

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

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

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

Sir William Osler (1892)

Effetti collaterali dei farmaci

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

Patologie orali da farmaci

- Iperplasia e ipertrofia gengivale
 - Anticonvulsivanti (fenitoina)
 - Immunosoppressori (ciclosporina)
 - Calcio antagonisti (nifedipina)
 - Estro-progestinici

Patologie orali da farmaci

- Alterazioni della salivazione
- Xerostomia
 - ACE-inibitori
 - Antineoplastici
 - Antiretrovirali inibitori delle proteasi
 - Antiasmatici beta 2 stimolanti
 - Analgesici e antidiarroici oppioidi
 - Amfetamine
 - benzodiazepine (triazolam)
 - Antidepressivi (TCA)
 - Anticolinergici (atropina, scopolamina) e antiistaminici anti H1
 - FANS
 - Antiipertensivi (clonidina)
 - Litio
 - Neurolettici

Patologie orali da farmaci

- Alterazioni della salivazione
- Scialorrea
 - Anestetici generali
 - Anticolinesterasici
 - Antipsicotici
 - Ansiolitici (alprazolam)
 - Antineoplastici (irinotecano)
 - Miorilassanti

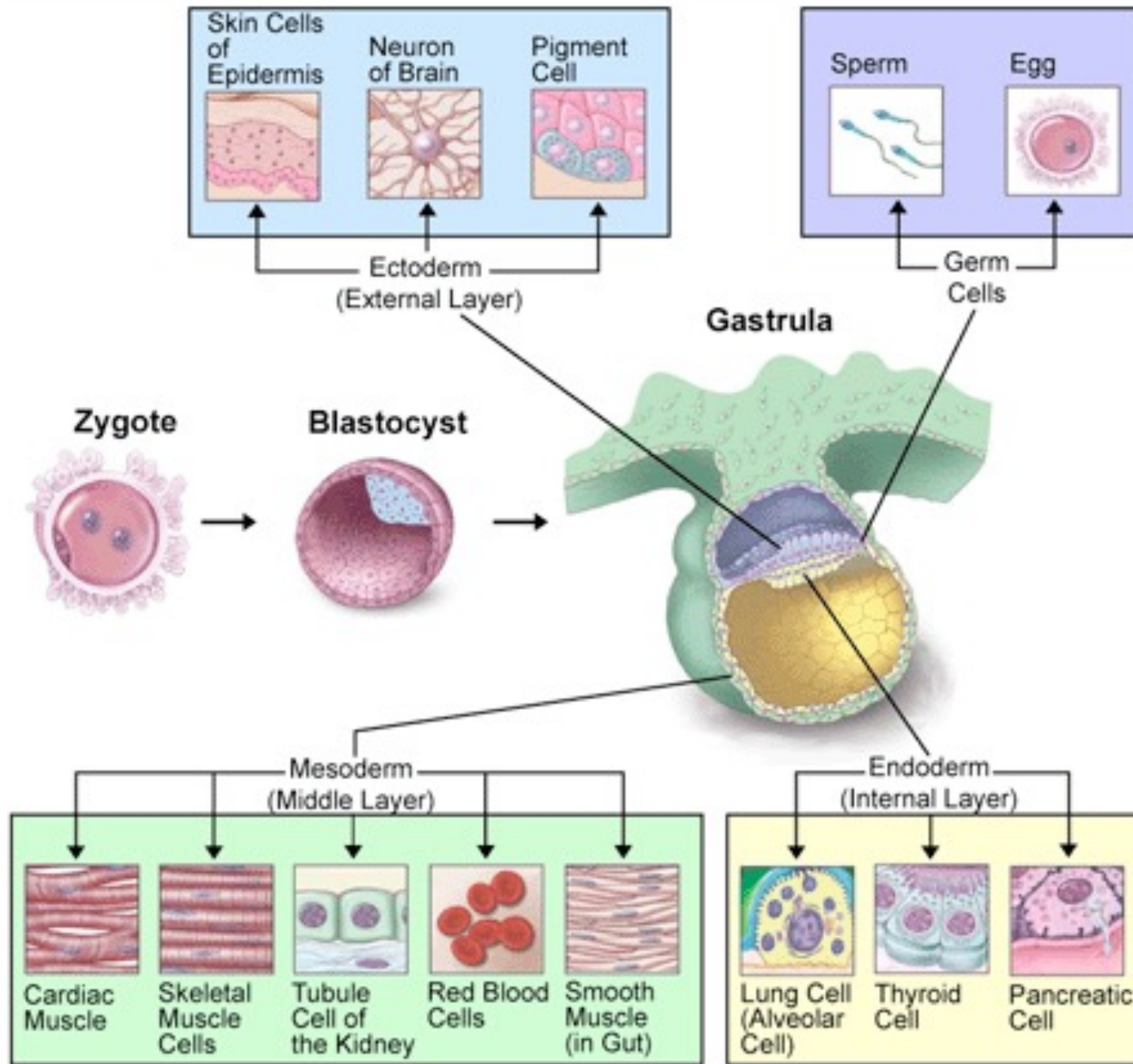
Patologie orali da farmaci

- Alterazioni del gusto
 - ACE inibitori
 - Calcioantagonisti
 - Antiinfettivi (metronidazolo, antifungini azolici, claritromicina)
 - Antitiroidei
 - Antidiabetici orali

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,

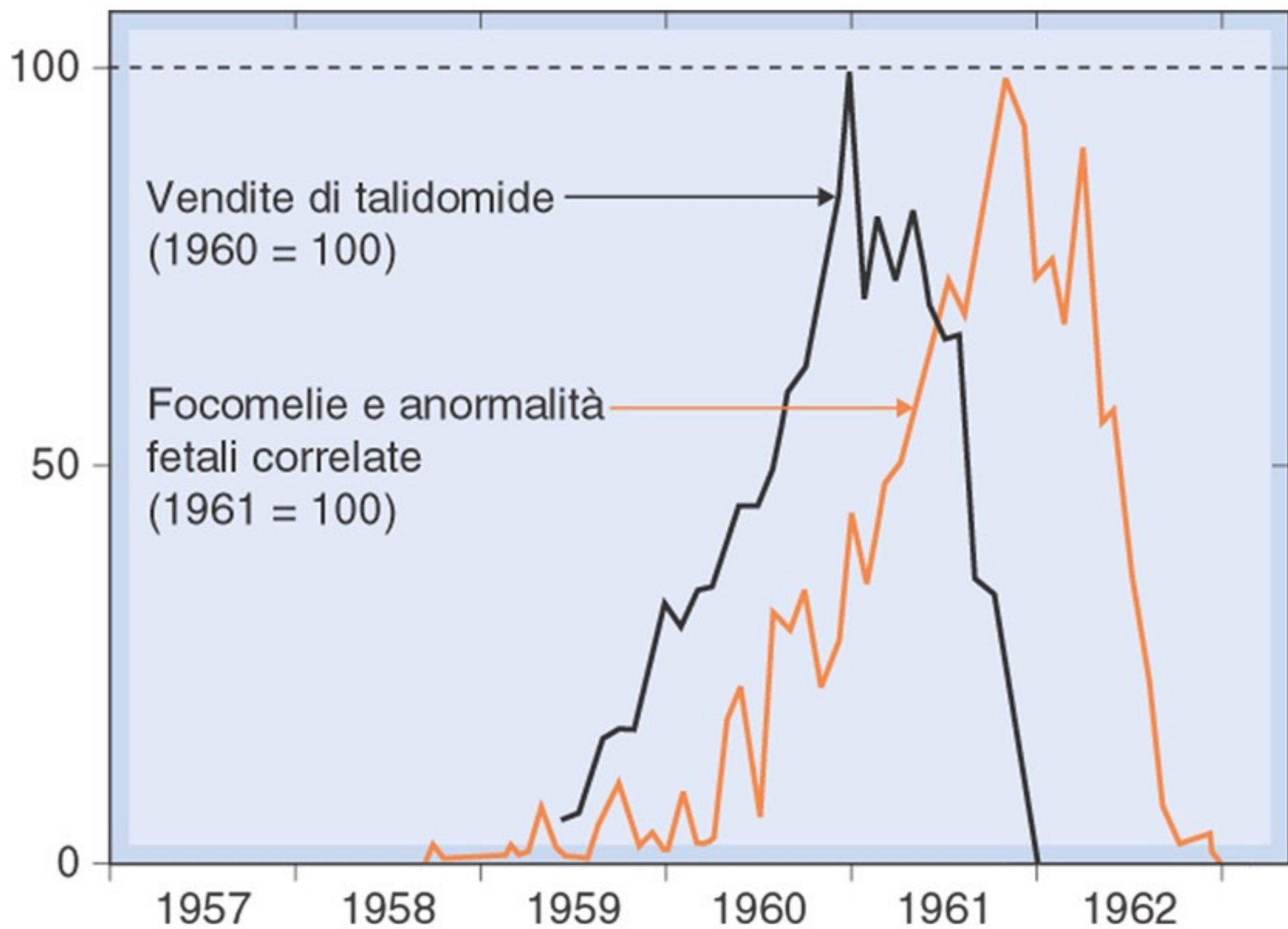
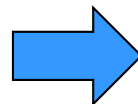
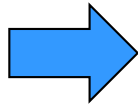


