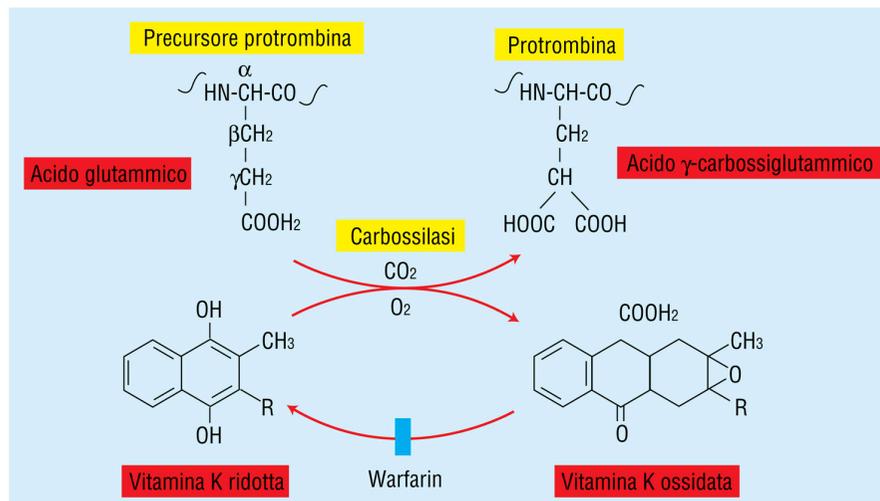
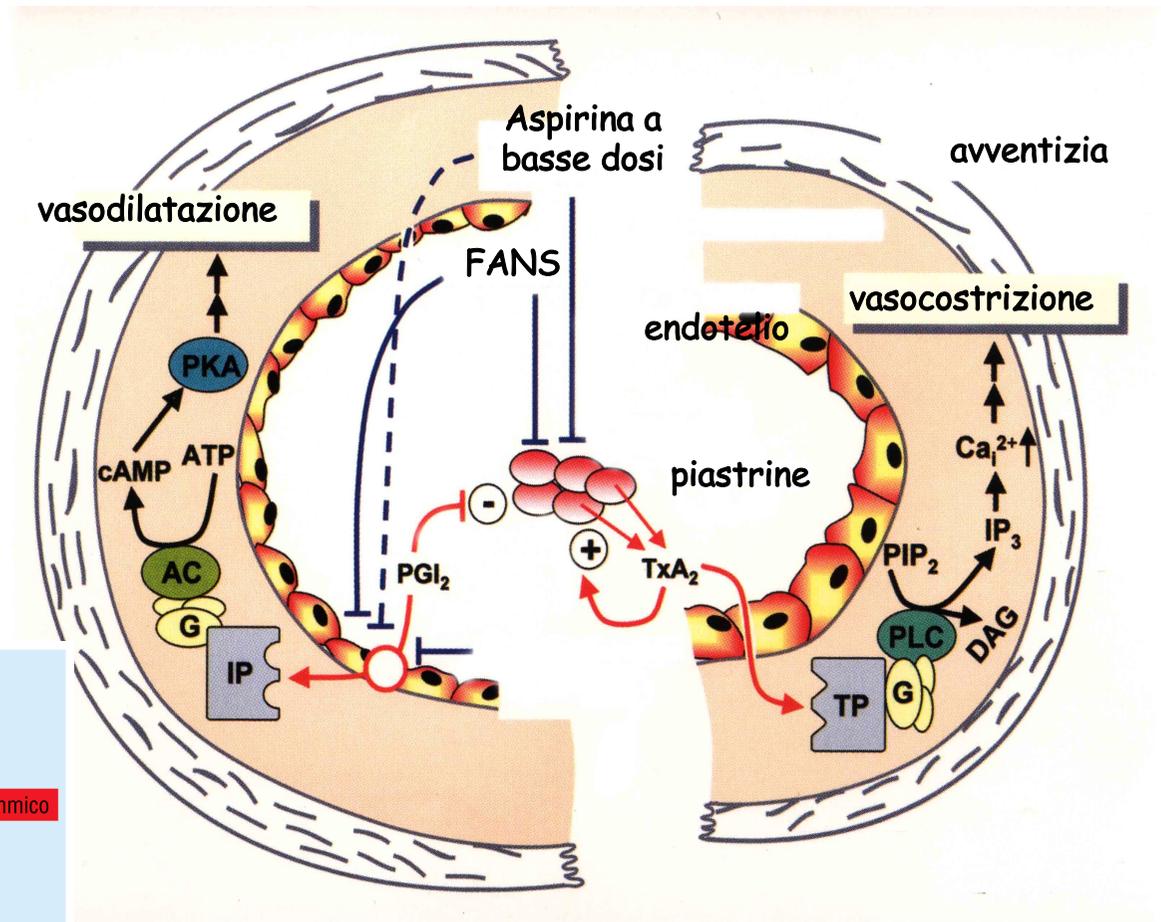
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



