

- 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?

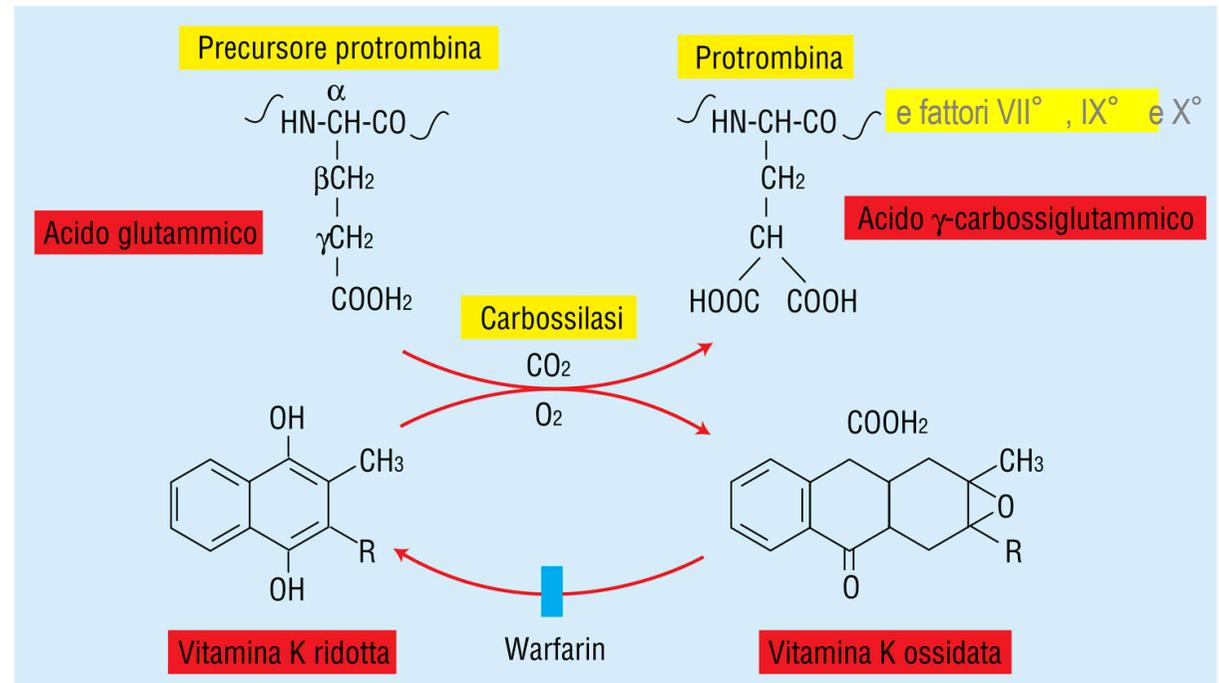
- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un' associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L' effetto netto dell' associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell' effetto di uno o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

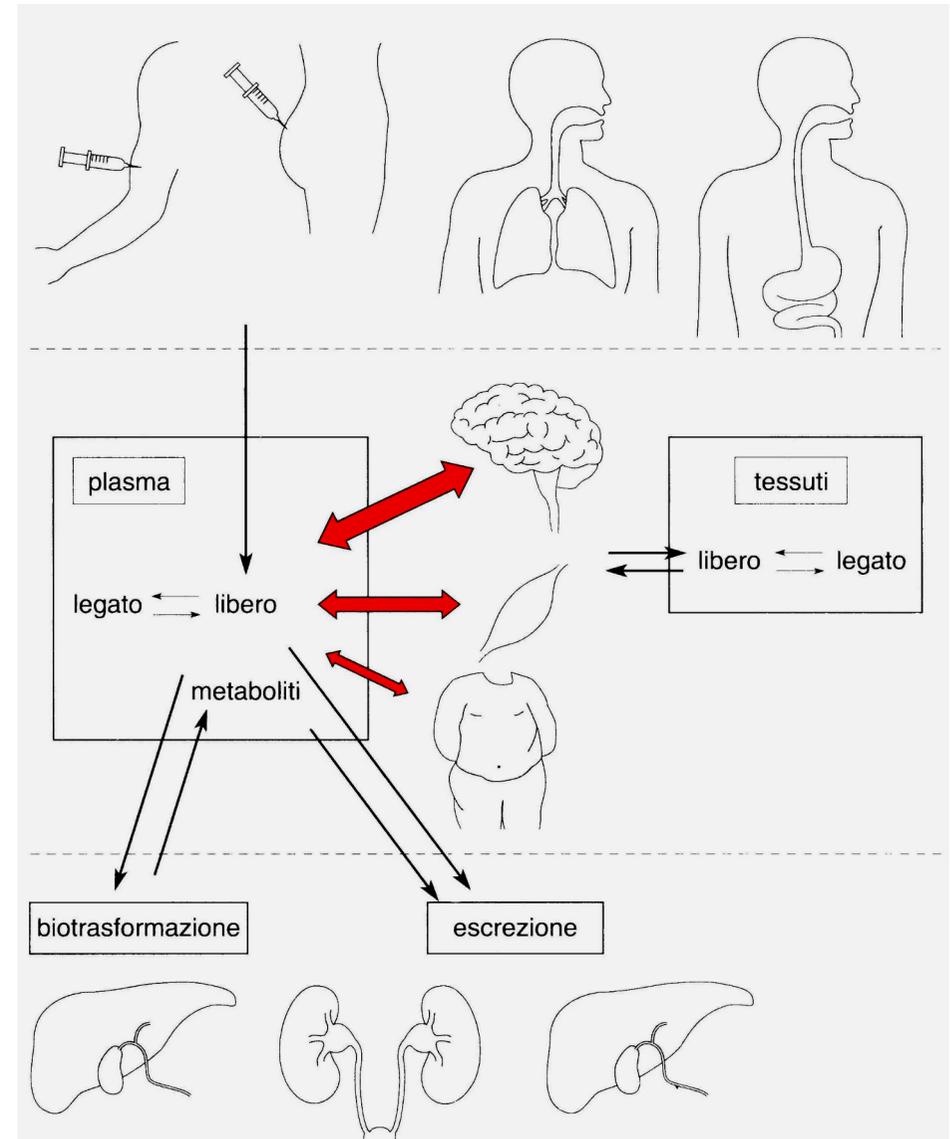
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



