

## INTRODUZIONE

**Farmaco** --> sostanza o prodotto usato per **modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stato** beneficio del paziente (anche sostanze per la diagnostica quindi sono considerate farmaci).

**Tossico** --> sostanza che provoca modificazioni in un organismo che sono dannose.

Spesso la differenza tra le due è la **dose**.

La farmacologia si divide in:

1. **farmacodinamica** --> studia quello che il farmaco fa al corpo

2. **farmacocinetica** --> studia quello che il corpo fa al farmaco --> il nostro organismo non riceve il farmaco. Essa definisce quanto farmaco dobbiamo prendere, quando e per quanto.

## STORIA DEL FARMACO:

In genere passano circa 10 anni da quando c'è l'idea del farmaco e da quando questo arriva in farmacia.

**Dalla ricerca di base all'arrivo del farmaco si perdono molte molecole.** Avviene uno screening dettagliato fino alle molecole che compongono il farmaco che arriva in farmacia.

Molti farmaci sono di origine vegetale o animale, soprattutto anticamente i farmaci erano naturali. Adesso alcuni farmaci sono sostanze più avanzate create con l'ingegneria genetica.

La **farmacologia è una scienza centrale che ha bisogno di altre conoscenze come fisiologia, biochimica, ecc.**

Il più antico codice medico dell'antichità è il **papiro di Ebers**. In epoca greco romana ci sono stati medici che hanno scritto in modo sistematico delle regole per raccogliere vegetali e usarli al meglio.

Dopo la fine dell'impero romano attorno all'anno mille è stata la cultura islamica a portare avanti la ricerca.

Nell'800 nasce la farmacologia moderna

**Nome farmaco:**

1. nome chimico

2. nome comune

3. nome commerciale

(4). nome di generico / equivalente

## FARMACOCINETICA:

### ADME:

1. **Assorbimento** --> entrata nell'organismo, spesso il farmaco arriva al sangue

2. **Distribuzione** --> arriva ovunque ma agisce dove serve

3. **Metabolismo**

4. **Eliminazione**

==> percorso ben preciso del farmaco

**ASSORBIMENTO:** it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

1 È importante il **coefficiente di ripartizione** --> la sostanza non può essere troppo idrofila o idrofoba. Spesso i farmaci sono **acidi o basi deboli**, quindi a seconda del pH dell'ambiente saranno più o meno carichi. Nella maggior parte dei casi i farmaci passano per **diffusione**, ma **alcuni** possono passare per **trasportatori specifici**.

2 **Formulazione farmaceutica** --> **forma con cui il farmaco viene presentato all'organismo**. Per esempio compresse, capsule, fiala, pomata, gel... --> importante per il tipo di paziente.

3 È importante anche la **via di somministrazione** --> dove faccio entrare il farmaco. La più usata è la **via orale**.

Le vie di somministrazione sono **enterali** quando interessiamo l'intestino. Sono chiamate **vie parenterali** una serie di vie che non interessano l'intestino.

Vie tipiche --> **nella via topica io ho un problema in un punto specifico dell'organismo facilmente accessibile dall'esterno**. Quindi si cerca di **bypassare l'assorbimento attraverso il sangue** (per esempio con la chemioterapia). Queste sono le vie inalatorie che vengono usate per i polmoni --> bisogna fare in modo che il farmaco raggiunga il polmone (le molecole devono essere molto piccole).

4 **La ionizzazione influenza l'assorbimento del farmaco**. Se è ionizzato non passa bene la membrana cellulare, anche dall'ambiente in cui si trova. Sempre il farmaco in forma indissociata passa meglio le membrane. In condizioni normali se prendo un farmaco acido esso viene assorbito dallo stomaco. Se però ho un'ulcera prendo una sostanza che diminuisce l'acidità essa alza il pH dello stomaco. Quindi il primo farmaco non viene assorbito --> **i farmaci si influenzano --> interazione farmacologica**.

5 Anche la **superficie di assorbimento** lo influenza --> **maggiore è la membrana di assorbimento, maggiore viene assorbito**. Anche **vascolarizzazione e flusso influenzano**.

6 Possono influenzare l'assorbimento anche **patologie concomitanti**, **relazione con i pasti**, **posizione del farmaco** e **compliance**.

10

## **DISTRIBUZIONE:**

Il sangue circola e il farmaco inizia a distribuirsi in tutti i tessuti. I farmaci si **distribuiscono in tutto il corpo** ma **fanno l'effetto sul target specifico**. Questo è il problema per cui un farmaco può generare effetti collaterali.

Distribuzione --> **passaggio farmaco da sangue a tessuti o liquido interstiziale**

Il farmaco può rimanere nel sangue (abbiamo circa tre litri di plasma), può distribuirsi negli spazi extracellulari (volume sono 9 litri), in **tutto il volume intracellulare** (28-30 litri). In totale lo spazio in cui si può distribuire il farmaco è 42 litri.

Non tutti i farmaci si distribuiscono nello stesso modo ma dipende dalle sue caratteristiche. Nel diagramma illustrativo è scritto il volume in cui il farmaco si distribuisce.