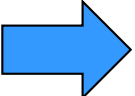
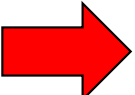
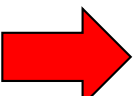
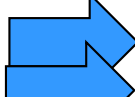
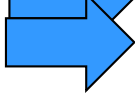
Tabella 59-1. Farmaci con effetti avversi significativi sul feto

Farmaco	Trimestre	Effetto
ACE-Inibitori	Tutti, specialmente il secondo e il terzo	Danno renale
Amfetamine	Tutti	Sospettato andamento anormale dello sviluppo, riduzione delle prestazioni scolastiche
Aminopterinina	Primo	Gravi anomalie multiple
Androgeni	Secondo e terzo	Mascolinizzazione del feto femmina
Antidepressivi triciclici	Terzo	Con clomipramina, desipramina e imipramina sono stati riportati in alcuni casi sintomi di astinenza neonatale
Barbiturici	Tutti	L'uso cronico può portare a dipendenza neonatale
Busulfano	Tutti	Malformazioni congenite varie, riduzione del peso alla nascita
Carbamazepina	Primo	Difetti del tubo neurale
Ciclofosfamide	Primo	Anomalie congenite varie
Citarabina	Primo, secondo	Anomalie congenite varie
Clomipramina	Terzo	Letargia, ipotonia, cianosi e ipotermia neonatali
Clorpropamide	Tutti	Ipoglicemia neonatale sintomatica prolungata
Cocaina	Tutti	Aumento del rischio di aborto spontaneo, rottura di placenta e travaglio prematuro, infarto cerebrale neonatale, lesioni cistiche corticali, anomalie dello sviluppo e riduzione delle prestazioni scolastiche
Diazepam	Tutti	L'uso cronico conduce a dipendenza neonatale
Dietilstilbestrolo	Tutti	Adenosi vaginale, adenocarcinoma vaginale a cellule chiare
Eroina	Tutti	L'uso cronico può condurre a dipendenza neonatale
Etanolo	Tutti	Rischio di sindrome alcolica fetale e difetti dello sviluppo neurologico alcool-relati
Etretinato	Tutti	Rischio elevato di malformazioni congenite multiple
Fenciclidina	Tutti	Anomalie dell'esame neurologico, riflesso di suzione ridotto e scarsa capacità di nutrirsi
Fenitoina	Tutti	Sindrome fetale idantoinica
Fumo (costituenti del fumo di tabacco)	Tutti	Ritardo della crescita intrauterina; prematurità, sindrome della morte improvvisa dell'infante; complicazioni perinatali



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

	Ioduri	Tutti	Gozzo congenito, ipotiroidismo
	Isotretinoina	Tutti	Elevatissimo rischio di malformazioni del SNC, viso, orecchio ed altre
	Litio	Primo	Anomalia di Ebstein
	Metadone	Tutti	L'uso cronico può condurre a dipendenza neonatale
	Metiltiouracile	Tutti	Ipotiroidismo
	Metotrexato	Primo	Malformazioni congenite multiple
	Metronidazolo	Primo	Può essere mutageno (in base ai risultati ottenuti in studi animali; non c'è alcuna evidenza di effetti mutageni o teratogeni nella specie umana)
	Micofenolato mofetil	Primo	Serie malformazioni del volto, arti, altri organi
	Misoprostolo	Primo	Sequenza di Moebius
	Penicillamina	Primo	<i>Cutis laxa</i> , altre malformazioni congenite
	Propiltiouracile	Tutti	Gozzo congenito
	Solventi organici	Primo	Malformazioni multiple
	Streptomicina	Tutti	Tossicità sull'ottavo paio dei nervi encefalici
	Talidomide	Primo	Focomelia (ossa lunghe degli arti accorciate od assenti) e varie malformazioni interne
	Tamoxifene	Tutti	Aumento del rischio di aborti spontanei o di danno fetale
	Tetraciclina(e)	Tutti	Discromie ed alterazioni dentarie, alterazione della crescita delle ossa
	Trimetadione	Tutti	Anomalie congenite multiple
	Valproico, acido	Tutti	Difetti del tubo neurale, malformazioni degli arti e cardiache
	Warfarin	Primo	Ipoplasia del ponte nasale, condrodiplosia
		Secondo	Malformazioni del SNC
		Terzo	Rischio di emorragie. Interromperne l'uso un mese prima del parto

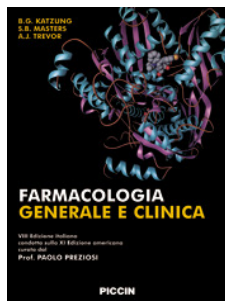


B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

Tabella 59-2. Categorie di rischio teratogeno secondo la FDA

Categoria	Descrizione
A	Studi controllati su donne non hanno dimostrato alcun rischio per il feto nel primo trimestre (e non vi sono evidenze di rischio nei trimestri successivi) e la possibilità di danno fetale appare remota
B	Studi sulla riproduzione in animali non hanno dimostrato rischi per il feto, ma non vi sono studi controllati in donne in gravidanza, oppure studi sulla riproduzione in animali hanno evidenziato un effetto sfavorevole (diverso dalla riduzione della fertilità) che non è stato confermato in studi controllati in donne nel primo trimestre di gravidanza (e non vi sono evidenze di rischio nei trimestri successivi)
C	Studi su animali hanno riportato effetti sfavorevoli sul feto (teratogeni, embriocidi od altro) e non vi sono studi controllati in donne oppure non sono disponibili studi su donne o animali. Il farmaco dev'essere somministrato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto
D	Vi sono evidenze di rischio per il feto nell'uomo, ma i benefici dell'uso in donne in gravidanza può essere accettabile nonostante il rischio (ad esempio nel caso in cui il farmaco sia necessario per una condizione di pericolo di vita o per una patologia grave per cui farmaci più sicuri non possano essere impiegati o siano inefficaci)
X	Studi su animali ed esseri umani hanno dimostrato anomalie fetali, oppure vi sono evidenze di rischio fetale basate su esperienze sull'uomo od entrambi i casi ed il rischio dell'uso del farmaco supera qualsiasi possibile beneficio. Il farmaco è controindicato in donne che sono o possono entrare in gravidanza.



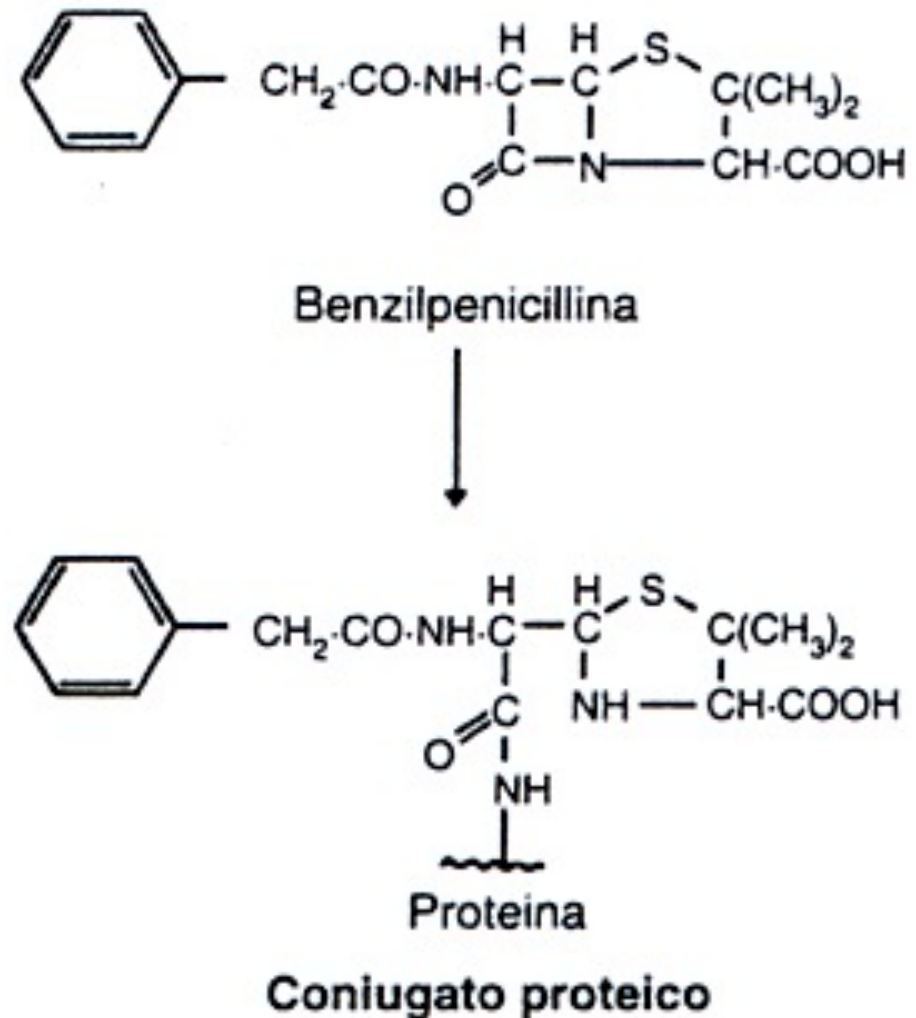
B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