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

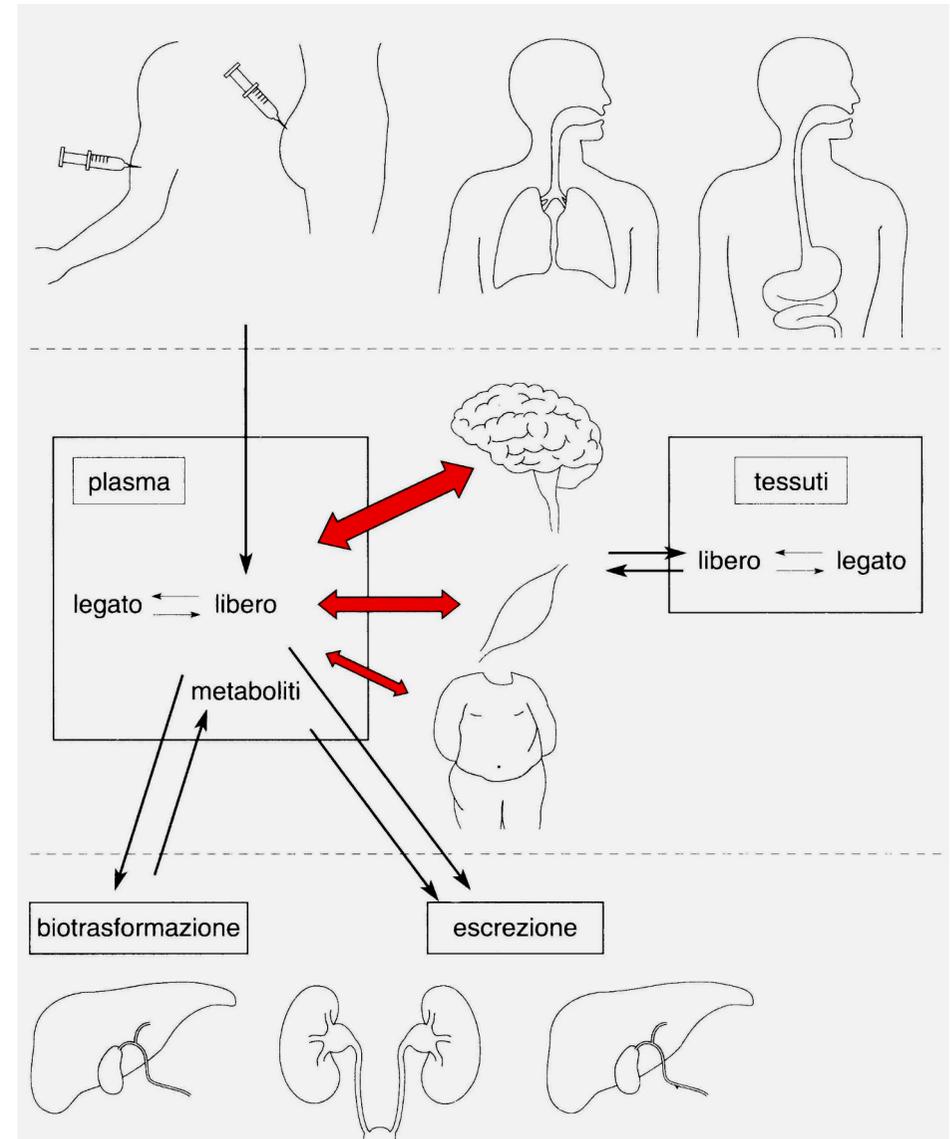
Interazioni farmacodinamiche

- Indirette:
 - FANS e anticoagulanti orali

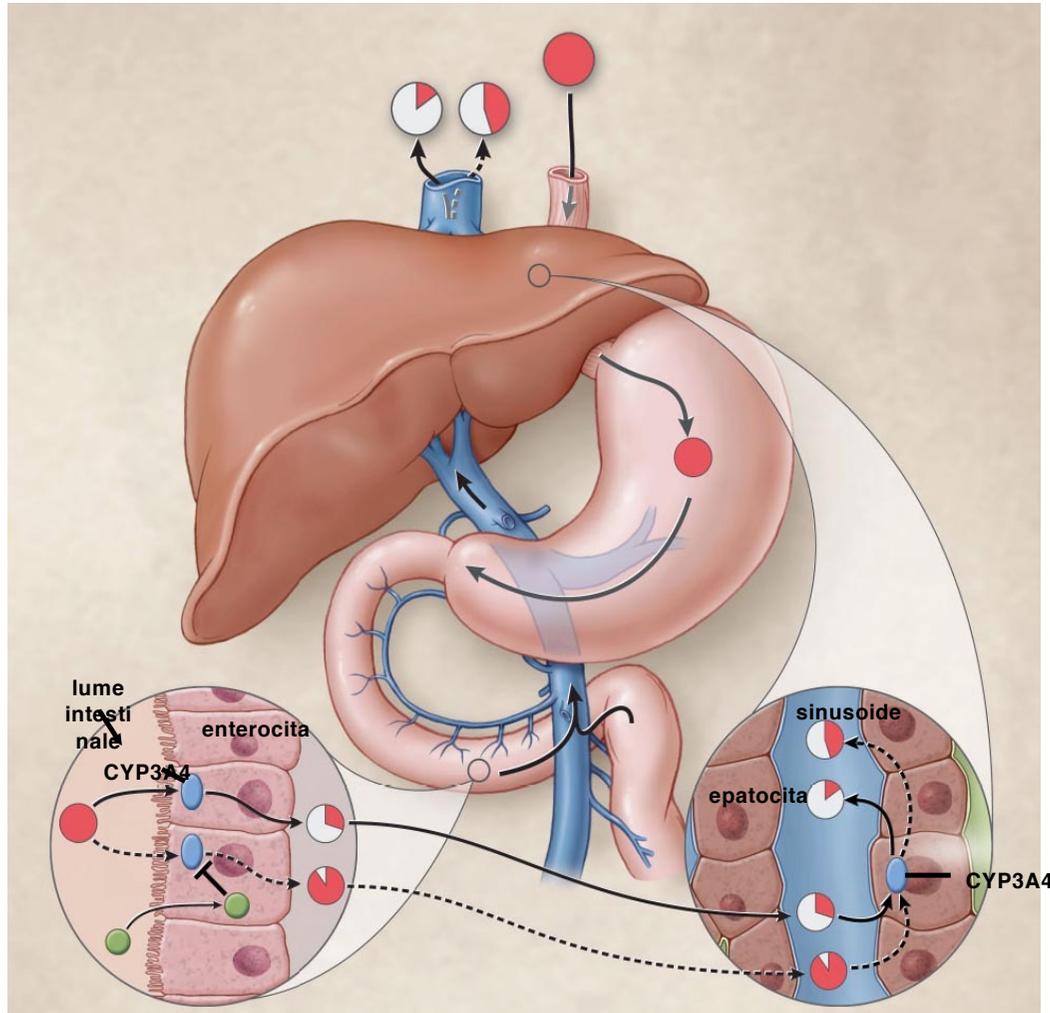


Interazioni farmacocinetiche

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione



Interazioni a livello di metabolismo

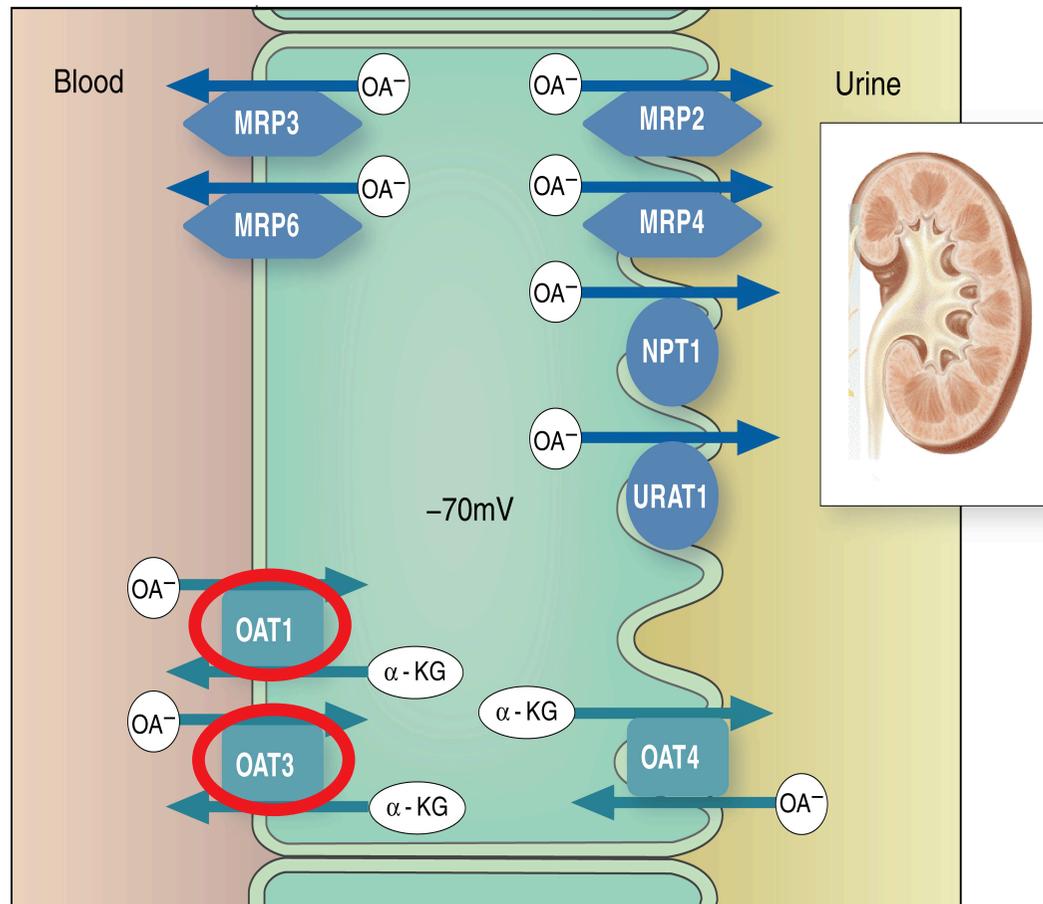


Inibizione enzimatica

Induzione enzimatica

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

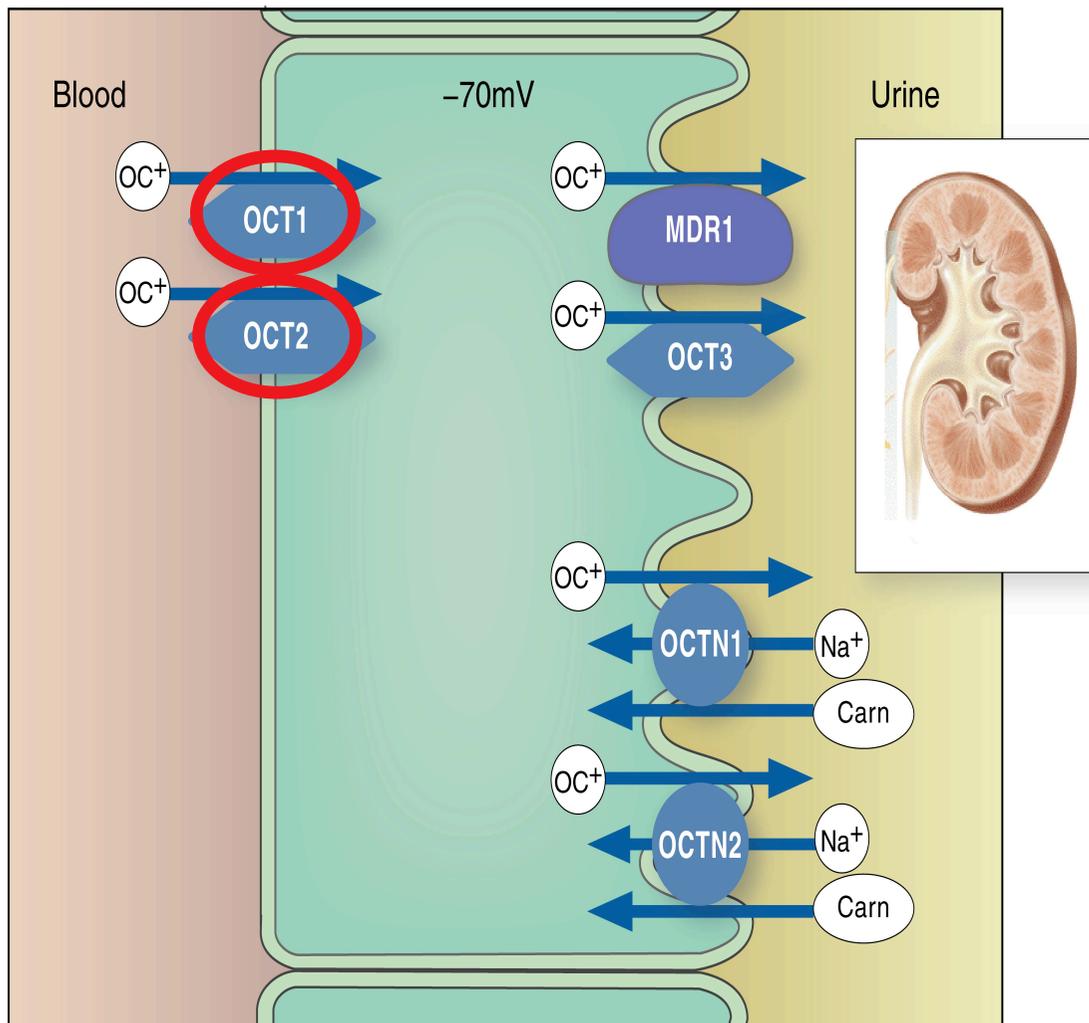