Come si fa a capire quando il farmaco arriva al sangue e si distribuisce? L'unica cosa che possiamo misurare è **la quantità di farmaco nel plasma**. I farmacologi prelevano il plasma e vanno a vedere se il farmaco è presente. Succede al farmaco. Il volume di distribuzione si calcola in base alla quantità di farmaco somministrata e alla sua concentrazione nel plasma.

Se io trovo molto farmaco nel plasma, significa che esso non si è ancora distribuito nei tessuti

$$\text{Volume di distribuzione reale} = \frac{Q \text{ di farmaco somministrato}}{Q \text{ plasmatica}}$$

Se trovo meno farmaco nel plasma significa che il resto si è distribuito.

A volte però capita che esca una distribuzione troppo alta rispetto al volume del sangue. Ciò significa che il farmaco non si è distribuito in modo omogeneo. Quando la distribuzione è maggiore di quella che aspetteremmo si parla di **volume di distribuzione apparente**. Ciò succede perché per qualche motivo il farmaco non si distribuisce in modo omogeneo. Ad esempio si accumula nel tessuto adiposo perché è molto lipofilo.

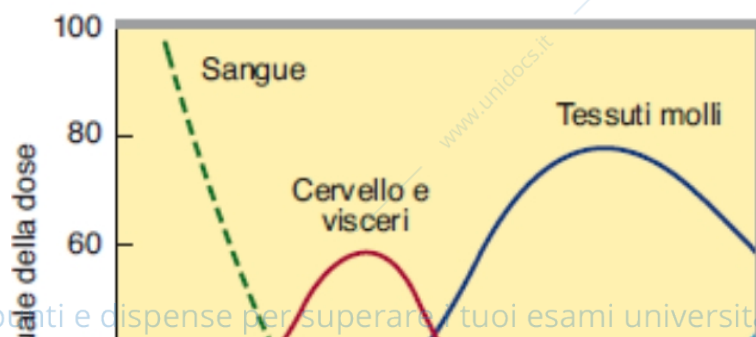
Anche per la distribuzione come per l'assorbimento ci sono fattori che la vanno a condizionare:

1. **la quantità di sangue che arriva in un organo** --> se abbiamo un organo molto irrorato è facile che avvenga lo scambio (ad esempio la prima distribuzione avviene più facilmente nel polmone rispetto che nel cervello)
2. **la permeabilità dei capillari** --> le zone dell'organismo in cui la permeabilità dei capillari è maggiore sono quelle in cui la distribuzione avviene meglio. Ci sono zone del nostro organismo con vere e proprie barriere che proteggono gli organi e non permettono una distribuzione efficiente del farmaco.
3. **liposolubilità**
4. **legame alle proteine plasmatiche**
5. **in base anche a sesso età e condizioni patologiche**

6

Un altro aspetto importante per la distribuzione è il fenomeno della **REDISTRIBUZIONE**. Nel tempo il farmaco nei tessuti può ritornare nel sangue e essere ridistribuito ad altri tessuti. Ad esempio nel grasso c'è un accumulo di farmaco quindi ci arriva lentamente ma ci può rimanere per molto tempo. Quindi il farmaco può passare dai tessuti irrorati ad organi meno irrorati fino ad arrivare al tessuto adiposo. Questo è chiamato **triangolo di redistribuzione**. Il farmaco arriva velocemente al cervello, esce e si ridistribuisce ad altri tessuti. È un fenomeno importante perché se prendiamo un farmaco come una leggera anestesia in un piccolo intervento sul cervello direttamente e ci fa addormentare. Nel momento in cui ci svegliamo non ci siamo liberati dal farmaco perché esso può rimanere nel grasso. Nel tempo continuerà a ridistribuirsi e quindi

### Fenomeno della Ridistribuzione



Un altro importante aspetto per la distribuzione è il **legame alle proteine plasmatiche**. Il plasma è composto da acqua, sali minerali, proteine tra cui quelle fondamentali per mantenere la pressione osmotica. In questo plasma troviamo tre tipi di proteine plasmatiche:

1. **albumina** --> farmaci acidi
2. **l'alfa 1 glicoproteina** --> farmaci basici
3. **transcortina** --> **steroidi**

Quando i farmaci arrivano nel sangue in base alle loro caratteristiche si possono legare alle proteine. I **legami sono deboli, reversibili, saturabili e all'equilibrio c'è un continuo scambio libero-legato** all'equilibrio. **Se il farmaco libero si distribuisce, quello legato alle proteine si stacca e si distribuisce**. Il numero delle proteine è finito, quindi i farmaci sono condizionati da questo numero di proteine. **I legami dipendono anche da alcune patologie** (ad esempio nell'anoressia grave l'organismo utilizza meno aminoacidi anche le proteine del sangue, che quindi vanno a influire meno sulla distribuzione). È importante perché **finché un farmaco è legato alle proteine plasmatiche è bloccato e non può essere metabolizzato e distribuito, quindi non è attivo. Nel tempo però siccome il farmaco libero si distribuisce si arriva ad una distribuzione totale. Il legame alle proteine plasmatiche condiziona quindi il tempo che il farmaco a distribuirsi.**

Se un farmaco è molto legato alle proteine rimane legato per molto tempo al sangue. Quindi ci vuole più tempo per la sua eliminazione.