PICCIN

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.



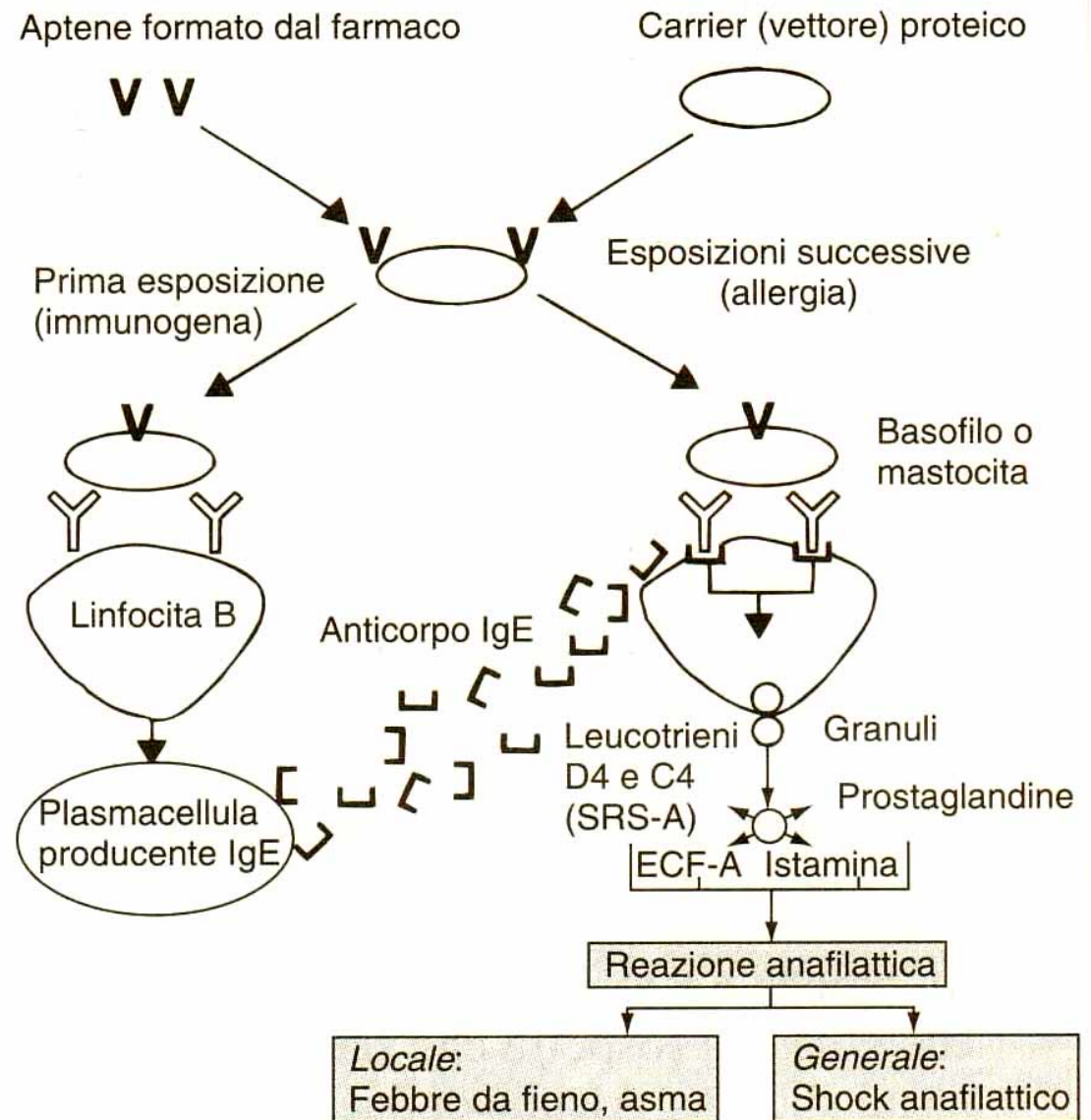
Reazioni allergiche o di ipersensibilità

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).



- 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?

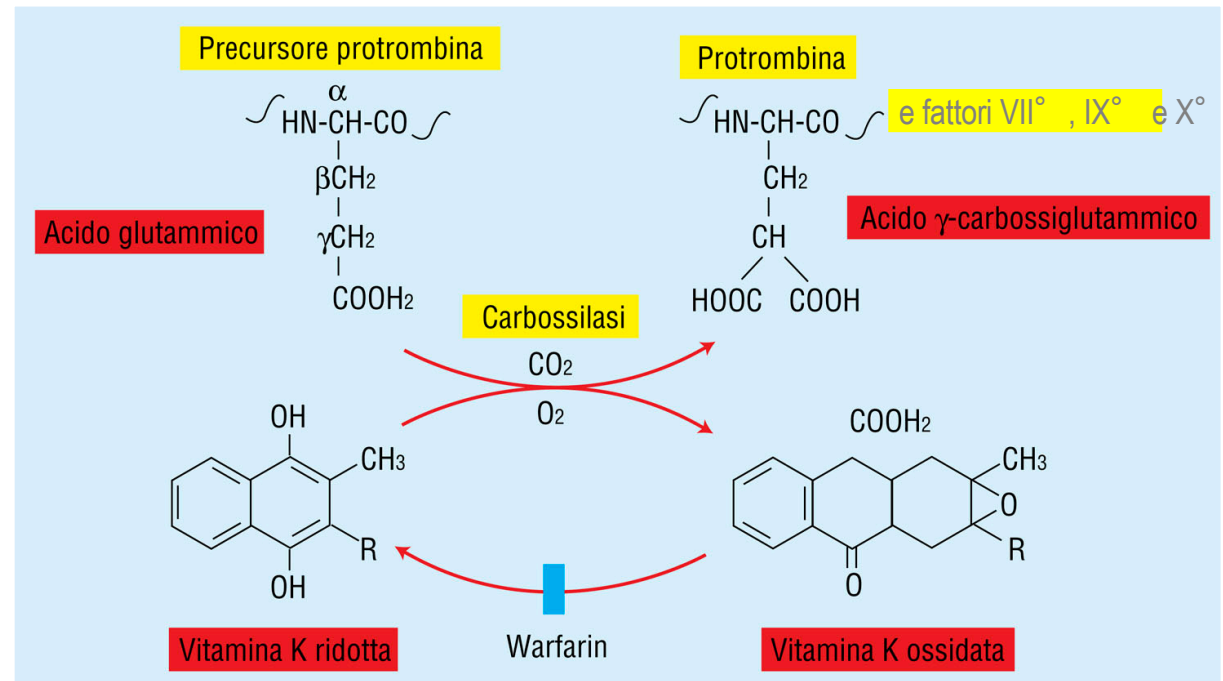
- La risposta farmacologica o clinica alla somministrazione di un' associazione di farmaci è diversa da quella prevista in base agli effetti noti dei farmaci somministrati singolarmente. L' effetto netto dell' associazione può essere:
 - Sinergismo
 - Antagonismo
 - Alterazione dell' effetto di uno o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