Glucuroconiugati, coniugati con glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

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

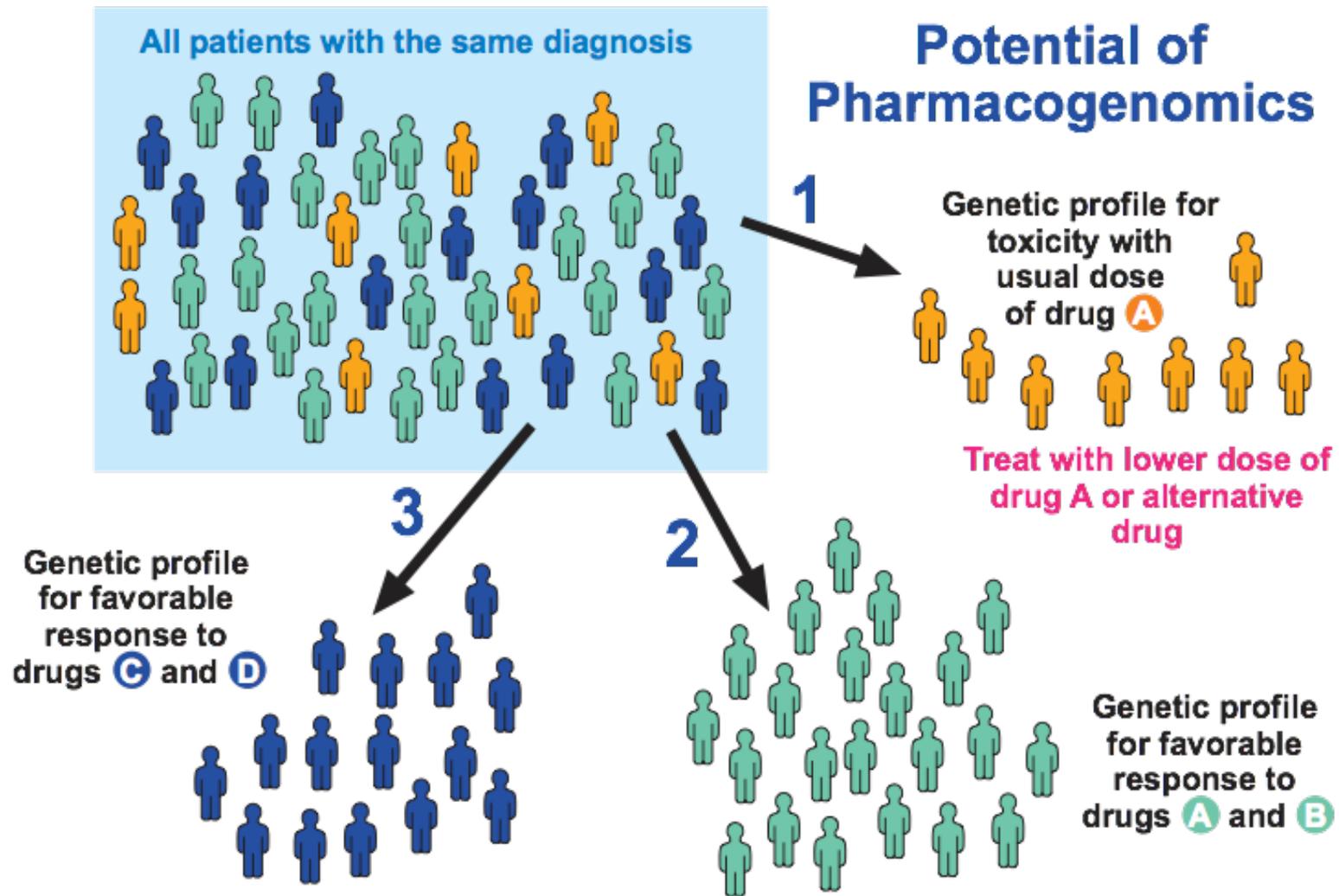
Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