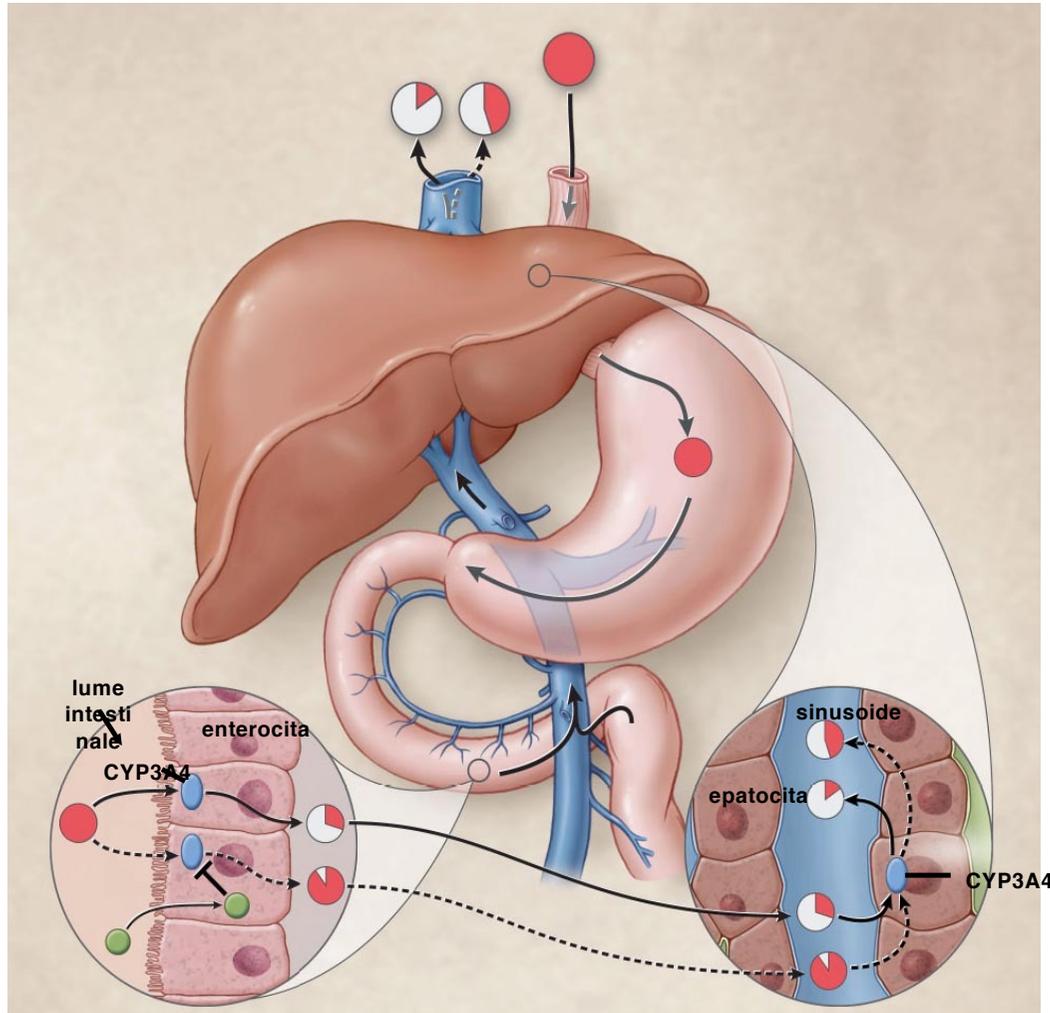
Diazossido e altri antiipertensivi (idralazina, midoxidil, ACE inibitori, calcio antagonisti)