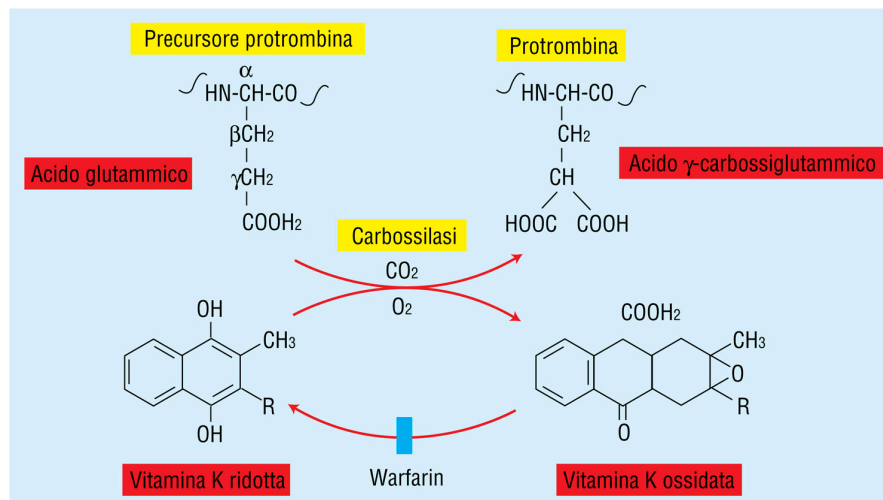
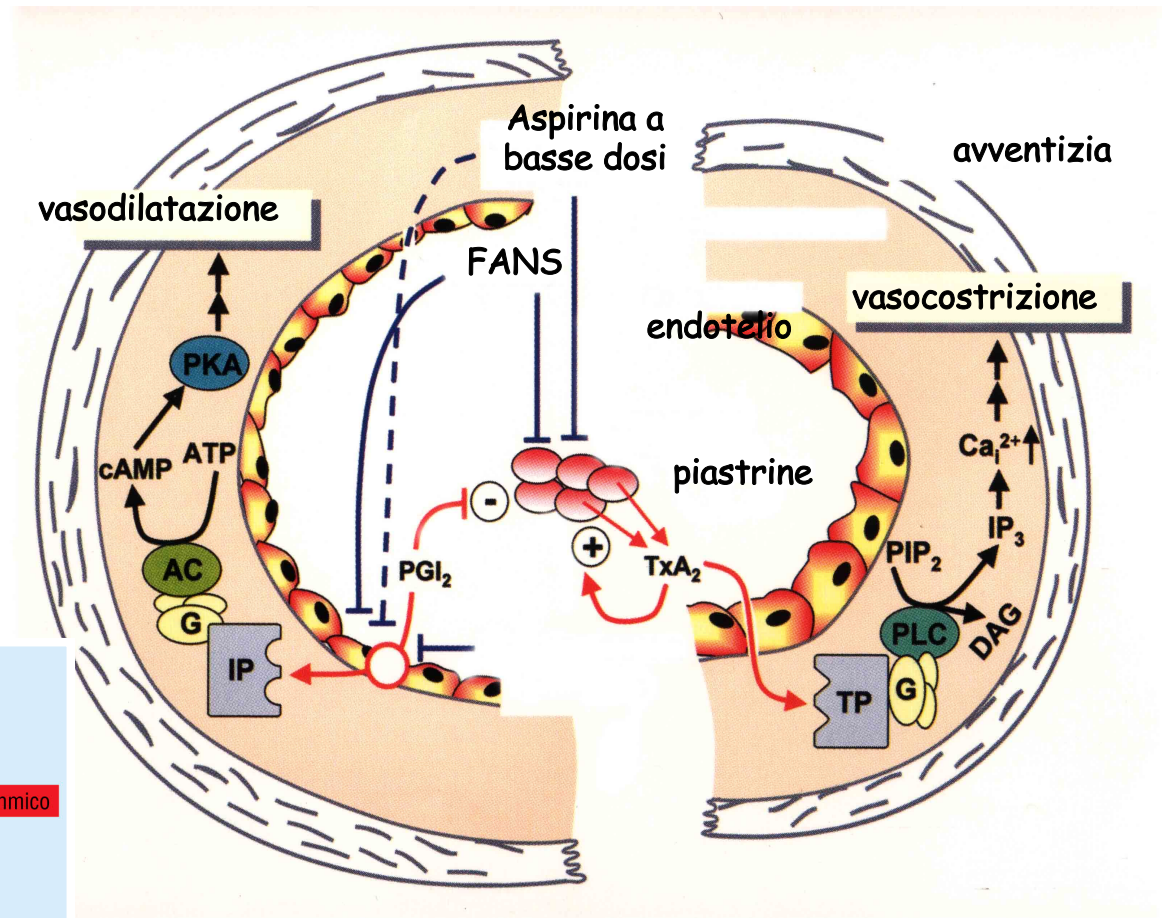
- Indirette: i due farmaci agiscono sugli stessi sistemi fisiologici
 - Depressori del SNC (benzodiazepine, alcol, ipnotici, antidepressivi, analgesici oppiacei, antiepilettici, antiistaminici, marijuana...)



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

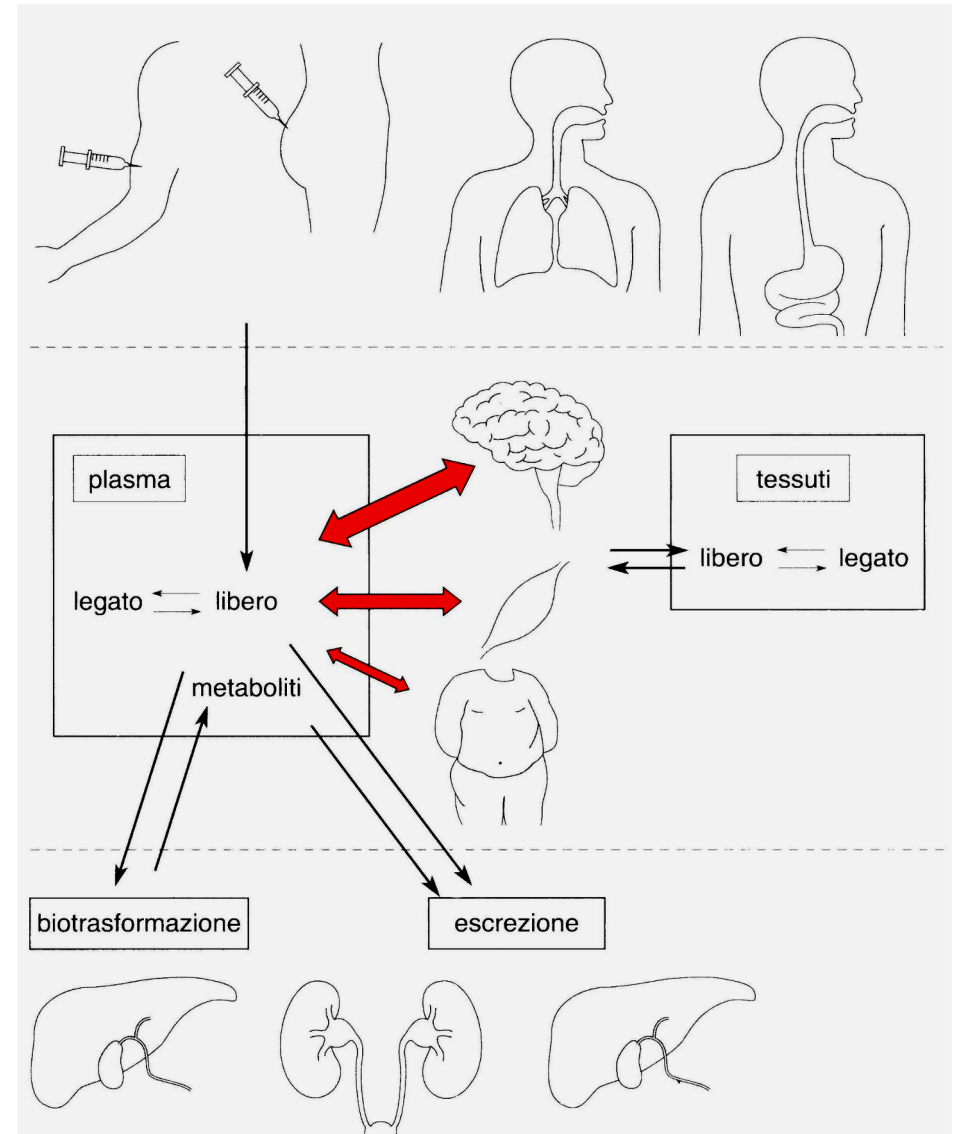
Interazioni farmacodinamiche

- Indirette:
 - FANS e anticoagulanti orali



Interazioni farmacocinetiche

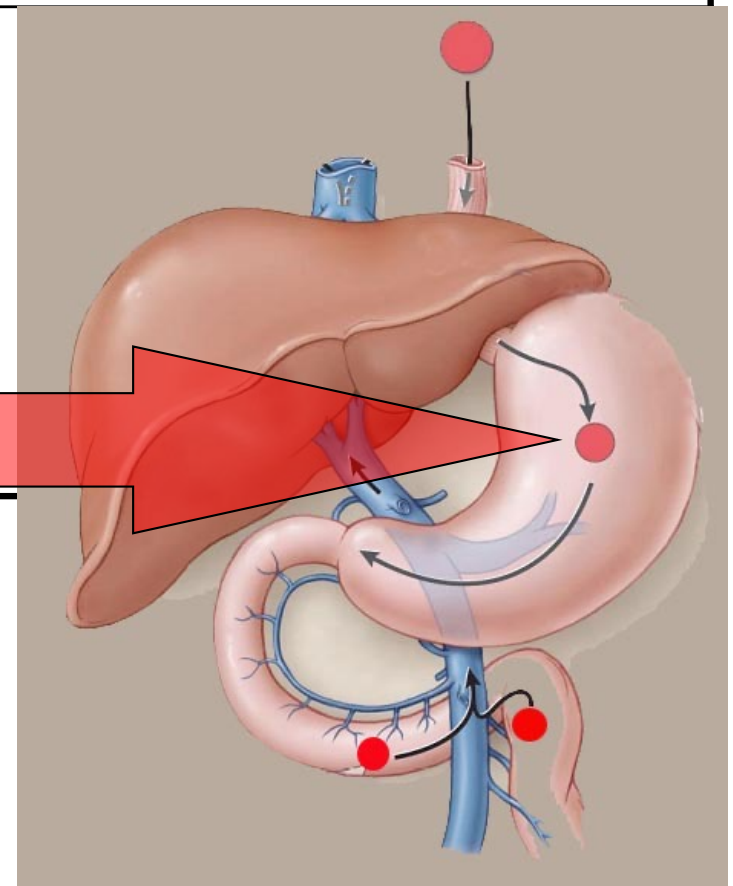
- Assorbimento
- Distribuzione
- Metabolismo
- Escrezione



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, tetracicline, bifosfonati



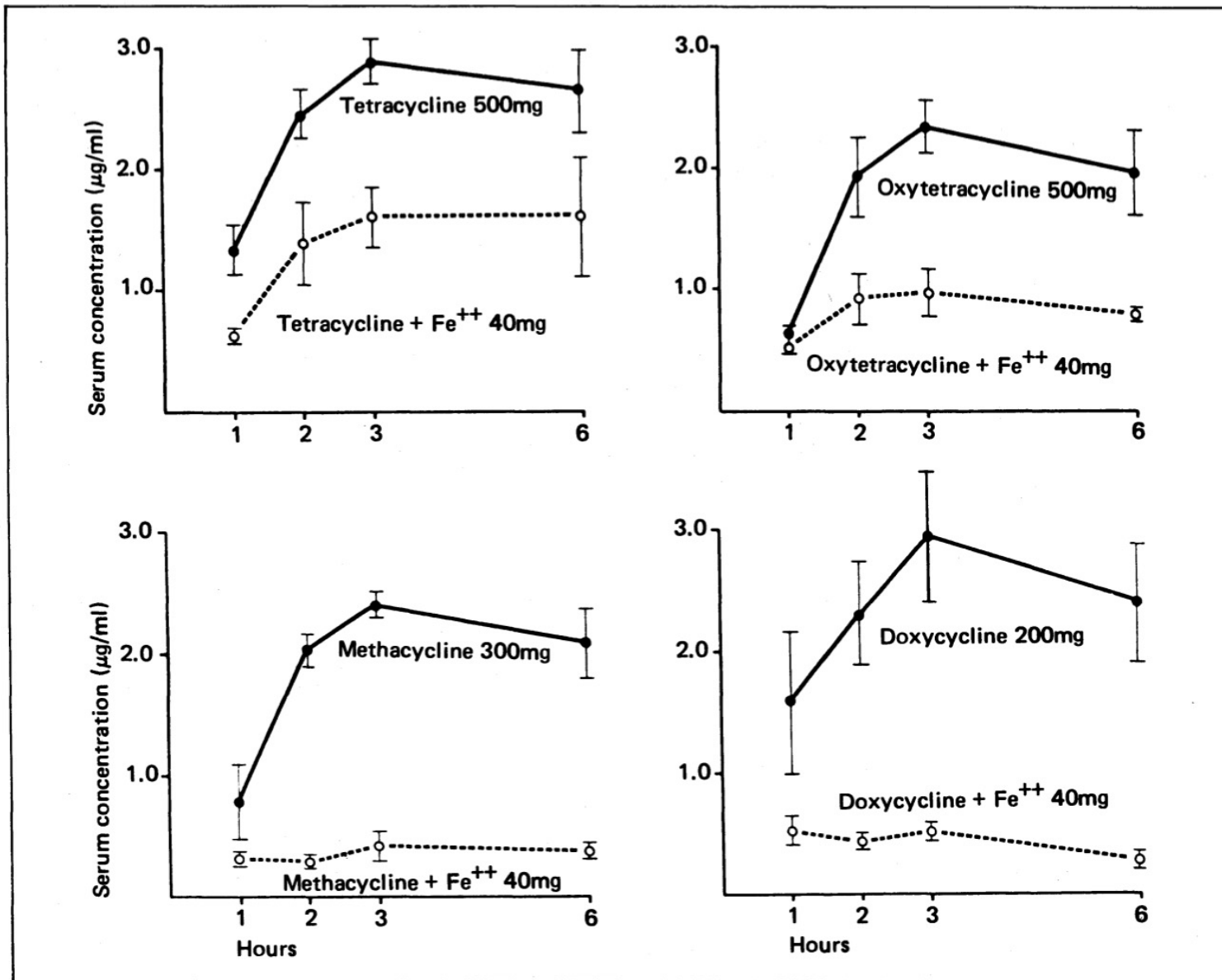
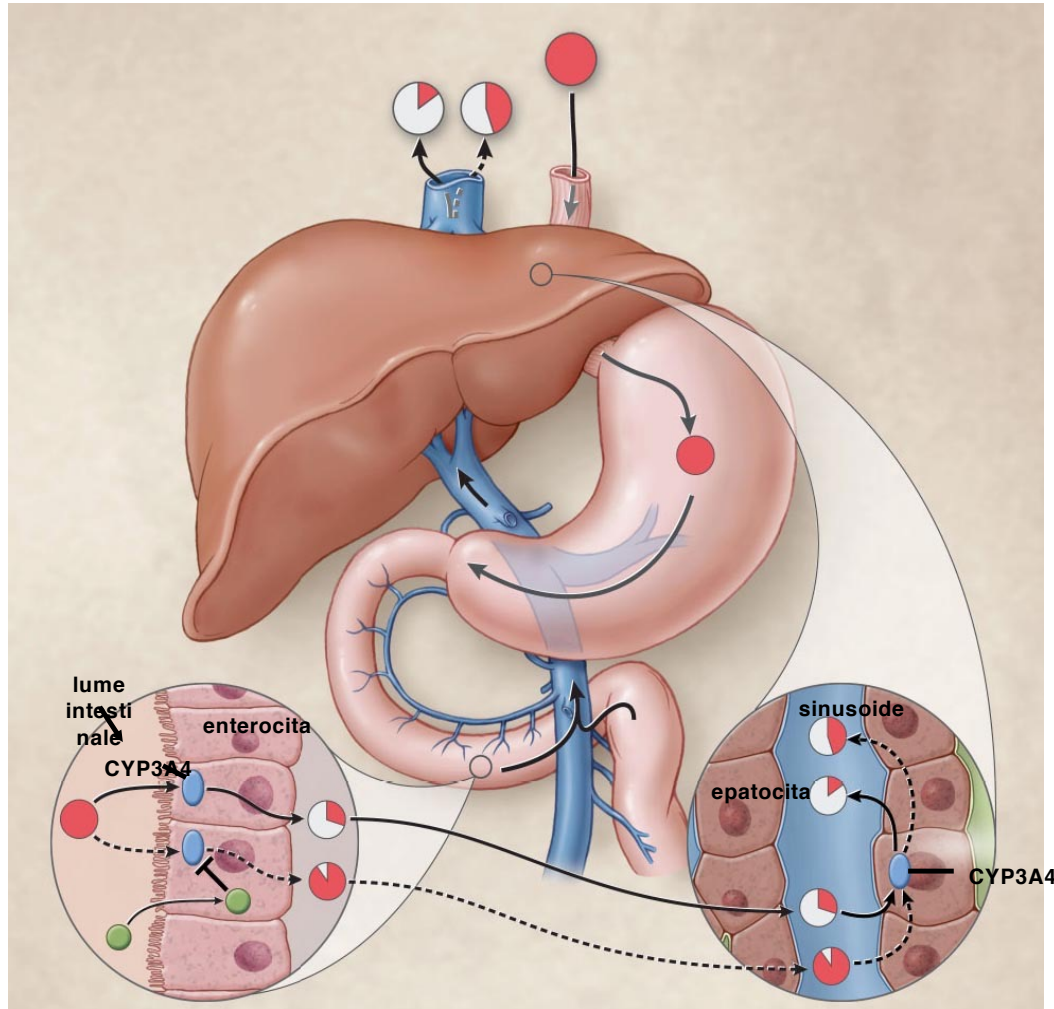


Fig. 4. Effect of ferrous sulphate on the absorption of various tetracyclines (after Neuvonen et al., 1970).

Interazioni a livello di metabolismo



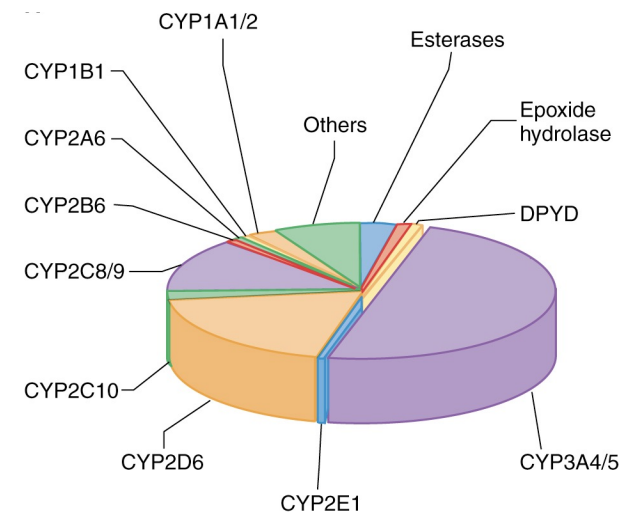
Inibizione enzimatica

Induzione enzimatica

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

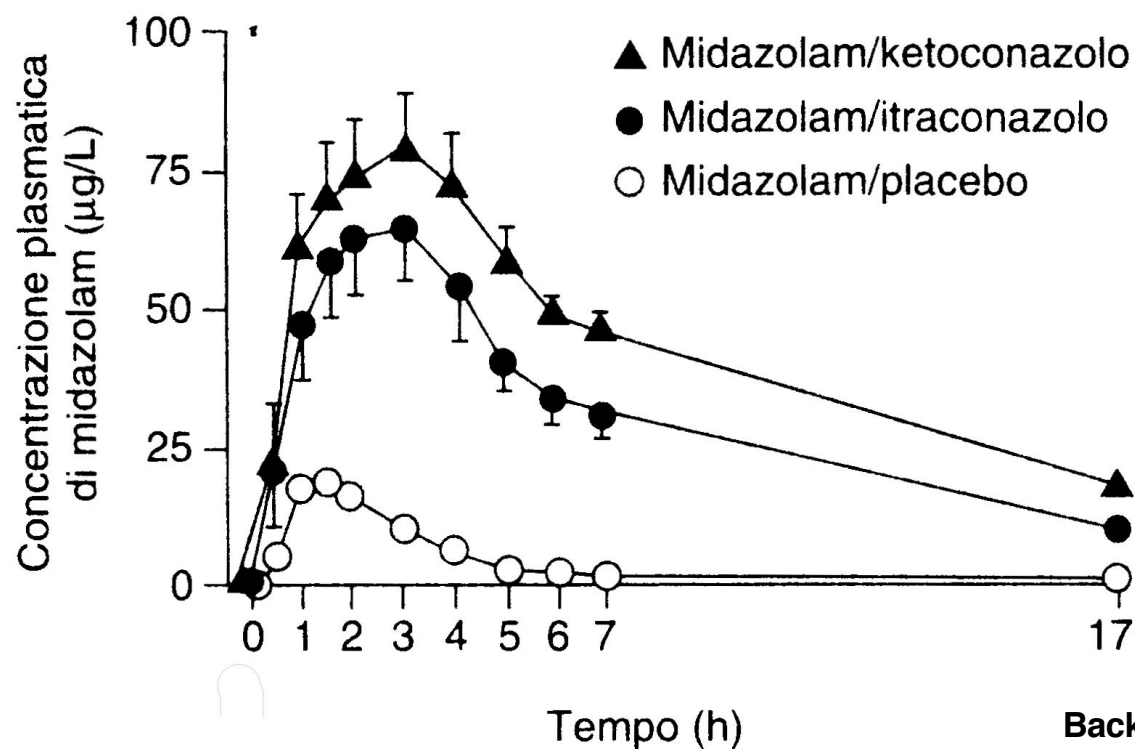
Isoforme che presentano polimorfismo genetico

Enzimi farmaco metabolizzanti di fase I



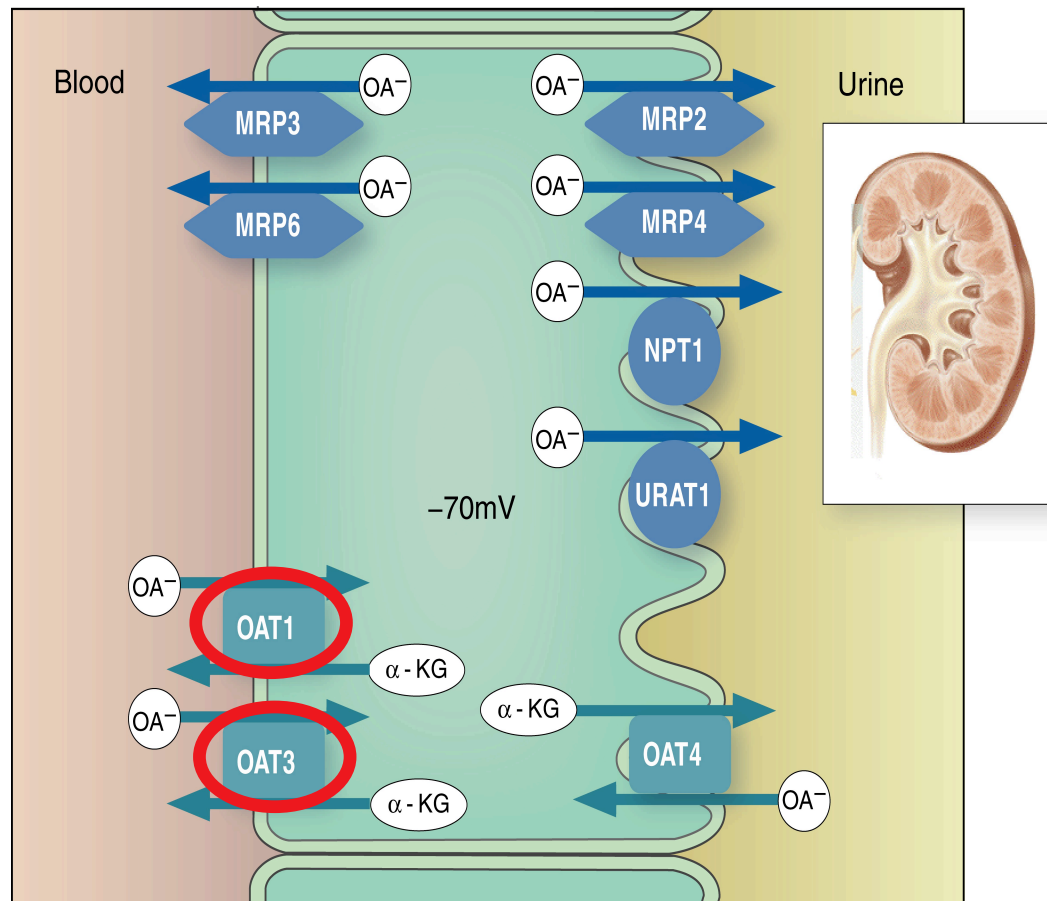
CYP	FARMACO	INIBITORE
1A2	Paracetamolo, caffeina, ondansetron, fenacetina, tamoxifene, teofillina, (R)-warfarin, olanzapina	Fluoxetina, fluorochinolonici, cimetidina, amiodarone
2B6	Ciclofosfamide, metadone	
2C9	Molti FANS (inclusi i COXIB), losartan, fenitoina, antidiabetici orali, (S)-warfarin	Fluconazolo, 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



Interazioni a livello di escrezione renale

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



Composti endogeni

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

Metaboliti di farmaci

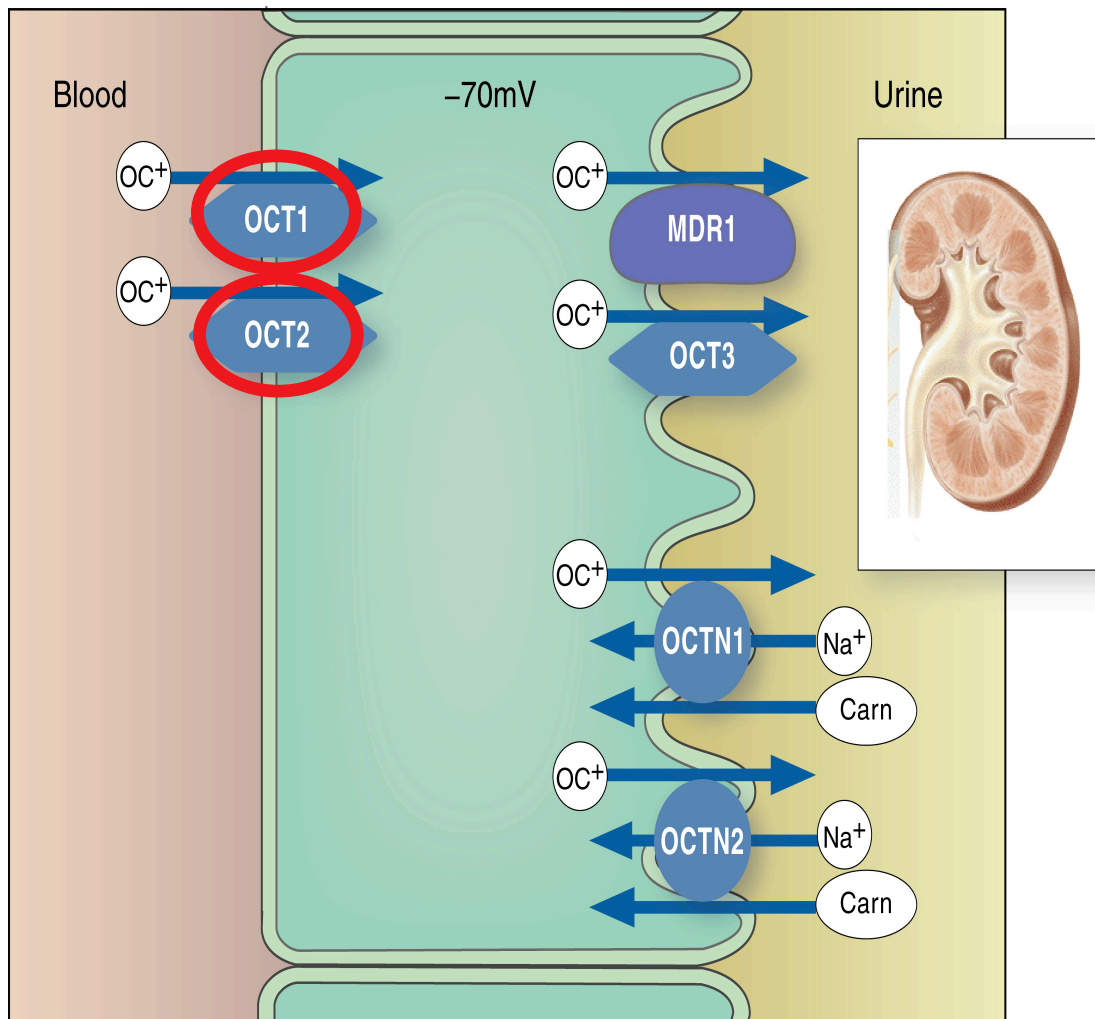
Glucuroconiugati, coniugati con glutatione, coniugati con glicina, sulfoconiugati, sulfamidici acetilati

Farmaci

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

Interazioni a livello di escrezione renale

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



Composti endogeni

Acetilcolina, creatinina, catecolamine

Farmaci

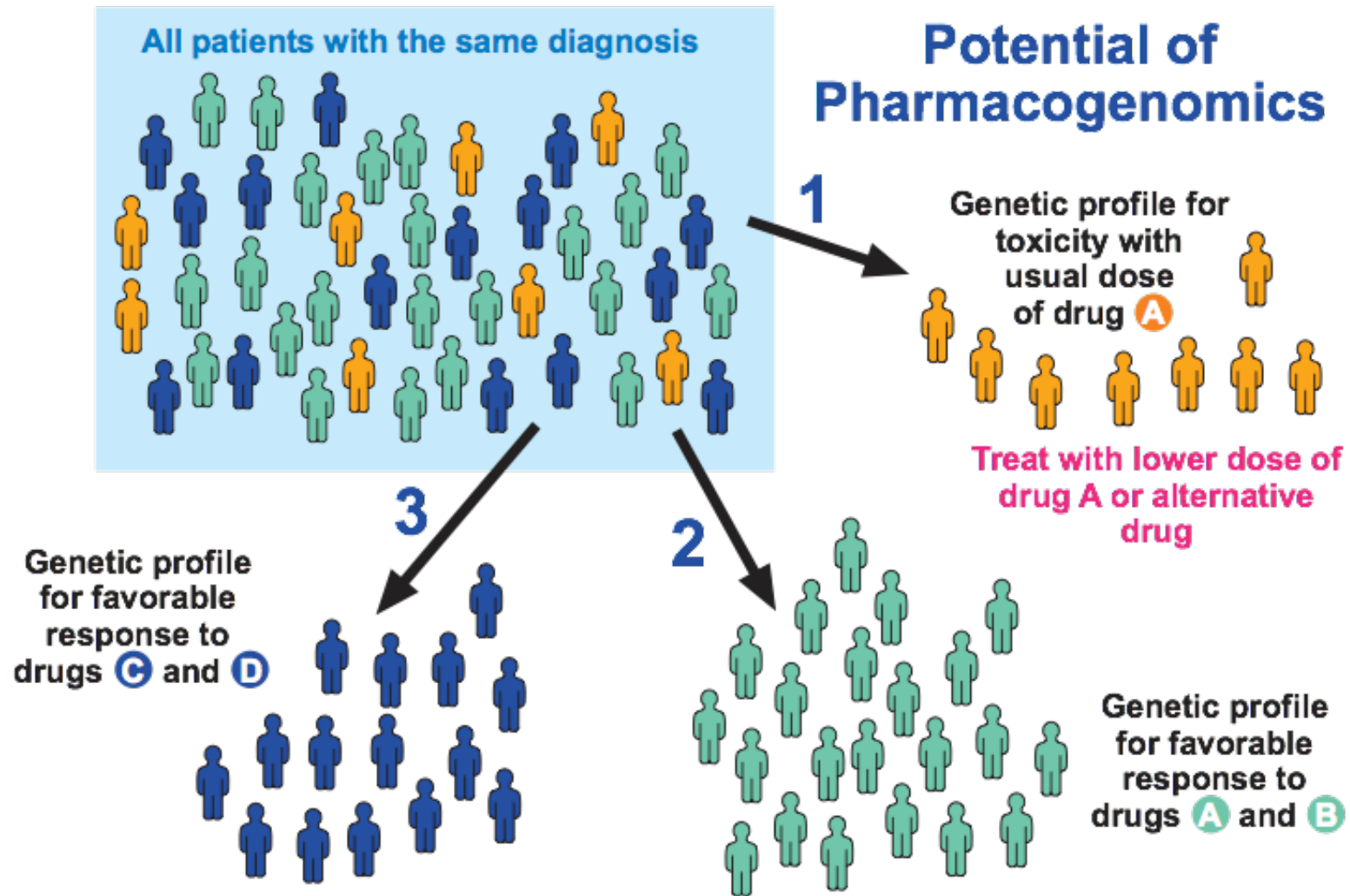
Amiloride, atropina, cimetidina, ranitidina, β -bloccanti, procainamide, chinidina, chinina, triamterene, trimetoprim