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

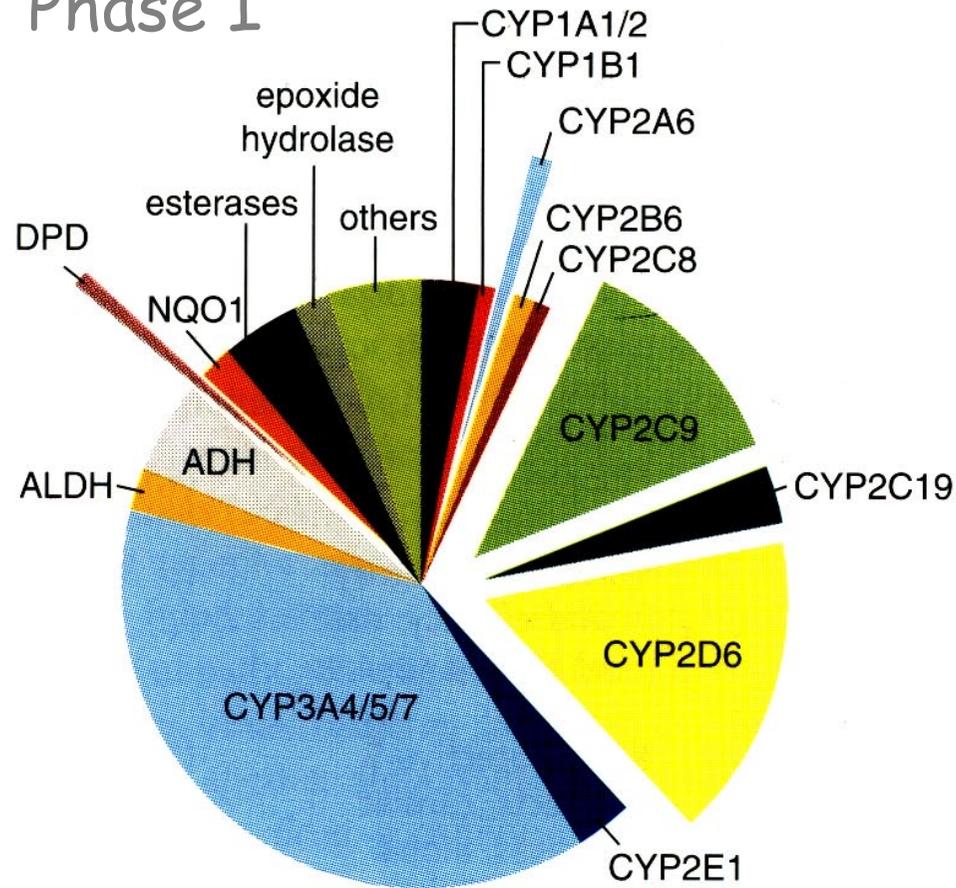
Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