Interazioni farmacocinetiche

- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione



Interazioni a livello di metabolismo

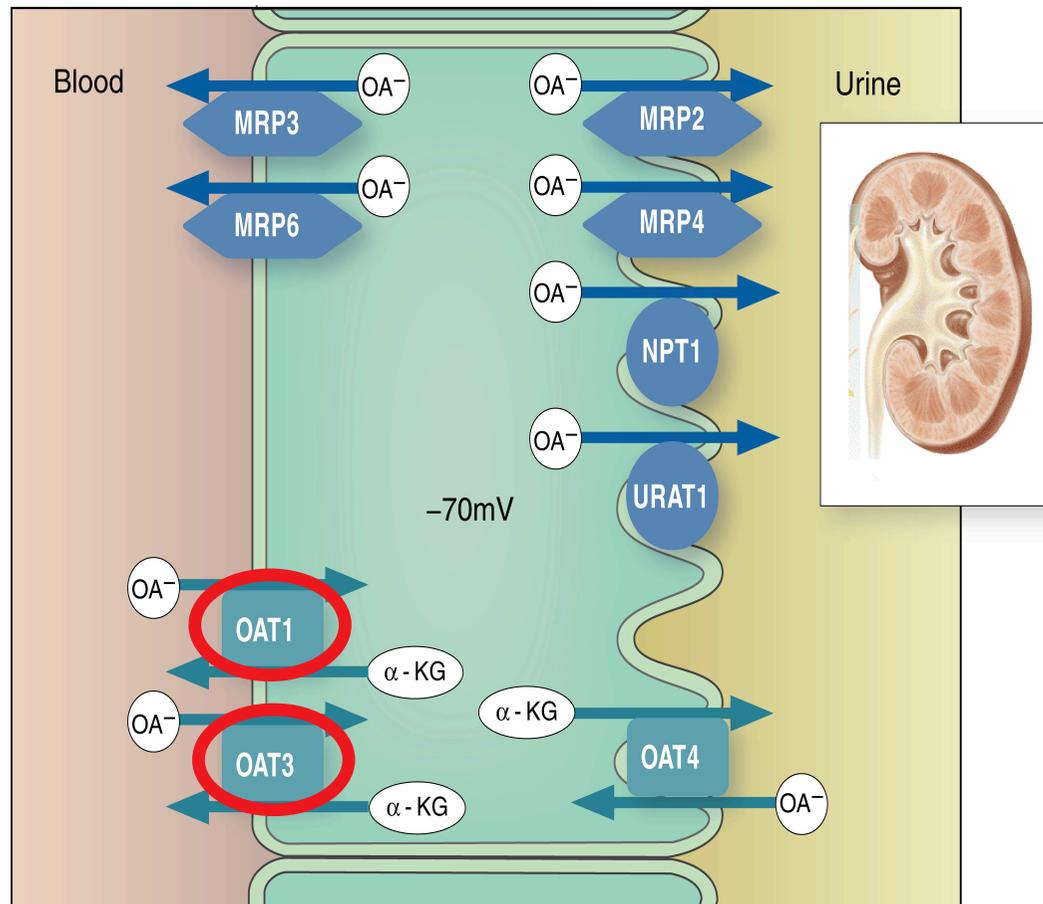


Inibizione enzimatica

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

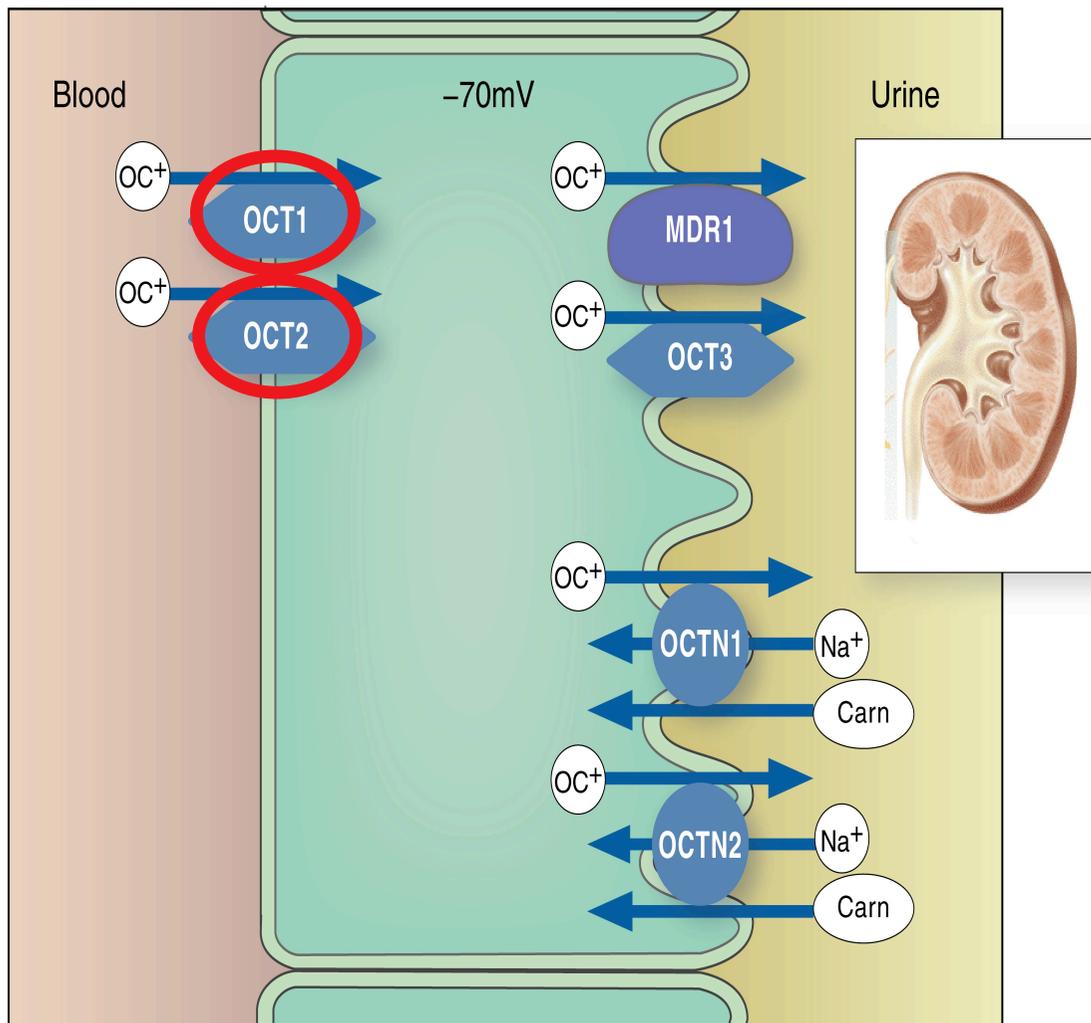
Glucuroconiugati, coniugati con glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