Cause di inefficacia o di tossicità dei farmaci

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

Scopo della farmacogenomica

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

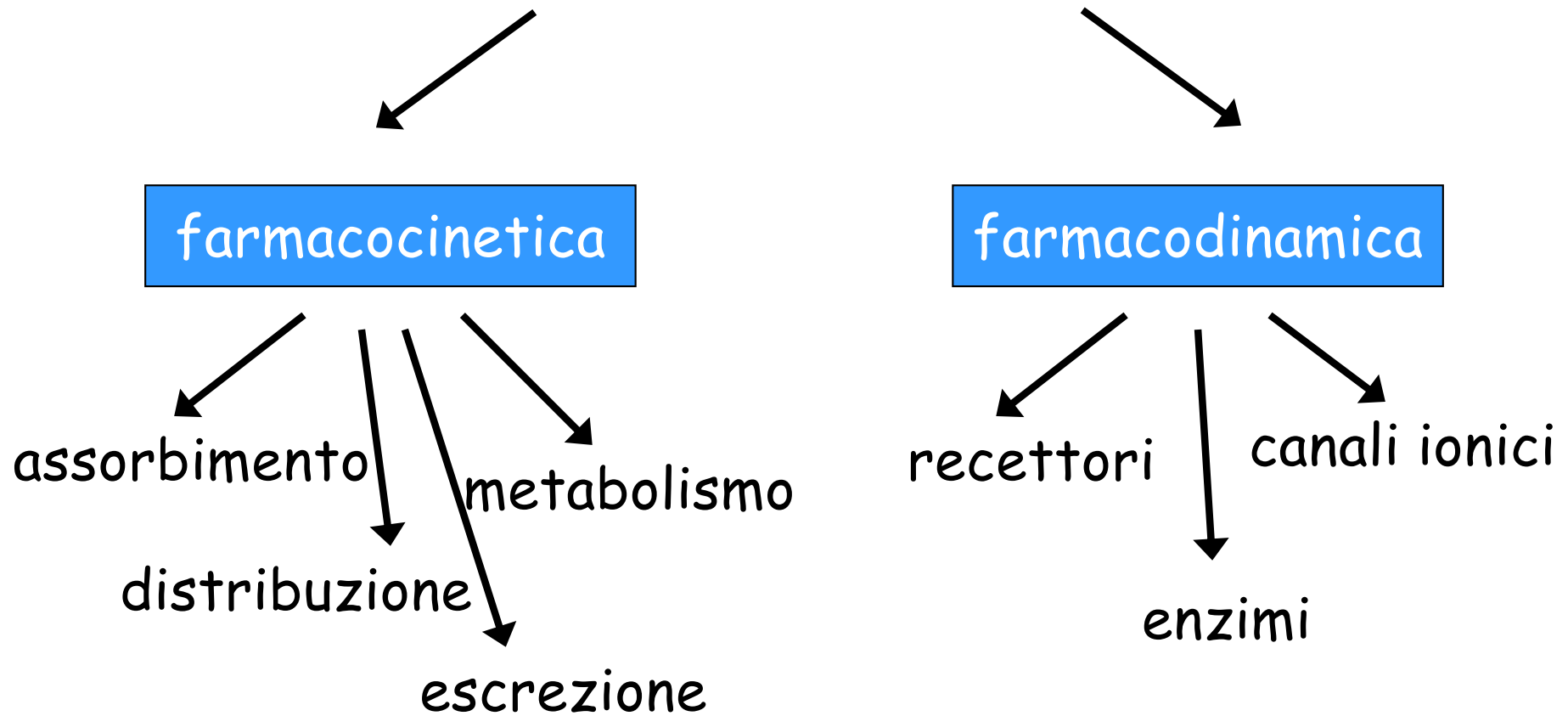


Single nucleotide polymorphisms (SNPs) nel genoma umano

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

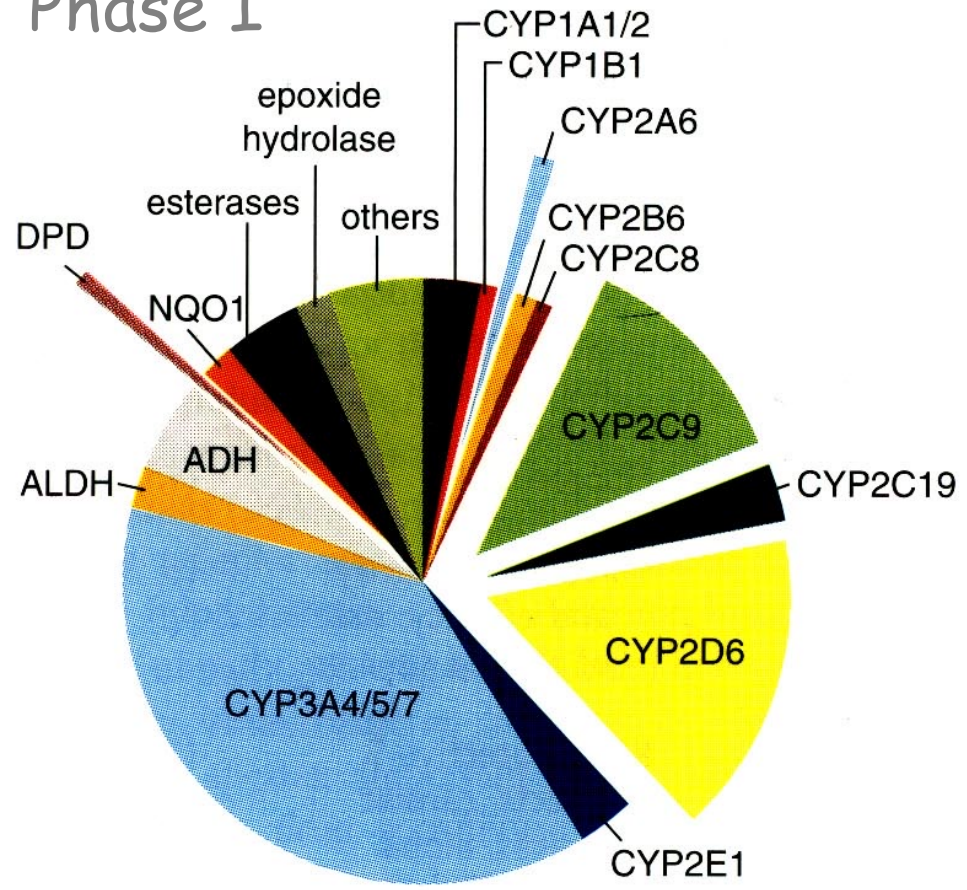
A G A G T T C T G C T C G
A G G G T T A T G C G C G
C G T T C G G G A A T C C
C G T T A G G A A A T C T
T C T T T G A C G A C T C
T C T T A G A G G A C T C

Polimorfismo genetico

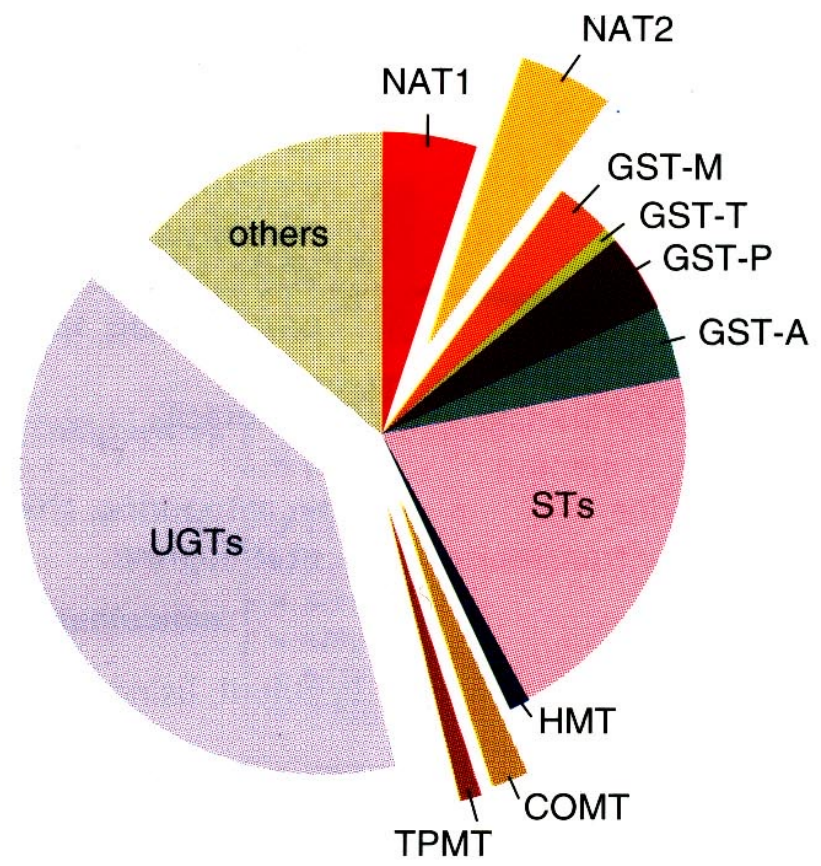


Enzimi farmaco metabolizzanti

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