Può esserci anche un **aumento della quota libera reattiva** --> Abbiamo quattro proteine plasmatiche e un farmaco IS. Diamo tre molecole e due di queste si legano alle proteine plasmatiche, una rimane libera e fa il suo effetto. In un secondo momento diamo quattro molecole di farmaco. Quando cinque o sei molecole di farmaco si legano alle proteine plasmatiche finiscono, quindi ho molecole immediatamente libere che fanno effetto. Se diamo un continuo a dare un farmaco, quando tutte le proteine plasmatiche sono occupate, tutto il farmaco che diamo subito a fare il suo effetto --> la prima o seconda somministrazione di un farmaco del genere fa subito effetto. **Il farmaco inizia a fare effetto quando le proteine plasmatiche vengono occupate.**

Le proteine plasmatiche sono **anche alla base dell'interazione fra farmaci**. Se abbiamo un farmaco e diamo un secondo con più affinità per le stesse proteine plasmatiche, questo può spiazzare il primo farmaco. Improvvisamente mi trovo nel sangue in quantità maggiori il primo farmaco.

## BARRIERE:

Ci sono zone del nostro organismo che sono protette dall'arrivo delle sostanze esterne. Ovviamente le barriere sono fatte per i farmaci ma per le sostanze nocive (xenobiotici).

La **barriera più importante è l'ematoencefalica del cervello**, che fa in modo che le sostanze non entrino nel cervello a fatica. I vasi cerebrali **non hanno pori** e hanno cellule molto attaccate. Inoltre sono rivestite da **glia** (proteggono neuroni). Prima di arrivare ai neuroni tutte le sostanze devono passare dalle cellule gliali che proteggono i neuroni e avvolgono i capillari. **Le cellule gliali sono piene di membrane, quindi le sostanze per arrivare al cervello devono essere estremamente lipofile.**

La barriera ematoencefalica non è solo una **barriera strutturale** ma è anche una **barriera funzionale** che ha anche una serie di **trasportatori**, di carriers che prendono le sostanze che entrano e le espellono. Ci sono anche carriers che aiutano le sostanze ad entrare ma la maggior parte fanno in modo che i farmaci non entrino e vengano ributtati fuori. All'interno della barriera ematoencefalica ci sono anche **enzimi**

Dal punto di vista del farmacologo la barriera ematoencefalica deve essere considerata perché possono fare fatica ad entrare nella zona del cervello. Un esempio è quando somministriamo antitumorali per il trattamento dei tumori del cervello. Il cervello si protegge dai farmaci tumori come veleni. Le quantità di farmaco che deve essere iniettata nel caso di un tumore al cervello quindi sorge il problema degli effetti collaterali. Infatti ora nella terapia se è possibile operare il cervello, nella zona operata si mettono direttamente (nel parenchima cerebrale) delle capsule. **feto e nel neonato la barriera ematoencefalica non c'è o non è ancora matura.** Si tratta quindi **matura nel tempo.** Quindi **nel bambino i farmaci agiscono molto di più a livello cerebrale.** Alcuni possono infatti essere somministrati ai bambini sotto i 12 anni.

2

Un'altra barriera che serve per proteggere sempre il sistema nervoso è la **barriera ematoliquorale** liquido che si trova intorno al midollo spinale e all'interno dei ventricoli cerebrali. Esso è in **contatto con il liquido spinale e lo protegge.** Il liquido cefalorachidiano ha un pH di 7,27 e sono assenti le proteine. **diverso dal sangue (pH 7,4).** Se abbiamo un farmaco basico nel sangue ci sarà una quota di farmaco indissociata che riuscirà a passare ed arrivare nel liquor. Quando il farmaco arriva nel liquor il pH è basso. Se si tratta di un farmaco basico con un pH più basso si dissocia. Aumenta quindi la frazione indissociata nel liquor abbiamo molto farmaco dissociato questo farmaco fa molta più fatica a ritornare nel sangue **fenomeno di "trapping".**

Altre barriere importanti sono:

- 3 - la **barriera congiuntivale** --> l'occhio è molto a contatto con l'esterno, quindi le sostanze che entrano vengono in parte bloccate da questa barriera. Soprattutto evita che le sostanze passino al sistema nervoso attraverso il nervo ottico.
- 4 - la **barriera placentare** --> rallenta molto l'arrivo dei farmaci che prende la madre al bambino
- 5 - la **barriera sinoviale** (??)