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

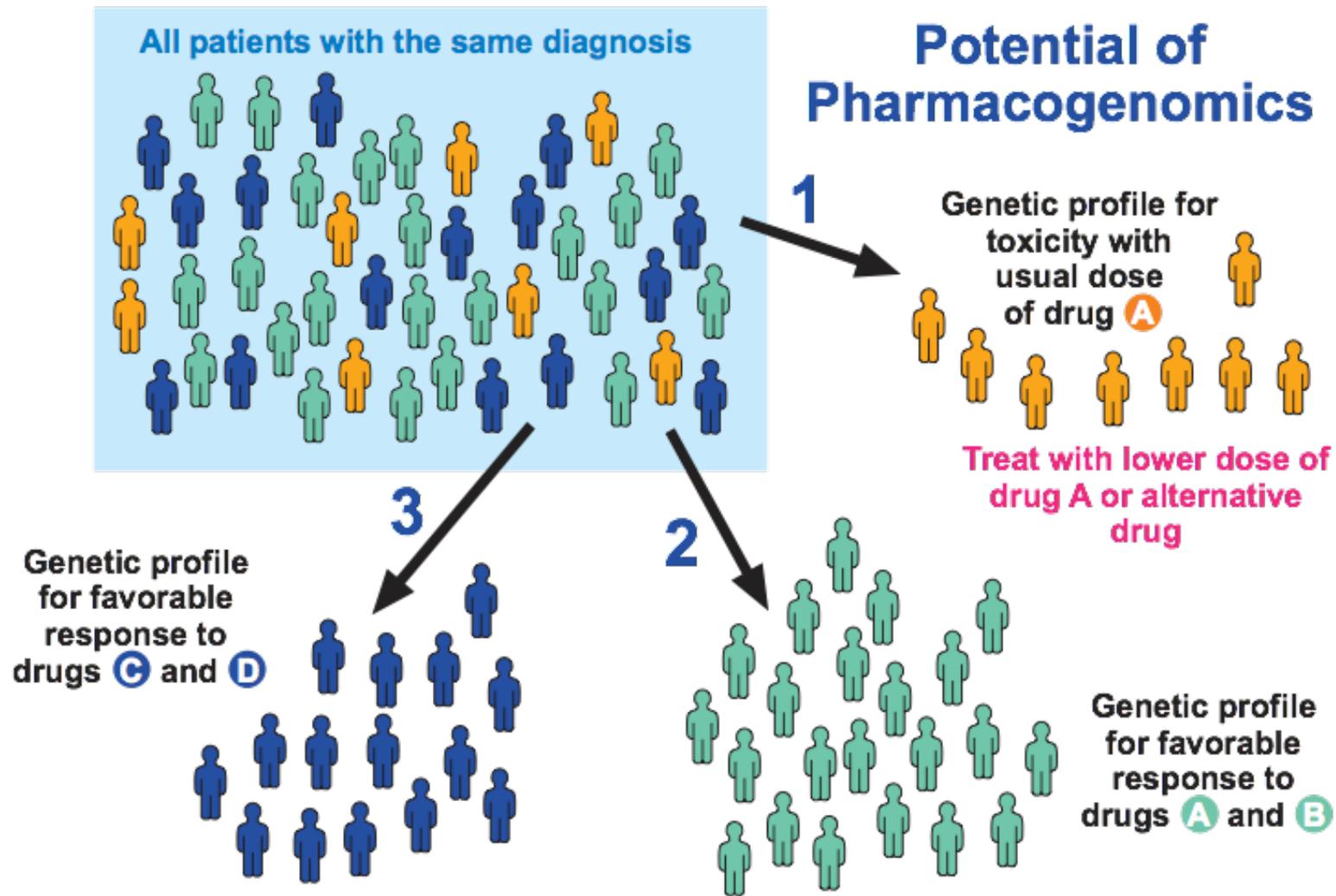
Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