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

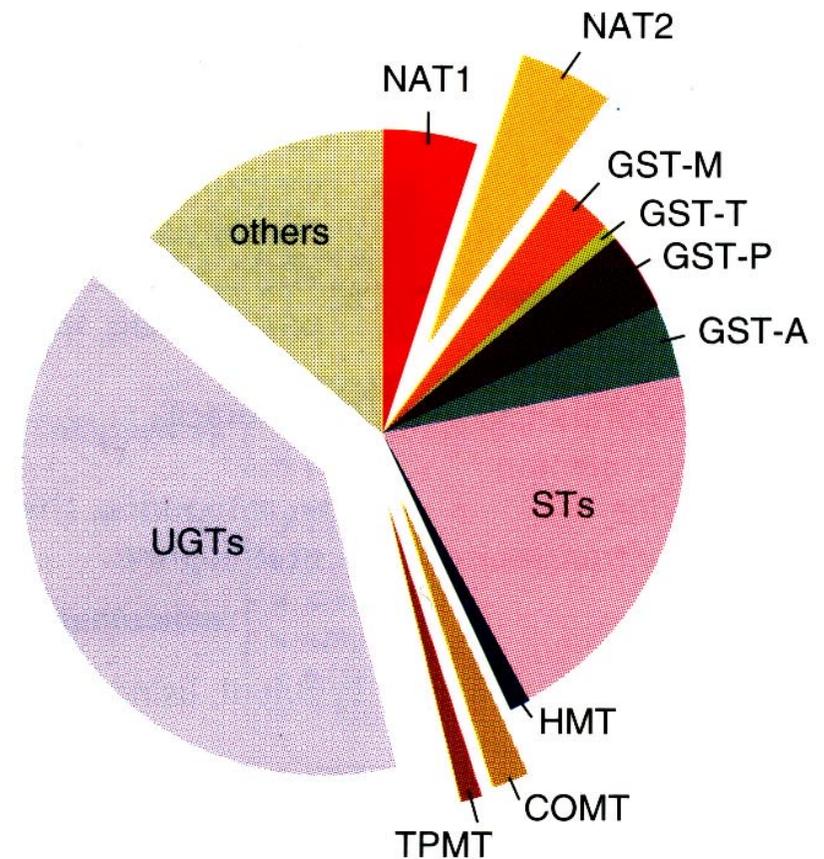


Enzimi farmaco metabolizzanti

Phase I



Phase II



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

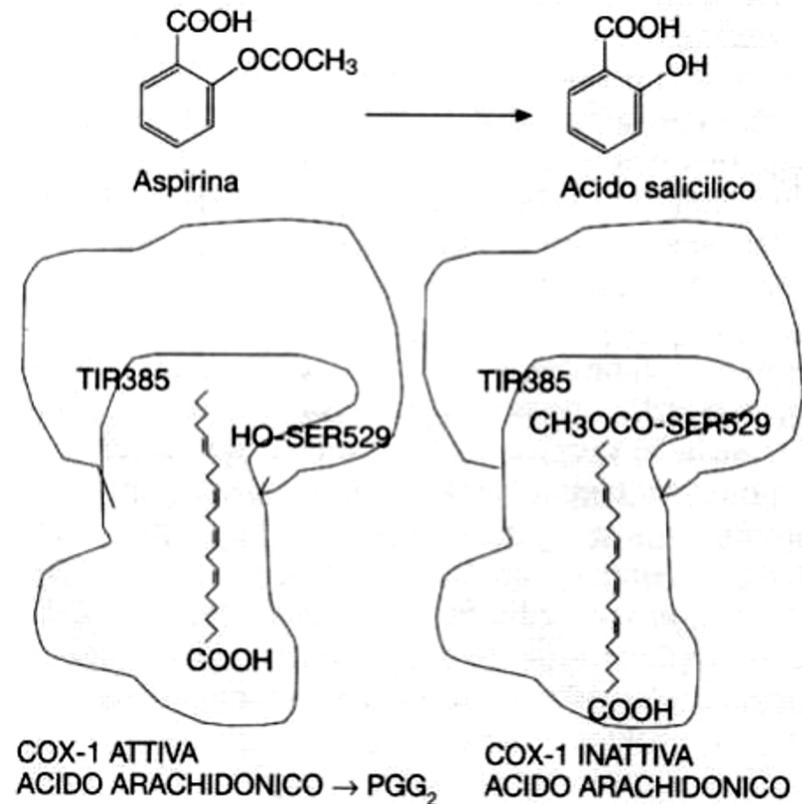
- Non tutti i farmaci interagiscono con un recettore
- I farmaci che non esplicano il loro effetto attraverso un recettore agiscono a concentrazioni molto più alte di quelli la cui azione è invece mediata da un recettore specifico

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.

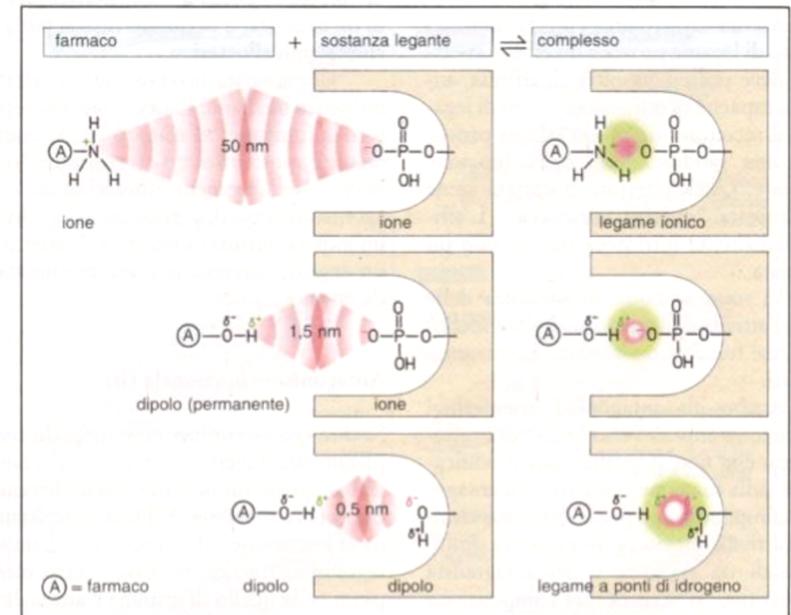
Interazioni farmaco-recettore

- **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**

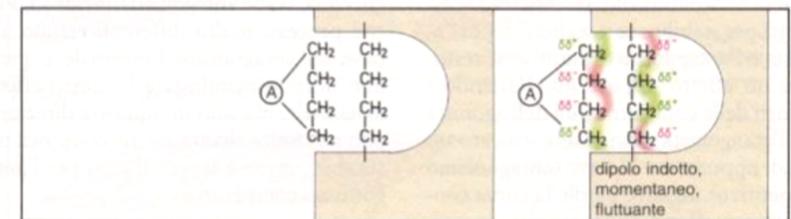


L'interazione tra farmaco e recettore è generalmente mediata da legami deboli

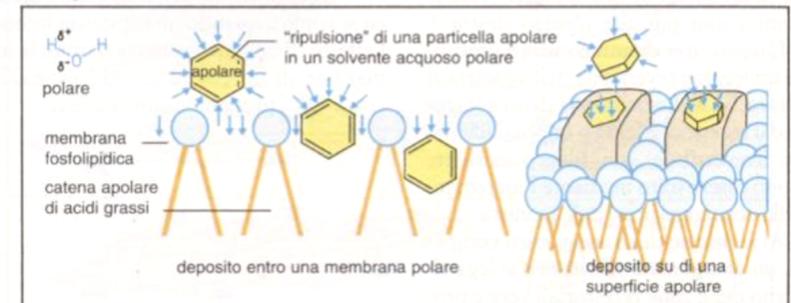
- **Attrazione elettrostatica**
 - Legami ionici tra atomi di carica opposta
 - Ponti idrogeno in cui un atomo di idrogeno legato ad un atomo elettronegattivo si lega ad un altro atomo elettronegattivo
- **Attrazioni di van der Waals** tra due atomi qualsiasi che si trovino a distanza molto ravvicinata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



A. Attrazione elettrostatica

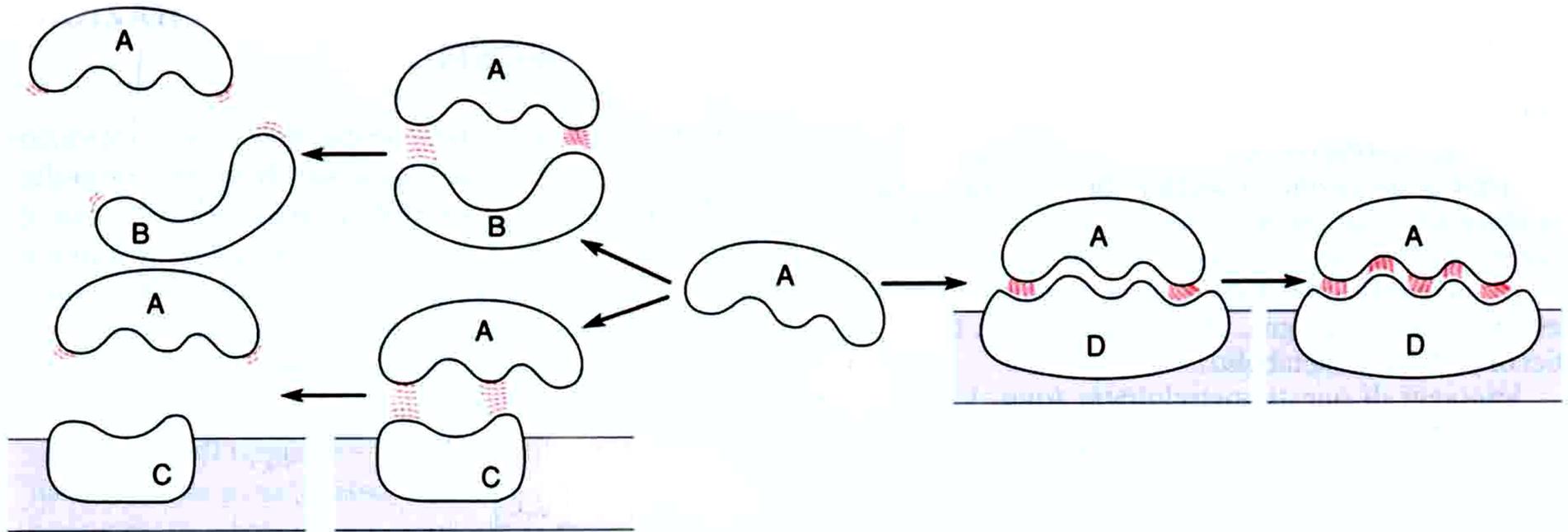


B. Legame di Van der Waal



C. Interazione idrofobica

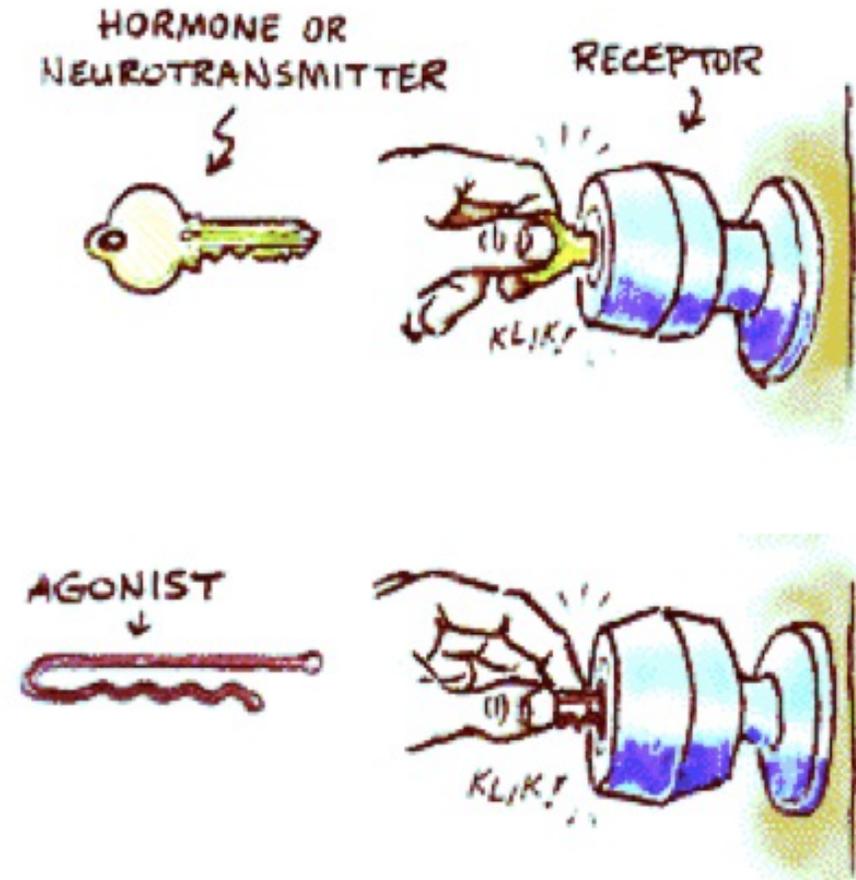
Riconoscimento tra farmaco e recettore



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

Agonista

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