# METABOLISMO

Metabolismo --> Serie di reazioni chimiche. L'organismo trasforma le sostanze che arrivano all'organismo per aiutarne l'eliminazione. L'organismo compie una serie di reazioni che rendono le sostanze che arrivano nell'organismo più idrofiliche. Affinché un farmaco sia eliminato correttamente dalle urine esso deve essere idrofilo. Lo scopo del metabolismo dei farmaci è quindi renderli più idrofilici (esempio fenitoina in cui viene aggiunto uno zucchero in un secondo passaggio).

Il fegato è un organo fondamentale per il metabolismo dei farmaci. Infatti esso è il primo organo a ricevere le sostanze con una grande quantità di sostanze nocive.

Ma i metaboliti che si formano come sono dal punto di vista farmacologico? Funzionano ancora? In molti casi sono essere inattivi. Spesso i farmaci che danno origine a metaboliti diventano quindi anche inattivi. Ma in altri casi il farmaco che si forma sia parzialmente attivo o attivo come il farmaco iniziale. In certi casi i metaboliti sono attivi. A volte dei farmaci che sono somministrati sono inizialmente inattivi e vengono attivati nel fegato forma dei metaboliti --> PROFARMACI.

Che organi metabolizzano i farmaci?

1. Fegato (N.B.)
2. Plasma
3. Gastroenterico
4. Polmone
5. Rene
6. Pelle

**METABOLISMO FEGATO:**

Si divide in due:

1. Metabolismo di fase 1 --> più semplice, reazioni in cui al farmaco vengono tolti o aggiunti OH (ossidazione, idrossilazione, dealchilazione, deaminazione, idrolisi) --> metaboliti inattivi o ancora funzionanti. Le reazioni avvengono nel reticolo endoplasmatico.
2. Metabolismo di fase 2 --> alcuni farmaci possono essere secondariamente modificati da una seconda reazione in cui viene aggiunto qualcosa che rende il farmaco ancora più idrofilo (ad esempio aggiunta zucchero o glucosio) in citosol.

Alcuni farmaci si fermano alla fase uno, altri le fanno entrambe e altri ancora passano direttamente alla fase due.

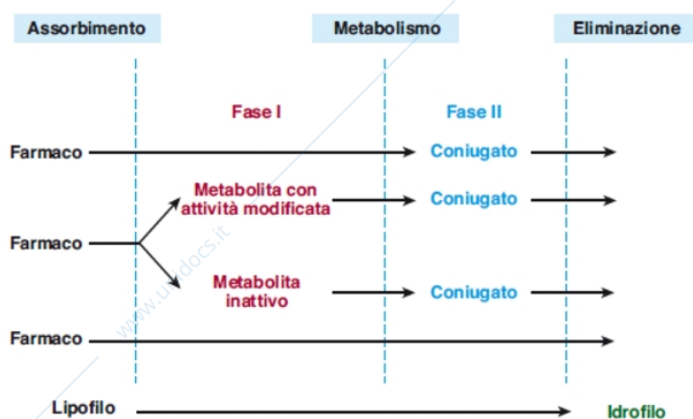
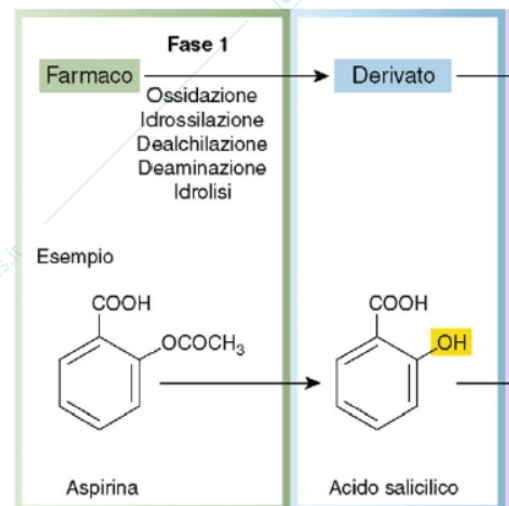


Figura 4-1. Reazioni di fase I e di fase II nella biotrasformazione dei farmaci. Le reazioni di fase II possono anche precedere quelle di fase I.