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

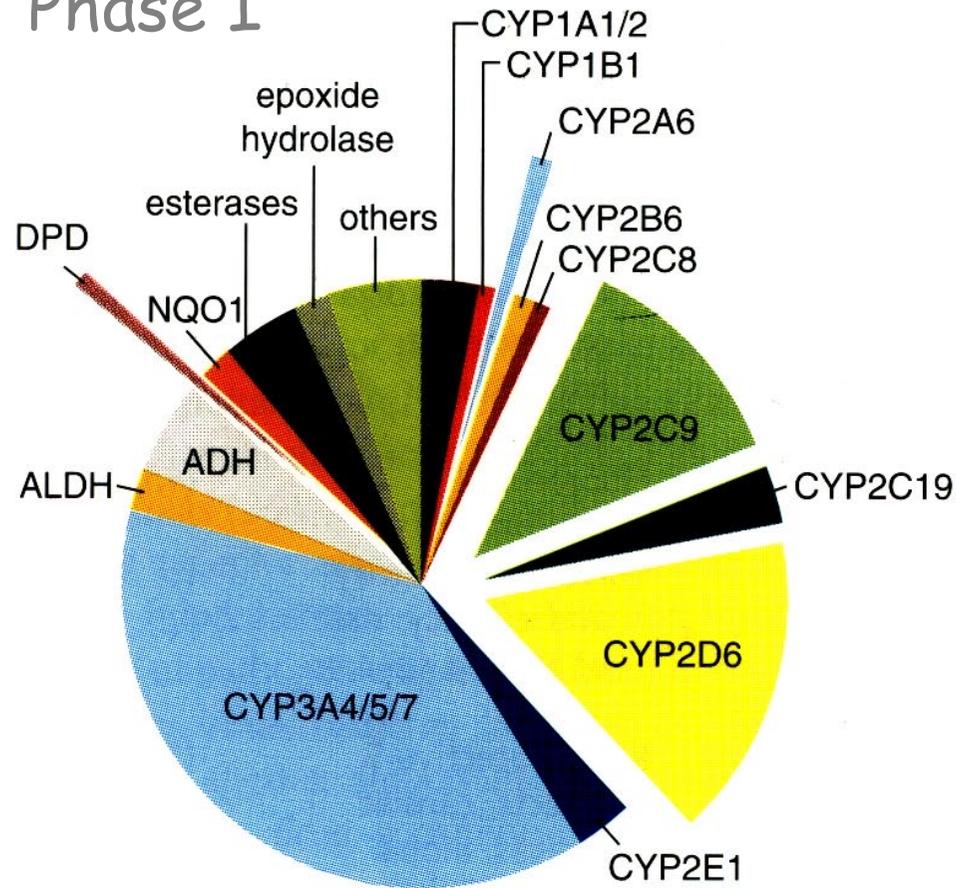
Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

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

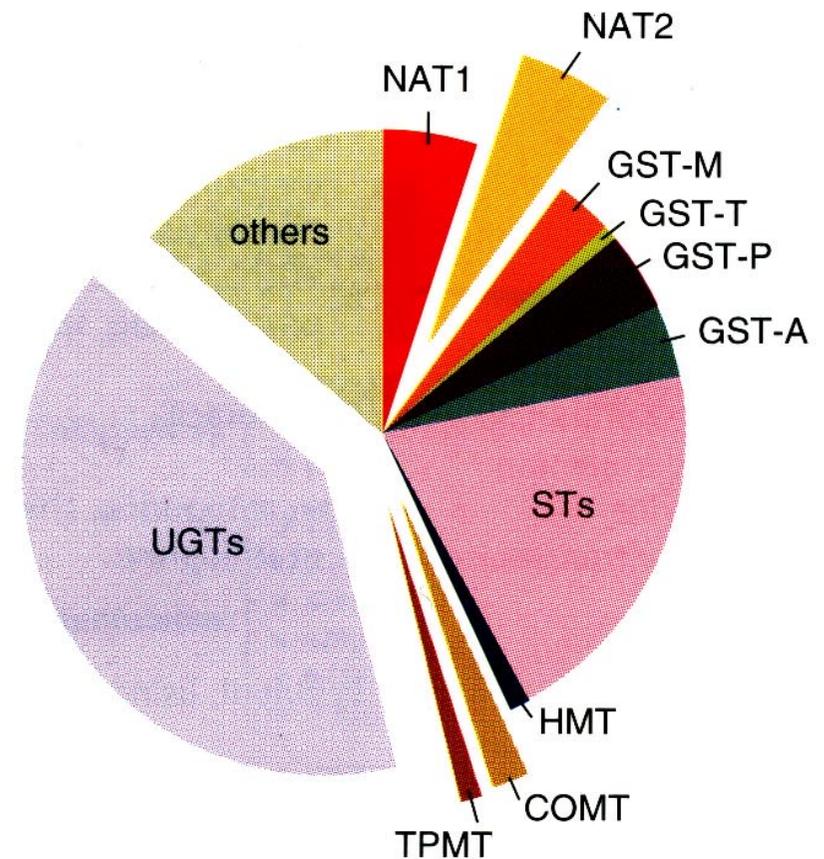


Enzimi farmaco metabolizzanti

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

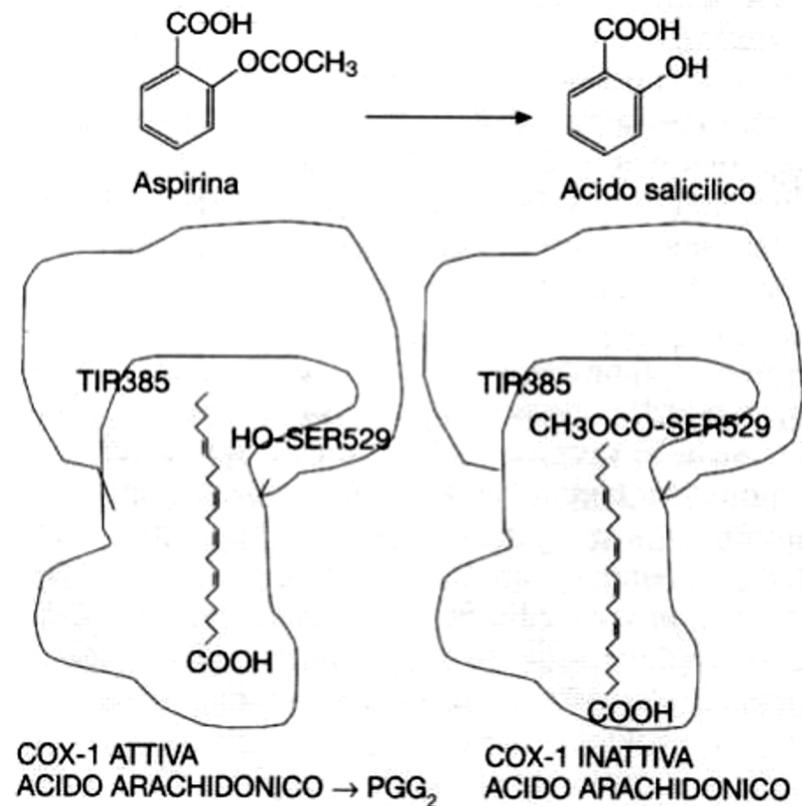
- Non tutti i farmaci interagiscono con un recettore
- I farmaci che non esplicano il loro effetto attraverso un recettore agiscono a concentrazioni molto più alte di quelli la cui azione è invece mediata da un recettore specifico

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.

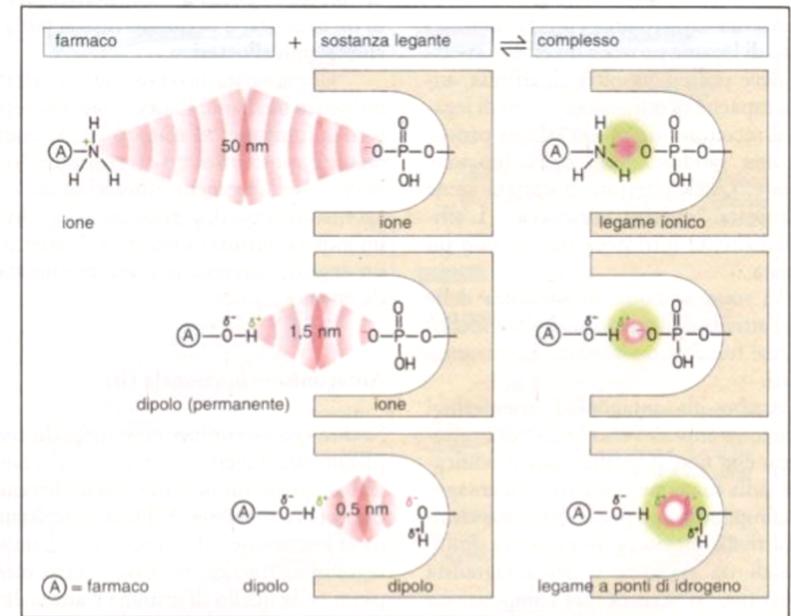
Interazioni farmaco-recettore

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

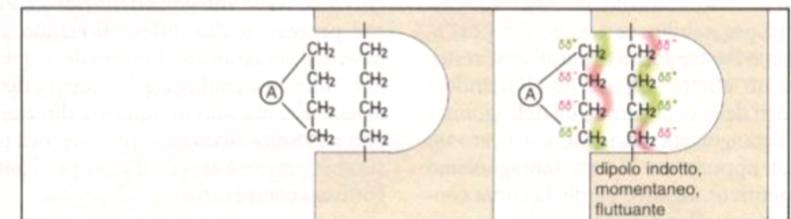


L'interazione tra farmaco e recettore è generalmente mediata da legami deboli

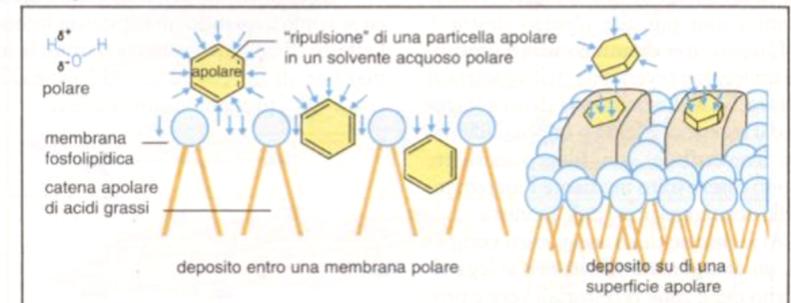
- **Attrazione elettrostatica**
 - Legami ionici tra atomi di carica opposta
 - Ponti idrogeno in cui un atomo di idrogeno legato ad un atomo elettronegattivo si lega ad un altro atomo elettronegattivo
- **Attrazioni di van der Waals** tra due atomi qualsiasi che si trovino a distanza molto ravvicinata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



A. Attrazione elettrostatica

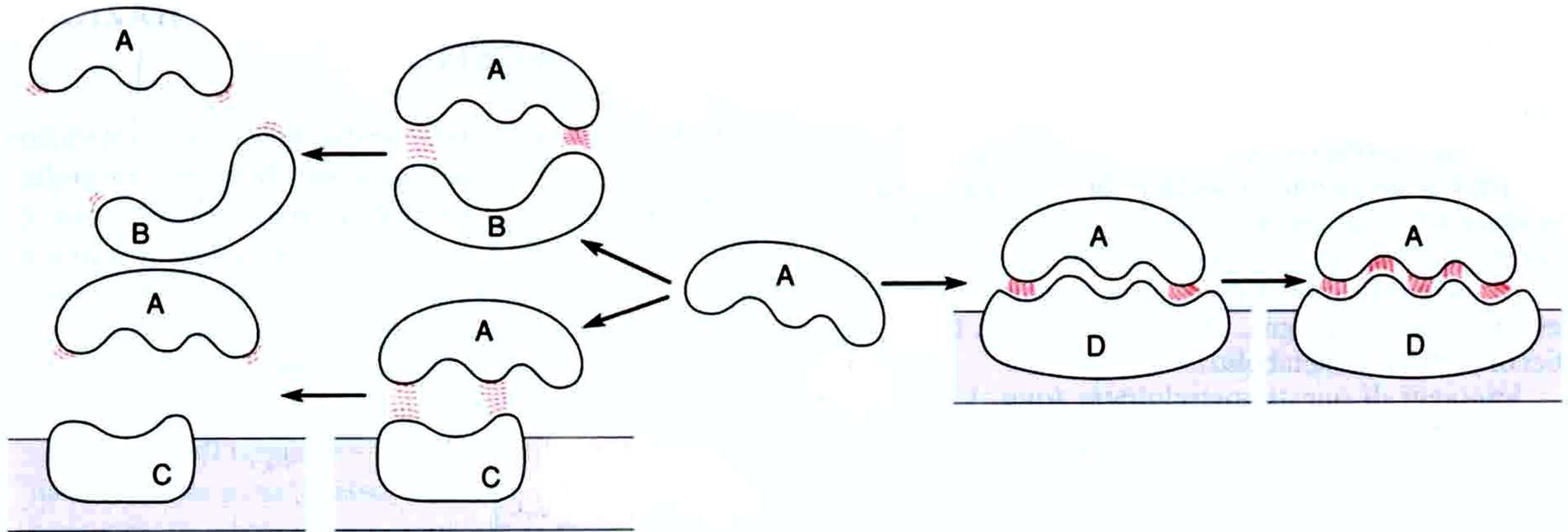


B. Legame di Van der Waal



C. Interazione idrofobica

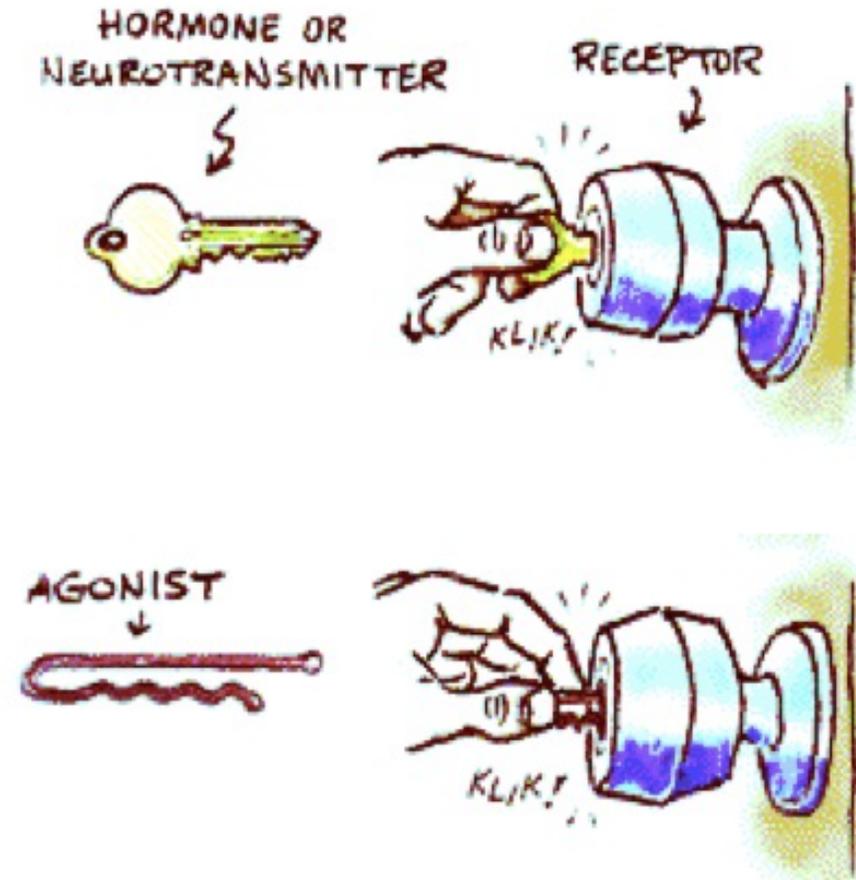
Riconoscimento tra farmaco e recettore



- 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

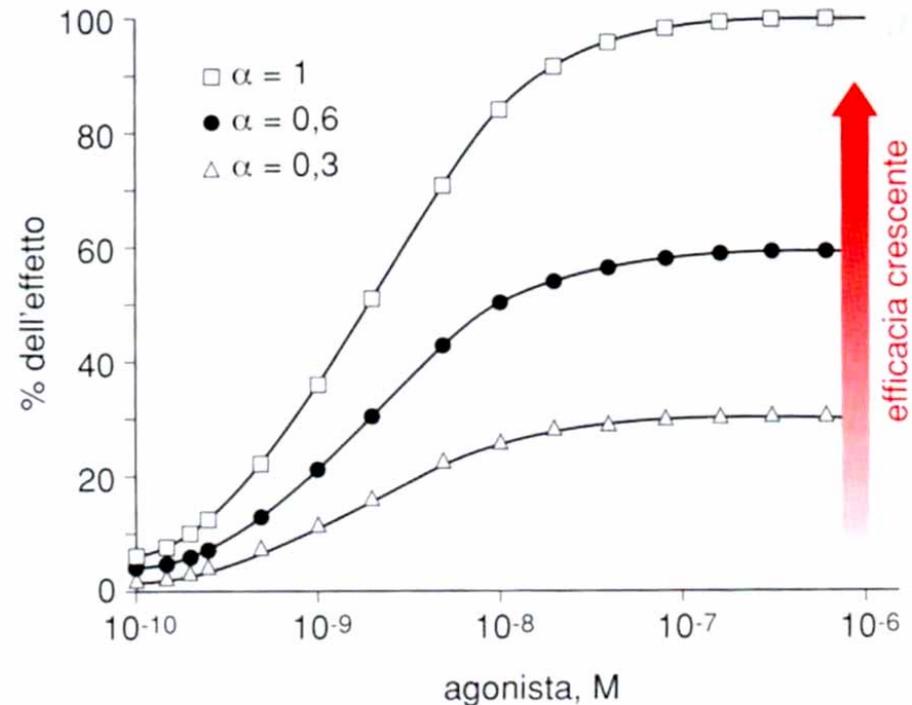
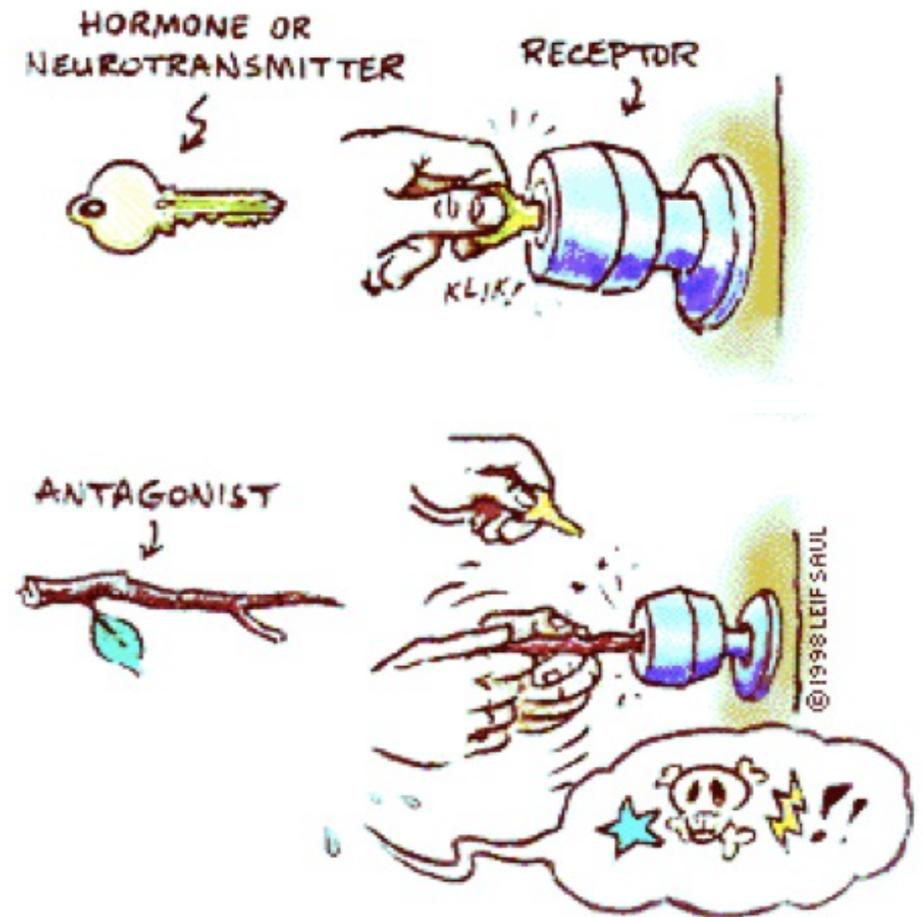


Fig. 4.13. Curve dose-risposta per un agonista pieno (quadrato vuoto) e per agonisti parziali (punti pieni e triangoli vuoti). I valori di α = attività intrinseca sono indicati nella figura. Fenoldopam è un esempio di agonista parziale: rilassa i vasi sanguigni di molti distretti, ma il suo effetto massimo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