Agonisti

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

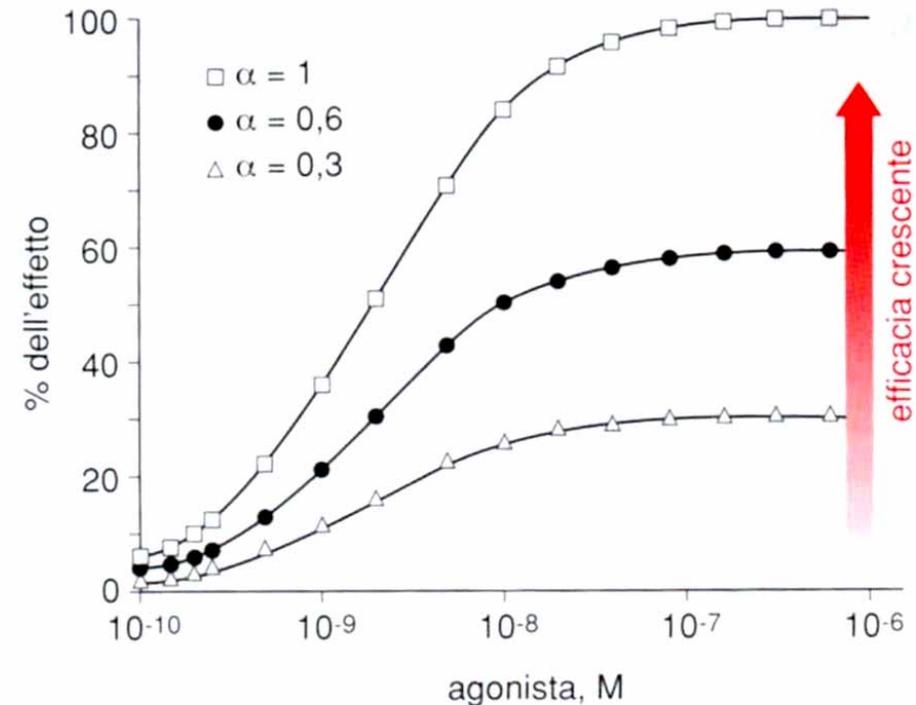
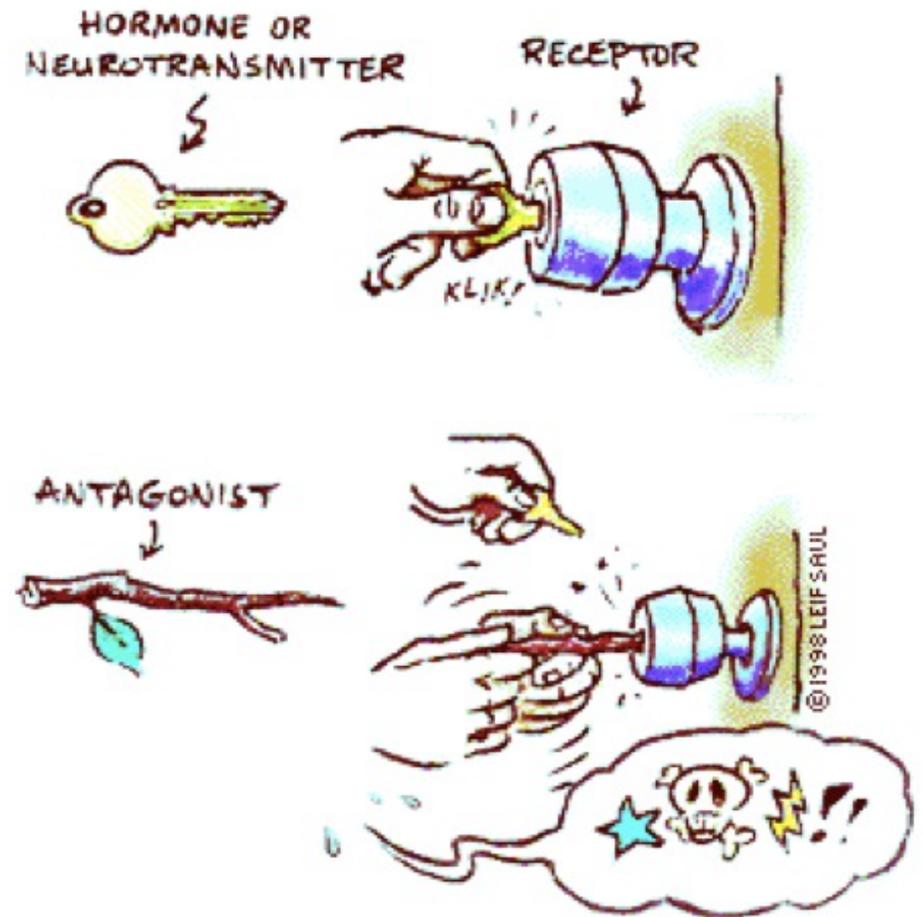


Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo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



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