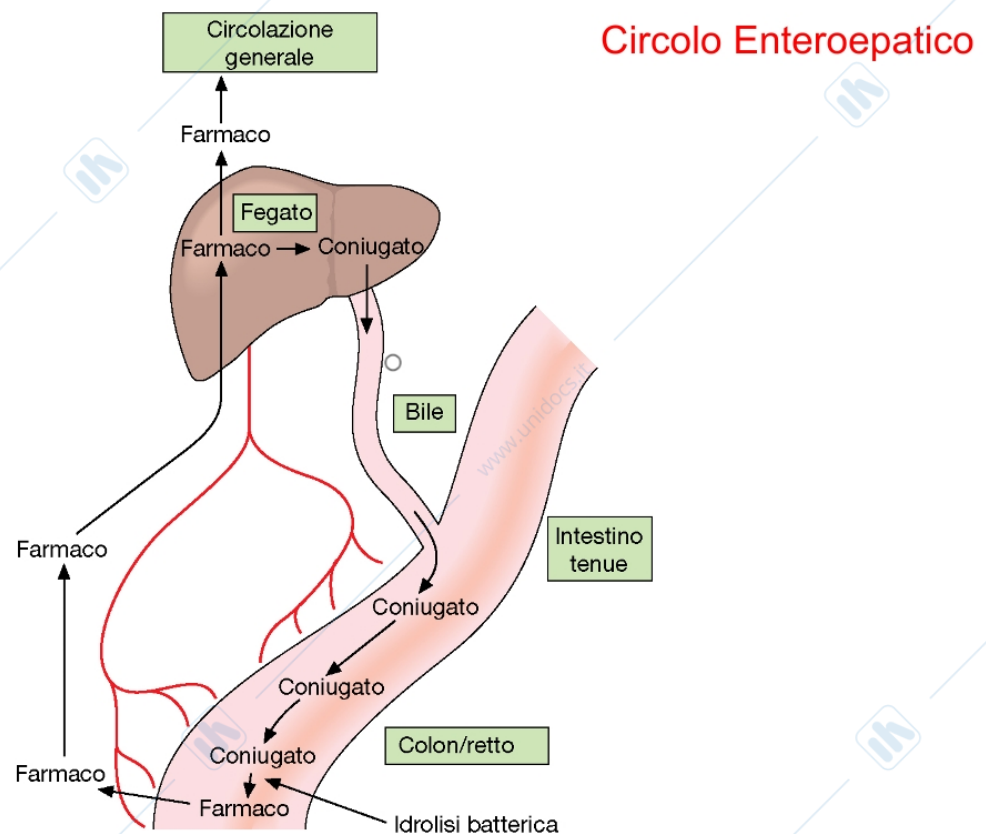
Ci sono anche sostanze e farmaci che sono INIBITORI dei citocromi (ne inibiscono la sintesi o li essersi legati ad essi).

La presenza di induttori o inibitori cambia il modo in cui l'organismo metabolizza i farmaci (esempio antidepressivo e induttore che ne riduce l'effetto perché ne velocizza la metabolizzazione).

Inibizione citocromo --> aumento del farmaco circolante, maggiore effetto.

Induzione citocromo --> diminuzione del farmaco circolante, attività minore del farmaco.

Enzimi di fase 2 --> coniugano con zolfo, acetilare, metilare etc.. Il più importante è la UDP glucuronidasi. Esso aggiunge uno zucchero che rende il farmaco estremamente idrofilo, il glucuronide. I farmaci possono essere eliminati con l'urina o essere rigettati nella bile dal fegato. Il farmaco arriva coniugato nell'intestino tenue, molto idrofilico e può essere assorbito nuovamente ed eliminato dalle feci. Nell'intestino abbiamo un enzima, la glucuronidasi che è in grado di togliere l'acido glicuronico dai farmaci. Il farmaco diventa così di nuovo lipofilo e quindi viene riassorbito. Quindi, questo farmaco dura di più. Una classe di farmaci che interferisce molto con il circolo enteroepatico sono gli antibiotici. Una classe di farmaci che possiede questo effetto dagli antibiotici sono gli anticoncezionali (vengono eliminati al posto che assorbiti).



Effetto di primo passaggio.

Come fa il sangue ad arrivare al fegato? Prendendo un farmaco per bocca esso arriva all'intestino, la vena porta, che prende il sangue e lo porta dal fegato (poiché il fegato è collegato all'intestino). Se il farmaco viene metabolizzato al 100% nel fegato non ha bisogno di passare dall'intestino a questo modo non viene però assorbito.

Effetto di primo passaggio --> quota di farmaco che viene estratta dal fegato al primo passaggio dopo la somministrazione. Esso dipende dalle caratteristiche del farmaco. Se un farmaco ha questo effetto può essere somministrato per via orale, altrimenti non ha effetto.

Tra le vie enterali ci sono anche la sublinguale e la rettale. Queste due vie non arrivano direttamente al fegato.

# ESCREZIONE

Ad un certo punto il farmaco o i suoi metaboliti vengono eliminati. È importante anche ricordare che abbiamo visto avvengono in contemporanea.

Gli organi deputati all'escrezione sono:

1. rene

2. fegato

--> questi due sono gli organi principali dal punto di vista quantitativo

3. intestino

4. polmoni

etc.

La maggior parte dei farmaci va incontro a un'eliminazione di primo ordine --> in ogni unità di tempo eliminata una frazione costante di farmaco (ad esempio viene eliminato il 15% del farmaco presente in quella determinata unità di tempo). Non significa uguale quantità perché al passare del tempo la quantità diminuisce.

Ci sono anche alcuni farmaci in cui viene eliminata una quantità costante di farmaco in ogni unità di tempo ordine zero. Si ha quando si ha un sistema definito e saturo. Solitamente in questo caso i farmaci sono trasportati da trasportatori, che sono sempre in numero finito.

L'eliminazione è il fattore principale che determina quanto un farmaco rimane nell'organismo. Come unità di misura in questo caso si usa la Clearance (volume di liquido biologico che ha trasportato la sostanza nell'unità di tempo). La clearance è un volume. La clearance totale è la somma delle clearances di tutti i settori.

RENE:

Molti farmaci vengono eliminati attraverso il rene e seguono il percorso della maggior parte dei composti che è composto da delle unità strutturali dette nefroni. In essi ci sono molti capillari permeabili che formano un gomito detto glomerulo renale. Essi sono circondati dalla capsula di Bowman e da questi avviene l'ultrafiltrazione che trasporta le sostanze trasportabili, tra cui i farmaci. Essi arrivano nella capsula e vanno poi a formare i tubuli tra cui un tubulo prossimale, l'ansa di Henle, un tubulo distale e un dotto. Durante il passaggio attraverso i tubuli l'acqua e i soluti subiscono altri fenomeni tra cui il riassorbimento. L'acqua che esce dal glomerulo non è quindi ciò che arriva nel dotto.

Una grande quantità di farmaci arriva con l'acqua alla capsula. Durante il percorso alcuni farmaci vengono eliminati con secrezione attiva attraverso dei trasportatori. Durante il percorso abbiamo anche il riassorbimento dell'acqua. Se abbiamo un farmaco liposolubile esso può essere riassorbito passivamente. Un farmaco liposolubile nell'acqua verrà eliminato.

Farmaco eliminato --> farmaco ultra filtrato + farmaco eliminato passivamente + farmaco eliminato con secrezione attiva + farmaco riassorbito.

In ogni minuto passano 650 ml di plasma nel rene. Di questo plasma abbiamo il 20% che viene filtrato, cioè 130 ml al minuto. In un giorno vengono quindi ultra filtrati 150 l di acqua. Durante il passaggio attraverso i tubuli il 99% dell'acqua viene riassorbita. Nel tubulo prossimale viene riassorbito il 90% dell'acqua.

La clearance è limitata da flusso renale, permeabilità glomerulare, funzionalità tubulare.

Si può andare a influire sull'eliminazione di alcuni farmaci acidificando o alcalinizzando l'urina (ad esempio assumere bicarbonato di sodio).

Alcalinizzazione --> l'urina normalmente è acida, quindi un farmaco acido in essa può essere alcalinizzato l'urina il farmaco sarà più dissociato, diventa più idrofilo e viene eliminato più facilmente.

Acidificazione --> opposto dell'alcalinizzazione

==> se agisco sul pH dell'urina possono quindi andare ad influire sull'escrezione e sul riassorbimento dei farmaci. In medicina veniva ad esempio usato con i barbiturici. Troppo barbiturico porta alla formazione di un farmaco acido. Se l'urina viene alcalinizzata esso viene eliminato di più, quindi la sua clearance è maggiore. Con l'anfetamina avviene il contrario --> se alcalinizziamo viene riassorbita più facilmente (con un doping trovava meno anfetamina nelle urine, metodi di doping).

Come posso determinare se un farmaco viene o meno eliminato dal rene? Serve innanzitutto un rene funzionante. Per capire se un rene è funzionante si usa la creatinina, una sostanza esogena che viene filtrata, escreta e riassorbita. Usa tutti i sistemi del rene e se si trova in una certa quantità nel sangue il rene non funziona molto bene. Se aumenta la sua concentrazione il rene non sta funzionando in modo corretto.

#### FEGATO:

L'altro organo che elimina i farmaci è il fegato, che quindi ha sia la funzione metabolica che la funzione di eliminazione. Lo può fare attraverso la bile. Il farmaco raggiunge la bile e quando essa viene escreta nell'intestino anche il farmaco arriva nell'intestino. Esso va incontro ad eliminazione attraverso l'intestino che non venga riciclato.

L'escrezione epatica è influenzata da legame alle proteine, flusso epatico, variazione dell'attività epatica, patologie croniche e acute reversibili.

Oltre che a rene e fegato i farmaci possono arrivare alla saliva, al latte materno (la mamma può trasmettere il farmaco al bambino. Il farmaco può anche cambiare il sapore del latte), ai polmoni, alla pelle, ai capelli (alcune sostanze in piccola quantità possono arrivare al bulbo pilifero e rimanere nel capello. Funziona ad esempio per le sostanze di abuso, quindi viene usata questa tecnica in doping).

#### POSOLOGIA:

==> tutti gli aspetti visti in precedenza permettono di decidere la POSOLOGIA del farmaco (dosi e frequenza del farmaco). Essa viene stabilita in base ad una serie di studi di farmacocinetica. È necessario conoscere la variazione di concentrazione nel liquido del farmaco per capire come è necessario assumerlo. Ci sono quindi dei parametri che devono essere riconosciuti: il volume di distribuzione (dove si distribuisce il farmaco e se la distribuzione è apparente), la cinetica (se il farmaco segue un primo ordine o di ordine zero), la clearance, l'emivita.

L'emivita è un parametro chiamato anche  $t_{1/2}$  --> tempo necessario perché la concentrazione del farmaco si dimezzi. Per studiarla è necessario andare a misurare la concentrazione del farmaco nel plasma a diversi momenti.

Come funziona un farmaco per le malattie croniche? Non vanno bene delle fluttuazioni ampie. preso un farmaco cronicamente si deve fare in modo che l'effetto sia stabile nel tempo. Il farmaco è dato in modo che il farmaco raggiunga uno stato stazionario --> la concentrazione plasmatica rimane costante. È possibile che non avvenga in modo preciso anche per l'influenza di fattori importanti non avere fluttuazioni troppo ampie.

Bisogna quindi dare il farmaco in modo tale che quello eliminato venga compensato da quello che rimane. Lo stato stazionario si ottiene dopo la somministrazione ogni 4-5 emivite somministrando il farmaco a un tempo uguale alla sua emivita. Se un farmaco ha un'emivita breve è scomodo perché devo prenderlo più volte al giorno ma raggiungo lo stato stazionario in meno tempo. I farmaci più nuovi sono fatti per essere presi una volta al giorno per facilitare la compliance (è più facile essere costanti se il farmaco deve essere preso ogni giorno) però necessaria la costanza per raggiungere lo stato stazionario.

La completa liberazione dal farmaco impiega circa 9 emivite. Se si introduce nel tempo precedente un secondo farmaco si deve tenere conto ancora degli effetti del primo.

La dose modifica la concentrazione allo stato stazionario, non la rapidità nel raggiungerlo.

Finestra terapeutica (o range terapeutico) --> quantità/concentrazione di farmaco nel sangue al di sotto del quale il farmaco non sarà efficace, al di sopra del quale potrebbe darci un effetto tossico. La concentrazione plasmatica deve quindi rimanere all'interno dell'intervallo della finestra terapeutica.

Il dosaggio insieme ai tempi di somministrazione compongono la posologia.

## EFFETTI FARMACOLOGICI

Abbiamo gli effetti desiderati e terapeutici e quelli indesiderati. Questi sono quasi sempre prevedibili e si possono diminuire. Questi si dividono in:

1. side effects --> collaterali, compaiono con l'azione farmaceutica, sono sopportabili. Non incidono sulla dose.
2. toxic effects --> avversi e deleteri, avvengono insieme all'effetto terapeutico e possono compromettere l'efficacia. Possono dipendere anche dalla dose e dalle caratteristiche dell'individuo. Anche il non effetto può essere un grave effetto indesiderato.

Spesso gli effetti collaterali sappiamo che avvengono (esempio acidità gastrica con aspirina). Gli effetti avversi avvengono quando avviene qualcosa che non ci aspettiamo. In alcune persone ci sono anche reazioni allergiche. L'allergia è su base individuale e non è prevista, non possiamo saperlo fino a quando non prendiamo il farmaco per la prima volta. Alcuni farmaci possono avere effetti citotossici (vanno a danneggiare le cellule).

Relazioni correlate alla dose:

- Potrebbe esserci anche un eccessivo effetto terapeutico (esempio farmaco per ansia)
- Mancata specificità
- Estensione effetto terapeutico (esempio vasodilatatore)
- Tossicità o effetti secondari (ad esempio anestetici)

Non correlate alla dose:

- Idiosincrasia --> relazione inusuale in pochi individui su base genetica
- Reazione allergica

Effetti a lungo termine:

Sovradoseggia da accumulo ed effetti ritardati

Perché i farmaci possono dare effetti indesiderati?

- Probabilmente per una variazione della farmacocinetica (ad esempio la funzionalità renale o buona e non si conosce ancora questa situazione).
- Potrebbero esserci più farmaci insieme che interagiscono tra loro --> farmacodinamica e autosomministrazione
- Mancata anamnesi farmacologica

Fattori predisponenti:

- Sovradosaggio --> errore, ricerca della dose, accumulo
- Sovradosaggio relativo (età, epatopatia, nefropatia, altre patologie)
- Variazioni genetiche --> metabolismo e sensibilità

Anomalie intrinseche del paziente:

- Farmacogenetica
- Allergia
- Fattori genetici
- Anomalie acquisite dal paziente --> ad esempio anoressia.

Possibili effetti collaterali sul feto --> i primi mesi e le prime settimane sono quelli più a rischio, si sviluppano i vari organi. Prendere farmaci che arrivano al fegato durante l'organogenesi è pericoloso.

VARIABILITÀ

### Variabilità individuale



- La variabilità è un problema importante; se non viene preso in giusta considerazione può dare origine a:
  - mancanza di efficacia di un farmaco
  - effetti collaterali inattesi.
- La variabilità può essere classificata come:
  - farmacocinetica
  - farmacodinamica
  - idiosincrasica.
- Le cause principali di variabilità sono:
  - età
  - fattori genetici
  - fattori immunologici (si veda il Capitolo 57)
  - stati patologici (per esempio, malattie renali o epatiche)
  - interazioni tra farmaci.

Ci sono molteplici fattori che possono influenzare la funzione del farmaco come il fumo, l'alcol, le differenze su basi genetiche sono uno dei principali motivi della variabilità per la risposta a

CRONOFARMACOLOGIA --> in base ai ritmi circadiani è meglio prendere determinati farmaci parti della giornata (ad esempio steroidi di mattina).

### VARIABILITÀ GENETICA:

Aspetto recente. Spesso le diverse risposte ai farmaci sono dovute a modificazioni genetiche nei sistemi (enzimatici legati al metabolismo) o a carico dei target.

Si parla di farmacogenetica.

Tutti i farmaci sono trattati dal nostro organismo e ci sono di mezzo molte proteine. I farmaci hanno dei bersagli. Possono esserci differenze genetiche nella codificazione di proteine o nei bersagli.

Ci possono essere varianti alleliche nella popolazione per i geni di alcune proteine importanti --> la proteina può avere differenze negli individui --> polimorfismi (per essere detti geni polimorfismi) spesso chiamati single nucleotide polymorphisms. Queste modificazioni possono cadere in diversi punti. Possono essere:

1. Delle regioni codificanti
2. Perigenici

Possono esserci SNP sinonimi, quindi non necessariamente le proteine sono diverse.

Tipi di polimorfismi genici osservati nel genoma umano. L'amino acido prodotto dal codone centrale viene utilizzato come esempio per illustrare quello che può accadere

Wild type	...GAA AGC CCC...
	serine
Synonymous SNP	...GAA AGT CCC...
	serine
Nonsynonymous SNP	...GAA GGC CCC...
	glycine
Insertion	...GAT AAG CCC...
	lysine
Deletion	...GAA ACC CC...
	threonine
	G è deleto

Anche il numero dei geni per una determinata proteina può essere diverso nelle diverse popolazioni. Più geni per quella proteina ne produrrà di più.

Se uno di questi geni polimorfi va ad esempio a cambiare la sintesi dei citocromi cambia il modo in cui il farmaco viene metabolizzato.

Quindi i polimorfismi sono diversi nei singoli individui.

In certi casi il gene può essere del tutto assente o può non essere trascritto nel modo giusto. Se non abbiamo l'enzima, quindi non abbiamo il metabolismo --> il farmaco rimane nell'organismo più tempo e può dare effetti tossici.

SNP che dà un enzima instabile --> poco metabolismo ma c'è.

La maggior parte della popolazione viene chiamata metabolizzatori rapidi. Ci sono poi metabolizzatori lenti che hanno poche copie di geni e una parte di popolazione composta da metabolizzatori ultrasensibili.

Solo negli ultimi tempi è stata introdotta l'analisi dei citocromi. Viene fatta però soltanto per i farmaci per gli individui considerati sani non viene eseguita. I farmaci con cui viene eseguita l'analisi sono i farmaci contro i tumori, contro l'HIV, antidepressivi.

Mancata trasformazione del farmaco:

se ho un profarmaco come la codeina (profarmaco analgesico che viene modificato in morfina) per esempio cinesi e giapponesi hanno poco di questo gene e quindi questo farmaco non viene metabolizzato. Il CYP2D6 è molto variabile nella popolazione. Se quindi questo farmaco viene dato a poor metabolizers non ha effetto, mentre se viene dato a metabolizzatori rapidi tutto il farmaco viene trasformato in morfina. In tutto il mondo sono state mappate le differenze nella popolazione. Questo gene è stato usato per capire come sono avvenute le migrazioni della popolazione. Un'elevato numero di questi geni si trova in Africa e nei paesi arabi. Una delle ipotesi è che nell'evoluzione in quella zona avere molte copie di questo gene è stato un vantaggio positivo (esempio nutrimento derivante da una pianta).

È importante determinare quanto sia il metabolismo della persona perché questo può variare molto e l'individuo risponde ai farmaci.

Non si tratta di normalità o anormalità ma semplicemente di una differenza.

## INTERAZIONI

La probabilità delle interazioni tra farmaci dipende dal numero dei farmaci prescritti/assunti. Sono più comuni negli anziani che prendono molti farmaci insieme. A volte queste interazioni sono volute, ma nella maggior parte dei casi non sono volute e possono dare effetti negativi.

Possono essere:

- a livello farmacocinetico
- a livello farmacodinamico (effetto sul bersaglio finale)

Possono avvenire:

- fuori dall'organismo --> ad esempio farmaci che devono stare a pH diversi e si devono fare due iniezioni invece di fare due iniezioni questi vengono mescolati i due pH possono alterarsi. Può avvenire nel contenitore o nel recipiente in cui si trovano i farmaci.
- all'entrata dell'organismo (prima e durante l'assorbimento) --> Motilità, pH, interazioni dirette (esempio tetracicline e calcio), alterazioni della flora intestinale.
- nell'organismo
  - > Al momento dell'eliminazione --> interferenza con il legame con le proteine plasmatiche (esempio ultrafiltrazione), interferenza con diffusione passiva o con trasporto attivo
  - > Durante la distribuzione e lo storage --> legame con le proteine plasmatiche
  - > al sito di azione --> a livello recettoriale o ??????????

SINERGISMO: