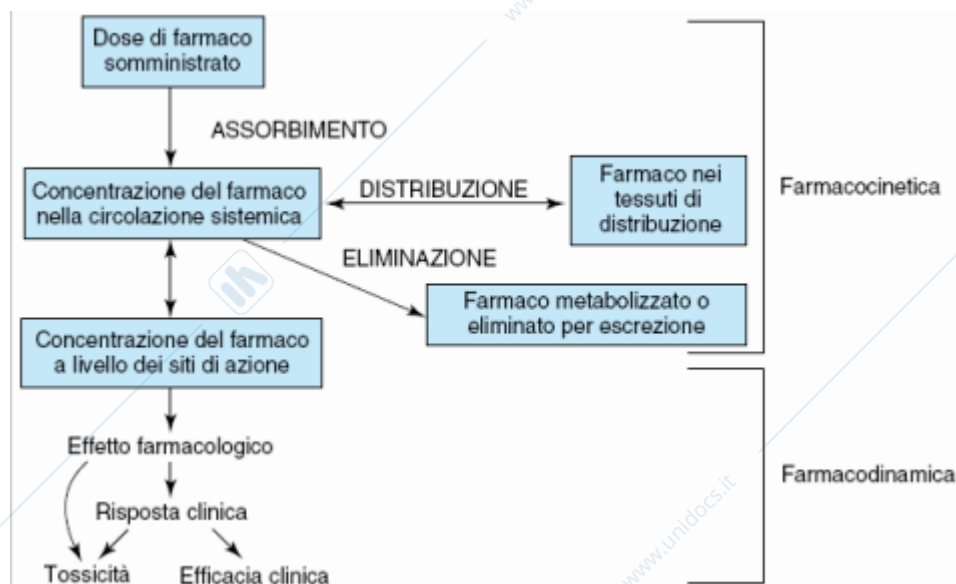


FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA I

INTRODUZIONE

La farmacologia è quella disciplina scientifica che si occupa di studiare i farmaci e le interazioni di essi con gli organismi viventi. La farmacologia è suddivisa in diverse branche:

- *Farmacodinamica*: studia gli effetti biochimici e fisiologici del farmaco tra cui il meccanismo d'azione e le relazioni dose-effetto (per test in vivo) o concentrazione-effetto (per studi in vitro oppure alla concentrazione raggiunta dal farmaco nel tessuto bersaglio o nella biofase, il tessuto dove il farmaco svolge la sua azione). In sintesi, la farmacodinamica studia gli effetti del farmaco sull'organismo.
- *Farmacocinetica*: studia il destino del farmaco nell'organismo attraverso i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME). La farmacocinetica si occupa anche dell'andamento temporale della concentrazione di farmaco all'interno di un organismo, utile strumento per valutare eventuali gli effetti terapeutici, collaterali o tossici. In sintesi, la farmacocinetica studia cosa l'organismo fa al farmaco.



- *Farmacogenetica*: studia la variabilità di risposta ai farmaci in dipendenza dell'assetto genetico dell'organismo, cioè quali rapporti si instaurano tra determinati geni dell'organismo e la risposta ai farmaci. I geni possono differire per polimorfismi o per mutazioni.
- *Farmacogenomica*: studia la relazione tra espressione genica e variabilità di risposta ai farmaci., cioè in quale modo l'utilizzo di farmaci e tossici possano modificare l'espressione di geni e proteine all'interno di un determinato tessuto dell'organismo e come ciò possa essere utilizzabile per produrre un effetto terapeutico.
- *Farmacointropologia*: studia il perché diverse razze rispondano in maniera differente ai farmaci, cercando quindi la variabilità farmacogenetica tra razze.
- *Farmacologia clinica*: è una scienza applicativa che permette un uso razionale del farmaco in ambiente sanitario, valutando le risposte, gli effetti utili ed indesiderati, la farmacocinetica e la tollerabilità dei farmaci nell'uomo sano e in quello malato. La farmacologia clinica è a sua volta suddivisa in altre branche:

- *Farmacovigilanza*: studia gli effetti collaterali o tossici dei farmaci dopo l'immissione in commercio per valutare al meglio i possibili effetti collaterali che si erano già manifestati in fasi sperimentali precedenti o che risultano ignoti, dovuti alla presenza di fattori biologici non presi in considerazione (ad esempio la contemporanea assunzione di più farmaci).
- *Farmacoepidemiologia*: branca che studia la distribuzione all'interno della popolazione dei parametri relativi all'uso del farmaco. Si occupa quindi di valutare come si distribuiscono gli effetti positivi e negativi nell'uso del prodotto all'interno della popolazione.
- *Farmacoeconomia*: studia i rapporti costo-beneficio dei farmaci e ne valuta l'immissione in commercio.

Farmaco, Medicinale e Farmacopea

La Farmacopea è un codice nazionale ufficiale in cui vengono riportate, in merito ad ogni principio terapeutico, informazioni riguardanti la preparazione, il controllo analitico, la disponibilità ed i presidi da adottare in farmacia. Secondo l'OMS, un farmaco è una sostanza o un prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente. Secondo la *Farmacopea* invece, un farmaco è una sostanza o una composizione con proprietà curative o profilattiche delle malattie umane e animali e somministrabile allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare funzioni dell'uomo o dell'animale. Un farmaco può essere quindi sia un medicamento che un mezzo diagnostico. I farmaci possono essere allo stato solido, liquido o gassoso. Generalmente sono molecole organiche, elettroliti deboli con un peso molecolare di 100-1000 Da. A differenza del farmaco, il medicinale è il prodotto finale che viene acquistato in farmacia e può essere galenico (preparato direttamente dal farmacista) o una specialità medicinale (preparata dall'industria farmaceutica e già confezionata. Il farmaco può avere un'origine naturale (regno vegetale, animale o minerale), semisintetica (modifica di una sostanza naturale), sintetica o biotecnologica. I farmaci biotecnologici sono derivati da fonti biologiche ingegnerizzate e hanno permesso grandi passi avanti alla *medicina* (e.g. *insulina*, *anticorpi monoclonali*, *ormone della crescita*, ecc...): sono molecole grandi ma con un target ben specifico; a differenza dei farmaci tradizionali, i biofarmaci agiscono per via extracellulare a causa delle grandi dimensioni.

L'*effetto farmacologico* è il risultato dell'interazione tra farmaco e organismo e può essere *terapeutico* (o *primario*) o *collaterale* (o *secondario*). Per effetto terapeutico si intendono quelle reazioni per cui è stato ideato il farmaco, mentre un effetto collaterale rappresenta un fenomeno indesiderato che si manifesta alle concentrazioni terapeutiche: può essere *non nocivo* o *nocivo*. Gli effetti collaterali non avvengono in tutta la popolazione ma in campioni ristretti per le diverse sensibilità che possono modificare la farmacocinetica e la farmacodinamica del composto.

FARMACODINAMICA

Si occupa del *meccanismo d'azione* dei farmaci e delle relazioni dose-effetto e concentrazione-effetto.

Un farmaco esercita un effetto interagisce con l'organismo mediante dei *recettori*, macromolecole cellulari che spaziano dagli *enzimi* (e.g. l'aspirina inibisce la ciclossigenasi bloccando la produzione di prostaglandine), *trasportatori* (e.g. la cocaina bloccando un trasportatore della noradrenalina sviluppa un effetto simpatico mimetico per azione indiretta, andando ad aumentare la concentrazione della noradrenalina) o di *acidi nucleici*. Un accettore è un'entità molecolare che lega un farmaco senza scaturire un effetto farmacologico (e.g. le proteine plasmatiche).

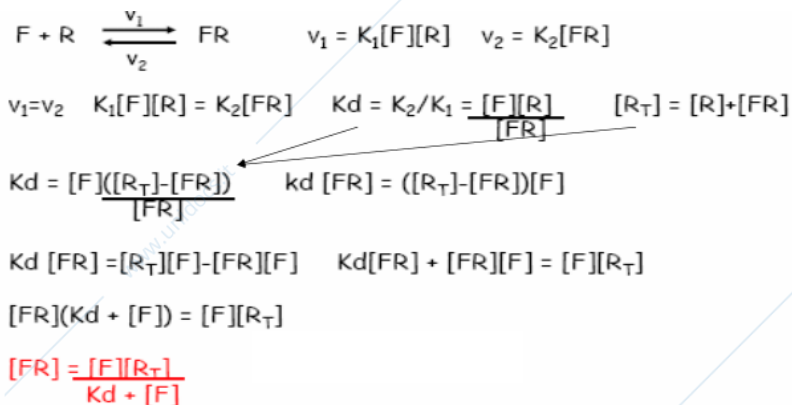
Interazione Farmaco-Recettore

La maggior parte dei farmaci interagisce con una struttura dell'organismo per fornire un determinato effetto generando, di fatto, una *azione specifica*. Farmaci che sfruttano invece reazioni chimiche e fisiche di base generano *azioni non specifiche* (e.g. il bicarbonato di sodio agisce come tampone per ridurre l'acidità di stomaco).

Il farmaco interagisce con il recettore da un punto di vista chimico seguendo la *legge di azione di massa* stabilendo le opportune reazioni di equilibrio:



All'equilibrio chimico è possibile individuare due costanti, una che indica la tendenza a formare il complesso farmaco-recettore (K_A) ed una invece che ne mostra la tendenza a rimanere dissociati e non interagire (K_D).



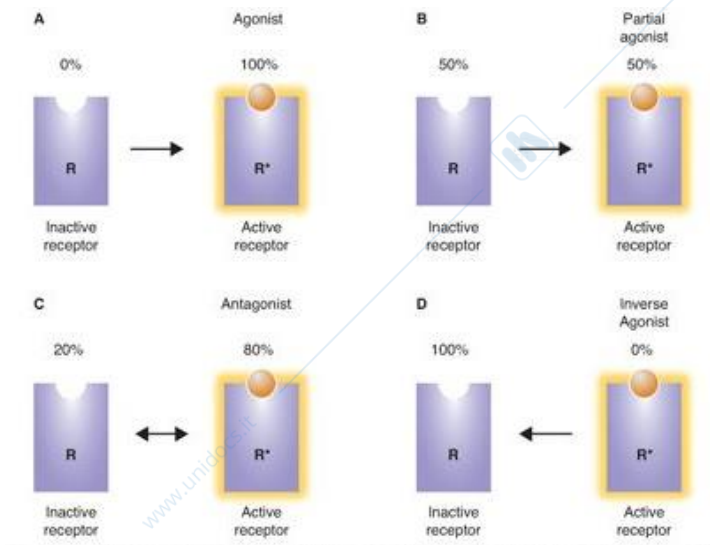
Prendendo ad esempio le velocità di associazione (v_1) e di dissociazione (v_2), all'equilibrio è possibile asserire che sono identiche. Considerato che il numero di recettori totali ($[R_T]$) è dato dalla somma dei recettori liberi ($[R]$) e dei recettori legati con il farmaco ($[RF]$) ed effettuando l'operazione K_2/K_1 si ottiene K_D : sostituendo

opportunamente, è possibile esprimere direttamente $[FR]$ in funzione degli altri fattori. Se la metà dei recettori totali risulta occupata ($[FR] = [R_T]/2$), allora si evince che $K_D = [F]$: K_D è la concentrazione in cui il farmaco lega il 50% dei recettori e $K_D = 1/K_A$.

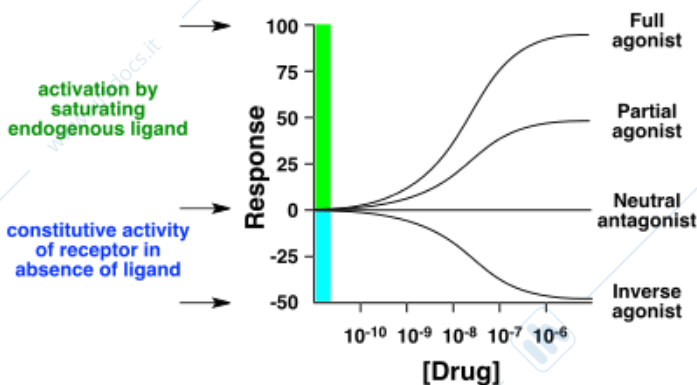
Questo dimostra che, minore è la K_D e maggiore risulterà l'affinità del farmaco risultando in una minore concentrazione per legare i recettori.

I farmaci che presentano una azione specifica sono suddivisi in diverse tipologie:

- **Farmaci agonisti:** sono farmaci che attivano il recettore con interazioni che possono modificare la struttura del recettore stesso o stabilizzarne la struttura. Un agonista può essere *parziale* (attiva solo in parte un recettore) o *totale* (l'effetto massimale è più grande);
- **Farmaci antagonisti:** sono farmaci che bloccano l'attività del recettore impedendo l'accesso al mediatore endogeno o al farmaco agonista;
- **Farmaci agonisti inversi:** sono farmaci che si legano allo stesso recettore degli agonisti ma invece di promuovere l'azione terapeutica, ne promuove una inversa. Di fatto non solo blocca il recettore, ma produce anche un effetto inverso.



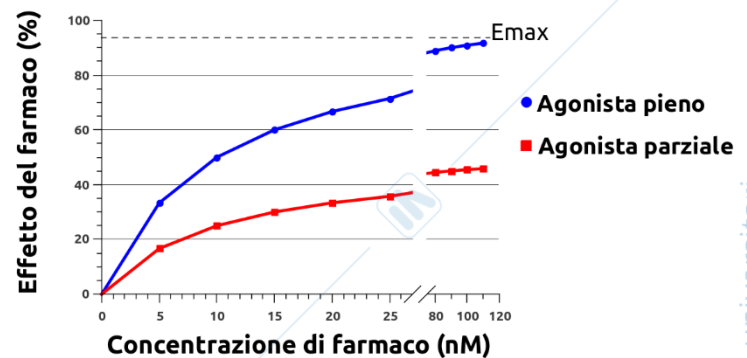
I recettori oscillano spontaneamente tra una forma *attiva* e una *inattiva*, di conseguenza si ottiene che: un farmaco agonista avrà più affinità e stabilizzerà la conformazione attiva; un agonista parziale ha affinità principalmente per la forma attiva ma parzialmente anche per quella inattiva, producendo quindi un effetto massimale ridotto; un antagonista compete con il mediatore endogeno per il recettore e ne blocca l'accesso e non presenta affinità particolari; l'agonista inverso ha affinità esclusivamente per la forma inattiva. Da un punto di vista terapeutico l'utilizzo di un antagonista o di un agonista inverso è il medesimo: ridurre l'azione del mediatore endogeno. Lo sviluppo dei farmaci attraversa una fase di studio suddivisa in due sezioni:



- **Studio di legame:** si studia in vitro l'effettiva capacità del ligando di legarsi al recettore tramite sonde radioattive;
- **Studio funzionale:** in vitro viene valutata l'attività del ligando su recettori accoppiati a proteine G stimolatorie dell'adenilato ciclici. Le variazioni di produzione di AMP ciclico intracellulare sono misurabili e definiscono la natura del ligando (agonista, antagonista o agonista inverso).

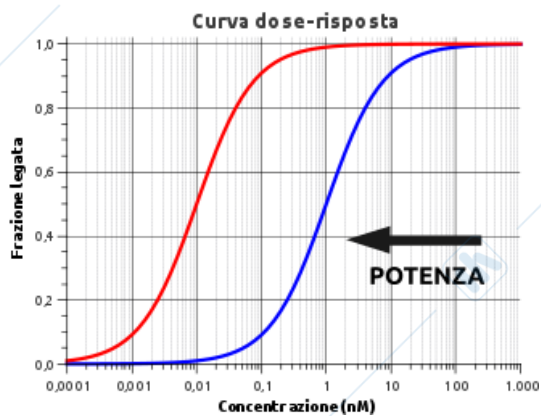
Agonisti totali e parziali

Se viene operato un grafico che mette in relazione l'effetto del farmaco agonista totale in rapporto alla sua concentrazione si osserva un andamento iperbolico con una fase di plateau dove, con l'occupazione del 100% dei recettori, si ha l'effetto massimale del farmaco (salvo alcune eccezioni).



Nel caso dei farmaci agonisti parziali si osserva invece che, con l'occupazione del 100% dei

recettori, si ottiene un diverso effetto massimale (le curve risultano quindi "più basse"). L'efficacia del farmaco è l'effetto massimale ottenibile da un dato composto alla concentrazione massima (nel caso del grafico l'agonista totale è più efficace dell'agonista parziale). Operando invece in condizioni semilogaritmiche, si osserva un comportamento di tipo "sigmoide": tanto più un farmaco risulta



spostato verso sinistra, tanto maggiore risulterà la sua *potenza*. Un buon indicatore della potenza di un farmaco è il raffronto tra EC_{50} , ovvero la concentrazione alla quale il farmaco produce il 50% dell'effetto massimale. La potenza di un farmaco è calcolata quindi così: $pD_2 = -\log EC_{50}$. Tanto maggiore sarà pD_2 e tanto minore sarà la concentrazione. È possibile valutare l'efficacia di un agonista parziale in rapporto all'agonista totale introducendo il concetto di *attività intrinseca*:

$$\alpha = \frac{\text{Efficacia max agonista parziale}}{\text{Efficacia max agonista totale di riferimento}}$$

Ovviamente $0 < \alpha < 1$ poiché se fosse uguale a 1 l'agonista in studio risulterebbe un agonista totale, se fosse invece 0 risulterebbe allora un antagonista.

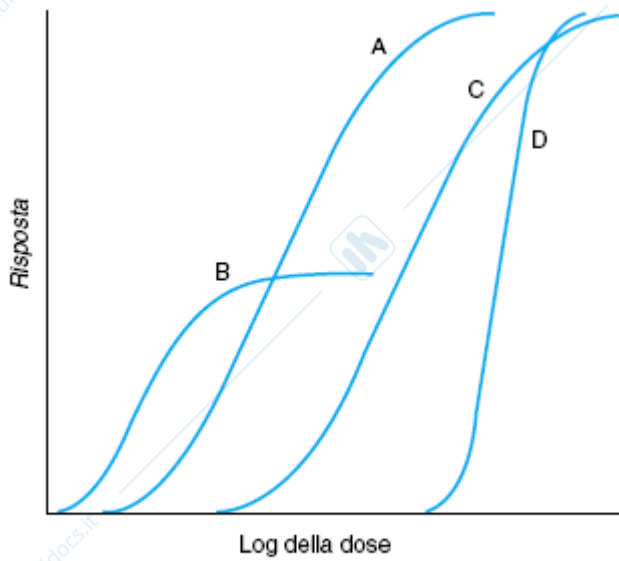


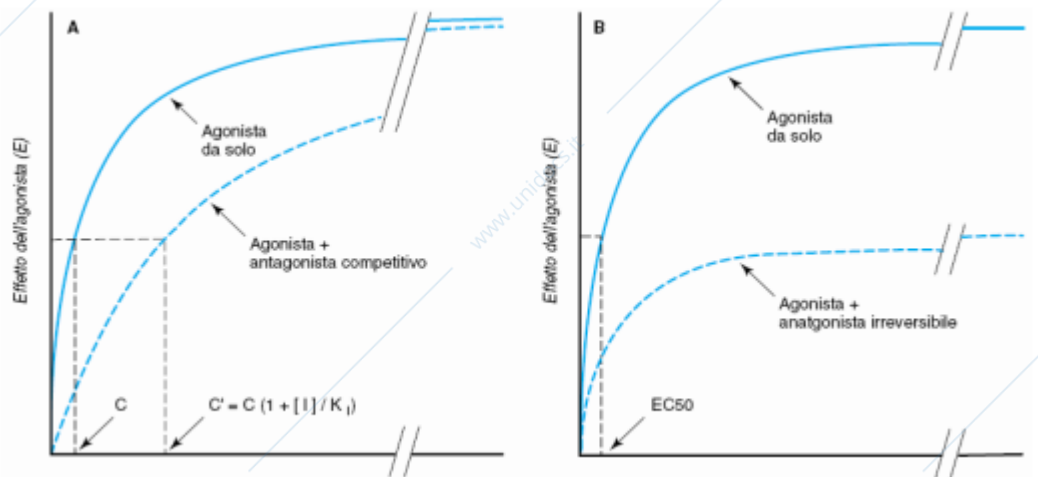
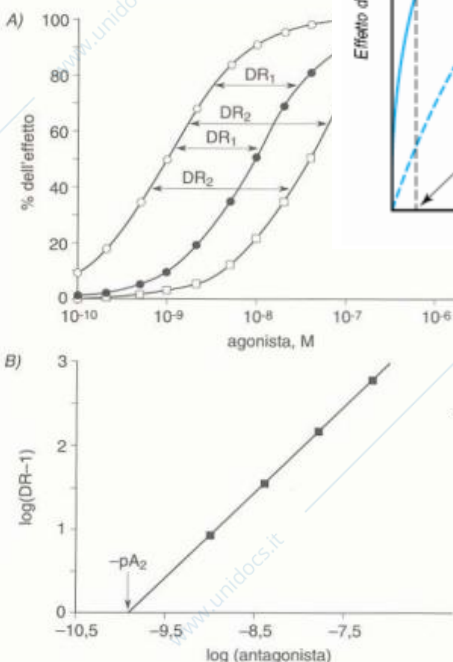
Figura 2-15. Curve dose-risposta graduali per 4 farmaci aventi diversa potenza farmacologica e diversa efficacia massima.

Nel grafico di esempio è riportato il comportamento di quattro farmaci agonisti: mentre A, C, D sono ugualmente efficaci, l'ordine di potenza è $A > C > D$; B risulta meno efficace ma più potente. Per spiegare il comportamento dei farmaci agonisti, Clark elabora una teoria secondo cui l'effetto farmacologico è direttamente proporzionale alla frazione di recettori occupati: la teoria risulta tuttavia incompleta. Successivamente Ariens propone una teoria secondo cui l'effetto farmacologico è proporzionale alla formazione di un complesso farmaco-recettore corretto di un fattore α ,

l'attività intrinseca: la teoria non spiegava però l'esistenza degli agonisti inversi. La *teoria del doppio stato di Leff* che sostiene l'oscillazione del recettore in diverse conformazioni permettendo di spiegare l'esistenza dei vari tipi di farmaco.

Antagonisti

Per valutare l'efficacia di un antagonista occorre che ne venga studiata la capacità di competere con un

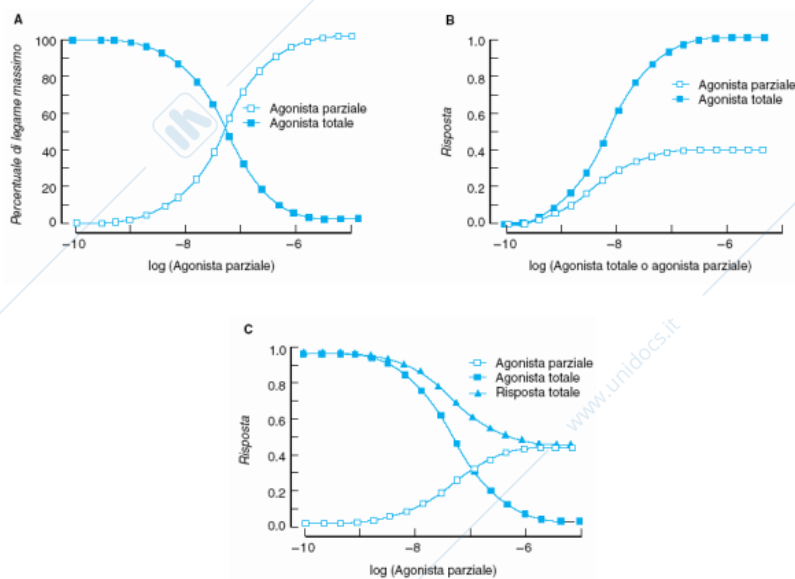


agonista per un determinato recettore. Gli *antagonisti* possono essere di tipo *sormontabile* (aumentando la concentrazione dell'agonista è possibile superare l'effetto dell'antagonista) o *non sormontabile* (un aumento di concentrazione dell'agonista non riesce a spiazzare l'antagonista).

Per valutare la potenza di un antagonista (pA_2) occorre utilizzare la *retta di regressione di Schild* dove $\log(DR-1) = \log$

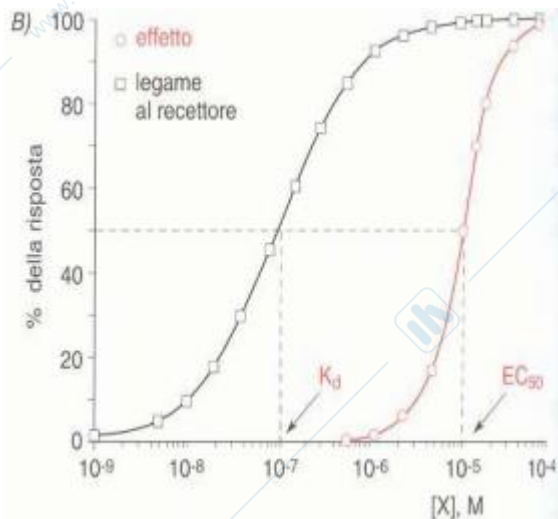
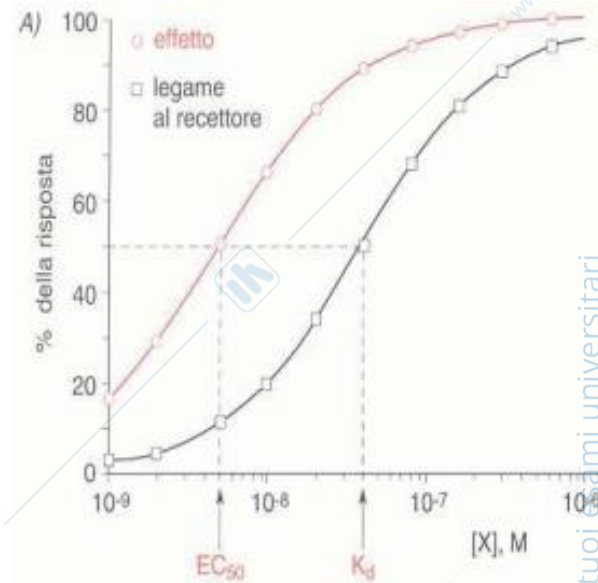
$B + \log K_B$: ponendo $DR=2$ (*Dose Ratio* indica la quantità di agonista necessario ad ottenere l'effetto terapeutico desiderato) si ottiene $\log B = -\log K_B = pA_2$. La potenza di un antagonista è la concentrazione di antagonista per la quale occorre raddoppiare la concentrazione dell'agonista per ottenere il medesimo effetto.

In terapia è possibile utilizzare un agonista parziale come un antagonista per ridurre l'attività di un mediatore endogeno: sono utili perché possono ridurre un determinato effetto senza annullarlo del tutto. Ciò è spiegato dal fatto che un agonista parziale, anche legando il 100% dei recettori, stabilizzerà sia la forma inattiva che attiva degli stessi e, anche al massimo della sua efficacia, ne deriverà un effetto ridotto.



Poiché spesso le relazioni legame farmaco-recettore e concentrazione-effetto non coincidono, esistono due spiegazioni:

- Se la curva concentrazione-effetto è più spostata a sinistra rispetto a quella farmaco-recettore, significa che si raggiunge prima la EC_{50} rispetto a K_D . Questo è dovuto alla presenza di *recettori di riserva*: la sovraespressione recettoriale innalza il numero di recettori presenti in un tessuto senza però aumentare la relativa risposta cellulare, di conseguenza ottengo una K_D ad una soglia minore (cioè la effettiva concentrazione prima della sovraespressione);



- Se la curva concentrazione-effetto è più spostata a destra occorre aumentare la concentrazione per ottenere l'effetto desiderato a causa della presenza della *soglia di occupazione*: un farmaco deve occupare una certa quantità di recettori prima di produrre un determinato effetto farmacologico. Questo fenomeno è molto presente in quei sistemi dove la risposta è determinata da una serie di eventi che si amplificano.

Modulazione o Adattamento Recettoriale

La cellula, sottoposta ad uno stimolo farmacologico, è portata a rispondere in diversi modi per ostacolarne il funzionamento. L'azione dei farmaci agonisti è ostacolata da fenomeni di *desensibilizzazione* (o *down-regulation*) mentre i farmaci antagonisti vanno incontro a fenomeni di *sensibilizzazione* (o *up-regulation*)

Nel caso dei farmaci agonisti, la cellula ridurrà la sua sensibilità verso il farmaco andando a ridurre il numero di ricettori disponibili sulla sua superficie:

- Il recettore, tramite fosforilazione della parte intracellulare, viene cambiato in una conformazione meno affine nei confronti del ligando
- Chiusura del recettore canale;
- Riduzione dei recettori disponibili sulla membrana;
- Riduzione della trasduzione del segnale;
- Internalizzazione del recettore per endocitosi.

Nel caso invece dei farmaci antagonisti, la cellula cercherà di aumentare la sua sensibilità verso un determinato ligando sviluppando ed aumentando il numero di recettori disponibili per aumentare le possibilità di legame.

Sia il fenomeno di *down-regulation* che *up-regulation* sono responsabili della *tolleranza farmacodinamica* che porta ad una riduzione di efficacia del farmaco: è di tipo farmacodinamico perché agisce a livello del meccanismo d'azione.

Specificità o selettività di interazione farmaco-recettore

Molti dei farmaci comunemente utilizzati oggi sono specifici per un determinato sottotipo recettoriale. Nel dettaglio, un farmaco è *specifico* per un determinato recettore quando esistono dosaggi dello stesso che stimolano selettivamente lo specifico recettore. Gli *studi di binding* ed in generale le tecniche di *molecular modeling* possono determinare previsioni sulla struttura del ligando di partenza prima dei veri e propri studi in vitro ed in vivo.

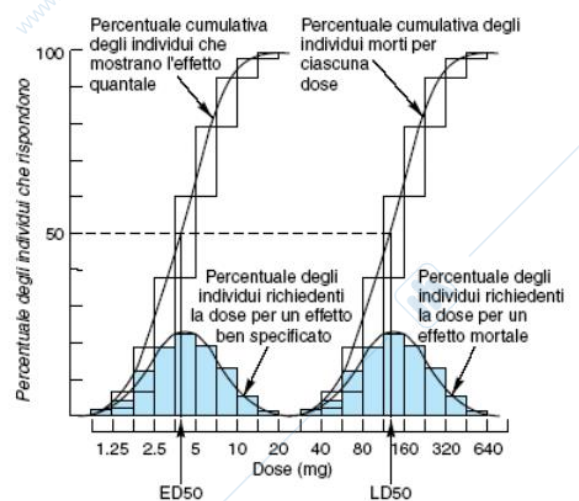
Specificità o selettività non sono sinonimo di esclusività, ad esempio un farmaco selettivo per il recettore adrenergico β_1 risulta affine (in maniera tuttavia ridotta) anche al sottotipo α_2 . Un farmaco è tanto più selettivo tanto maggiori sono gli intervalli di concentrazione tra la specificità per un determinato sottotipo ed un altro.

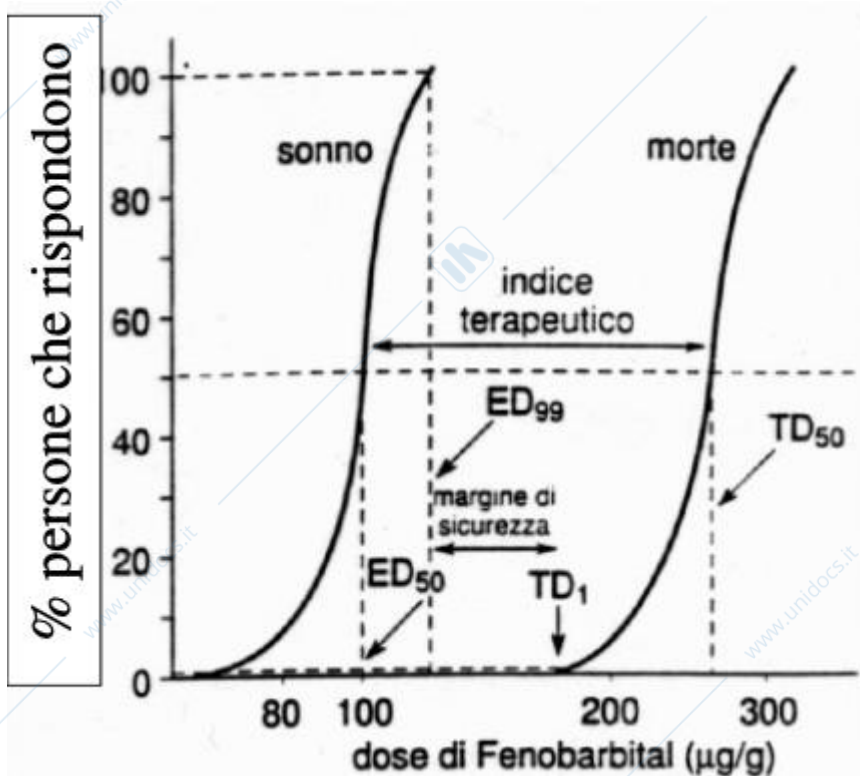
Effetti terapeutici ed effetti tossici

Oltre ai ben noti effetti terapeutici, i farmaci sono caratterizzati anche dalla presenza di effetti secondari che possono essere sia nocivi che non nocivi. Gli effetti collaterali si possono ottenere per interazione dello stesso effettore o dello stesso sottotipo recettoriale o anche dall'interazione di due tipi totalmente diversi. È importante capire quindi quali siano le concentrazioni alle quali è sicuro somministrare il prodotto per determinarne la maneggevolezza: vengono quindi condotti studi di tossicità in fase preclinica su campioni animali.

Un importante parametro di indagine è fornito dall'*indice terapeutico*, rapporto tra dose letale e dose efficace nel 50% degli animali test $IT = LD_{50}/ED_{50}$. Osservando la prima curva e gaussiana si nota che a sinistra della ED_{50} si trovano i soggetti iperresponsivi mentre a destra gli iporesponsivi.

Tuttavia, poiché le curve dose-effetto sia per gli effetti terapeutici che letali non è detto che siano simmetriche, è più importante valutare un altro parametro, ovvero il *margin di sicurezza*.



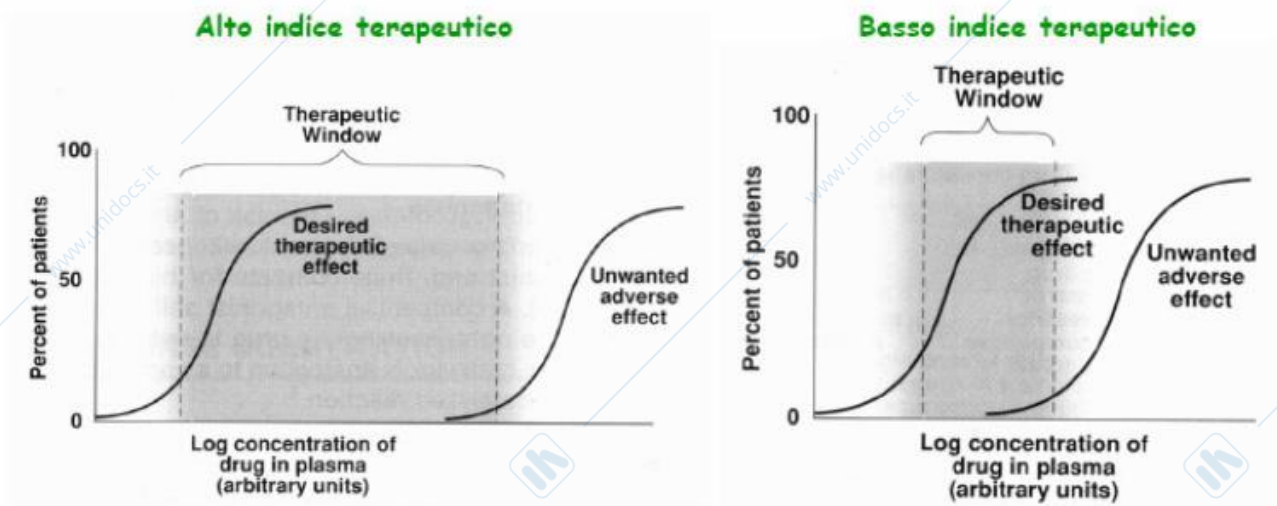


Esso prende in analisi la dose con cui si ottiene un effetto terapeutico nel 99% della popolazione (ED_{99}) e quella sufficiente a manifestare effetti tossici nell'1% della popolazione (TD_1). È possibile che, a parità di indice terapeutico, due farmaci mostrino due diversi margini di sicurezza.

$$\text{Margine di sicurezza} = DT_1/DE_{99}$$

$$\text{Margine standard di sicurezza} = \frac{DT_1 - DE_{99}}{DE_{99}} \times 100$$

La *finestra terapeutica* è un ulteriore parametro di indagine che indica la sicurezza di un farmaco: è la concentrazione di farmaco nel plasma compreso tra la minima dose che porta ad efficacia clinica e la minima dose che fornisce effetti tossici. Tanto più questo intervallo è grande, tanto più è sicuro l'utilizzo di un dato farmaco.



FARMACOCINETICA

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che si occupa di studiare il destino di un farmaco all'interno dell'organismo, può essere distinta concettualmente in tre fasi:

1. Assorbimento
2. Distribuzione

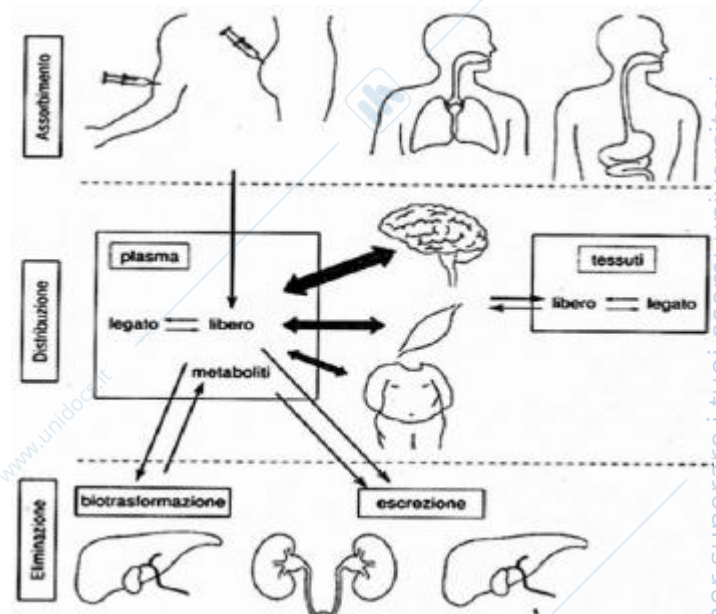
3. Eliminazione (Metabolismo ed Escrezione)

La farmacocinetica studia le concentrazioni del farmaco nel tempo sia a livello plasmatico che tissutale, importanti informazioni che determinano il comportamento del farmaco e la loro azione.

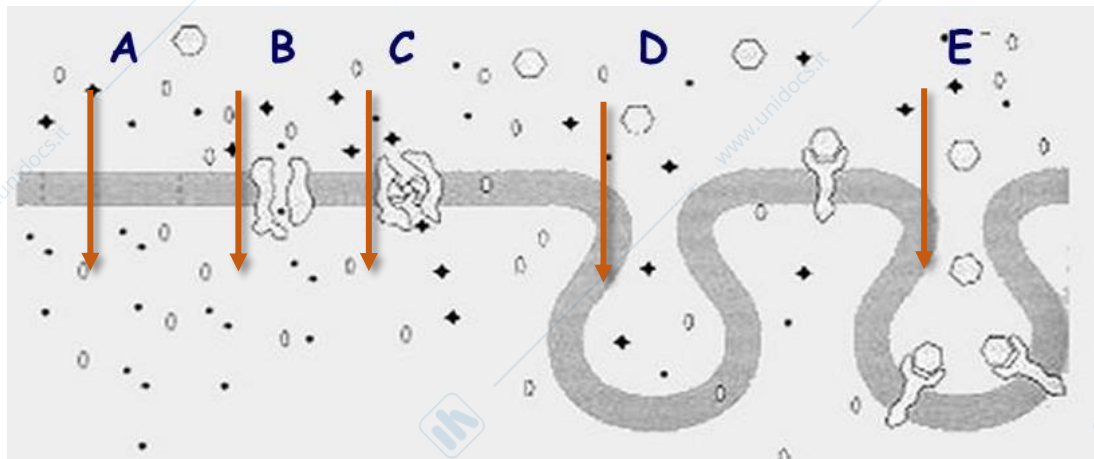
Assorbimento dei farmaci

L'assorbimento è l'insieme di processi attivi e passivi che consentono il passaggio di un farmaco dal sito di somministrazione alla circolazione sistemica. È un passaggio che tuttavia può non essere sempre presente poiché il farmaco potrebbe essere somministrato direttamente nel torrente circolatorio ed essere completamente biodisponibile.

Per *biodisponibilità* si intende la frazione di farmaco disponibile nel circolo sistemico senza essere metabolizzato.



Un farmaco può sfruttare diversi sistemi per raggiungere il sito di azione che dipendono prevalentemente dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco stesso.



- A. Diffusione passiva
- B. Diffusione attraverso canale
- C. Diffusione mediata da trasportatore
- D. Endocitosi in fase fluida
- E. Endocitosi mediata da recettore

Affinché un farmaco possa diffondere per diffusione passiva, deve soddisfare alcune prerogative, tra cui essere di ridotte dimensioni ed apolare. L'apolarità di una molecola dipende dal pH

dell'ambiente circostante. Molecole idrosolubili con dimensioni inferiori a 4Å diffondono attraverso appositi canali, mentre quelle più grandi di 4Å diffondono attraverso trasportatori.

Acidi e basi organiche ionizzate possono diffondere per mezzo di trasportatori ma necessitano di dispendio energetico, mentre proteine ed altre grandi macromolecole diffondono con meccanismi di fagocitosi e pinocitosi.

La diffusione passiva è il mezzo di diffusione più utilizzato dai farmaci ed è regolato da gradiente di concentrazione: il rapporto idrofilicità/lipofilicità è importante nel processo di assorbimento e diffusione di un farmaco perché gli permette di muoversi agevolmente attraverso i vari compartimenti. Un parametro che ben ne descrive il comportamento è il *coefficiente di ripartizione*, rapporto della solubilità di un farmaco in acqua e in ottanolo:

$$\text{coefficiente di ripartizione} = C_{\text{olio}} / C_{\text{acqua}}$$

Se il coefficiente risulta più piccolo di 1, allora il farmaco è idrofilo e diffonderà difficilmente; se il coefficiente è maggiore di 1 allora il farmaco risulta lipofilo e diffonderà facilmente: se è però troppo lipofilo verrà sequestrato dalle membrane e non verrà rilasciato in ambiente acquoso.

Farmaci che sono presenti in forma di elettroliti deboli la permeazione dipende dalla frazione non ionizzata del farmaco dovuta essa stessa al pH dell'ambiente circostante. L'equazione di *Henderson-Hasselbach* descrive e determina il comportamento di acidi e basi deboli in funzione del pH ambientale.

Acido	Base
$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$	$BH^+ \rightleftharpoons H^+ + B$
$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$	$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$
$[H^+] = K_a \frac{[A^-]}{[HA]}$	$[H^+] = K_a \frac{[B]}{[BH^+]}$
$\log [H^+] = \log K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$	$\log [H^+] = \log K_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$
$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$	$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

pH

Succo gastrico

1-3

Secrezione congiuntivale

7.3-8

Saliva

6.2-7.2

Secreto vaginale

3.5-4.2

È possibile sfruttare questa caratteristica nel processo di *intrappolamento ionico*: andando ad agire sul pH dei vari distretti dell'organismo è possibile bloccare una determinata sostanza dalla diffusione incontrollata (e.g. uso di cloruro di ammonio per acidificare le urine e permettere l'intrappolamento ionico di farmaci basici, viceversa utilizzo bicarbonato di sodio per intrappolare farmaci acidi).

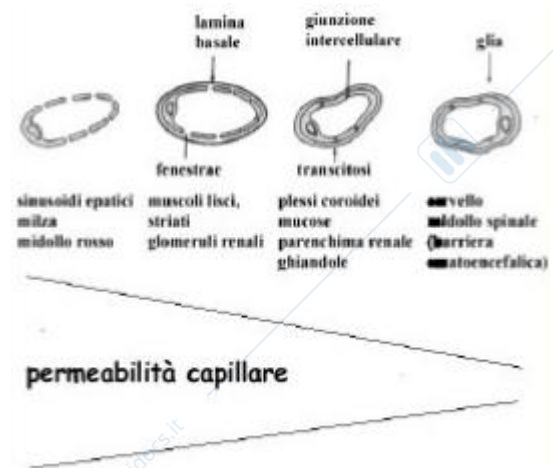
La diffusione dei farmaci all'interno dell'organismo è influenzata da molteplici fattori tra cui il grado di polarità e lipofilicità della molecola, la forma e le dimensioni della molecola (molecole piccole e

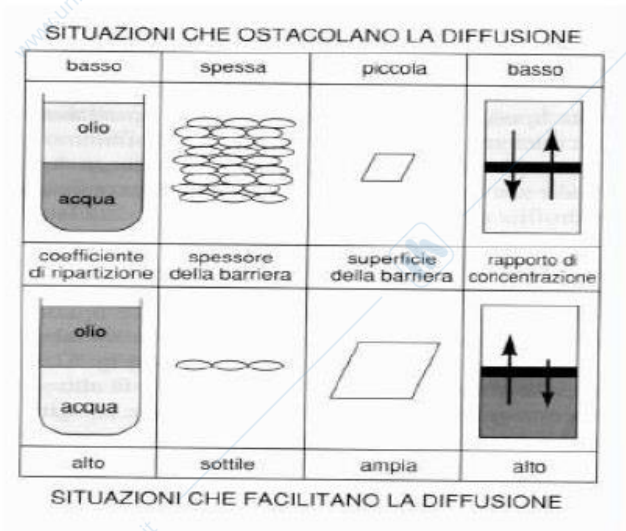
poco ingombrate passano meglio le membrane). La capacità di legarsi a un carrier influisce altresì sul destino della molecola: se una molecola non soddisfacesse i requisiti per una agevole diffusione, il legame con un carrier molecolare può aiutarne la diffusione. Un *carrier molecolare* è una molecola che presenta alcune peculiari caratteristiche:

- *Specificità*: il carrier può legare solo specifici farmaci e per caratteristiche prettamente chimiche;
- *Saturabilità*: il carrier è presente in numero limitato per cui, all'aumentare della concentrazione del farmaco aumenta la velocità di trasporto fino all'arrivo ad una fase stazionaria dove il meccanismo carrier è saturato;
- *Interazioni*: se vengono sfruttati carrier, è possibile che insorgano problemi di interazione con altri farmaci o alimenti che debbono essere presi in considerazione.

In aggiunta alle caratteristiche del farmaco, è importante andare a valutare anche le caratteristiche del sito di somministrazione che può influire pesantemente sulla capacità di diffusione del composto. Oltre a valutare il pH del distretto, occorre valutare:

- *Grado di vascolarizzazione*: più un tessuto è vascolarizzato e più velocemente diffonde il farmaco;
- *Permeabilità vascolare*: la capacità di un vaso endoteliale di lasciar passare determinate molecole;
- *Superficie assorbente*: l'area attraverso la quale può essere assorbito il farmaco, tanto più è estesa e tanto più velocemente diffonde;
- *Possibilità di forme di deposito tissutali*: una iniezione sottocutanea o in una zona particolarmente adiposa ostacolano il passaggio del farmaco e creano una sacca di deposito;
- *Spessore delle barriere*: non tutte le membrane possiedono la stessa profondità, ad esempio la barriera emato-gassosa presente nei polmoni risulta molto meno spessa a livello del villo intestinale o della cute;
- *Metabolismo di primo passaggio*: le prime reazioni di modificazione del farmaco possono iniziare già dal sito di somministrazione (e.g. per os).



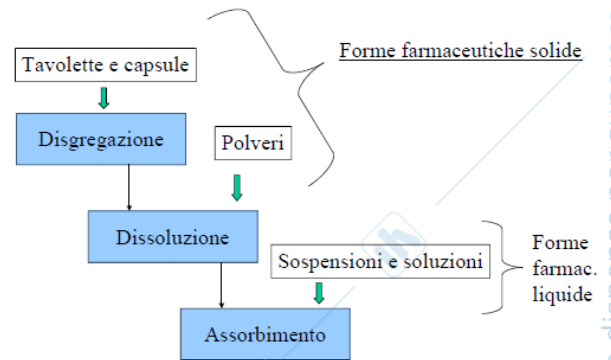


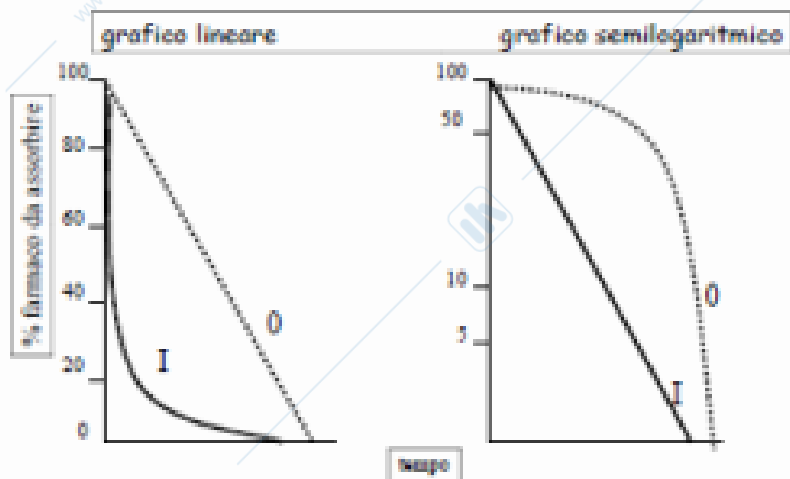
La somma delle valutazioni delle concentrazioni nei compartimenti di passaggio, lo spessore della barriera e la superficie di scambio, oltre che il coefficiente di ripartizione permettono di ottenere una buona indicazione sulla cinetica della reazione, descritta accuratamente nella *legge di Fick*.

$$dM/dt = (C_1 - C_2) \times D \times A / d$$

Farmaci di grandi dimensioni devono prima riversarsi nel circolo linfatico e poi, tramite esso, riversate nel torrente circolatorio.

I farmaci possono essere somministrati in diverse *forme farmaceutiche*, solide, liquide o gassose: a seconda della forma farmaceutica, l'assorbimento avverrà in maniera più o meno lenta. Se la forma farmaceutica prescelta è solida, prima che il farmaco venga assorbito deve andare incontro a fenomeni di disgregazione e dissoluzione che possono modificare la cinetica di assorbimento.





Le cinetiche di assorbimento possono essere di *tipo I* o di *tipo 0*: nel primo caso la velocità dipenderà dalla concentrazione, mentre nel secondo ne risulterà indipendente.

Generalmente i farmaci diffondono per diffusione passiva seguendo una cinetica del primo ordine, nel caso di trattamento con dosi terapeutiche di farmaci che richiedono il trasporto a mezzo carrier è molto difficile saturare il meccanismo di trasporto.

Vie di somministrazione

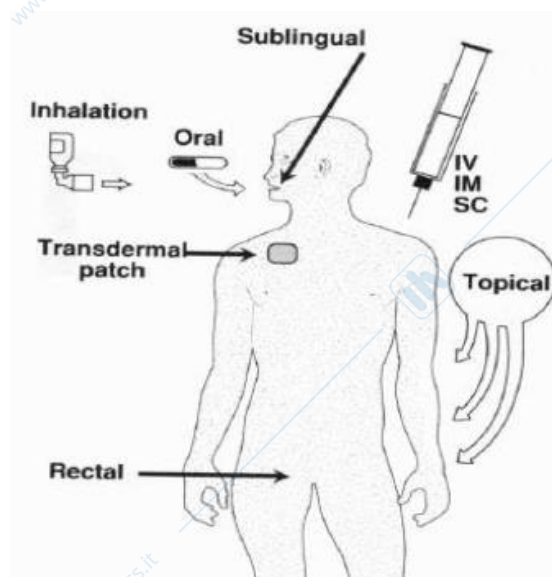
Quando si tratta delle vie di somministrazione di un farmaco, occorre valutare due parametri fondamentali:

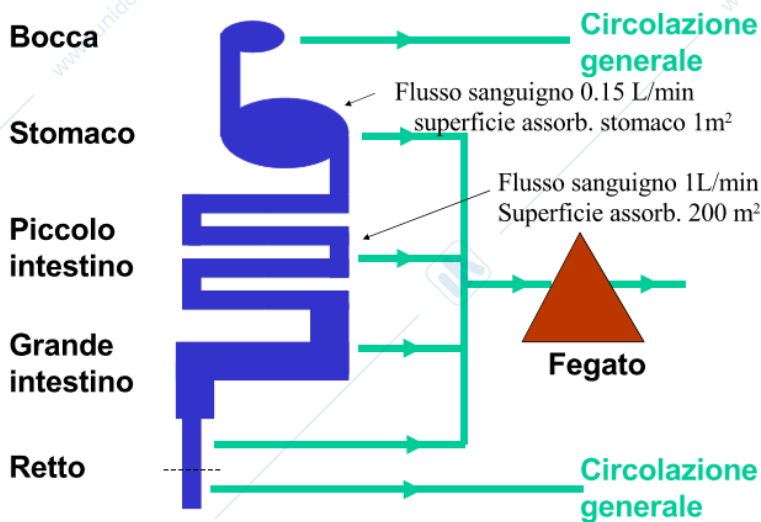
1. **Biodisponibilità:** la biodisponibilità è la frazione di farmaco in forma indissociata disponibile nella circolazione sistemica. È espressa come percentuale o decimale e non ha unità di misura;
2. **Bioequivalenza:** è un parametro utile per valutare se due formulazioni farmaceutiche possano fornire la stessa velocità e lo stesso grado di assorbimento. È un dato utile per confrontare un farmaco originario con un generico;

La variazione del sito di somministrazione può variare sia la biodisponibilità che la velocità di assorbimento di un farmaco.

Le vie di somministrazione sono suddivisibili in diverse tipologie

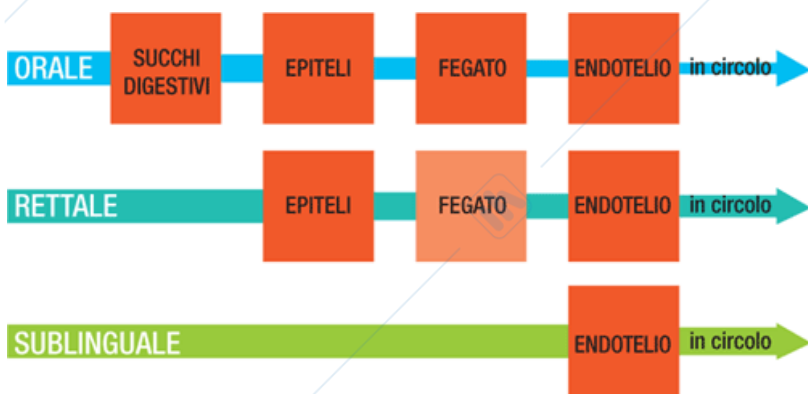
- a. **Vie Enterali e Vie Parenterali:** le vie di somministrazioni enterali prevedono l'assorbimento del farmaco a livello del cavo orale o del tratto gastrointestinale. Le vie parenterali prevedono invece l'iniezione del farmaco attraverso i tegumenti o direttamente in circolo;
- b. **Vie Naturali e Vie Artificiali:** la distinzione è basata sulla necessità di uno strumento esterno per poter superare le barriere epiteliali;
- c. **Vie Topiche e Vie Sistemiche:** nella via topica il farmaco viene somministrato direttamente nel sito d'azione del farmaco, nella via sistemica invece il farmaco raggiunge il sito d'azione dopo essere entrato nel circolo sistemico.





Una volta che il farmaco è stato somministrato, a seconda del sito di somministrazione, la molecola inizia il suo percorso all'interno dell'organismo: se assunto *per via rettale* o *sublinguale* il farmaco raggiungerà direttamente la circolazione generale, mentre se assunto *per os* raggiungerà in parte direttamente la circolazione generale ed in parte proseguirà il tragitto nel tratto gastrointestinale. Il farmaco, una volta che entra nel tratto gastrointestinale viene assorbito e, tramite la *vena porta*,

trasportato al fegato dove subisce una prima metabolizzazione detta *metabolismo di primo passaggio* o *metabolismo pre-sistemico*; è un tipo di metabolismo che sussiste anche a livello gastrico, polmonare, intestinale o buccale. Una via di somministrazione presenta vantaggi e svantaggi rispetto ad un'altra:



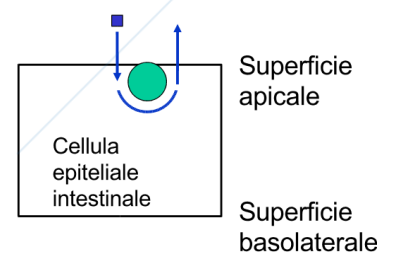
- La somministrazione orale presenta una maggior presenza di barriere metaboliche da dover superare ma una maggiore accettazione da parte del paziente;
- La via rettale prevede un minor numero di processi metabolici dato che solo 1/3 del sangue refluo del colon è immesso nel circolo portale verso il

fegato mentre il resto è immesso direttamente nella circolazione generale senza subire processi metabolici;

- La via sublinguale supera direttamente qualunque metabolismo di primo passaggio immettendo il farmaco direttamente in circolo.

Lo svantaggio principale della somministrazione orale è che a livello gastrico, a seconda del suo contenuto, ci possono essere delle variazioni nell'assorbimento: la quantità, la natura, la temperatura ed il pH del cibo contenuto nello stomaco possono rallentare la velocità con cui il farmaco è riversato nell'intestino per l'assorbimento. Il *tempo di svuotamento gastrico* è essenziale per regolare l'assorbimento del farmaco e può variare dai 30' a 7h: nello stomaco si possono manifestare diversi eventi che possono modificare la biodisponibilità del farmaco, dalla competizione cibo-farmaco per i sistemi di trasporto alla cellula epatica alle complessazioni cibo-farmaco, fino alle interazioni tra farmaci stessi.

A livello intestinale, ma anche in molti altri distretti corporei, sono presenti altri elementi capaci di modificare l'assorbimento di farmaci come le *p-glicoproteine*, proteine di membrana capaci di estrarre diversi farmaci dal citoplasma riducendone così la biodisponibilità.



La biodisponibilità di un farmaco può essere pesantemente ridotta anche dai meccanismi metabolici del fegato:

- Il *rapporto di estrazione* è un indice dell'entità dell'attività metabolica del fegato ed è identificato dalla formula $E = (C_{in} - C_{out}) / C_{in}$;
- Il rapporto di estrazione incide quindi sulla biodisponibilità orale in ragione di $Max F = 1 - E$;
- Sia E che $Max F$ possono essere descritti come numero decimale o percentuale



$$E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

$$E = \frac{10 - 4}{10} = \frac{6}{10} = 0.6 \text{ or } 60\%$$

$$Max F = 1 - E$$

$$Max F = 1 - 0,6 = 0,4 \text{ o } 40\%$$

La biodisponibilità orale può oscillare da valori talmente bassi per cui occorre cambiare via di somministrazione, a valori estremamente alti e, in rari casi, alla totalità.

Tra le più comuni vie di somministrazione di tipo *enterale* rientrano la via orale, sublinguale e rettale mentre tra le vie *parenterali* si ricordano la via endovenosa, intramuscolare e sottocutanea.

Farmaco	F _{oral} (%)
Gentamicina	< 5
Verapamile	22
Lignocaina	35
Propranololo	36
Digoxina	75
Phenitoina	98
Valproato	100

PER OS	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento variabile, che dipende da molti fattori • gli effetti compaiono dopo almeno 45-60 minuti 	<ul style="list-style-type: none"> • è la via più economica e più sicura • possibilità di utilizzo di PREPARAZIONI RETARD 	<ul style="list-style-type: none"> • il pz deve essere sveglio e collaborante • l'assorbimento incompleto può non permettere il raggiungimento della concentrazione minima efficace • effetto di primo passaggio
RETTALE	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento variabile e incompleto 	<ul style="list-style-type: none"> • ha una latenza d'azione minore rispetto alla via per os 	<ul style="list-style-type: none"> • parziale effetto di primo passaggio
SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento rapido • l'effetto compare dopo pochi minuti 	<ul style="list-style-type: none"> • utilizzata in emergenza • evita l'effetto di primo passaggio 	<ul style="list-style-type: none"> • corretta assunzione del farmaco • aumentato rischio di effetti collaterali

ENDOVENA	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilità totale • effetti immediati 	<ul style="list-style-type: none"> • utilizzata in emergenza • possono essere iniettati grossi volumi • si possono somministrare sostanze irritanti diluite 	<ul style="list-style-type: none"> • aumentato rischio di effetti collaterali • l'infusione deve essere lenta • non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili
INTRAMUSCOLO	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento rapido per le soluzioni acquose • lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio • No metabolismo primo passaggio 	<ul style="list-style-type: none"> • si possono utilizzare volumi moderati • si utilizza per somministrare sostanze oleose 	<ul style="list-style-type: none"> • non utilizzabile se il pz. è in terapia con anticoagulanti • dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti
SOTTOCUTANEA	<ul style="list-style-type: none"> • assorbimento rapido per le soluzioni acquose • lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio • No metabolismo primo passaggio 	<ul style="list-style-type: none"> • è utilizzata per sostanze poco solubili e per l'impianto di pellet solidi 	<ul style="list-style-type: none"> • non utilizzabile per grossi volumi • dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti

Oltre alle succitate via parenterali, esistono altre vie meno praticate tra cui:

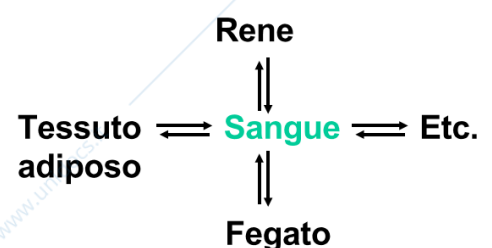
- *Via intrarteriosa*: il farmaco è somministrato direttamente nello specifico tessuto. È utile per avere alte concentrazioni localizzate ed evitare effetti tossici in altri tessuti durante, ad esempio, la somministrazione di antitumorali;
- *Via intracardiaca*: il farmaco è iniettato direttamente a livello del cuore;
- *Via intratecale*: la via intratecale sfrutta la somministrazione del farmaco nel liquido cefalorachidiano al di sotto della dura madre;
- *Via peridurale*: sfrutta la somministrazione di farmaco nel liquido cefalorachidiano al di sopra della dura madre;
- *Via inalatoria*: il farmaco viene somministrato come gas o come aerosol per avere un effetto locale (e.g. farmaci antiasmatici) o sistemico (e.g. anestesia);
- *Via intranasale*: è una via naturale dove è sufficiente che il farmaco superi una mucosa. Può generare sia un effetto locale che sistemico ed è una delle vie di accesso più comuni per le droghe da abuso.

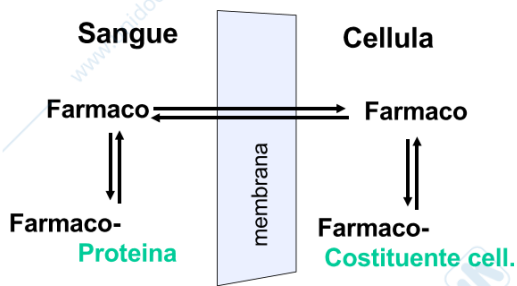
Tra le *vie naturali* possiamo ritrovare tutte le somministrazioni per *via enterale* (orale, sublinguale e rettale) alle quali si aggiungono la *via inalatoria*, *cutanea* e *mucosale* (comprensiva delle mucose nasofaringee, auricolari esterne, congiuntivali, vescicali, uretrali, vaginali o uterine).

Le *vie artificiali* racchiudono oltre alla *via endovenosa* e *muscolare* anche la *via intradermica*, *sottocutanea*, *intracardiaca*, *intrapertoneale*, *epidurale*, *intraarticolare*, *intratecale*.

Distribuzione dei farmaci

La distribuzione è un processo farmacocinetico che implica il passaggio della sostanza dal circolo sistemico ai tessuti: il processo inverso dell'assorbimento. La meccanica del passaggio da circolo sistemico a tessuto è molto simile a quella in fase di assorbimento. Il farmaco può legarsi ad alcuni componenti tissutali originando una forma *bound* oppure trovarsi in circolo e





risultare quindi una forma *free*: le due forme sussistono in un equilibrio chimico regolato da diversi fattori.

Le forme free e bound esistono sia a livello ematico tra i farmaci liberi e quelli legati a proteine plasmatiche, sia a livello tissutale tra forme ionizzate e non ionizzate, incapaci di passare le barriere cellulari.

Tra le *proteine plasmatiche (PP)* si ricordano:

- *Albumine*: legano i farmaci acidi;
- *Globuline*: legano i farmaci basici;
- *Alfa 1-glicoproteina acida*: è una proteina plasmatica che aumenta la sua concentrazione nel sangue in seguito a patologie o eventi stressanti. Legano principalmente i farmaci basici;
- *Lipoproteine*: legano i lipidi endogeni. Tra le più comuni ci sono le lipoproteine HDL (alta densità), le LDL (bassa densità), VLDL (densità bassissima) e le IDL (densità intermedia).

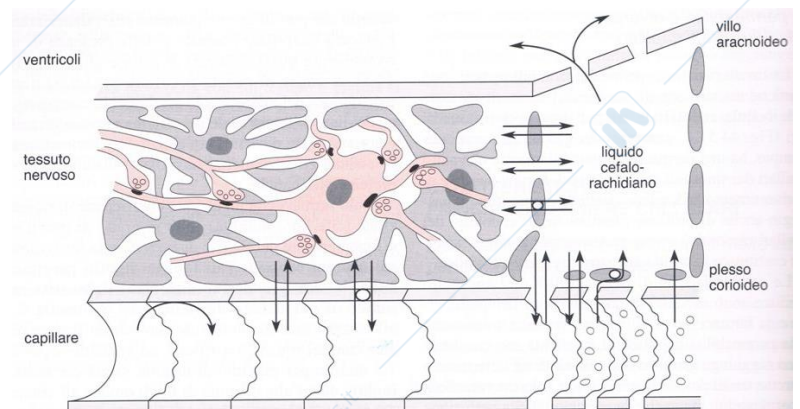
Il legame del farmaco con le PP è importante per determinare la sua azione e concentrazione nel sangue oltre che il periodo di attività nell'organismo a seguito delle forme di deposito create dalle PP. Non tutti i farmaci si legano in egual modo alle PP, ma dipende dalla affinità che ogni farmaco mostra per una determinata proteina.

Il numero delle PP può variare in seguito alla somministrazione di farmaci o per condizioni patologiche tra cui:

- *Aumento delle Proteine Plasmatiche*
 - Morbo di Chron
 - Malattie autoimmuni
- *Diminuzione delle Proteine Plasmatiche*
 - Cirrosi epatica
 - Sindrome nefrosica
 - Malattie croniche debilitanti

Un fattore di non poco conto quando si parla del processo di distribuzione è la presenza delle barriere biologiche come la *Barriera EmatoEncefalica (BEE)* e la *Barriera FetoPlacentare (BFP)*.

La BEE è costituita da un endotelio non fenestrato con giunzioni serrate; l'endotelio è stellato di enzimi e p-glicoproteine che favoriscono l'effusione di farmaci che hanno già penetrato le membrane ma sono substrato di questa particolare pompa. La presenza di avvolgimenti attorno ai capillari dovuti alle cellule gliali impediscono ancora di più il passaggio di eventuali farmaci. La permeabilità della BEE è ridotta nei plessi corioidei ed in alcuni distretti periventricolari e in caso di patologie infiammatorie o infettive (ad esempio in caso di meningite). Nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) possono quindi penetrare



solamente farmaci con un adeguato coefficiente di ripartizione olio/acqua o che riescono a sfruttare i meccanismi di trasporto già presenti a livello della BEE.

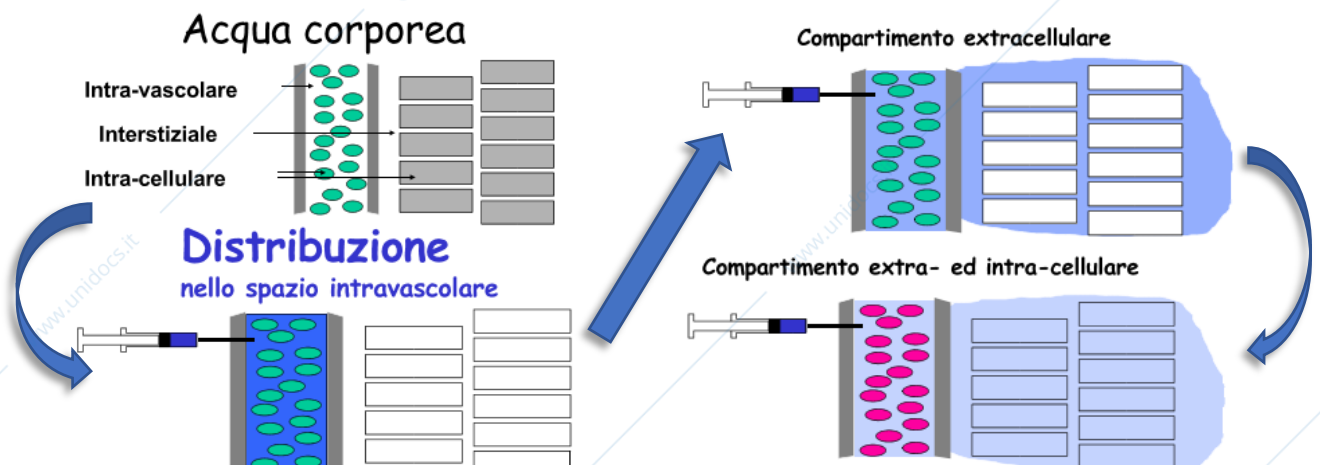
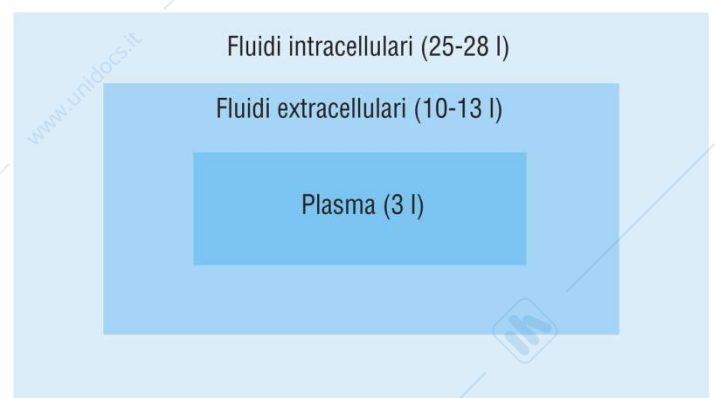
L'altra barriera degna di interesse è la BFP che, sebbene molto meno restrittiva della BEE, filtra il sangue diretto al feto. Generalmente l'equilibrio farmacocinetico tra la madre ed il feto avviene in circa 40 minuti, per cui è sicuro somministrare farmaci alla madre poco prima del parto.

Le condizioni che possono influire sulla distribuzione sono:

- *Flusso ematico al tessuto;*
- *Capacità del farmaco di attraversare le membrane;*
- *Legame del farmaco alle PP;*
- *Legame del farmaco a componenti tissutali;*
- *Presenza di barriere.*

Il farmaco può uscire dal circolo e distribuirsi e, a seconda delle sue caratteristiche, occupare un volume di liquido diverso, anche tutto il volume disponibile (si considera il volume dell'acqua corporea): si costituisce quindi un *equilibrio di distribuzione* tra sangue e tessuti.

All'equilibrio, tanto farmaco va dal circolo ai tessuti quanto dai tessuti va al circolo.

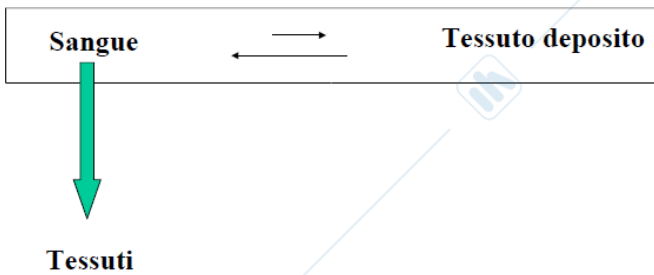
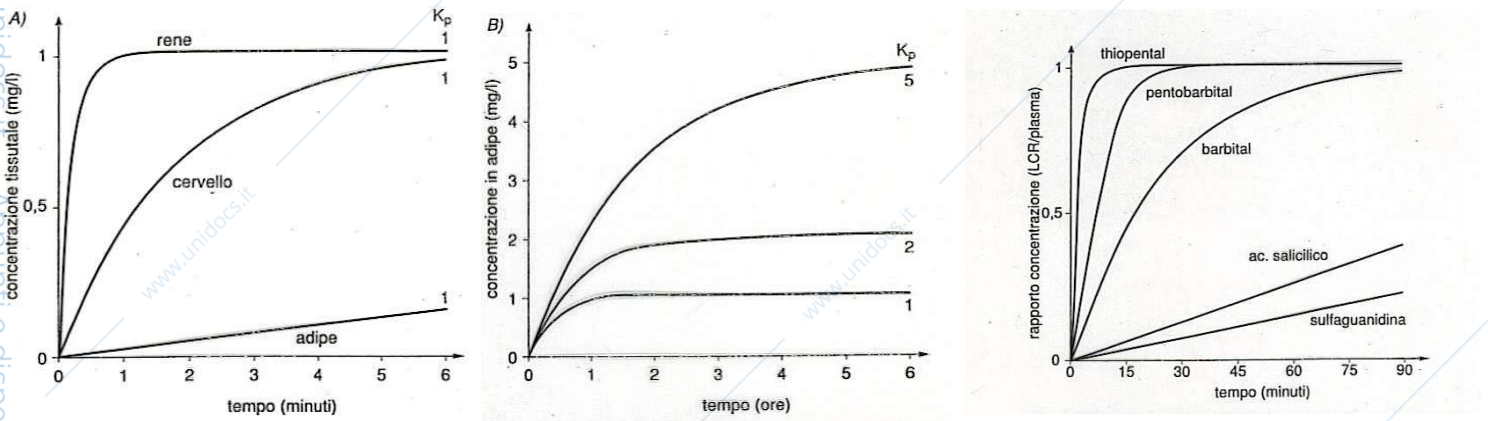


Da un punto di vista farmacocinetico, una volta raggiunto l'equilibrio, la concentrazione risulta ininfluente sulla distribuzione, dato che intervengono i meccanismi di trasporto, biotrasformazione ed escrezione. Da un punto di vista matematico viene introdotta la teoria del *modello compartimentale farmacocinetico*: un compartimento è un insieme di tessuti che raggiunge contemporaneamente l'equilibrio di distribuzione. Alcuni tessuti interagiscono con i farmaci sequestrandone parte dalla quota libera e generando forme di deposito, come ad esempio:

- *Tetracicline*: ossa;
- *Barbiturici*: tessuto adiposo;
- *Clorochina*: fegato;

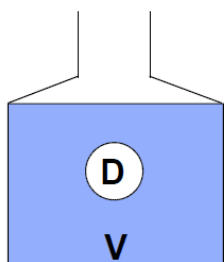
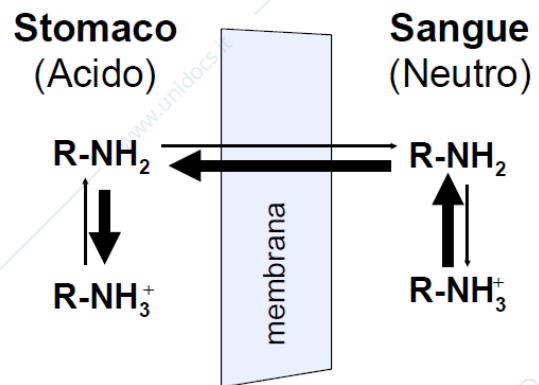
- *Iodio*: tiroide;
- *Isoniazide*: tessuto elastico polmonare.

La concentrazione dei farmaci in un dato tessuto genera un coefficiente di partizione farmaco/tessuto $k_p = C_t / C_a$, dove C_t rappresenta la concentrazione di farmaco nel tessuto e C_a la concentrazione del farmaco nel letto vascolare: un farmaco può non raggiungere contemporaneamente la stessa concentrazione in diversi tessuti come è altresì possibile che diversi farmaci raggiungano la stessa concentrazione nello stesso tessuto.



Nel momento in cui si si realizza una forma di deposito in un tessuto, si innesca un meccanismo di *redistribuzione*, il farmaco viene rilasciato dalla forma bound alla forma free nel torrente circolatorio dal tessuto deposito per una nuova distribuzione.

Il deposito può avvenire sia per legami con componenti tissutali sia per alcune forme di intrappolamento ionico: i farmaci acidi si accumulano in ambienti acidi e viceversa.



$$D = 50 \text{ mg}$$

$$C = 2.5 \text{ mg/L}$$

$$V = D/C$$

$$= 50\text{mg}/2.5\text{mg/L}$$

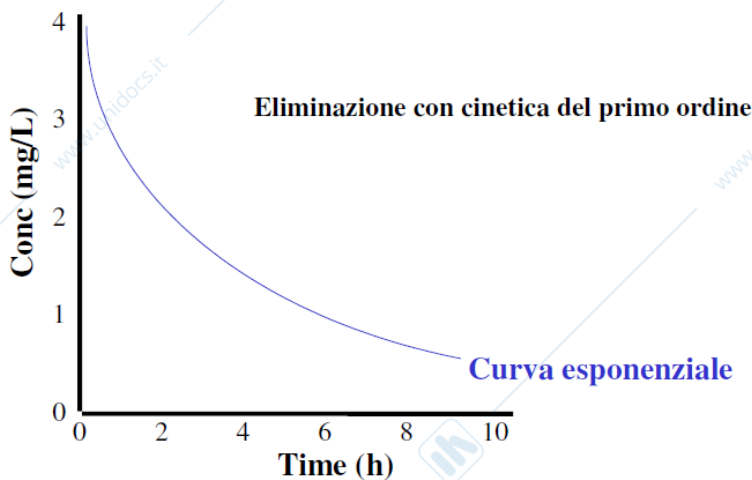
$$= 20 \text{ L}$$

Ulteriore parametro utile a capire la tendenza di un farmaco a distribuirsi e uscire dal torrente circolatorio è il *volume apparente di distribuzione*: esso indica il volume di liquido nel quale dovrebbe essere disciolto il farmaco per raggiungere la concentrazione plasmatica e può indicare la presenza di eventuali forme di deposito.

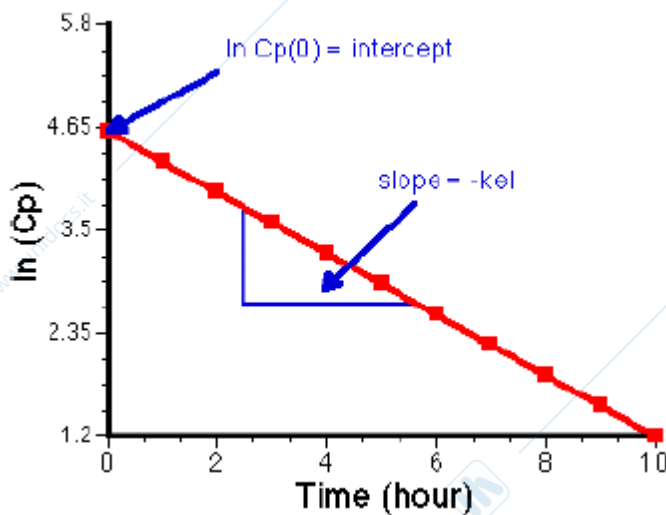
Valutando il V_d del warfarin si nota come risulti estremamente simile al volume plasmatico: questo indica che il farmaco si trova prevalentemente nel plasma invece che nei tessuti.

Se il volume è di migliaia di litri (impossibile!) significa che è molto presente nei tessuti e poco nel plasma, andando altresì ad indicare una forma di deposito extraplasmatico che sottrae il farmaco al plasma.

Warfarin	7	Vol. Piccolo Princip. nel plasma Poco nei tessuti
Gentamicina	16	Vol. Medio Conc. simili nel plasma e nei tessuti
Teofillina	35	
Cimetidina	140	Vol. Grande Princip. nei tessuti Poco nel plasma
Digossina	510	
Mianserina	910	
Chinacrina	50,000	



Una volta distribuito il farmaco all'interno dell'organismo, processi di eliminazione e biotrasformazione ne riducono la concentrazione plasmatica. Ad esempio, analizzando il comportamento di un farmaco somministrato in una sola dose per via endovenosa, si nota come la concentrazione vada a diminuire secondo un gradiente esponenziale (*decadimento*): questo andamento è determinato solo dall'eliminazione del farmaco e sfrutta un modello monocompartimentale, dove l'intero organismo raggiunge contemporaneamente l'equilibrio di concentrazione del farmaco. Se espleto la funzione su un grafico semilogaritmico ottengo una retta dove, all'incontro sull'asse y ottengo la concentrazione iniziale del farmaco.



In realtà è molto più corretto parlare di modelli a due compartimenti, uno dove i tessuti raggiungono immediatamente l'equilibrio con il sangue ed uno che lo

raggiungono tardivamente.

Biotrasformazione dei farmaci

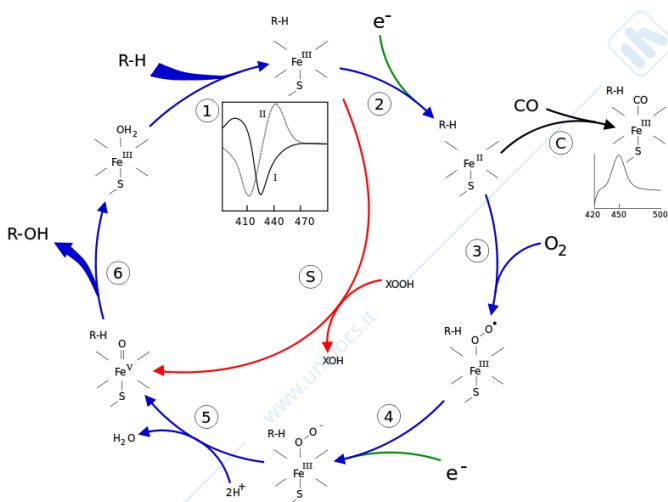
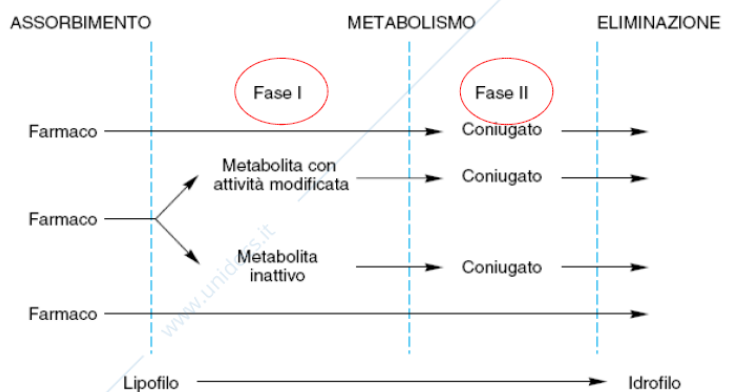
Il destino del farmaco all'interno dell'organismo è influenzato anche dalla capacità di andare incontro a biotrasformazione. La sede principale delle attività di biotrasformazione all'interno dell'organismo è il fegato ma anche altri organi e tessuti contribuiscono all'attività metabolica tra cui reni, polmoni, intestino, placenta, surrene, cute.

Ogni molecola è dotata di un proprio corredo enzimatico per cui può concorrere all'attività di biotrasformazione. Conoscendo in anticipo il percorso di un farmaco è possibile strutturarla in modo che i processi metabolici lo convertano, al termine del percorso, nella molecola effettiva: vengono così preparati i *profarmaci*, farmaci che risultano attivi esclusivamente dopo opportuna biotrasformazione all'interno dell'organismo. I fenomeni di biotrasformazione possono portare a modifiche tali nella struttura chimica del farmaco da modificarne sensibilmente l'attività, ad esempio:

- Aumento dell'attività terapeutica;
- Perdita dell'attività terapeutica;
- Trasformazione in metabolita tossico;
- Detossificazione;
- Acquisizione di differente attività terapeutica;
- Migliore escrezione.

Per ovviare queste problematiche vengono sviluppati i profarmaci, capaci non solo di ottimizzare la biotrasformazione del farmaco stesso ma migliorare anche la compliance del paziente nei confronti del farmaco tra cui il mascheramento di un sapore o un odore, riduzione del dolore in sede di iniezione, miglioramento della stabilità chimica e dell'assorbimento, prolungamento dell'azione oltre che una riduzione della tossicità.

Le reazioni di biotrasformazioni di un farmaco sono suddivise in *reazioni di funzionalizzazione (fase I)* e *reazioni di coniugazione (fase II)*. Le reazioni di fase I sono utili a introdurre o mascherare determinati gruppi funzionali come -OH o -NH₂ mentre le reazioni di fase II sono generalmente preposte al legame del farmaco con un determinato componente cellulare: mentre le reazioni di fase I possono aumentare l'attività di un farmaco, le reazioni di fase II generalmente la riducono. La biotrasformazione di un farmaco lo porta ad essere più idrofilo per facilitarne l'escrezione, oppure può essere escreto così com'è.



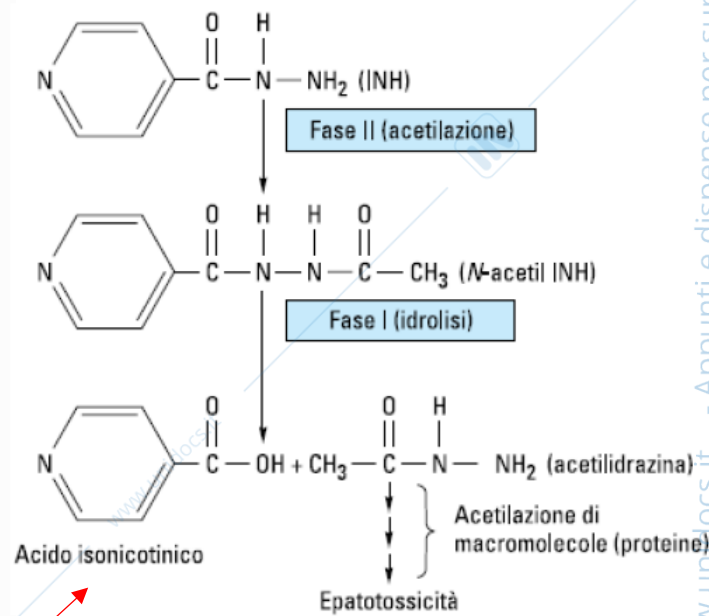
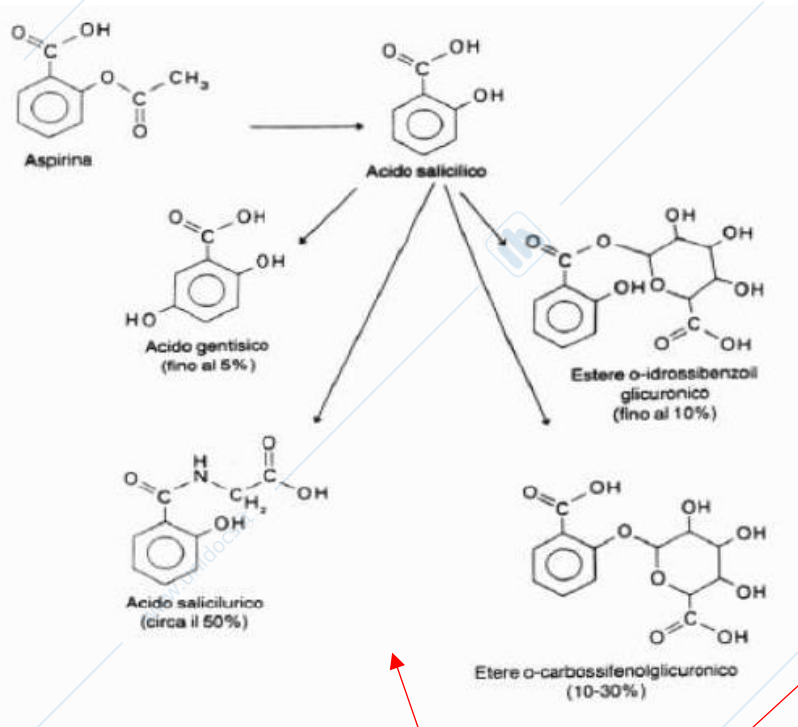
Le reazioni di fase I sono principalmente reazioni di ossidazione, ed in minor parte di riduzione ed idrolisi, condotte nella frazione cellulare microsomiale, principalmente a livello dei mitocondri. Queste reazioni sono condotte principalmente dal *citocromo p-450 (CYP)*, legato a livello mitocondriale e legato al reticolo endoplasmatico rugoso: tramite una porzione contenente Fe³⁺ che viene ridotta per acquisto di un elettrone, lega il farmaco e l'ossigeno favorendo

l'ossidazione. I citocromi sono classificati con la formula CYP-numero famiglia-lettera sottofamiglia-numero isoforma; attualmente il citocromo principalmente responsabile del metabolismo dei farmaci è il CYP3A4, molto espresso a livello del fegato e dell'epitelio intestinale.

Le reazioni di fase II avvengono principalmente nel citosol e permettono il legame della molecola ad alcune componenti biologiche; si ricordano:

- *Glucuronazione;*
- *Coniugazione con glutazione;*
- *Acetilazione;*
- *Solfatazione;*
- *Coniugazione con amminoacidi;*
- *Metilazione.*

Si riportano a titolo di esempio i metabolismi di alcuni farmaci



Citocromo P450

Composto reattivo elettrofilo (Ac*)

GSH

Gs-Ac*

Ac-mercapturato

Macromolecole cellulari (proteine)

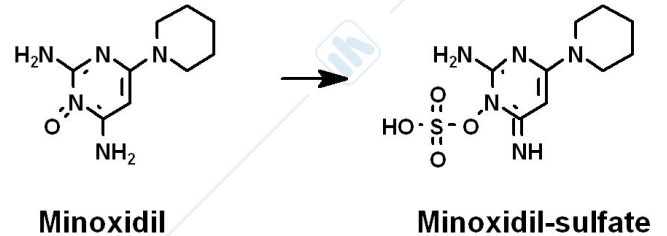
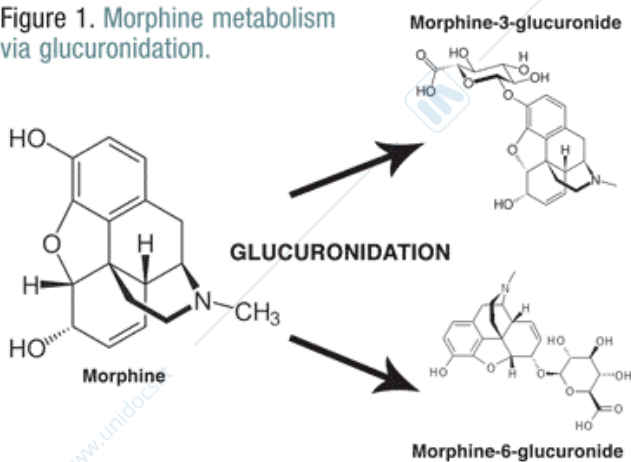
Ac*-proteine

Morte della cellula epatica

Metabolizzazioni di acido acetilsalicilico, isoniazide, acetaminofene.

Due importanti molecole dimostrano però che non necessariamente le reazioni di fase II riducono l'azione di un farmaco: nel caso della morfina, il derivato 6-glucuronide è un derivato più attivo della molecola originaria; nel caso del minoxidil, la versione più attiva è il minoxidil solfato.

Figure 1. Morphine metabolism via glucuronidation.



L'attività metabolica dell'organismo può essere potenziata (*induzione enzimatica*) o ridotta (*inibizione enzimatica*) a causa di altre sostanze o eventi biologici:

- *Induzione enzimatica*: farmaci (e.g. barbiturici), insetticidi (e.g. DDT), inquinanti ambientali (idrocarburi policiclici aromatici), alcol etilico, additivi alimentari, erbicidi, composti di natura indolica in alcuni vegetali (e.g. cavoletti di Bruxelles), steroidi (e.g. testosterone)
- *Inibizione enzimatica*: farmaci (e.g. cimetidina), inibizione della sintesi, modifica del turnover per aumento della distruzione della cellula, complessazione o inattivazione della molecola, competizione per cofattori o sito attivo, modificazioni allosteriche.

La cinetica enzimatica di metabolizzazione e biotrasformazioni, può essere di ordine primo o di ordine zero e, nella maggior parte dei casi, segue la legge di Michaelis-Menten $V = (V_{max} [C]) / (k_m + C)$. Se $k_m \ll [C]$, si ottiene una cinetica di ordine 0 dove la velocità di metabolizzazione è uguale alla velocità massima del sistema; se invece $k_m \gg [C]$, allora il sistema segue una cinetica del primo ordine regolata dalla concentrazione del substrato.

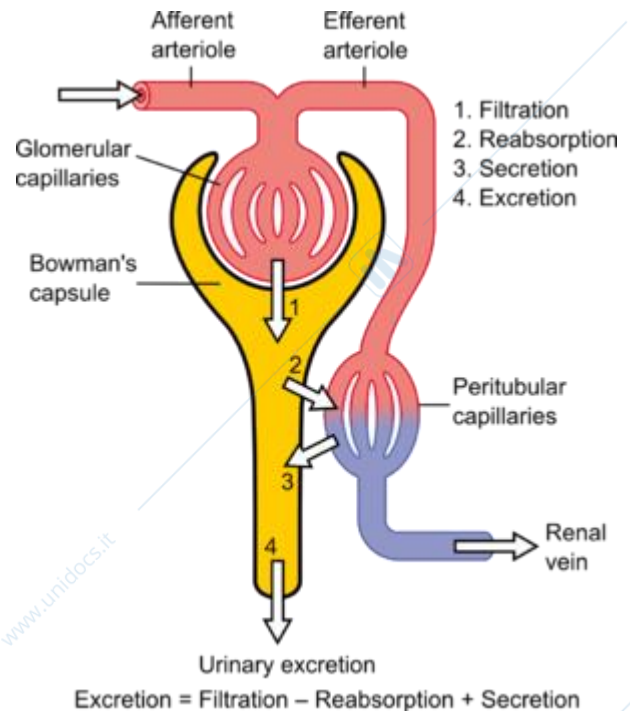
Escrezione dei farmaci

L'escrezione è il processo che porta all'allontanamento dei farmaci dall'organismo tramite la sua immissione nei tubuli renali, anche se sono possibili fenomeni di riassorbimento. Le vie di eliminazione maggiore sono attraverso il fegato ed i reni, ma anche i polmoni per sostanze gassose o latte materno, saliva, sudore, ecc...

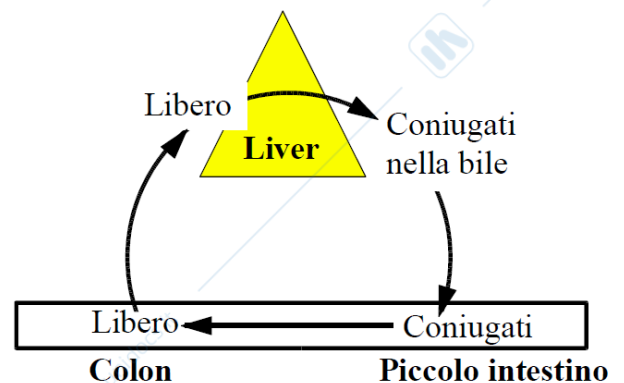
- *Escrezione renale*, il rene può allontanare le molecole di farmaco dall'organismo attraverso diversi meccanismi:



- *Filtrazione glomerulare*: il processo è aspecifico e trasporta il farmaco presente nel liquido filtrato nei tubuli (dal sangue ai tubuli). La componente legata a proteine plasmatiche non può essere filtrata perché, a causa delle grandi dimensioni, non passa attraverso l'endotelio dei capillari renali: si ottiene una filtrazione di circa il 20% del volume totale con una velocità di circa 125 mL/min;
- *Secrezione attiva*: alcuni trasportatori, sfruttando l'energia liberata da ATP, riescono a portare nel tubulo renale cationi ed anioni organici. Il trasportatore lega la quota free del farmaco e la elimina nel tubulo renale, facendo in modo che una quota bound si liberi dalle proteine plasmatiche per diventare free: il processo è talmente efficiente che può arrivare ad eliminare anche il 100% del farmaco. La *clearance totale* è il volume di liquido corporeo che può essere depurato nell'unità di tempo, dovuto all'azione sia della filtrazione che della secrezione attiva. La secrezione attiva può essere saturata e si instaurano gradienti di concentrazione, inoltre è possibile che avvengano fenomeni di interazione tra molecole di farmaco e molecole endogene e tra diverse molecole di farmaci;
- *Riassorbimento*: al contrario della secrezione attiva il meccanismo del riassorbimento prevede che alcune sostanze, tra cui l'acqua e i farmaci lipofili, vengano reimmessi in circolo. Il meccanismo di riassorbimento può essere sia passivo sia attivo, con conseguente consumo di ATP;



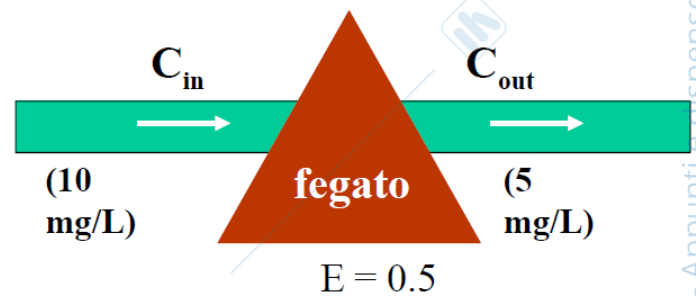
- *Escrezione biliare*: la via di escrezione biliare permette di eliminare farmaci con un peso molecolare superiore a 300-500 Da. Fenomeni di secrezione attiva possono eliminare anioni e cationi oltre alle sostanze neutre, acidi biliari e metaboliti di fase II. Meccanismi come il circolo enteroepatico permettono di aumentare la permanenza del farmaco nell'organismo.
 - *Circolo enteroepatico*: i farmaci escreti attraverso la bile e metabolizzati tramite glucuroconiugazione possono essere riassorbiti a livello intestinale. Infatti, la flora batterica intestinale produce glucuronidasi capaci di riportare il farmaco in quota free e farlo riassorbire dal fegato: questo processo è molto utile per i farmaci utilizzati in caso di patologie epatiche per mantenere a lungo il farmaco in circolo nel



fegato.

- *Escrezione polmonare*: è prevalentemente usata per l'escrezione di sostanze gassose, come nel caso dell'etanolo per gli ubriachi, o come via di somministrazione-eliminazione per alcuni farmaci come gli anestetici.
- *Via mammaria*: è una via di escrezione che porta il farmaco ad avere una concentrazione nel latte materno molto simile a quella plasmatica, dato che il pH del sangue (7.4) è molto simile a quello del latte (7.0)
- *Via salivare*: è una via che comporta un certo ricircolo del farmaco dato che la saliva viene inghiottita (è come se il farmaco venisse nuovamente somministrato per os). L'analisi della concentrazione del farmaco nella saliva è un buon indice per valutare la cinetica del farmaco nell'organismo.
- *Vie artificiali*: oltre alle vie di escrezione naturali, esistono alcune vie di escrezione artificiali utili nel caso quelle naturali risultassero insufficienti. Si ricordano in questa classe la *dialisi extracorporea*, la *dialisi peritoneale*, l'*emoperfusione*.

Un ulteriore parametro da tenere in considerazione è la *clearance* che può essere relativa al singolo organo o a tutto l'organismo, in quest'ultimo caso è la somma di tutte le singole clearance d'organo: $Cl = Fs \times \frac{[Ca] - [Cv]}{[Ca]}$ dove Fs rappresenta il flusso sanguigno, Ca la concentrazione di farmaco a livello arterioso (ingresso) e Cv la concentrazione di farmaco a livello venoso (uscita). Dato che il rapporto di estrazione di un dato organo è dato dalla formula $E = \frac{[Ca] - [Cv]}{[Ca]}$, allora $Cl = Fs \times E$.



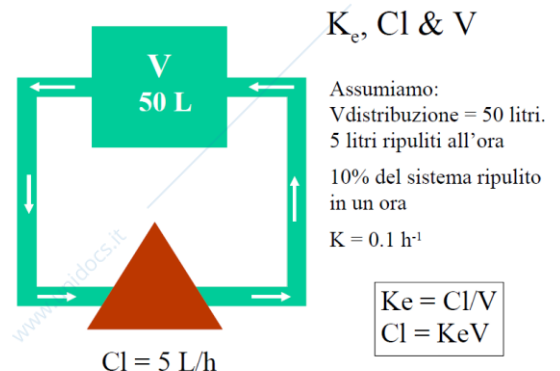
$$F_l = 2 \text{ L/min}$$

$$\text{Clearance} = 1 \text{ L/min}$$

Valutando la clearance renale è possibile valutare la presenza di secrezione attiva o riassorbimento:

- *Clearance renale > volume filtrato glomerulare*: si verifica sicuramente secrezione attiva dato che non esiste altro processo che porta il farmaco nelle urine;
- *Clearance renale < volume filtrato glomerulare*: si verifica riassorbimento del farmaco oppure il farmaco è legato alle proteine plasmatiche

La clearance è esprimibile anche come il rapporto tra il volume di distribuzione apparente del farmaco ed il tempo di eliminazione $Cl = V/t_e$ da cui si ricava la costante di eliminazione $k_e = 1/t_e$.

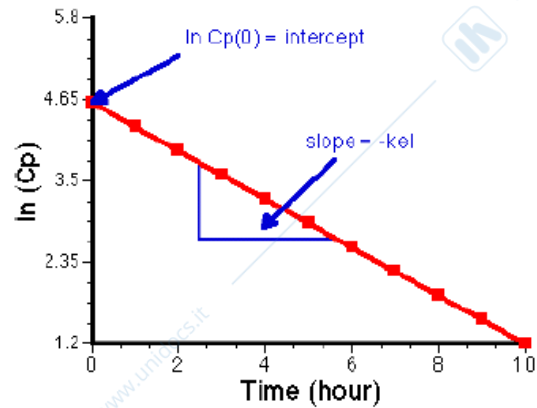
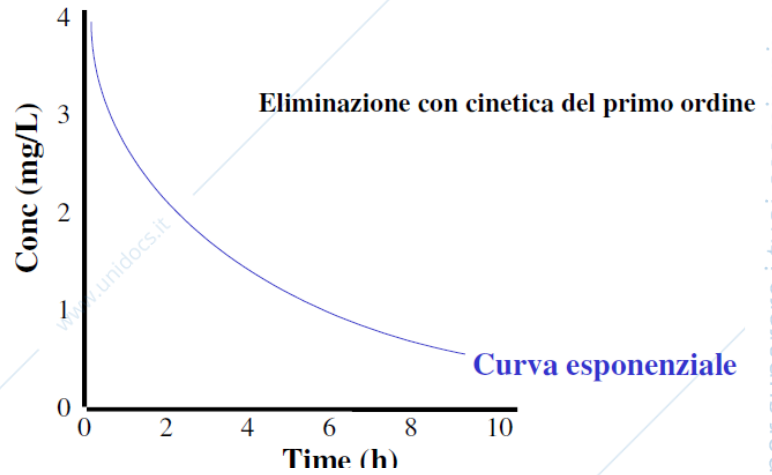


Il tempo di emivita plasmatica è il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica si riduca al 50%.

Somministrazioni intravascolari ed extravascolari

Nel caso il farmaco venga somministrato per via endovenosa, esso raggiunge la biodisponibilità totale: viene superato il meccanismo dell'assorbimento dato che tutto il farmaco si trova immediatamente in circolo.

Nel caso la somministrazione endovenosa sia in unica dose ed in bolo, la concentrazione ottenuta è massima e sussistono solo processi di eliminazione e biotrasformazione: il decadimento è esponenziale e dipende solo dalla concentrazione del farmaco. Si ottiene quindi un processo di eliminazione del farmaco con una cinetica del primo ordine. Se il farmaco raggiunge immediatamente l'equilibrio istantaneo dopo la somministrazione, il suo comportamento è rappresentabile con un modello monocompartimentale. Riportando questo comportamento su un grafico semilogaritmico, si ottiene che la retta intercetta l'asse y nel punto di concentrazione massima e ha una pendenza che è strettamente dipendente da k_e .



$$C = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

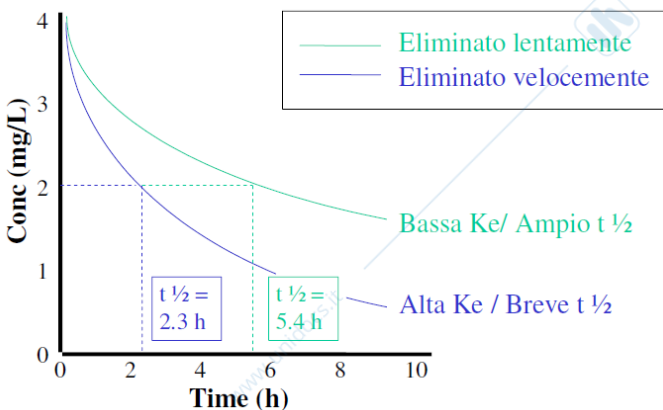
$$\log C = \log C_0 - k_e t$$

$$\log C = 2.303 \log C_0 - 2.303 k_e t$$

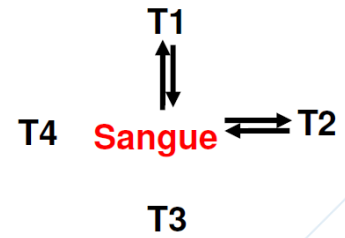
$$\log C = \log C_0 - \frac{k_e t}{2.303}$$

$$y = a + bx$$

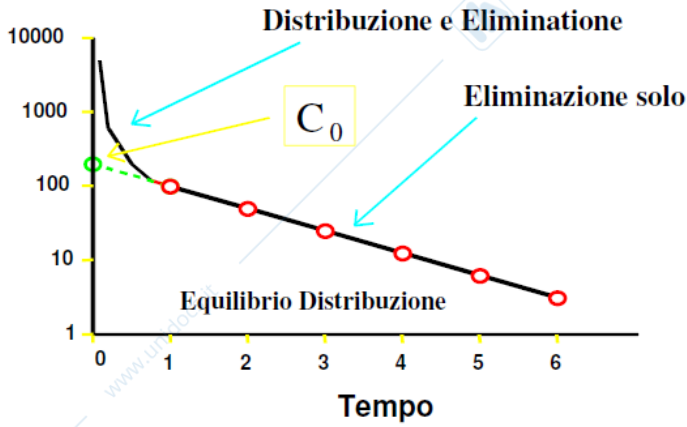
$$b = \text{pendenza della retta} = -\frac{k_e}{2.303}$$



Il tempo di emivita plasmatica, o tempo di dimezzamento, è il tempo necessario affinché la concentrazione iniziale del farmaco si riduca della metà, ottenibile interpolando la quantità $C_0/2$ nell'equazione precedente e ottenendo $t_{1/2} = 0.693/k_e$: tanto risulta maggiore k_e e tanto minore risulterà $t_{1/2}$.



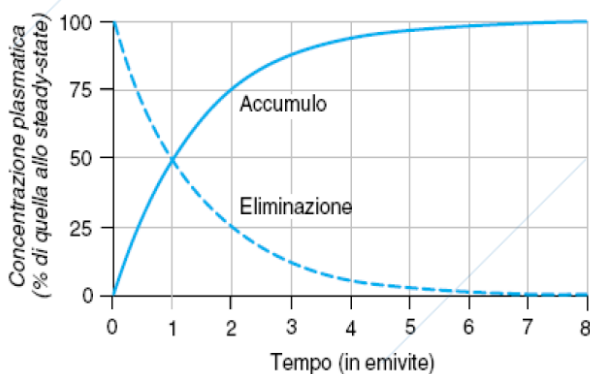
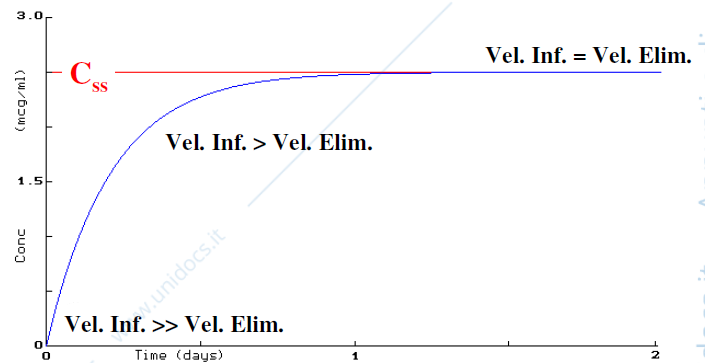
Nel caso di modello a singolo compartimento, i tessuti raggiungono rapidamente l'equilibrio con il sangue o non lo raggiungono affatto, anche nei casi dove non avvenga la distribuzione.



Osservando però con attenzione un grafico semilogaritmico della concentrazione del farmaco si nota che non si ottiene precisamente una retta, ma nella prima parte della funzione si osserva un andamento curvilineo dovuto a fenomeni di distribuzione ed eliminazione seguiti dalla sola eliminazione: per ottenere la ipotetica C_0 all'equilibrio di distribuzione è sufficiente prolungare la retta in direzione dell'asse y.

Nel caso di un farmaco che segua un modello matematico a due compartimenti, si osserva che determinati tessuti raggiungono subito l'equilibrio mentre altri lo raggiungono in seguito. Allo stesso modo la concentrazione plasmatica varia nel tempo.

Nel caso invece la somministrazione endovenosa avvenga in modo costante per fleboclisi, avviene una somministrazione lenta e prolungata nel tempo. La concentrazione del farmaco nel plasma cresce lentamente fino a raggiungere uno stato stazionario, incluso in un intervallo dove le concentrazioni plasmatiche del farmaco mostrano effetto terapeutico. Quando la velocità di infusione eguaglia la velocità di eliminazione si raggiunge uno stato stazionario definito C_{ss} (concentrazione allo stato stazionario).



Sovrapponendo il grafico dell'accumulo farmacologico a quello dell'eliminazione si nota come seguano lo stesso andamento ma con verso opposto: è possibile dichiarare quindi che al tempo $t_{1/2}$ la concentrazione raggiunta sarà il 50% di C_{ss} , al tempo $2t_{1/2}$ sarà il 75% di C_{ss} , al tempo $5t_{1/2}$ saremo al 96,8% di C_{ss} . Il farmaco raggiungerà comunque C_{ss} , ma il tempo necessario per raggiungerlo sarà tanto maggiore tanto più sarà grande $t_{1/2}$: per ovviare a questa problematica è possibile somministrare una dose d'attacco, un'unica dose che aumenta nettamente la concentrazione plasmatica del farmaco nel sangue. La dose d'attacco non riduce il

tempo necessario a raggiungere C_{ss} , ma migliora il profilo terapeutico rientrando in tempi minori nella finestra di concentrazioni terapeutiche. Per predire quale sarà la C_{ss} è sufficiente applicare la legge $C_{ss} = v_{inf} / Cl$.

Si vuole raggiungere una C_{ss} di 15 mg/L.
Clearance = 3 Litri/h

$$C_{ss} = \text{Vel. Inf.} / Cl$$

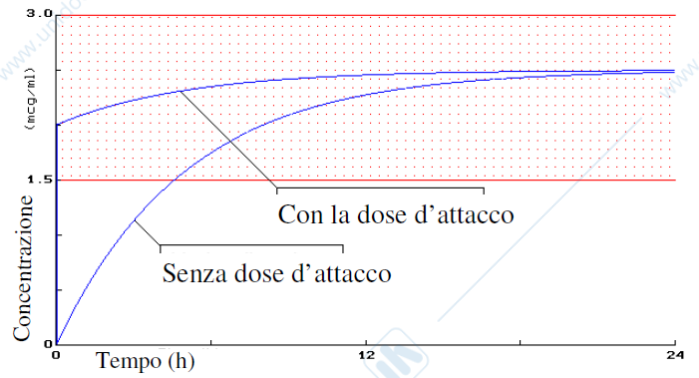
$$\text{Vel. Inf.} = C_{ss} \times Cl$$

$$= 15 \text{ mg/L} \times 3 \text{ Litri/h}$$

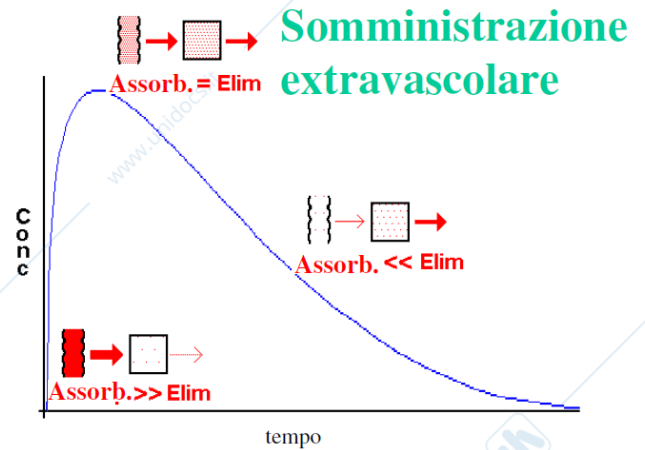
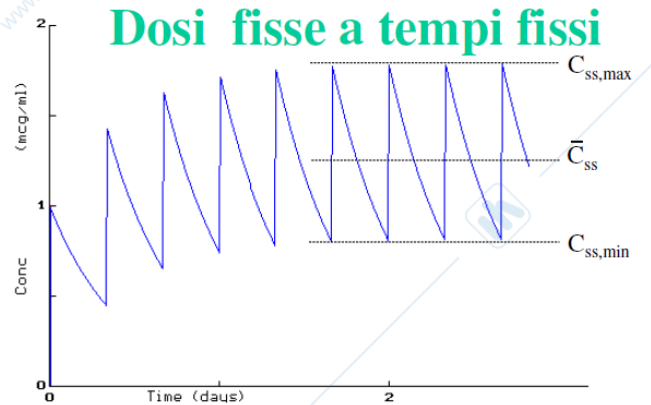
$$= 45 \text{ mg/h}$$

Aumentando la velocità di infusione non cambia il t_{ss} , bensì la C_{ss} , dato che t_{ss} dipende direttamente dall'entità di $t_{1/2}$.

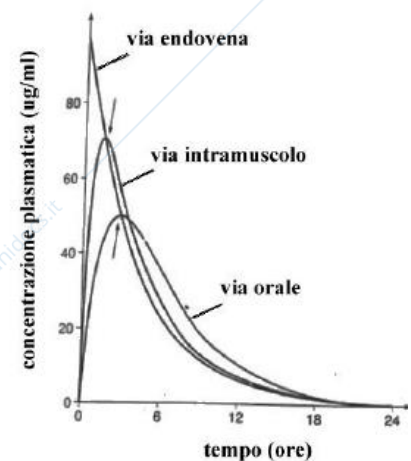
È possibile raggiungere lo stato stazionario anche somministrando dosi fisse a tempi fissi: non si avrà una crescita continua nella concentrazione ma un continuo crescere e decrescere fino alla fase di plateau. Allo stato stazionario la concentrazione C_{ss} media sarà compresa tra un limite massimo ed uno minimo che indicano la fascia tossica e quella non terapeutica.



Nel caso di somministrazione di farmaci in sito differente da quello intravascolare occorre tener conto della fase di assorbimento del farmaco stesso: in virtù di questo processo non è detto che si riesca a raggiungere una biodisponibilità del 100% risultando in concentrazioni plasmatiche inferiori a quelle ottenibili per somministrazione endovenosa in bolo.



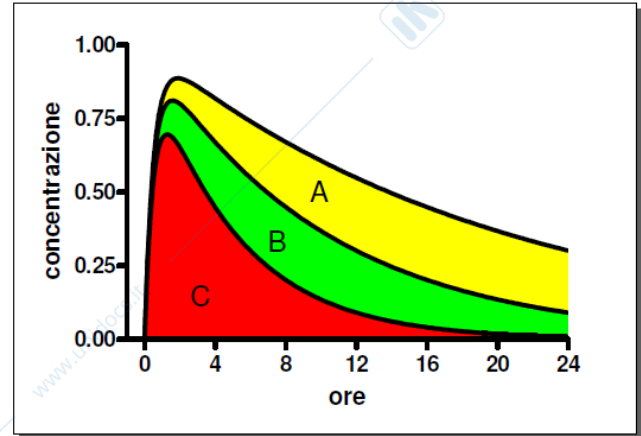
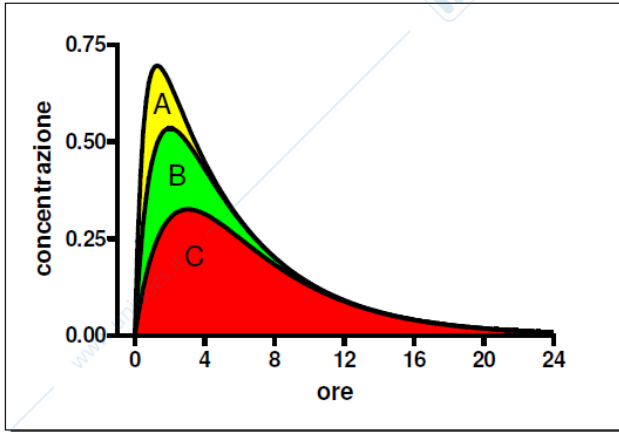
Nel caso di somministrazione extravascolare, il grafico della concentrazione mostrerà due andamenti differenti a seconda che il farmaco venga assorbito escreto: nelle prime fasi si avrà un aumento della concentrazione in dipendenza di k_a per l'assorbimento del farmaco, si raggiungerà un picco costituito dalla C_{max} ottenibile e poi un decadimento regolato da k_e .



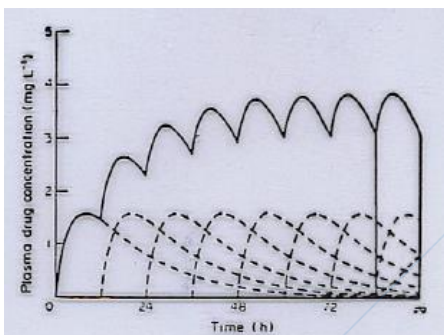
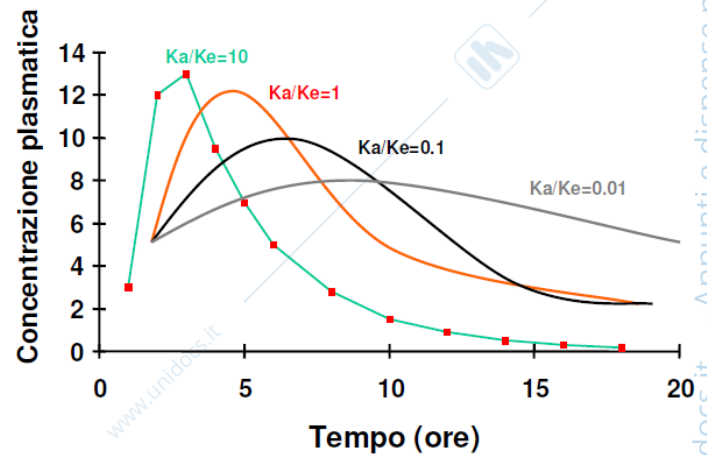
La velocità di assorbimento cambia in funzione del tipo di somministrazione extravascolare utilizzata: la via intramuscolare ha una velocità di assorbimento maggiore di quella orale pur presentando la stessa biodisponibilità.

A = K_a (h^{-1}): 2
 B = K_a (h^{-1}): 1
 C = K_a (h^{-1}): 0.5

A = K_e (h^{-1}): 0.05
 B = K_e (h^{-1}): 0.1
 C = K_e (h^{-1}): 0.2

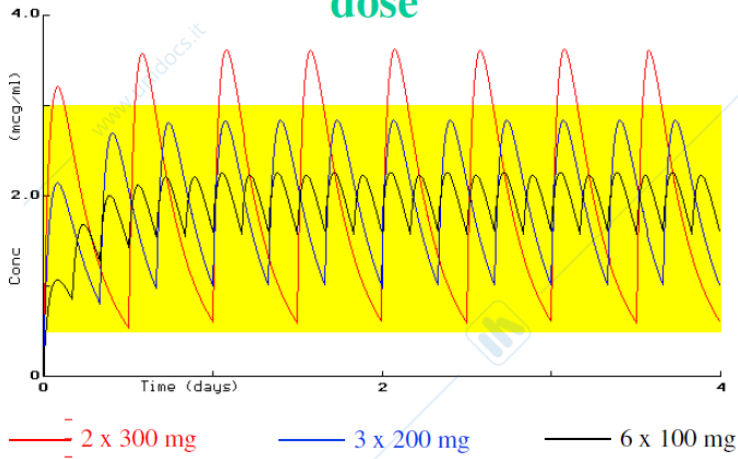


Nel primo grafico si nota come A abbia una K_a maggiore e raggiunga prima C_{max} rispetto a B e C; nel secondo caso, sempre A mostra una k_e minore rispetto ai concorrenti e quindi viene eliminato più lentamente, in questo caso la C_{max} è raggiunta più tardi: questi due grafici possono riferirsi indistintamente a tre farmaci diversi somministrati tramite la stessa via extravascolare o lo stesso farmaco somministrato in tre diverse vie extravascolari. È importante prendere in considerazione non il singolo valore di k_a e k_e ma il loro rapporto: tanto più k_a/k_e risulta grande e tanto più sarà spostata verso sinistra in un grafico C_p/t .



Nel caso si voglia somministrare un farmaco per via extravascolare in dosi e tempi prefissati si rispettano gli stessi principi della somministrazione multipla in sede intravascolare, occorre però porre attenzione alle dosi somministrate perché possono dare effetti tossici.

Differente divisione della dose



È ben evidente che la posologia 2x300mg non è accettabile poiché i fenomeni di accumulo sfociano nella fascia di tossicità al di fuori della fascia terapeutica, la posologia 3x200mg è compatibile con la fascia terapeutica mentre la migliore posologia possibile è la 6x100mg, dato che la curva non presenta eccessive oscillazioni.

È importante allo stesso modo tenere conto delle k_a relative alla via di somministrazione,

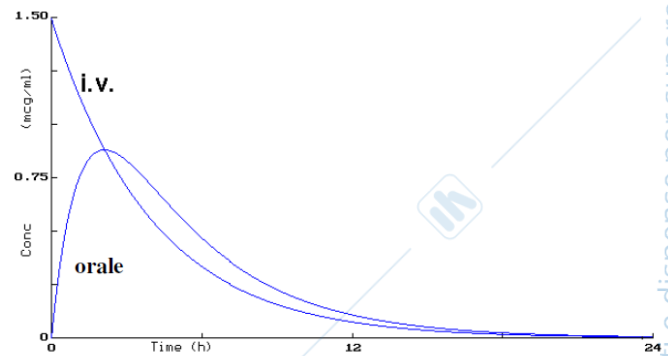
dato che potrebbero generare effetti tossici allo stato stazionario.

È possibile valutare la *biodisponibilità assoluta* (F) di un dato farmaco confrontando i grafici Cp/t relativi alla somministrazione della medesima dose in sede extravascolare ed intravascolare e rapportando i relativi AUC (*Area Under the Curve*), che risultano direttamente proporzionali alla quantità di farmaco che è stata introdotta. I vari AUC sono calcolati attraverso integrazione e ad esempio, volendo valutare F di una somministrazione extravascolare:

$$F_{extravascolare} : F_{intravenoso} = AUC_{extravascolare} : AUC_{intravenoso}$$

ma poiché $F_{intravenoso}$ è sempre uguale a 1, allora si ottiene $F_{extravascolare} = AUC_{extravascolare} / AUC_{intravenoso}$

Nel caso la curva dell'extravascolare intercetti la curva dell'intravascolare nel suo punto C_{max} , allora il rapporto tra AUC sarà 1 e la biodisponibilità assoluta di quella via risulterà 100%. Allo stesso modo è possibile indagare la *biodisponibilità relativa* di una via di somministrazione rispetto ad un'altra sfruttando la stessa proporzione succitata, $F_1 : F_2 = AUC_1 : AUC_2$



$$\frac{AUC_{orale}}{AUC_{iv}} = \text{Biodisponibilità orale assoluta}$$

FATTORI CHE INFLUENZANO LA RESPONSIVITÀ AI FARMACI

Diversi sono i fattori che possono influenzare la responsività ai farmaci tra cui l'età del paziente, fattori dietetici, assunzione di altri farmaci, genere, peso corporeo, stati patologici, gravidanza, polimorfismo genetico, idiosincrasie e farmacoallergia.

Età

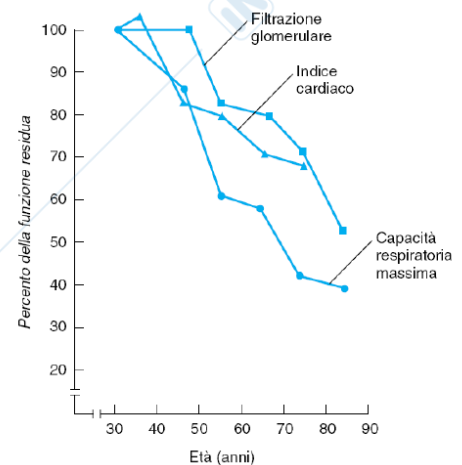
Farmaco	Assorbimento orale
Acetaminofene	Diminuito
Ampicillina	Aumentato
Diazepam	Normale
Digossina	Normale
Fenobarbital	Diminuito
Fenitoina	Diminuito
Penicillina G	Aumentato
Sulfonamidici	Normale

La somministrazione di un farmaco non può prescindere dalla valutazione dell'età del paziente, soprattutto nel paziente pediatrico e in quello anziano. In particolar modo, nella vita intrauterina occorre prestare attenzione al periodo di gestazione in quanto l'assunzione di alcuni farmaci può incidere con effetti

teratogenici sullo sviluppo di determinate parti del corpo.

Nel neonato si osservano notevoli cambiamenti farmacocinetici tra cui l'aumento del volume di distribuzione apparente in relazione al peso corporeo, la presenza di un metabolismo poco sviluppato, minor presenza di proteine plasmatiche (e in conseguenza meno legami verso di esse) ed una ridotta escrezione soprattutto a livello della filtrazione glomerulare (3 mL/min contro i 125-150 mL/min di un adulto). Il metabolismo di fase I comincia a svilupparsi nelle prime settimane dopo la nascita mentre il metabolismo di fase II si sviluppa fino al 3° mese. Oltre i tre mesi di vita, il metabolismo del bambino risulta maggiore di quello di un adulto e tende a normalizzarsi con l'età.

All'aumentare dell'età, variano alcuni parametri fisiologici tra i quali si evince una *diminuzione della filtrazione glomerulare, diminuzione dell'attività cardiaca e della capacità respiratoria massima*. La massa magra e l'acqua corporea si riducono in favore della massa grassa, si ha diminuzione dell'albumina sierica con riduzione dell'attività sia epatica che renale: in linea generale, la capacità metabolizzante diminuisce.



Fattori dietetici

L'assunzione di determinati farmaci può modificare la biodisponibilità e l'efficacia di alcuni farmaci, come ad esempio:

- **Latticini:** l'assunzione di latticini porta a fenomeni di complessazione con le tetracicline che si legano ai cationi come il calcio perdendo solubilità;
- **Vitamina K:** la vitamina K interferisce con il warfarin, anticoagulante che a livello epatico antagonizzando la vitamina K in forma epossido per il legame con l'enzima epossido reductasi;
- **Dieta proteica:** una dieta altamente proteica concorre sul sistema di trasporto degli amminoacidi aromatici con la levodopa, profarmaco utilizzato nella lotta al Parkinson;
- **Alcol:** l'etanolo è un agente in grado di aumentare la capacità metabolica dell'organismo. Aumentando la produzione di enzimi a livello epatico si ottiene come conseguenza un maggior metabolismo di numerosi farmaci.

Non solo, l'assunzione di alcuni alimenti può modificare anche il tempo di svuotamento gastrico, alterarne l'acidità e modificarne quindi la biodisponibilità in generale.

Peso corporeo

Il peso corporeo costituisce una fonte di variabilità molto alta dato che ad un peso maggiore può corrispondere un volume di distribuzione maggiore. Tuttavia, se il soggetto risulta molto grasso, i farmaci lipofili vengono sequestrati dal tessuto adiposo con conseguente diminuzione della biodisponibilità. A questo è associato il fatto che, a seguito di una rapida dieta, il farmaco sequestrato nell'adipe può essere rilasciato portando a concentrazioni di farmaco tossiche.

Genere

È stato dimostrato come nei soggetti maschili e femminili si abbia una differente risposta ai farmaci per motivi legati al rapporto massa magra/massa grassa, al metabolismo (gli estrogeni sono inibitori

del metabolismo mentre il testosterone ne è un induttore) o differenti livelli ormonali dovuti al ciclo mestruale e alla gravidanza.

Stati patologici

Alcune particolari condizioni patologiche che possono modificare il metabolismo o eventi patologici che possono andare ad alterare il quadro cardiovascolare e quindi i processi di assorbimento e distribuzione dei farmaci, giocano un ruolo importante nella terapia farmacologica. Occorre ricordare che malattie epatiche e renali influiscono pesantemente sul metabolismo, patologie cardiovascolari possono influire sulla distribuzione e sull'assorbimento mentre malattie fortemente debilitanti possono alterare sia il metabolismo che il processo di assorbimento e distribuzione, oltre ad una sostanziale modifica nella produzione di proteine plasmatiche.

Assunzione di altri farmaci

La contemporanea assunzione di più farmaci può portare ad effetti che possono essere ricercati e quindi apportare un beneficio al paziente, oppure possono apportare effetti negativi.

Un esempio di interazione benefica è l'assunzione di carbidopa e levodopa: la carbidopa è un inibitore dell'enzima dopa-decarbossilasi che converte la levodopa in dopamina. Carbidopa non è capace di passare la BEE e quindi impedisce l'azione di levodopa a livello favorendone invece il passaggio nel SNC.

Le penicilline, dato che sono costituite da un anello β -lattamico, sono sensibili alle lattamasi: l'associazione con il sulbactam ne favorisce l'azione inibendo l'enzima che le metabolizzerebbe.

Gli effetti finali dell'associazione di due o più farmaci possono essere di due tipi:

- *Effetto risultante uguale o maggiore alla somma dei singoli effetti:*
 - a. *Sommazione:* due farmaci con due effetti distinti e meccanismo d'azione non comune originano un effetto complessivo uguale alla somma dei singoli effetti;
 - b. *Addizione:* due farmaci con due effetti distinti ma meccanismo d'azione comune originano un effetto complessivo uguale alla somma dei singoli effetti;
 - c. *Potenziamento:* due farmaci, di cui uno ha effetto nullo, producono un effetto maggiore del singolo farmaco con azione terapeutica;
 - d. *Sinergismo:* due farmaci producono un effetto maggiore della somma dei singoli effetti.
- *Effetto risultante minore della somma dei singoli effetti:*
 - a. *Antagonismo recettoriale:* un farmaco induce l'effetto di un farmaco come agonista di un dato recettore;
 - b. *Antagonismo funzionale o fisiologico;*
 - c. *Degradazione:* aumento del metabolismo di degradazione di un altro farmaco;
 - d. *Neutralizzazione o antagonismo chimico o antidotismo:* un farmaco è usato per combattere gli effetti tossici di un altro farmaco o sostanza.

Reazioni idiosincrasiche e di farmacoallergia

Le reazioni di farmacoallergia e idiosincrasiche possono influenzare, anche pesantemente l'efficacia di un determinato farmaco.

<i>Idiosincrasia</i>	<i>Farmacoallergia</i>
Congenita	Può essere acquisita nel tempo
Manifestazione dose-dipendente con effetto crescente al crescere della dose, fino al raggiungimento di un massimale	Manifestazione dose-dipendente che può essere estrema anche per piccole dosi a seconda della reattività del sistema immunitario per una data molecola
Effetti variabili da farmaco a farmaco	Medesimi effetti per ogni farmaco
Non necessaria una precedente esposizione	Necessità di una precedente esposizione
Terapia specifica	Terapia aspecifica

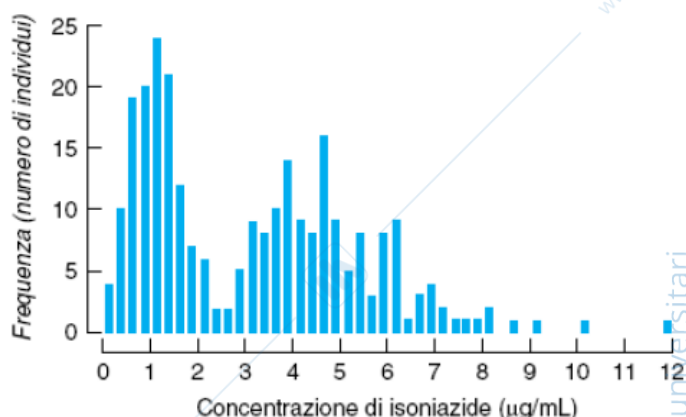
Le reazioni idiosincratice possono portare ad avere un effetto tossico (a causa dell'alterazione del metabolismo o delle proteine trasportatrici) o un mancato effetto (a causa del metabolismo alterato del profarmaco, ridotta sintesi del target o per ridotto assorbimento).

Reazioni idiosincrasiche con comparsa di effetti tossici		
<i>Disordine genetico</i>	<i>Farmaci coinvolti</i>	<i>Manifestazione patologica</i>
Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)	Sulfamidici, paracetamolo, aspirina, nitrofurantoina, cloramfenicolo, vitamina K, antimalarici (mepachina, pamachina, primachina)	Anemia emolitica
Alterata produzione di pseudocolinesterasi	Succinilcolina	Apnea prolungata
Alterazione del canale del Ca ²⁺ nelle fibre muscolari	Alotano, protossido di azoto, etere, succinilcolina	Ipertermia maligna
Alterazione a carico della transferrina	Ferro	Emocromatosi
Polimorfismo della N-acetiltransferasi	Isoniazide, procainamide, clonazepam, idralazina	Comparsa della tossicità del farmaco
Reazioni idiosincrasiche con mancata comparsa dell'effetto farmacologico		
<i>Disordine genetico</i>	<i>Farmaci coinvolti</i>	<i>Effetto farmacologico mancante</i>
Assenza del fattore intrinseco	Vitamina B ₁₂	Attività antianemica
Riduzione dei recettori β_2 adrenergici	β_2 stimolanti	Attività broncodilatatrice
Alterazione dei recettori per l'insulina	Insulina	Attività ipoglicemizzante
Ridotta sintesi dell'HGPRT	6-mercaptopurina, azatioprina	Attività antitumorale, attività immunosoppressiva

L'output delle reazioni idiosincrasiche è studiato dalla farmacogenetica, una branca della farmacologia che si occupa dell'analisi della variabilità nella risposta ai farmaci.

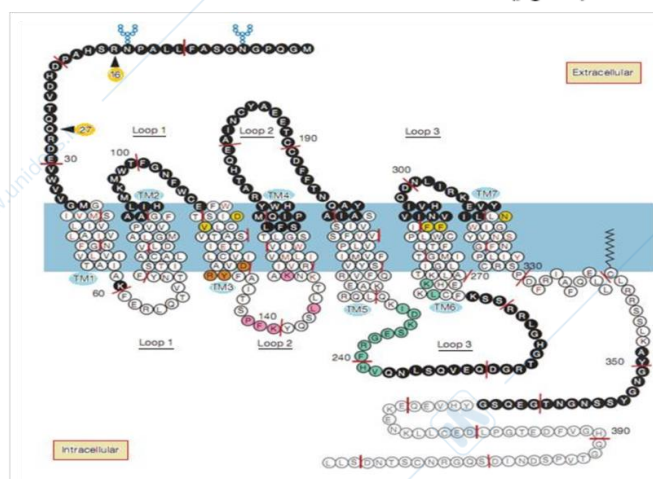
La differente risposta può essere dovuta a *polimorfismi genetici*, variazioni del DNA in una popolazione presenti a una frequenza allelica maggiore o uguale all'1%: queste variazioni possono essere dovute a fenomeni di *inserzioni* o *delezioni* che possono alterare la struttura proteica o il grado di espressione del gene, oltre che a fenomeni di *SNP* (*Single Nucleotide Polymorphism*). I polimorfismi possono essere *cosmopoliti* o *popolazione-specifici* a seconda se il polimorfismo è distribuito su tutta la popolazione mondiale o se localizzato solo in determinate etnie.

Nel caso dell'isoniazide in grafico, ad una popolazione di 267 individui sono stati somministrati 9,8 mg/kg di isoniazide per via orale e, dopo 6 ore dalla somministrazione, valutata la concentrazione plasmatica. È evidente che l'andamento a campana mostra due picchi che connotano la presenza di acetilatori lenti a causa di una diversa espressione dell'enzima N-acetiltransferasi nella popolazione.



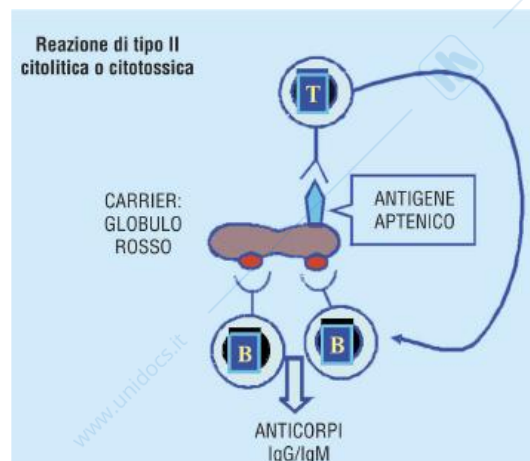
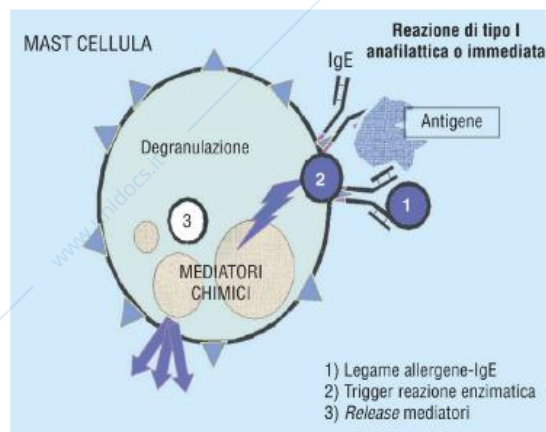
Nel caso invece del recettore β_2 -adrenergico, è stata dimostrata una correlazione tra la presenza di alcuni aminoacidi in posizione N-terminale per SNP possa modificare la risposta al formoterolo, farmaco β_2 -stimolante:

- Individui omozigoti con arginina in posizione 16 mostravano insensibilità al farmaco del 30%;
- Individui eterozigoti con alleli in posizione 16 con una arginina ed una glicina mostravano insensibilità al farmaco del 60%.

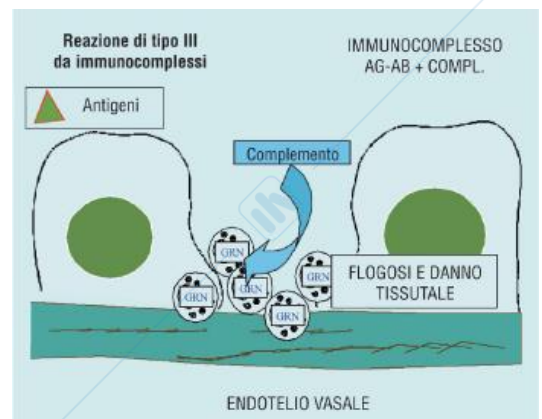


Farmaci che portano a reazioni di farmacoallergia mostrano quattro comportamenti tipici:

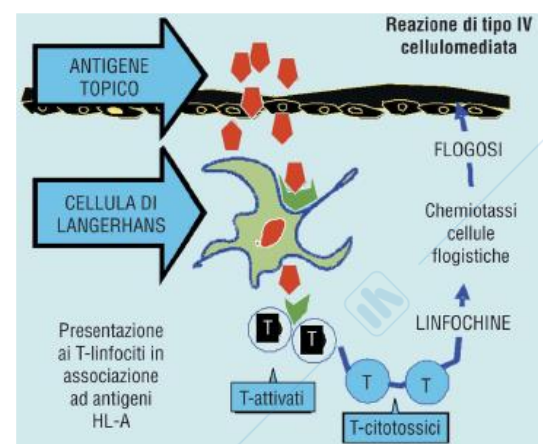
- Reazione allergica di tipo I:** reazioni anafilattiche o da ipersensibilità immediata. Si ha coinvolgimento delle *IgE* che si legano al mastocita e all'antigene generando una reazione di degranulazione mastocitaria con rilascio di mediatori dell'infiammazione come istamine e prostaglandine (provenienti dalla cascata dell'acido arachidonico). Si manifesta con orticaria, asma, rinite, congiuntivite, angioedema, shock anafilattico.
- Reazione allergica di tipo II:** reazioni citotossiche dove si arriva all'eliminazione della cellula cui è legato il farmaco. *IgG* e *IgM* si legano all'antigene ed i linfociti T generano una reazione citotossica portando la cellula a lisi. Si manifesta con emolisi, leucopenia, trombocitopenia, lupus



c. *Reazione allergica di tipo III*: reazione da immunocomplessi solubili. Gli immunocomplessi (o complessi antigene-anticorpo) sono generalmente fagocitati dai macrofagi ma, se troppo piccoli, possono sfuggire ed aderire a livello tissutale e creare un danno per reazione infiammatoria oltre alla possibile attivazione del complemento. Si manifesta con dermatiti, vasculiti, glomerulonefriti, miocardite, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica



d. *Reazione allergica di tipo IV*: reazioni cellulo-mediate o da ipersensibilità ritardata. Sono coinvolti più elementi tra cui i linfociti T che esercitano azione citotossica mediante liberazione di *linfocine*, macrofagi e neutrofili. Si manifesta con lesioni granulomatose con addensamento di cellule del sistema immunitario richiamate dalle linfocine dei linfociti T



Fenomeni di *farmacotolleranza* e *farmacoresistenza* non sono identici. La farmacotolleranza comporta una ridotta risposta a un farmaco dopo precedente esposizione al farmaco stesso o ad un altro a esso collegato; può avere origini sia farmacocinetiche che farmacodinamiche, se avviene in un arco di tempo molto breve si definisce *tachifilassi*. La farmacoresistenza invece è un fenomeno attivo che coinvolge perlopiù farmaci che hanno a che fare con la morte cellulare come farmaci antifettivi e antitumorali: essa può essere *intrinseca* (se presente già all'inizio della terapia) o *acquisita* (se si presenta in un momento successivo).

Oltre ai fenomeni succitati, i farmaci possono scatenare altre reazioni avverse come reazioni tossiche o malattia iatrogena.

Una *reazione tossica* è causata da un sovradosaggio del farmaco o a un aumento della concentrazione plasmatica per cause non genetiche (come interazioni di farmaci), a titolo di esempio:

Farmaco	Effetto
Barbiturici	Depressione del SNC
Anestetici	convulsioni
Chinoloni	Convulsioni
Morfina	Depressione respiratoria
Isoniazide	Necrosi epatica
indometacina	Depressione midollo osseo

La *malattia iatrogena* è uno stato patologico causato dalla somministrazione di un farmaco; essa mostra sintomi e disfunzioni di altre patologie note e che non regrediscono con la sospensione della terapia: c'è la necessità di intervenire farmacologicamente nei confronti della malattia iatrogena.

Farmaco	Malattia iatrogena
Diuretici tiazidici	Glomerulonefrite
FANS	Ulcera gastrica
Antracicline (antitumorali)	Miocardipatia
Aminoglicosidi (antibatterici)	Ipoacusia

FARMACI E NEUROTRASMETTITORI: SISTEMI DI TRASMISSIONE

Molti farmaci esercitano la loro azione agendo sull'azione dei neurotrasmettitori, sia a livello del SNC che SNP. Nel caso in figura è rappresentato il caso di una terminazione colinergica:

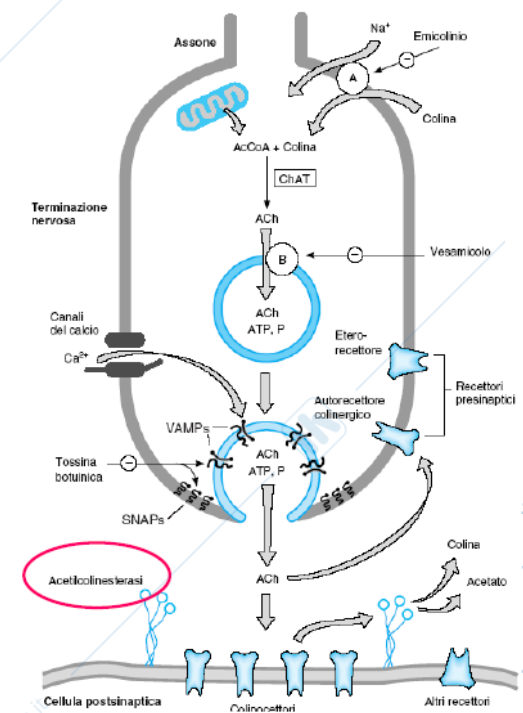
l'acetilcolina viene immagazzinata a livello di vescicole che, con l'arrivo del potenziale d'azione, per esocitosi viene rilasciato andando a dare interazioni con i recettori pre- e postsinaptici. Qui un farmaco può agire su diversi target molecolari sia a livello della ricaptazione delle vescicole intra-sinaptiche sia a livello dell'esocitosi oltre che intervenire sui recettori postsinaptici o sulla ricaptazione del neurotrasmettitore o sul sistema di trasporto della colina. Il farmaco quindi può esercitare la sua azione in diversi punti, a prescindere che il sistema di trasporto sia della colina o meno. I sistemi di neurotrasmissione sono principalmente:

- Sistema adrenergico;
- Sistema colinergico;
- Sistema endocannabinoide;
- Sistema gabaergico;
- Sistema glutammatergico;
- Sistema istaminergico;
- Sistema nitroergico;
- Sistema oppioide;
- Sistema purinergico
- Sistema serotoninergico;
- Via dell'acido arachidonico

Sistema colinergico

Il sistema colinergico è un sistema neurotrasmettitoriale costituito da due tipi di recettore, *muscarinico* e *nicotinico*:

- *Recettori muscarinici*: sono recettori accoppiati a proteine G e sono affini (con priorità decrescente) per muscarina, acetilcolina e nicotina. Sono conosciuti cinque sottotipi recettoriali: M1, M2, M3, M4 e M5.



- **Recettori nicotinici:** i recettori nicotinici mostrano affinità simile a quella dei recettori muscarinici, tuttavia in ordine inverso. Sono infatti molto affini alla nicotina, meno affini per acetilcolina e ancora meno affini per muscarina. Sono presenti due sottotipi, i **recettori nicotinici neuronali (Nn)** e i **recettori nicotinici muscolari (Nm)** che sono presenti rispettivamente a livello dei neuroni e della placca neuro-muscolare

I recettori muscarinici dispari (M1, M3, M5) sono responsabili della cascata del fosfatidil-inositolo e quindi la formazione di IP₃/DAG che aumentano la permeabilità di membrana a Ca²⁺ oltre al rilascio di Ca²⁺ a livello del reticolo endoplasmatico. I recettori M2 e M4 determinano una riduzione dell'adenilato ciclasi e di conseguenza del cAMP intracellulare, possono essere direttamente collegati all'attività di canale fornendo iperpolarizzazione per apertura dei canali di K⁺: i recettori M2 e M4 riducono inoltre la permeabilità del calcio.

Sottotipo recettoriale	Proteina G	Meccanismi di trasduzione
M ₁	G _{q/11}	↑ IP-3/DAG ↑ [Ca ²⁺] _i
M ₂	G _{i/G_o}	↓ cAMP ↑ permeabilità al K ⁺ ↓ permeabilità al Ca ²⁺
M ₃	G _{q/11}	↑ IP-3/DAG ↑ [Ca ²⁺] _i
M ₄	G _{i/G_o}	↓ cAMP ↑ permeabilità al K ⁺ ↓ permeabilità al Ca ²⁺
M ₅	G _{q/11}	↑ IP-3/DAG ↑ [Ca ²⁺] _i

I sottotipi recettoriali, sia muscarinici che nicotinici, sono distribuiti in diversi punti dell'organismo con funzioni ben specifiche:

Recettori muscarinici:

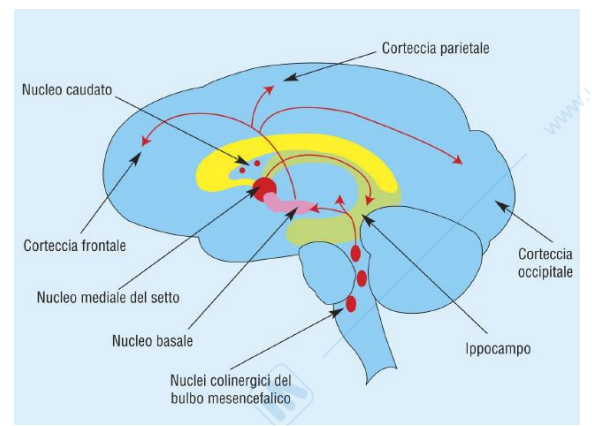
- **M1:** sono presenti a livello dei gangli del SNC;
- **M2:** presenti a livello cardiaco e livello presinaptico per la regolazione del proprio rilascio;
- **M3:** presenti sulla muscolatura liscia, nelle ghiandole esocrine e a livello vascolare sull'endotelio dove sono responsabili, in caso di stimolazione, di rilascio di NO come fattore rilasciante endoteliale;
- **M4:** presenti nel SNC, nel polmone e nell'utero;
- **M5:** sono presenti nel SNC, nelle ghiandole salivari e nel muscolo ciliare dell'iride.

Recettori nicotinici:

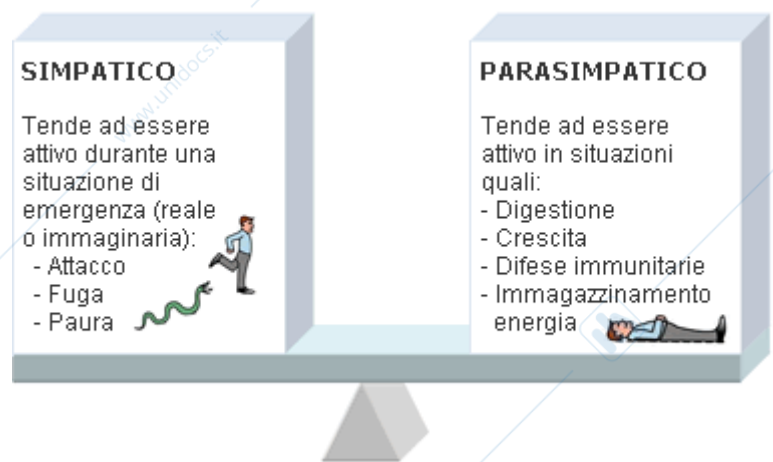
- **Nn:** sono presenti a livello dei neuroni centrali e dei gangli;
- **Nm:** presenti a livello della muscolatura scheletrica.

Quando si parla di trasmissione colinergica si intende il rilascio di acetilcolina sia a livello centrale che periferico, in quest'ultimo caso viene rilasciata dal sistema nervoso autonomo dalle fibre pre-gangliari del parasimpatico e dell'ortosimpatico e dalle fibre post-gangliari del parasimpatico. L'acetilcolina attiva i recettori Nm a livello della placca neuromuscolare per attivare la contrazione muscolare scheletrica e mantenere il tono basale della muscolatura.

A livello del SNC il sistema colinergico riveste una grande importanza ed è presente con vari nuclei (nucleo colinergico del bulbo mesencefalico, nucleo basale, nucleo mediale del setto, nucleo caudato, ecc...) e relative proiezioni nelle cortecce parietali, occipitali, frontali e nell'ippocampo. Le vie colinergiche centrali contribuiscono all'attenzione, modulano la memoria spaziale a breve termine ed i processi cognitivi, influenzano il ciclo sonno-veglia e l'attivazione comportamentale, regolano il flusso ematico alla corteccia e all'ippocampo, regolano l'attività del sistema motorio extrapiramidale, regolano le funzioni cardiovascolari, influenzano la CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone).



I farmaci possono interferire con il *sistema nervoso autonomo (SNA)*, altrimenti conosciuto come sistema nervoso vegetativo o viscerale: è un sistema di cellule e fibre che innervano gli organi interni e le ghiandole regolandone le funzioni che non sono sotto controllo volontario. L'SNA è costituito da porzioni anatomicamente e funzionalmente distinte ma sinergiche come il *sistema nervoso parasimpatico (regola le funzioni a riposo)*, il *sistema nervoso simpatico (entra in funzione in caso di allerta o stress)* ed il *sistema nervoso enterico (innerva i visceri)*.



Il sistema colinergico può intervenire nel sistema nervoso parasimpatico a diversi livelli:

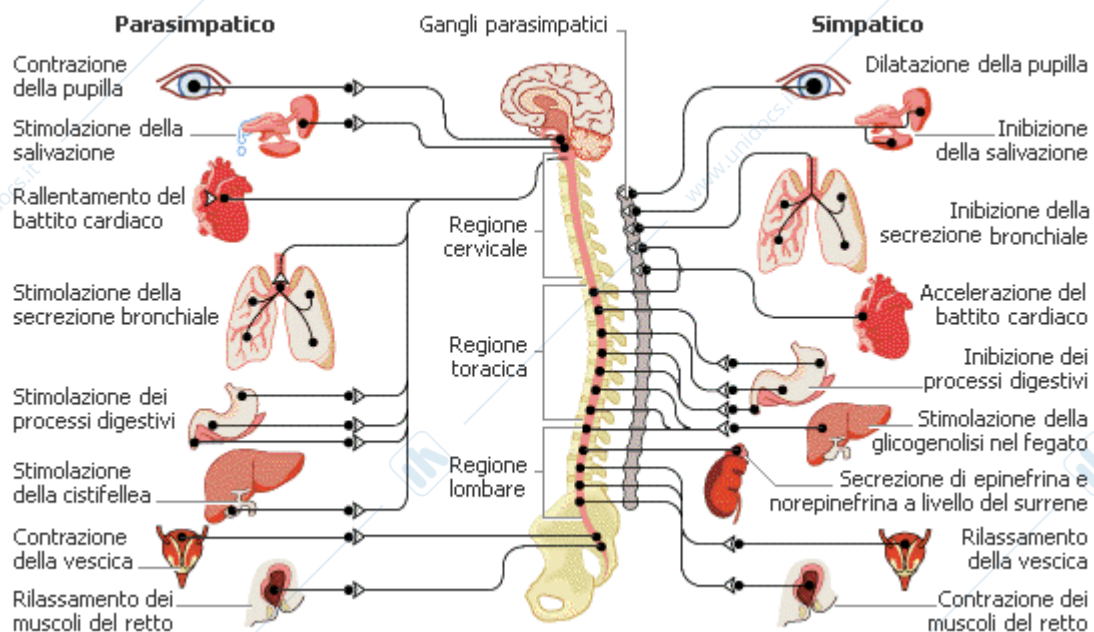
- **Occhio:** determina miosi (diminuzione diametro pupillare) per la stimolazione delle fibre muscolari dell'iride che sono disposte circolarmente. Il sistema colinergico agisce sulle trabecole muscolari che sono sopra il canale di Schlemm per favorire l'allontanamento dell'umor acqueo attraverso il canale. Alcuni farmaci che agiscono sul sistema colinergico sono utilizzati per trattare il glaucoma (aumento della pressione endoculare);
- **Cuore:** l'acetilcolina esercita un effetto inotropo, batmotropo, cronotropo e dromotropo negativo a livello delle cellule cardiache;
- **Vie respiratorie:** l'acetilcolina porta a contrazione a livello della muscolatura liscia interagendo con i recettori M3. A livello delle vie respiratorie questo si traduce con riduzione del lume e broncospasmo;
- **Sistema gastroenterico:** l'acetilcolina, agendo sui recettori M3 ed M1 per potenziare l'effetto dell'istamina ed aumentarne il rilascio per il controllo dell'acidità gastrica. A livello del sistema gastroenterico, il sistema colinergico è responsabile del controllo della motilità: l'acetilcolina o suoi agonisti ne aumentano l'attività, altre sostanze potranno ridurre o bloccare la motilità;
- **Vasi:** l'acetilcolina mostra due azioni a livello dei vasi, una di contrazione e l'altra di rilasciamento. L'azione più efficace è, a livello dell'endotelio, di stimolare il rilascio di ossido nitrico (fattore rilasciante dell'endotelio), pur continuando ad esercitare in minor parte una azione costrittiva sulla muscolatura liscia;
- **Ghiandole esocrine:** tutte le ghiandole esocrine sono stimulate dal parasimpatico;

- **Vescica:** l'acetilcolina rilassa la muscolatura liscia della vescica mentre rilassa il muscolo sfintere vescicale favorendo la minzione.

A livello del sistema colinergico agiscono due tipi di farmaci: i *colinomimetici* (che imitano l'azione dell'acetilcolina) e gli antagonisti dell'acetilcolina.

I *colinomimetici*, mimando l'azione dell'acetilcolina, possono agire per via diretta o indiretta:

- **Colinomimetici diretti:** sono agonisti che stabilizzano il recettore nella forma attiva, agendo sia sui recettori muscarinici che nicotinici. Gli agonisti muscarinici, che risultano i più diffusi, sono utilizzati nell'atonia gastrica e vescicale (promozione della motilità gastrica e facilitazione della minzione), nel glaucoma (distensione del cristallino per diminuzione della pressione endoculare tramite allontanamento di umor acqueo), nella xerostomia (aumento della salivazione), per rompere le aderenze iride-cristallino (si induce alternanza miosi-midriasi) e per la diagnosi di iperreattività bronchiale (gli asmatici mostrano una alta iperreattività a farmaci colino-mimetici). Gli agonisti nicotinici sono invece perlopiù utilizzati nella disassuefazione dal tabacco nei tabagisti tramite pasticche o chewing-gum a dosaggi sempre minori.
- **Colinomimetici indiretti:** sono farmaci che esercitano la loro azione farmacologica non in maniera diretta sul recettore, ma favorendo l'azione dell'acetilcolina tramite l'inibizione dell'enzima acetilcolina esterasi (l'acetilcolina verrebbe trasformata in colina ed acetato e la colina verrebbe riassorbita a livello del vallo presinaptico). I colinomimetici indiretti sono utilizzati per il trattamento del glaucoma, della miastenia gravis (l'inibizione dell'acetilcolina esterasi aumenta i livelli di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare e quindi compensa la riduzione dei recettori e delle fibre muscolari), dell'Alzheimer (si rallenta il deficit cognitivo aumentando la presenza dell'acetilcolina al di sopra della BEE) e come antidoti nell'avvelenamento da colinolitici (aumentano la concorrenza per il recettore).



I *colinolitici*, o antagonisti colinergici, sono farmaci che antagonizzano l'azione dell'acetilcolina sia a livello dei recettori muscarinici che nicotinici:

- **Colinolitici antimuscarinici:** gli antimuscarinici portano a diversi effetti fisiologici tra cui riduzione delle secrezioni (lacrimali, salivari, sudoripare), midriasi e ciclopegia (riduzione dell'accomodamento legato al tono del muscolo ciliare; utili nelle indagini del fondo oculare e per le aderenze iride-cristallino), broncorilasciamento (rilasciamento della muscolatura liscia polmonare; utili nel trattamento del broncospasmo e del BPCO oltre che per una riduzione della secrezione mucosa), riduzione della motilità gastrica e delle produzioni acide (utili nel trattamento dell'ulcera peptica, come antispastici gastrointestinali e per ridurre la salivazione in caso di avvelenamento da metalli pesanti o Parkinson), ritenzione urinaria (rilascio della muscolatura della vescica e contrazione dello sfintere vescicale; utili nel trattamento dell'incontinenza urinaria dell'anziano o in post-chirurgia o nell'enuresi notturna nei bambini), tachicardia (l'acetilcolina è un cronotropo negativo sul cuore; utili per attivazione vagale in caso di infarto per ridurre l'attività cardiaca), sedazione del SNC con amnesia e inibizione del sistema extrapiramidale a livello del SNC come antiparkinsoniano, ipertermia (a causa della minore sudorazione);
- **Colinolitici antinicotinici:** gli antinicotinici sulla placca neuromuscolare esistono in due forme, come antagonisti dei recettori Nm o come farmaci con azione depolarizzante ed assumono il nome di *bloccanti neuromuscolari*. L'unico farmaco con azione depolarizzante è la *succinilcolina* che permette l'ingresso del sodio andando ad agire per lungo tempo sul recettore portando ad una desensibilizzazione dello stesso. I bloccanti neuromuscolari trovano impiego nel trattamento di convulsioni con spasmi della muscolatura scheletrica e, in campo chirurgico, facilitano l'intubazione e la ventilazione per il rilasciamento della muscolatura.

Sistema adrenergico

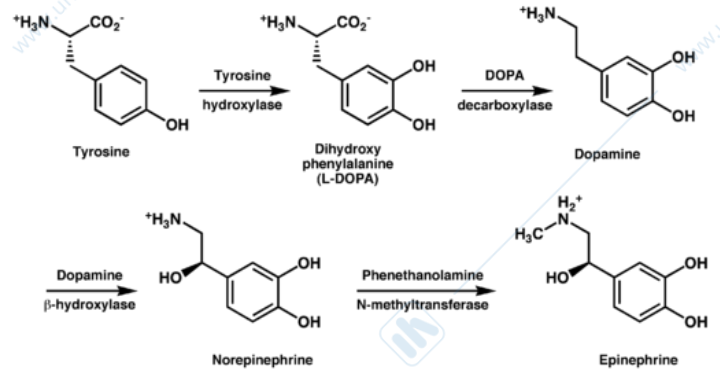
Il sistema adrenergico (o catecolaminergico) è il sistema di neurotrasmissione delle *catecolamine* come la *noradrenalina*, l'*adrenalina* e la *dopamina*. Il sistema adrenergico è presente sia a livello centrale che periferico e si ha un neurotrasmettitore (noradrenalina) e un ormone (adrenalina) che, se vengono rilasciati dal surrene, hanno funzione di ormoni.

Tra gli effetti portati dalle catecolamine si ricordano come principali l'aumento del tono dell'umore (ma anche aggressività, nervosismo, ansia), aumento della pressione arteriosa, aumento dell'attenzione, riduzione dell'appetito, aumento della forza e dell'attività psicomotoria.

Il sistema simpatico, se opportunamente stimolato, può determinare diversi effetti procurando stimoli del tipo "attacca o fuggi" quali la stimolazione del sistema cardiovascolare, aumento del flusso sanguigno nei muscoli scheletrici e nel cuore, broncodilatazione ed inibizione delle secrezioni bronchiali, aumento della forza di contrazione della muscolatura scheletrica, mobilitazione delle riserve energetiche, midriasi e piloerezione.

All'interno di una terminazione noradrenergica la tirosina è immessa tramite trasportatore, qui viene convertita in dopamina che viene veicolata dentro vescicole e qui convertita in noradrenalina. All'apertura dei canali del calcio, per variazione del potenziale d'azione, la noradrenalina diffonde nello spazio sinaptico o è trasportata nel citoplasma della terminazione dal recettore: sulla terminazione postsinaptica sono presenti recettori di tipo regolatorio.

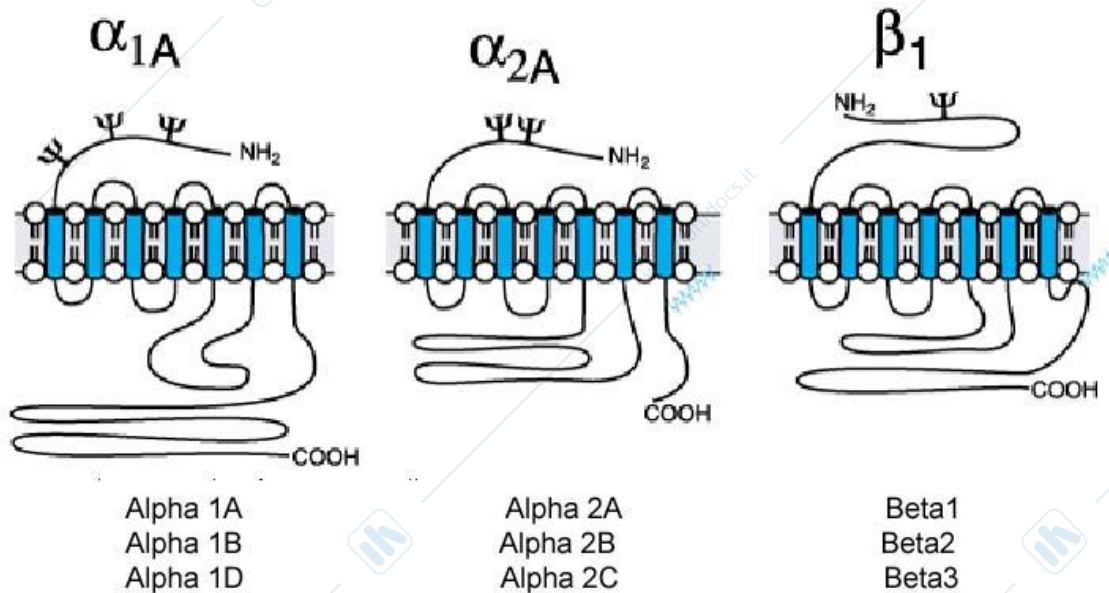
Dopamina, noradrenalina e adrenalina sono catecolamine endogene prodotte a partire dalla tirosina. Esse possono terminare i loro effetti per ricaptazione neuronale ed extraneuronale, per biotrasformazione (ad opera degli enzimi COMT e MAO) o per diluizione per diffusione dallo spazio sinaptico.



I primi studi sui recettori erano basati sull'ordine di potenza ottenuto per legami con adrenalina, noradrenalina ed isoprenalina:

- α : adrenalina > noradrenalina >> isoprenalina
- β : isoprenalina > adrenalina > noradrenalina

Studi successivi hanno dimostrato che dei recettori α e β , esistono ulteriori sottotipi: α_1 e α_2 , β_1 , β_2 e β_3 . Sebbene da un punto di vista prettamente farmacologico mostrino alcuna utilità, i recettori α_1 e α_2 sono suddivisibili in ulteriori sottotipi, α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} e α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . I recettori α_1 sono legati alla cascata del fosfatidilinositolo che porta alla produzione di IP₃ e DAG. Gli α_2 sono collegati a una proteina G responsabile dell'inibizione dell'adenilato ciclasi e, di conseguenza, ad una riduzione del cAMP intracellulare; aumentano il flusso di potassio dall'interno verso l'esterno della cellula e riducono l'ingresso del calcio. I recettori β sono collegati a proteine G che stimolano l'adenilato ciclasi e promuovono l'incremento del cAMP intracellulare.



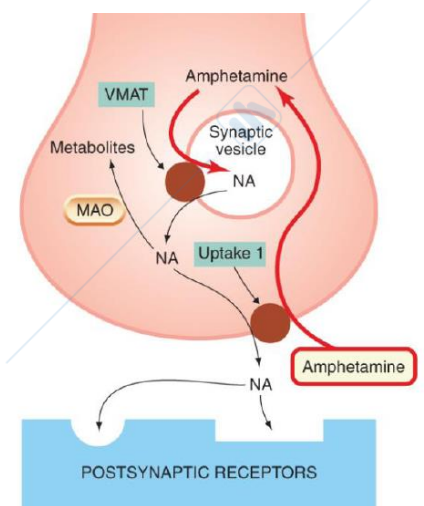
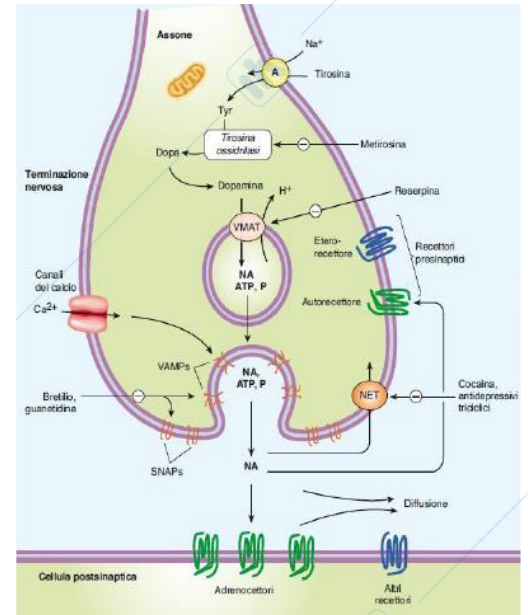
I recettori α_1 sono responsabili della vasocostrizione (con conseguente aumento della pressione) in arteriole e vene, della contrazione della muscolatura liscia di alcuni organi (prostata, stomaco, intestino, tratto genito-urinario), della midriasi (per contrazione del muscolo radiale nell'iride), della stimolazione della glicogenolisi e della gluconeogenesi.

I recettori α_2 sono invece coinvolti a livello del SNC nella modulazione della pressione arteriosa insieme ad altri effetti, a livello della muscolatura liscia si ha contrazione (con un ruolo più modesto rispetto agli α_1), nel rene si ha una diminuzione della escrezione di Na^+ , K^+ e Cl^- nel tubulo prossimale, a livello piastrinico portano ad aggregazione, a livello pancreatico si ha una riduzione della secrezione di insulina nelle cellule β . Giocano altresì un ruolo importante nelle trasmissioni nervose per l'inibizione e la liberazione del neurotrasmettitore.

I recettori β sono più diffusi nei sottotipi 1 e 2, mentre il sottotipo 3 è presente principalmente a livello degli adipociti (mediato lipolisi). I recettori β_1 sono importanti a livello dell'occhio perchè possono aumentare la secrezione dell'umor acqueo, a livello cardiaco invece ne modulano l'attività, secernono renina a livello delle cellule iuxtaglomerulari (il sistema renina-angiotensina ricopre un importante ruolo nella funzione cardiovascolare). I recettori β_2 sono invece presenti nelle vie aeree e determinano un incremento del cAMP con conseguente rilascio della muscolatura (broncodilatazione), a livello delle arterie provocano l'effetto opposto dei recettori α , ovvero vasodilatazione e riduzione della pressione, a livello del muscolo uterino provocano rilassamento della muscolatura (effetto tocolitico), a livello pancreatico aumentano la secrezione dell'insulina e, a livello muscolare ed epatico, inducono neoglicogenesi e glicogenolisi.

I farmaci che agiscono sul sistema simpatico possono essere di diverso tipo:

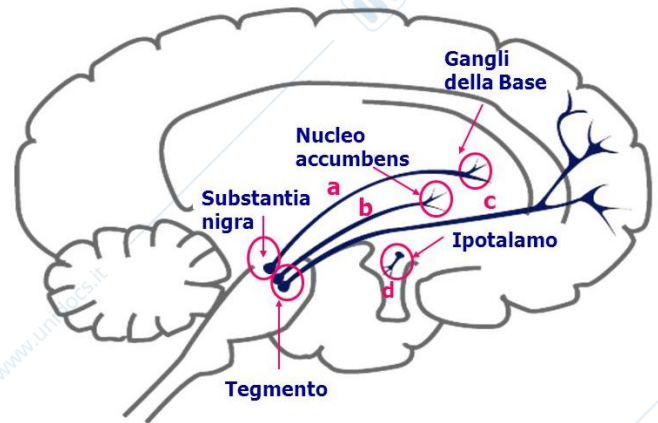
- **Stimolanti adrenergici: o simpaticomimetici**, mimano l'azione di molecole endogene e possono agire per via diretta o indiretta. I simpaticomimetici che agiscono per via diretta operano in modo selettivo, non selettivo o per falso neurotrasmettitore. Tra i simpaticomimetici ad azione diretta si ricordano gli α -agonisti, utilizzati nel trattamento della midriasi (vasocostrizione) e del glaucoma (riduzione del rilascio di noradrenalina e inibizione nella produzione di umore acqueo), come decongestionanti (vasocostrizione), nel trattamento della pressione arteriosa (aumentando la pressione per vasocostrizione), nel trattamento della tachicardia atriale parossistica (con effetto bradicardizzante riflesso per vasocostrizione), come rilascianti della muscolatura scheletrica (effetto minore ottenuto agendo sul midollo spinale); i β_2 -agonisti, utili nel trattamento di asma e BPCO come broncodilatatori e in caso di parto prematuro come tocolitici;
- **Stimolanti adrenergici indiretti**: agiscono aumentando il release e inibendo il reuptake del neurotrasmettitore, oltre che inibirne il metabolismo agendo sugli enzimi MAO e COMT. La cocaina agisce prolungando l'anestesia locale agendo come vasocostrittore; il metilfenidato è utilizzato nelle sindromi da iperattività e deficit dell'attenzione del bambino; inibitori di MAO, COMT e del reuptake sono utilizzati con successo nella terapia contro il Parkinson e come antidepressivi; le



anfetamine agiscono come simpaticomimetici indiretti poiché sfruttano il trasportatore della noradrenalina (VMAT) per entrare nella terminazione sinaptica, si accumulano nelle vesciche e spiazzano la noradrenalina. Altri farmaci che sono agonisti dei recettori β_3 , sono utilizzati nel trattamento della sindrome da vescica iperattiva.

Le vie dopaminergiche controllano diverse funzioni fisiologiche e sono situate in determinate zone dell'organismo:

- Sistema nigro-striatale:** contiene il 75% della dopamina del SNC ed opera il controllo motorio, permettendo di iniziare i movimenti;
- Sistema mesolimbico:** ha un ruolo nella percezione sensoriale, nei comportamenti motivati (gratificazione e ricompensa), nell'apprendimento e nella memoria;
- Sistema mesocorticale:** ha un ruolo nella percezione sensoriale, nelle funzioni cognitive, programmazione delle azioni e dei comportamenti, nell'interazione sociale e nell'apprendimento e nella memoria;
- Sistema ipotalamo-ipofisario:** opera la regolazione della secrezione endocrina (prolattina e ormone della crescita).



Esistono cinque sottotipi di recettori per la dopamina: *D1*, *D2*, *D3*, *D4* e *D5*. I recettori *D1* e *D5* determinano un aumento del cAMP mentre *D2*, *D3* e *D4* generano l'effetto opposto. I recettori *D3* e *D4* hanno azione diretta anche sui canali K^+ e Ca^{2+} .

La dopamina, utilizzata in caso di shock ipovolemico o cardiogeno con stati di bassa gittata cardiaca e compromessa funzionalità renale, esercita effetti diversi a diverse concentrazioni:

- **Basse concentrazioni:** attivano i recettori *D1* presenti nei letti renali, mesenterici e coronarici, oltre che l'adenilato ciclasi (portando quindi a un aumento del cAMP). Aumenta inoltre la velocità di filtrazione glomerulare, del flusso ematico renale e dell'escrezione di Na^+ ;
- **Alte concentrazioni:** si ottiene effetto inotropo positivo (per stimolazione dei recettori β_1), si stimola il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose oltre che vasocostrizione (stimolazione dei recettori vasali alfa 1-adrenergici).

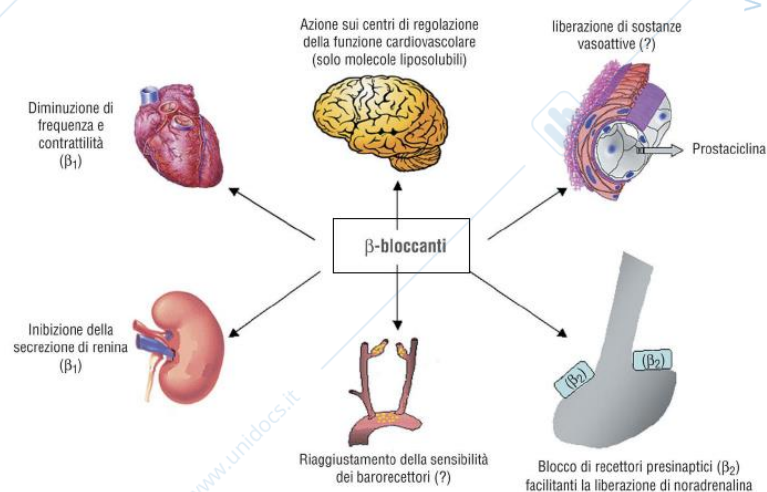
Alcuni *dopaminomimetici* sono utilizzati nella terapia anti-Parkinson per trattamento del deficit di neuroni dopaminergici nella sostanza nigra che proietta e fibre nello striato (e.g. levodopa, convertita in dopamina dopo la BEE).

I farmaci *simpaticolitici* sono sostanze che determinano una riduzione dell'effetto della noradrenalina. Una particolare categoria di simpaticolitici è costituita dai *simpaticolitici ad azione centrale* che, con la loro azione di *agonisti del recettore α_2 (vasomotore bulbare)*, generano un effetto di riduzione delle efferenze del simpatico controllate dal centro vaso-motore. Questi recettori sono presenti sul corpo dei neuroni (ma non a livello presinaptico) e la relativa stimolazione favorisce una inibizione della via riflessa efferente: rappresenta una delle prime inibizioni sul sistema adrenergico ed è importante nelle crisi ipertensive. I farmaci simpaticolitici

hanno anche un'azione periferica di inibizione del rilascio di noradrenalina sempre ad opera del recettore α_2 presinaptico: a livello della terminazione della fibra post-gangliare dell'ortosimpatico, gli ortocettori α_2 regolano il feedback negativa della noradrenalina, stimolandoli si inibisce il release del neurotrasmettitore. Un esempio di questo utilizzo è il farmaco clonidina che, subito dopo la somministrazione provoca un innalzamento della pressione arteriosa (dato che i recettori sono presenti anche sulla muscolatura liscia dei vasi), seguito da una diminuzione della pressione per il suo effetto sul vasomotore bulbare e sulla terminazione post-gangliare dell'ortosimpatico.

All'azione dei simpaticomimetici e simpaticolitici va ad aggiungersi l'azione degli antagonisti α -adrenergici e dei β -bloccanti:

- *Antagonisti α -adrenergici*: possono avere una azione di tipo non selettivo, oppure essere selettivi per il sottotipo 1 o 2. Gli antagonisti ad azione non selettiva sono usati in terapia nel trattamento del feocromocitoma per ridurre l'ipertensione da sovrapproduzione di noradrenalina, nella preparazione alla chirurgia per contrastare un eventuale rilascio di catecolamine e nella sindrome di Raynaud. Gli antagonisti selettivi per α_1 sono molto utilizzati nel trattamento dell'ipertensione poiché permettono di mediare la vasocostrizione e non presentano il rischio di manifestare tachicardia riflessa come evento avverso, tipico di altri recettori. I farmaci antagonisti per il recettore α_2 sono invece stati usati per sperimentazione clinica ma niente più poiché danno forte tachicardia riflessa come effetto avverso. Gli antagonisti del recettore α_1 sono utilizzati anche nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna per ridurre il tono della muscolatura liscia a livello cervico-prostatico e migliorare la minzione: in questo caso i farmaci sono selettivi per il solo recettore α_{1A} , unico caso di farmaco specifico per un sotto-sottotipo.
- *β -bloccanti non selettivi*: sono antagonisti del sistema adrenergico molto utili per la riduzione della pressione. I recettori β_1 sono importanti sia a livello cardiaco che a livello delle cellule iuxtaglomerulari renali: a livello renale sono infatti responsabili del rilascio di renina e dell'attivazione del sistema renina-angiotensina con conseguente vasocostrizione e rilascio di aldosterone, quest'ultimo responsabile della ritenzione idrosalina. I farmaci antipertensivi possono bloccare selettivamente il recettore β_1 o bloccare anche il β_2 con una azione meno selettiva, inoltre possono essere impiegati anche sostanze con attività di agonista parziale per mediare l'effetto. Gli agonisti parziali risultano quindi particolarmente efficaci nel bloccare questa cascata di processi e ridurre la pressione arteriosa senza ridurre l'effetto della noradrenalina a livello cardiaco e senza indurre in broncospasmo. Sembra che possano esistere altri meccanismi biologici tramite i quali i β -bloccanti possano ridurre l'ipertensione, tra cui la capacità di alcuni antipertensivi di passare la BEE e agire sul controllo vasomotorio tramite azione centrale. È possibile inoltre un rilascio di prostaciline che danno come effetto vasorilasciamento ed un aumento di sensibilità dei barocettori. I recettori β_2 presinaptici sono inoltre recettori facilitatori del rilascio di noradrenalina: in caso di blocco è ridotta l'azione della noradrenalina sui recettori α_2 . In



aggiunta alla loro azione sul sistema renina-angiotensina, i bloccanti β_1 sono utilizzati anche in diversi altri campi tra cui: trattamento del glaucoma (antagonisti β_1 possono ridurre la secrezione di umore acqueo), in caso di tachicardie che sfociano in aritmie o in tutti quei casi dove è necessario ridurre l'attività cardiaca (ad esempio nell'ansia), in caso di ipotiroidismo (per ridurre la possibilità di interazione dei recettori adrenergici, sovraespressi, con i recettori β), nella profilassi dell'emicrania (riduzione del vasodilatazione per ridurre la pressione sul SNC).

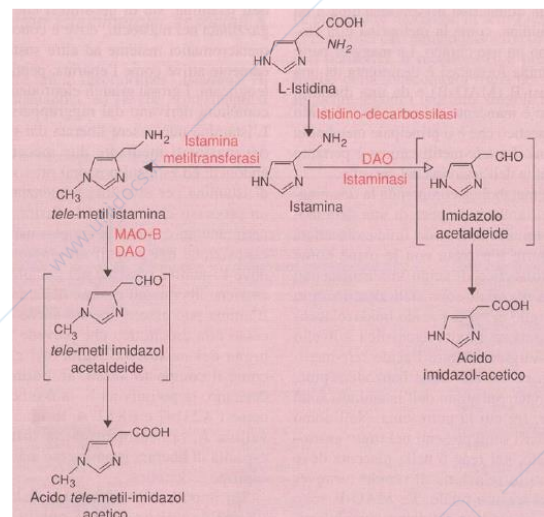
- **Depletanti e bloccanti neuronali:** i depletanti neuronali sono molecole poco utilizzate che portano al depletamento delle catecolamine. Sostanze con meccanismo simile alle anfetamine possono depletare le vescicole di noradrenalina con rilascio del contenuto dalle suddette vescicole portando ad un effetto simpaticomimetico che può anche arrivare nel tempo ad essere simpaticolitico. Un esempio fra tutti è la reserpina, molecola con azione ipotensiva, che porta alla deplezione di noradrenalina dalle vescicole nelle terminazioni sinaptiche e nel lungo periodo un effetto simpaticolitico: è stato abbandonato l'utilizzo umano a causa dell'aumento dell'incidenza di suicidi, al momento è utilizzato solo in sperimentazione animale.
- **Dopamino-antagonisti:** sono farmaci utilizzati nel trattamento di alcune patologie del SNC dette psicosi (stati confusionali, deliri, schizofrenia, allucinazioni, ecc...). Agiscono antagonizzando il recettore D2 nel sistema meso-limbico che ha un ruolo in alcuni sintomi di queste patologie. Presentano inoltre una azione antiemetica dato che i recettori dopaminergici sono presenti anche nella CTZ. I farmaci di questa classe possono portare a parkinsonismo iatrogeno per il blocco del recettore D2 a livello striatale: in caso di Parkinson vengono somministrati dopamino-mimetici (e.g. levodopa) a causa del deficit di dopamina nei neuroni della sostanza nigra.

Sistema istaminergico

L'istamina è un'ammina e un importante mediatore. Presenta una struttura imidazolica e si forma a partire dall'istidina per decarbossilazione dall'enzima istidina decarbossilasi; successivamente può andare incontro a metabolismo da parte di MAO-B e istamina metiltransferasi. Il ruolo dell'istamina, contenuta nei mastociti e nelle cellule enterocromaffini simili, è svolto in diversi tessuti quali il tessuto polmonare, a livello gastroenterico, a livello della cute e a livello del SNC.

Esistono quattro tipi di recettori per l'istamina:

- H_1 : sono recettori distribuiti principalmente sulla muscolatura liscia, sull'endotelio dei vasi e nel cervello. Sono accoppiati alle proteine Gq e favoriscono la cascata di segnalazione IP3/DAG;
- H_2 : sono presenti principalmente sulla mucosa gastrica, sulla muscolatura cardiaca, nei mastociti e nel cervello. Sono legati alle proteine G α e promuovono il rilascio di cAMP;
- H_3 : sono autorecettori ed eterorecettori presinaptici presenti a livello cerebrale nel plesso mioenterico. Sono legati a proteine G α ed inibiscono il rilascio di cAMP;
- H_4 : sono presenti su eosinofili, neutrofili e linfociti T CD4. Sono legati a proteine G α ed inibiscono il rilascio di cAMP.



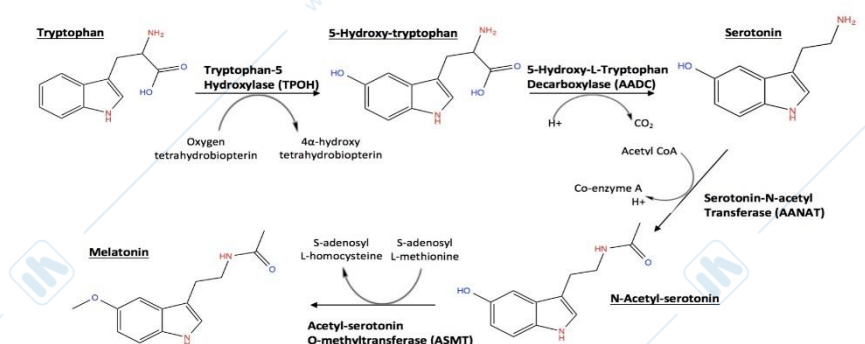
Al momento solo i recettori H₁ e H₂ sono utilizzati in terapia farmacologica, gli altri sono ancora in fase di studio. L'istamina è coinvolta in numerosi processi metabolici tra cui:

- **SNC:** regolazione dello stato sonno-veglia, l'inibizione dell'appetito, la regolazione del riflesso del vomito (antagonisti H₁ sono usati in funzione antiemetica), il controllo delle emozioni e dei processi cognitivi, la regolazione delle funzioni neuroendocrine: l'istamina può regolare il rilascio di diuretina ADH come la vasopressina (ormone antidiuretico), l'ormone adenocorticotropo ACTH ed inibire il rilascio di catecolammine a livello periferico;
- **Sistema cardiovascolare:** abbassamento della pressione sanguigna per aumento della permeabilità dei vasi, vasorilasciamento a livello del SNC con conseguente emicrania;
- **Sistema respiratorio:** l'istamina rilasciata dai mastociti porta a broncocostrizione con conseguente rilascio di prostaglandine;
- **Sistema gastrointestinale:** i recettori istaminergici H₂, presenti sulla cellula parietale gastrica e responsabili della secrezione acida, sono il bersaglio molecolare dei farmaci antiulcera. Nel processo di regolazione sono coinvolti altri mediatori cellulari quali l'acetilcolina e la gastrina;
- **Ghiandole mucose:** promozione della secrezione;
- **Pelle:** promuove la sensazione di prurito e il reclutamento di leucociti;
- **Sistema immunitario:** a livello del sistema immunitario, l'istamina agisce da mediatore preformato dalla degranolazione mastocitaria in seguito ad anafilassi andando ad esempio ad agire sulla differenziazione della componente T-helper1 e T-helper2.

Importanti applicazioni farmacologiche nei confronti dei recettori istaminergici coinvolgono il trattamento dell'orticaria, sedazione e antiemesi nei confronti del recettore H₁ e come antiulcera nei confronti del recettore H₂. I primi anti-H₁ mostravano forte attività sedativa e sonnolenza con ripercussioni sulla capacità di condurre veicoli e macchinari, di conseguenza le successive generazioni di composti sono stati sviluppati per non riuscire a superare la BEE ed agire solamente a livello periferico. Esistono solamente molecole con azione antagonista, non si hanno interventi di tipo agonista mimetico.

Sistema serotoninergico

La serotonina è sintetizzata a partire dall'amminoacido L-triptofano per mezzo della triptofanoidrossilasi (per dare il L-5-idrossitriptofano) ed una decarbossilasi: la melatonina, importante nel ciclo sonno-veglia, è un ulteriore prodotto di questo metabolismo derivato dall'azione di una MAO.



La serotonina è un importante neurotrasmettitore che può svolgere un'azione a livello periferico molto simile a quello dell'istamina. I sistemi di ricaptazione del neurotrasmettitore (a differenza di quelli per l'istamina che o non esistono o non sono noti) sono importanti bersagli molecolari. Dal punto di vista recettoriale sono noti numerosi tipi e sottotipi:

- **Recettori accoppiati a proteine G:** 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F};

- *Recettori accoppiati a proteine $G_{q/11}$* : 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C};
- *Recettori canale*: 5-HT₃;
- *Recettori accoppiati a proteine G_s* : 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆, 5-HT₇.

I recettori 5-HT₁ sono associati a proteine G inibitorie dell'adenilato ciclasi, i recettori 5-HT₂ sono legati a proteine G stimolatorie della cascata del fosfatidil-inositolo, il recettore 5-HT₃ è un recettore canale mentre i recettori 5-HT_{4,5,6,7} sono tutti collegati a proteine G stimolatorie dell'adenilato ciclasi.

Il sistema serotoninergico è molto rappresentato a livello del SNC e la serotonina svolge numerose azioni a carico del SNC. Infatti, può esercitare un'azione finale di tipo inibitorio su altri neurotrasmettitori, può esercitare un'azione di regolazione della sensibilità al dolore nelle fibre efferenti a contenuto serotoninergico, svolge azione di regolazione sonno-veglia come precursore della melatonina oltre al suo ruolo di elevazione del tono dell'umore.

Il meccanismo di azione dei farmaci modulatori dei livelli di serotonina nel SNC non è del tutto noto poiché gli effetti farmacologici si cominciano a vedere dopo 2-12 settimane: si ipotizza una plasticità neuronale che viene messa in moto dalla presenza di serotonina ma non è ancora confermato.

Lesioni del sistema serotoninergico determinano comportamenti aggressivi, disinibiti e perdita di inibizione verso comportamenti vietati. Oltre alle funzioni riportate in figura, la serotonina gioca un ruolo estremamente importante anche nel processo di controllo del vomito.



A livello periferico la serotonina agisce a livello piastrinico: esse non rilasciano serotonina ma hanno recettori tali che, se stimolati dalla serotonina stessa, portano ad un aumento dell'aggregazione piastrinica e all'induzione di liberazione di altra serotonina e a vasocostrizione. A livello dei vasi sanguigni il sistema serotoninergico può indurre ipotensione (per attivazione dei recettori 5-HT_{1A} nei nuclei vaso-motori), può dare inibizione del rilascio di noradrenalina dai terminali ortosimpatici e attivare la produzione di NO da parte delle cellule endoteliali (per attivazione dei recettori 5-HT₂).

Da un punto di vista farmacologico, i farmaci che agiscono a livello del sistema serotoninergico possono essere utilizzati con diversi scopi:

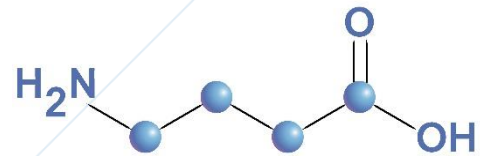
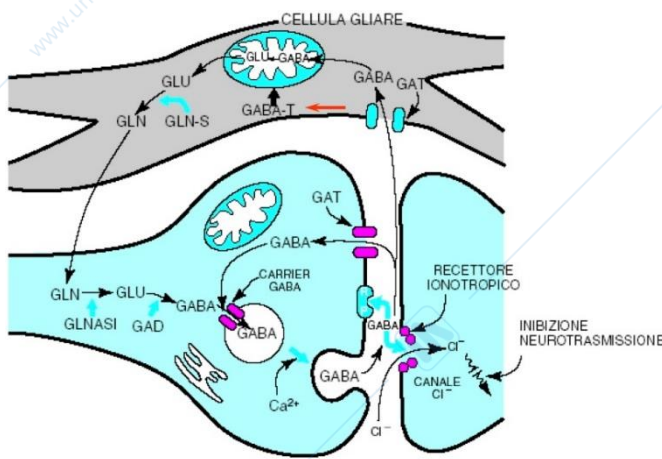
- *Antidepressivi*: vengono utilizzati inibitori del reuptake della serotonina andando ad aumentarne la quantità nel vallo sinaptico;
- *Antiemicrania*: agonisti del recettore 5-HT_{1D}, presente sulla terminazione sinaptica come auto ed eterorecettore, inibiscono il rilascio di altri mediatori vasodilatatori sui grandi vasi cerebrali;
- *Antiansia e alcune forme depressive*: attività di agonismo per il recettore 5-HT_{1A} oltre all'ipotesi di rilascio di ulteriori neurotrasmettitori;
- *Antipsicotici atipici*: di base sussiste una azione di antagonismo sui recettori 5-HT_{2A} con inibizione del rilascio di serotonina, la quale mostra un ruolo di controllo sui neuroni dopaminergici a livello del sistema meso-corticale. Sono utilizzati per i sintomi negativi della

schizofrenia dovuti ad una riduzione dell'attività dopaminergica a livello meso-corticale mentre i sintomi positivi della psicosi sono dovuti ad un accumulo eccessivo di dopamina a livello del sistema meso- limbico;

- *Antiipertensivi*: utilizzo raro con azione sui recettori 5-HT_{2A} del centro vasomotore;
- *Antiemetici*: azione antagonista sui recettori 5-HT₃ utilizzati durante chemioterapia e radioterapia per evitare la nausea ed il vomito;
- *Procinetici*: azione agonista sui recettori 5-HT₄ con promozione della motilità del tratto gastro-enterico.

Sistema gabaergico

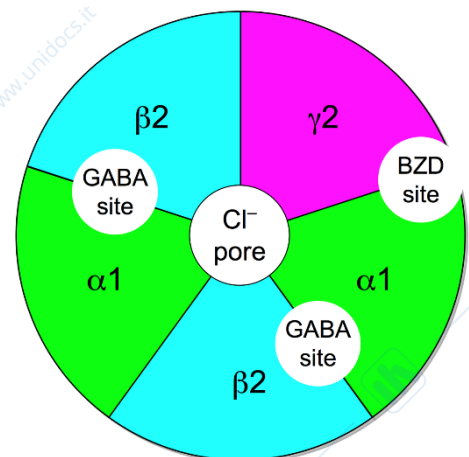
Il GABA è stato identificato agli inizi degli anni '50, rappresenta il principale neurotrasmettitore del SNC ed è presente in circa il 40% delle sinapsi presenti a livello centrale.



Il GABA viene sintetizzato a partire dall'acido glutammico dall'enzima glutammato decarbossilasi (GAD), presente in un'altra isoforma anche nelle cellule gliali come GAD-II. Il GABA così formato è immagazzinato in vescicole e metabolizzato a livello della terminazione da parte di una GABA transaminasi (GABA-T), che in altre cellule del SNC porta alla generazione di una semialdeide succinica: il GABA può agire a livello della terminazione sinaptica sia su recettori pre- che postsinaptici.

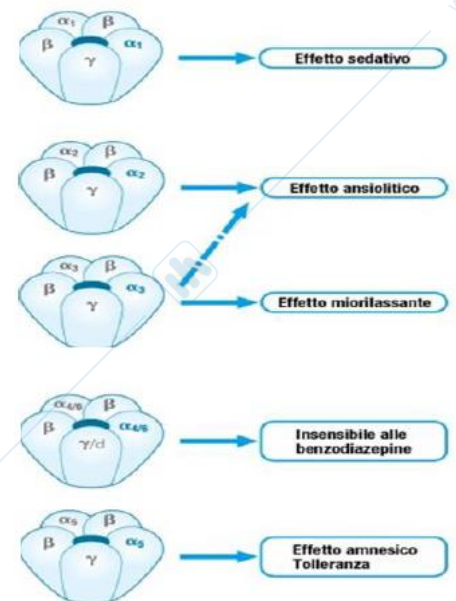
Al momento sono noti tre recettori per il GABA: GABA-A, GABA-B e GABA-C.

GABA-B è un recettore accoppiato a proteine G inibitorie mentre GABA-A è un recettore canale permeabile allo ione Cl⁻. GABA-A risulta essere il bersaglio farmacologico principale per gli interventi sul sistema gabaergico, infatti presenta molteplici siti cui si legano numerose sostanze: un sito per GABA e agonisti del recettore, uno per le benzodiazepine e le β-carboline, un sito per i neurosteroidi endogeni, un altro per i barbiturici ed un ulteriore sito per il legame di altri modulatori. I ligandi che si legano al sito per i barbiturici o delle benzodiazepine sono detti *modulatori allosterici* perché il sito di legame è diverso dal neurotrasmettitore; le β-carboline agiscono come agonisti inversi. Il recettore è costituito da cinque subunità atte a formare un canale eteropentamerico e i recettori possono rispondere in maniera differente ai farmaci: in seguito al legame del neurotrasmettitore e la conseguente apertura del canale, l'ingresso di ioni cloro produce una iperpolarizzazione della membrana e di conseguenza un potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP).

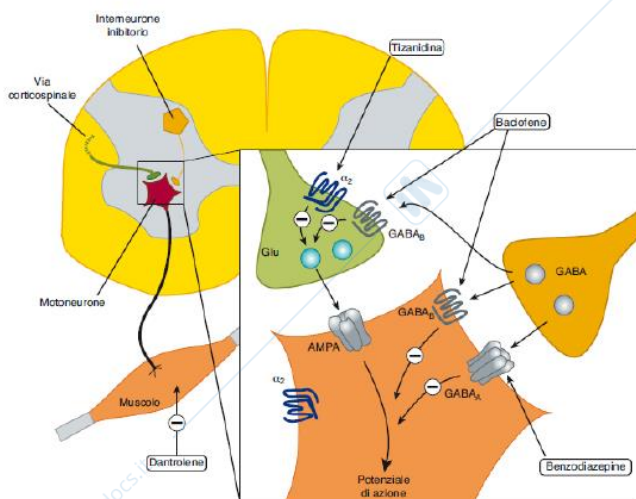


La subunità α del recettore può essere presente in sei isoforme e rispondere quindi in maniera diversa ai farmaci:

- $\alpha 1$: effetto sedativo;
- $\alpha 2$: effetto ansiolitico;
- $\alpha 3$: effetto miorilassante;
- $\alpha 4$ e $\alpha 6$: insensibilità alle benzodiazepine;
- $\alpha 5$: effetto amnesico e tolleranza.



A livello farmacologico si producono diversi interventi tra cui quello sedativo (per ridurre l'eccitabilità del SNC), ipnotico (per indurre il sonno), anestetico (per ridurre l'eccitabilità delle fibre neuronali), antiepilettico e anticonvulsivante. Quest'ultima azione permette di ridurre le convulsioni vengono ridotte agendo sul controllo della corteccia motoria o sul midollo spinale: esiste un controllo del GABA sul sistema motorio e si può avere un controllo della muscolatura scheletrica con miorilasciamento agendo sui recettori presenti a livello spinale.



Nell'immagine è rappresentato un neurone che rilascia glutammato nella via corticospinale, un motoneurone ed un neurone inibitorio che rilascia GABA. A livello del corpo del motoneurone (arancio) sono presenti sia i recettori GABA-A che GABA-B, sulla sinapsi del neurone glutammatergico sono presenti i recettori GABA-B in posizione presinaptica. Quindi sia i recettori GABA-A che GABA-B hanno il controllo sul release di glutammato oltre che sul potenziale d'azione del motoneurone. In sintesi, le sostanze miorilascianti possono agire sia a livello del cervello che a livello del midollo spinale.

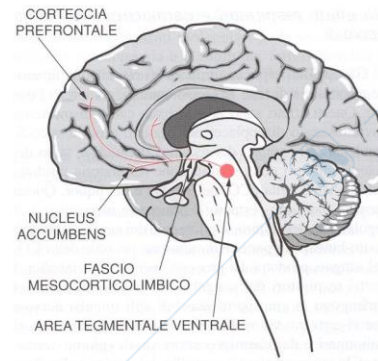
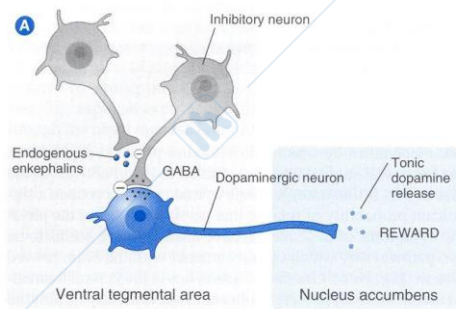
Il recettore GABA-B è costituito da 7 domini transmembrana ed è correlato in senso inibitorio con l'adenilato ciclasi.

Sistema oppioide

Il sistema di neurotrasmissione basato sui recettori oppioidi è capace di legare sostanze endogene oltre alle sostanze esogene come morfina, eroina, ecc... Gli oppioidi possono essere sia naturali, di sintesi o di semisintesi. Molti farmaci oggi sono oppioidi analgesici che possono agire sia come agonisti, agonisti parziali, antagonisti o ad azione mista (agonista per un recettore ed antagonista su un altro).

I recettori per gli oppioidi sono μ , κ , δ e sono tutti accoppiati a proteine G. Alcuni sono in grado di attivare la cascate di IP_3 ma i più agiscono in maniera inibitoria sull'adenilato ciclasi: svolgono tutti funzioni accessorie come l'attivazione di chinasi e molti canali. I recettori sono presenti sia a livello presinaptico che postsinaptico: mentre a livello presinaptico essi producono un'inibizione del release del neurotrasmettitore, a livello postsinaptico riducono la risposta al mediatore con

Gli oppioidi sono responsabili inoltre del rilascio di dopamina nel nucleus accumbens, importante per l'azione di ricerca del piacere, base del fenomeno di ricerca compulsiva del piacere stesso.



Il fenomeno della tolleranza è caratterizzato da un meccanismo di riduzione dell'*attività recettoriale (uso acuto)* e *postrecettoriale (uso cronico)*. Con l'uso cronico si osserva infatti una riduzione di risposta del recettore per desensibilizzazione recettoriale o per riduzione del numero di recettori sulla membrana. Tra i meccanismi postrecettoriali, invece, è stata descritta una superattivazione del cAMP: a causa della forte inibizione del cAMP dai recettori oppioidi, una superattivazione del cAMP porterebbe ad una sovrapproduzione con relativa diminuzione dell'influenza degli oppioidi con i loro recettori.

A livello terapeutico gli oppiacei sono utilizzati per analgesia, riduzione della diarrea, riduzione della tosse, disassuefazione morfinomani, trattamento dell'intossicazione da oppiacei, riduzione della stipsi da uso cronico di analgesici.

Oppiacei	Recettori		
	μ	δ	κ
morfina	+++		+
metadone	+++		
etorfina	+++	+++	+++
levorfanolo	+++		
fentanil	+++		
sufentanil	+++	+	+
butorfanolo	A.P.		+++
buprenorfina	A.P.		--
naloxone	---	-	--
pentazocina	A.P.		++
bremazocina	+++	++	+++

Sistema endocannabinoide

In seguito al consumo massiccio di cannabis, si è cominciato a studiare l'effetto del principale alcaloide, il tetraidrocannabinolo (THC), sul cervello e sul SNC. È stato dimostrato che agisce con un particolare meccanismo: agli albori si riteneva che agisse in maniera aspecifica sulle membrane neuronali, alterandole.

I primi recettori scoperti sono il CB₁ e CB₂, mentre i primi endocannabinoidi sono stati l'anandamide (AEA) e il 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG). I recettori sono accoppiati a proteine G di tipo inibitorio sull'adenilato ciclasi oltre che attivatore di alcuni canali e chinasi.

Gli endocannabinoidi agiscono per *inibizione retrograda* dato che vengono rilasciati a livello postsinaptico ed agiscono a livello presinaptico e non interagiscono solo con gli specifici recettori ma anche con altri, ad esempio il recettore vanilloide, oltre che interagire a livello cellulare sull'espressione genica.

Il recettore vanilloide è un recettore canale per il calcio ed una sostanza con cui può interagire è la capsaicina, che agisce nei suoi confronti come un agonista; i recettori PPAR sono invece target di altri farmaci utilizzati nel controllo della glicemia.

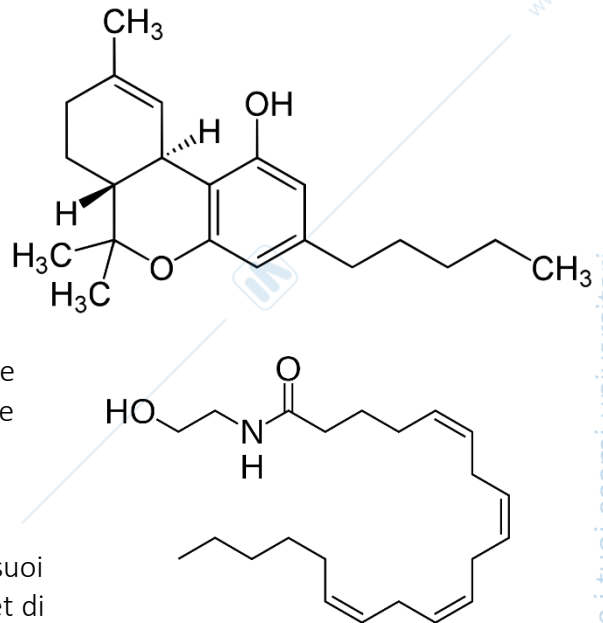
Il recettore CB₁ è il recettore più espresso a livello del SNC, mentre CB₂ viene espresso solo in piccola parte. CB₂ è stato scoperto in cellule del sistema immunitario ed agiscono in modo inibitorio, operando come immunosoppressori e riducendo la capacità dell'organismo di rispondere alle infezioni tramite il sistema immunitario. L'enzima principalmente responsabile della degradazione dell'anandamide è l'idrolasi delle ammidi degli acidi grassi (FAAH) mentre l'enzima implicato nella degradazione del 2-AG è il monoacil glicerolo lipasi (MAGL).

A livello cellulare, i recettori cannabinoidi provocano inibizione dell'adenilato ciclasi, attivano le MAPK, inibiscono i canali del calcio e attivano quelli del potassio.

Gli endocannabinoidi agiscono a livello delle cellule immunitarie in diversi modi:

- *Linfociti T*: è coinvolto il recettore CB₂. Stimola la proliferazione, la secrezione di citochine Th1/Th2, polarizzazione;
- *Linfociti B*: sono coinvolti i recettori CB₁ e CB₂. Inibiscono la proliferazione di anticorpi, producono Ig;
- *Macrofagi*: è coinvolto il recettore CB₂. Riduce i mediatori infiammatori, stimolano la migrazione e la fagocitosi, oltre all'aumento dell'adesione;
- *Mastociti*: coinvolti recettori CB₁ e CB₂, e non-CB. Modula negativamente dell'attivazione dei mastociti oltre che diminuzione del TNF- α ;
- *Cellule dendritiche*: coinvolge il recettore CB₂. Stimola la crescita, la maturazione e l'apoptosi;
- *Neutrofili*: coinvolge i recettori non-CB. Stimolando l'attività citolitica e la produzione di citochine e chemochine;
- *Cellule cancerogene*: coinvolge i recettori CB₁ e CB₂ e TRPV1. Arresta il ciclo cellulare, stimola apoptosi ed inibizione della crescita.

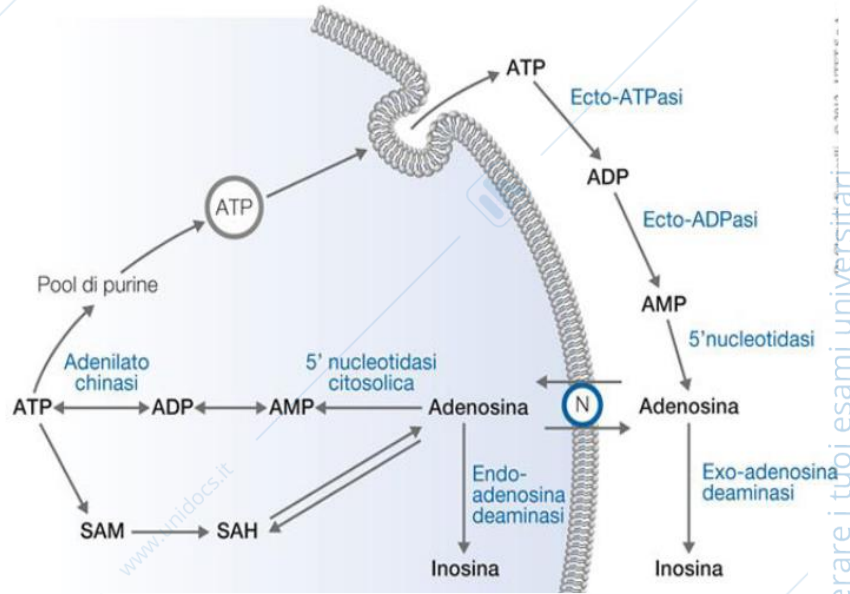
Sistema purinergico



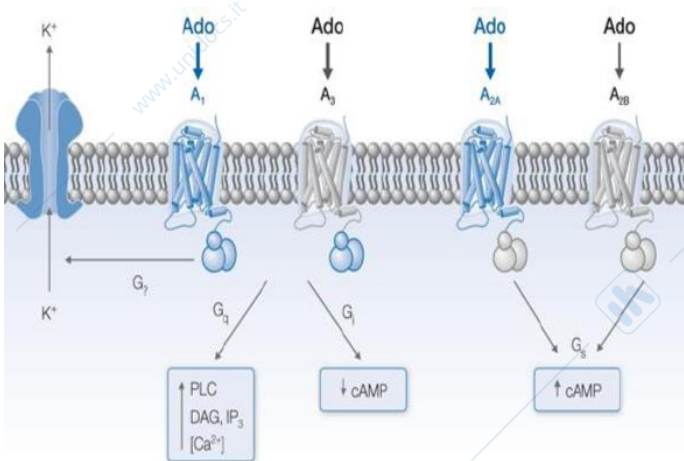
I neurotrasmettitori responsabili della trasmissione purinergica sono l'adenosina e l'ATP, comunemente riconosciuta anche come valuta di scambio energetico.

L'ATP va incontro a numerose trasformazioni per essere convertito in adenosina che può essere presente anche in alte concentrazioni a livello extracellulare ed agire su specifici recettori: è noto anche un sistema di reuptake dell'insulina. L'adenosina così formata è metabolizzata dalla adenosina deaminasi e convertita in inosina.

Sono noti i recettori di membrana per le purine: il sistema purinergico prevede infatti la classificazione in *recettori P1* (legano preferenzialmente l'adenosina) e *recettori P2* (legano preferenzialmente ADP e ATP). Esistono sottotipi recettoriali sia per i recettori P1 che P2:



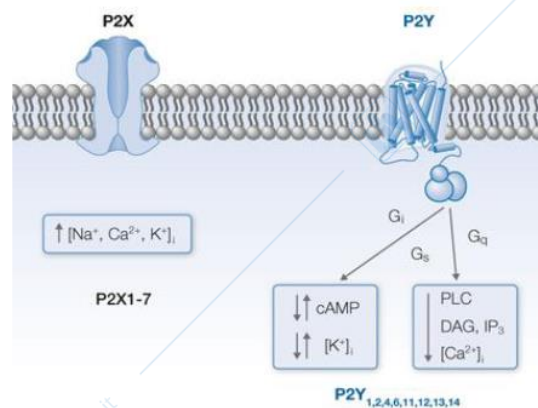
RECETTORE	TIPO DI RECETTORE	ATTIVATORE	
P1	A1	accoppiato a proteina G	adenosina
P1	A2 _A	accoppiato a proteina G	adenosina
P1	A2 _B	accoppiato a proteina G	adenosina
P1	A3	accoppiato a proteina G	adenosina
P2	P2Y ₁₋₁₄	accoppiato a proteina G	ADP, ATP, UDP, UTP
P2	P2X ₁₋₇	canale ionico	ATP



I recettori adenosinici P1 differenziano la loro azione in funzione del sottotipo recettoriale. I recettori A1 favoriscono l'ingresso del calcio e favoriscono la cascata del fosfatidilinositolo per produzione di DAG e IP₃. I recettori A2_A e A2_B sono legati ad una proteina G stimolatoria aumentando il cAMP, mentre il recettore A3 lo riduce. L'adenosina svolge il suo ruolo anche come messaggero extracellulare e come autacoidi: se rilasciata come messaggero, essa svolge la sua azione sulle cellule limitrofe e sulle stesse cellule che la hanno rilasciata.

Effetti	Sottotipo recettoriale	
Sistema nervoso centrale	<i>Inibizione del rilascio di neurotrasmettitori</i>	A ₁
	<i>Sedazione</i>	A ₁
	● <i>Riduzione dell'attività motoria</i>	A _{2A}
	<i>Attività anticonvulsivante</i>	A ₁
	<i>Stimolazione dei chemorecettori</i>	A _{2A}
Sistema cardiovascolare	● <i>Vasodilatazione</i>	A _{2A} , A _{2B} , A ₃
	<i>Vasocostrizione</i>	A ₁
	<i>Bradycardia</i>	A ₁
	● <i>Inotropismo negativo</i>	A ₁
	● <i>Inibizione piastrinica</i>	A _{2A}
Sistema renale	<i>Riduzione della filtrazione glomerulare</i>	A ₁
	<i>Inibizione della diuresi</i>	A ₁
	<i>Inibizione del rilascio di renina</i>	A ₁
Sistema respiratorio	<i>Broncodilatazione</i>	A ₂
	● <i>Broncocostrizione</i>	A _{1A} , A _{2B} , A ₃
	<i>Controllo della secrezione degli ioni cloro</i>	A ₁ , A _{2B}
Sistema immunitario	● <i>Immunosoppressione</i>	A _{2A}
	<i>Chemotassi dei neutrofilii</i>	A ₁
	<i>Generazione di ioni superossido</i>	A _{2A}
	● <i>Degranulazione dei mastociti</i>	A _{2B} , A ₃
Sistema gastrointestinale	<i>Inibizione della secrezione acida</i>	A ₁
Metabolismo	<i>Inibizione della lipolisi</i>	A ₁
	<i>Aumento della sensibilità all'insulina</i>	A ₁
	<i>Stimolazione della gluconeogenesi</i>	A ₂

I recettori di tipo P2X agiscono come canali per gli ioni Na⁺, Ca²⁺ e K⁺. I recettori P2Y sono legati sia all'aumento che alla riduzione del cAMP, all'apertura o chiusura del canale del potassio oppure attivare la cascata del fosfatidilinositolo. I recettori P2Y esistono in 8 sottotipi (1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14) mentre i P2X in 7 sottotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).



I recettori adenosinici hanno diverse funzioni tra cui:

Effetti	Sottotipo recettoriale	
Sistema nervoso centrale	<i>Inibizione del rilascio di neurotrasmettitori</i>	P2Y _{2,4}
	<i>Attivazione dei neuroni</i>	P2X
	<i>Attivazione degli astrociti</i>	P2Y
	<i>Nocicezione</i>	P2X ₃ , P2Y ₂
Sistema nervoso periferico	<i>Modulazione della neurotrasmissione in gangli sensoriali e intrinseci in vari organi</i>	P2Y ₂
	<i>Modulazione pre- e post-giunzionale della neurotrasmissione nelle giunzioni neuroeffettrici</i>	P2Y
Sistema cardiovascolare	<i>Vasodilatazione</i>	P2Y _{1,2,4}
	<i>Inotropismo positivo</i>	P2X ₇ , P2Y _{2,6,11}
Muscolatura liscia	● <i>Attivazione piastrinica</i>	P2Y ₁ , P2Y ₁₂
	<i>Contrazione</i>	P2X
Sistema respiratorio	<i>Rilassamento (intestino, vasi)</i>	P2Y
	<i>Secrezione di mucina e di surfactante</i>	P2Y ₂ (P2Y ₆)
Sistema immunitario	<i>Vasocostrizione polmonare</i>	P2X ₇
	<i>Attivazione dei linfociti</i>	P2X ₇ ?
Sistema endocrino	<i>Secrezione di istamina da mastociti</i>	P2X ₇
	<i>Regolazione del differenziamento cellulare</i>	P2Y ₁₄ , P2Y ₁₁
Sistema gastroenterico	<i>Induzione di secrezione pancreatica di insulina</i>	P2Y
Sistema renale	<i>Induzione di secrezione acida gastrica</i>	P2Y?
	<i>Inibizione motilità intestinale</i>	P2Y
	<i>Trasporto di sali e fluidi nell'epitelio duodenale</i>	P2Y ₄
	<i>Vasocostrizione delle arteriole afferenti</i>	P2X
Sistema muscolo-scheletrico	<i>Induzione di secrezione di renina</i>	P2Y ₁₁ ?
	<i>Aumentata attività degli osteoblasti e apoptosi degli osteoclasti</i>	P2X ₇
Metabolismo	<i>Riduzione della mineralizzazione ossea</i>	P2Y ₂
	<i>Modulazione del trasporto di colesterolo</i>	P2Y ₁₃

Tra gli antagonisti dei recettori P1 figurano le *metilxantine*: teobromina, caffeina e teofillina sono alcaloidi antagonisti del recettore P1 all'adenosina e possono dare stati di agitazione, nervosismo e di facilitazione alla veglia.

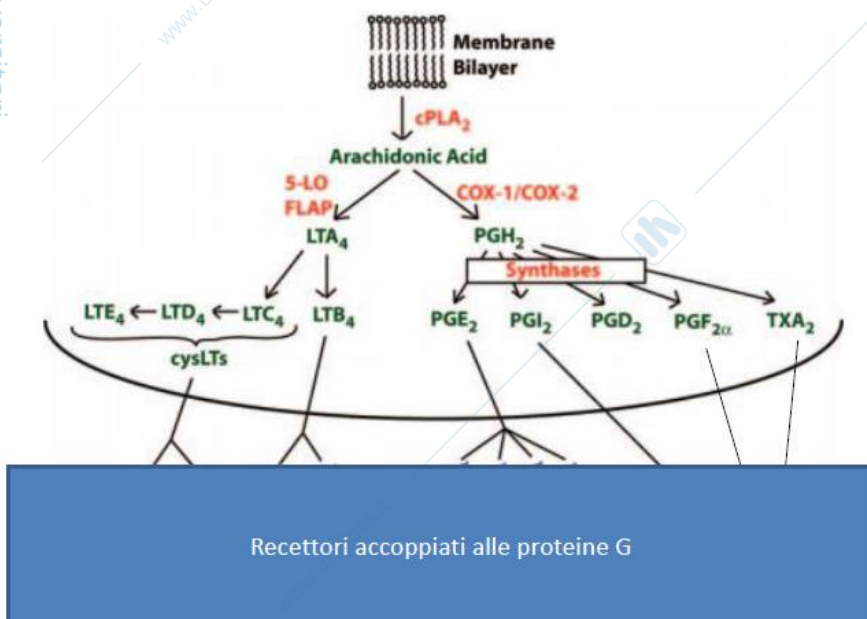
L'adenosina espleta la sua funzione in diversi modi sull'organismo:

- *Sistema cardiovascolare*: azione vasodilatatrice, riduzione della potenza e della frequenza cardiaca, inibizione dell'aggregazione piastrinica;
- *Reni*: riduzione della filtrazione glomerulare (le metilxantine hanno azione diuretica);
- *Sistema respiratorio*: lo stimolo dell'adenosina genera un forte broncospasmo (meccanismo sconosciuto) mentre la teofillina ha azione broncodilatatrice;
- *Mastociti*: degranolazione mastocitaria;
- *Sistema immunitario*: immunosoppressione;
- *Stomaco*: inibizione della secrezione gastrica, gastrolesione da parte di sostanze come tè o caffè;
- *Metabolismo*: inibizione della lipolisi, aumento della sensibilità all'insulina, stimolazione della neoglucogenesi.

Proprio a livello del sistema immunitario, una mutazione a carico del gene che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) può portare ad un accumulo di adenosina a livello cellulare che provoca morte linfocitaria. Questa patologia è nota come *immunodeficienza grave combinata* o *SCID (severe combined immunodeficiency)* ed è attualmente trattata con ottimi risultati tramite terapia genica.

Anche l'ATP svolge molti effetti attraverso i suoi recettori, ma ad oggi non esistono molti farmaci a disposizione: esiste tuttavia un farmaco che espleta la sua azione sull'aggregazione piastrinica, regolata dal recettore P2Y₁₂. L'attività del recettore P2Y₁₂ porta, tramite l'azione dell'adenilato ciclasi e di altri effetti cellulari, a regolare la conformazione della glicoproteina 2B/3°. Questa glicoproteina è presente sulla superficie delle piastrine e lega il fibrinogeno che fa da ponte tra piastrine vicine. Agonisti di questo recettore possono bloccare l'attivazione dell'aggregazione piastrinica.

Cascata dell'acido arachidonico



La cascata dell'acido arachidonico non è di per sé un sistema di neurotrasmissione, ma i mediatori lipidici generati a partire da lipidi di membrana possono determinare specifici effetti fisiologici.

L'acido arachidonico è generato a partire da lipidi di membrana dall'enzima fosfolipasi citosolica A₂: a questo punto l'acido arachidonico può prendere la via ciclossigenasica o lipoossigenasica.

Nella via ciclossigenasica, mediata dall'enzima ciclossigenasi (COX), si ottiene dapprima la prostaglandina H₂ e successivamente, per altre vie enzimatiche, le prostaglandine E₂, I₂ (prostaciclina), D₂, F_{2α} ed il trombossano A₂.

Nella via lipossigenasica invece, mediata dall'enzima 5-lipossigenasi, viene generato il leucotriene A₄ che in successione può generare il leucotriene B₄ o C₄: quest'ultimo può generare in successione i leucotrieni D₄ ed E₄, comunemente indicati come cistenil-leucotrieni.

I recettori responsabili della risposta ai mediatori lipidici sono recettori di membrana e sono accoppiati a proteine G. I recettori per i cistenil-leucotrieni cysLT₁ e cysLT₂ sono fondamentali nel processo di degranolazione mastocitaria; esistono anche altri recettori specifici per le prostaglandine e per i leucotrieni B₄.

Le proprietà fisiologiche delle prostaglandine sono:

- *Dolore*: PGI₁ e PGE₂ sensibilizzano le terminazioni nervose (le fibre sensoriali rispondono in maniera maggiore agli stimoli in presenza di prostaglandine a livello cellulare);
- *Inflammatione*: PGI₁, PGD₂ e PGE₂ sono vasodilatatori, provocano eritema ed edema, aumentano la permeabilità vascolare. I farmaci utilizzati contro febbre, dolore ed infiammazione (FANS) agiscono inibendo la COX ma danneggiano la mucosa gastrica;
- *Protezione della mucosa gastrica*: PGI₂ e PGE₂ aumentano il rilascio di muco e carbonato. L'inibizione di queste prostaglandine può danneggiare la mucosa gastrica;
- *Mantenimento del flusso renale sanguigno*: coinvolge PGE₂. Farmaci inibitori della COX possono alterare la funzionalità renale;
- *Febbre*: PGE₂ ha attività antipiretica;
- *Piastrine*: TXA₂ promuove l'aggregazione piastrinica, PGI₂ e PGD₂ ne inibiscono l'aggregazione. L'aspirina, inibendo irreversibilmente la COX piastrinica, non permette la sintesi di TXA₂ e quindi impedisce l'aggregazione piastrinica;
- *Utero*: PGD₂ contrae l'utero mentre PGE₂ rilascia il collo dell'utero. Nella preparazione al parto si somministra prima un rilasciante del collo dell'utero e poi un contraente;
- *Altre*: PGE₂ mantiene aperto il dotto arterioso dopo la nascita.

A differenza degli inibitori della COX, non esistono farmaci specifici per l'inibizione della fosfolipasi A₂, ma farmaci come i corticosteroidi (antinfiammatori steroidei) possono agire sulla cascata dell'acido arachidonico ed inibendola completamente.

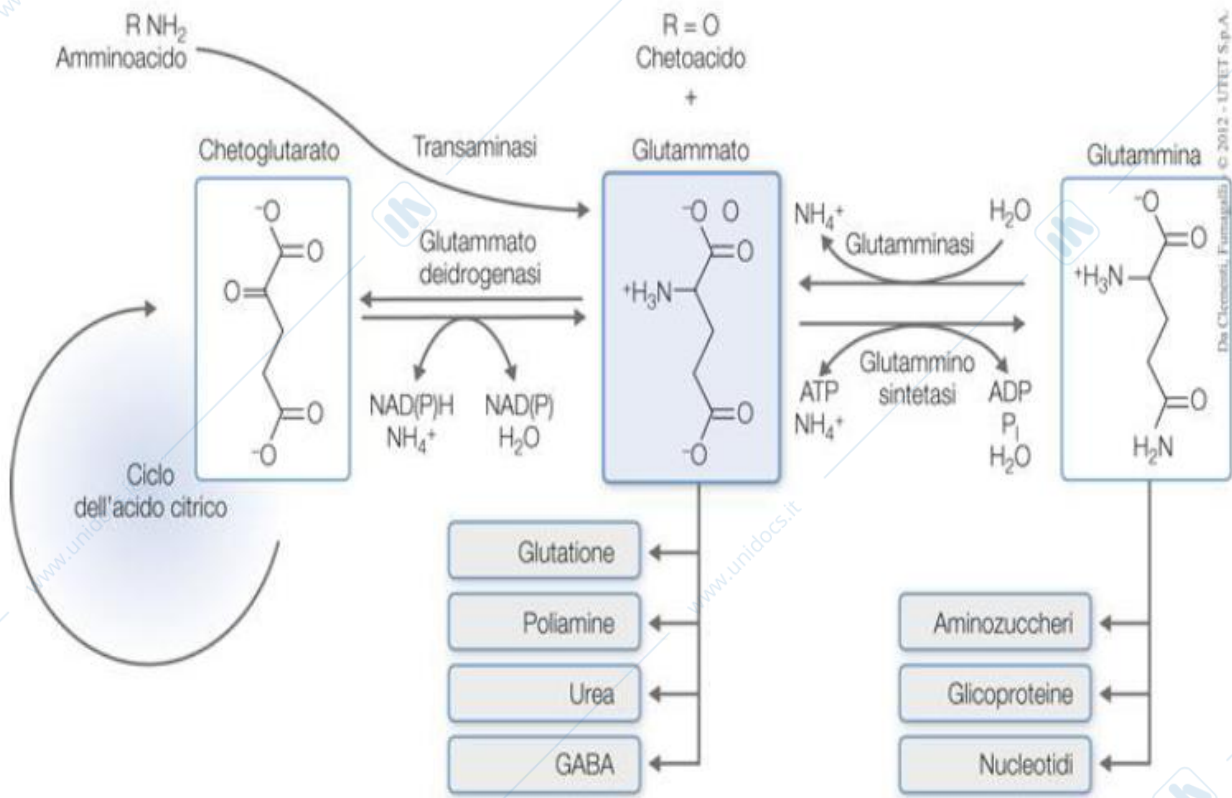
La COX esiste in due isoforme: COX-1 e COX-2. Mentre la COX-1 è costitutiva (sempre presente a livello cellulare), COX-2 è espressa solo in caso di infiammazione: si sta tentando di sviluppare nuove classi di farmaci selettive per COX-2 per ridurre i danni a livello gastrico.

La stimolazione dei recettori cysLT₁ comporta broncospasmo, iperreattività delle vie aeree, proliferazione delle cellule muscolari lisce, aumento della permeabilità vascolare ed edema, ipersecrezione di muco con ridotto trasporto mucociliare, chemiotassi ed attivazione delle cellule infiammatorie. È opportuno quindi, in caso di pazienti asmatici, somministrare inibitori della LOX e di cysLT₁ in funzione antinfiammatoria e broncodilatatoria, per prevenire broncospasmo.

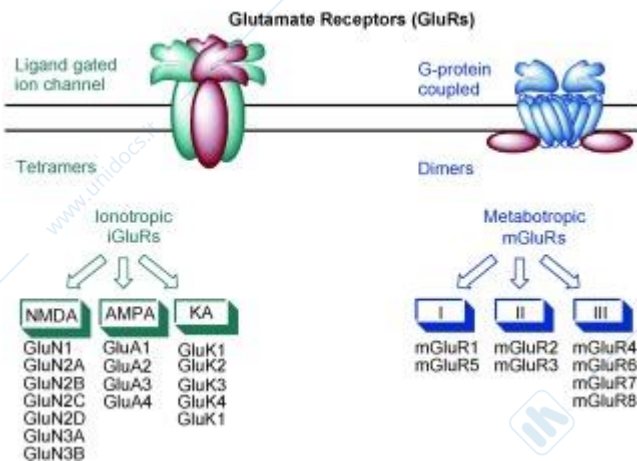
Sistema glutammatergico

Sebbene non esistano molti farmaci specifici per questo sistema di neurotrasmissione, il glutammato riveste il ruolo di mediatore eccitatorio a carico del SNC. Il glutammato è generato a partire da glucosio o glutammina e può originare a sua volta anche altre molecole come il

glutazione.



A livello del SNC, il glutammato svolge diverse funzioni come la percezione del dolore, l'apprendimento e la memoria, ha un ruolo nella funzione motoria oltre che la funzione di eccitotossicità: le cellule sovraccitate dal glutammato vanno incontro a morte per incremento del calcio intracellulare che induce apoptosi.



Per il glutammato esistono sia recettori accoppiati a proteine G che recettori canale: questi ultimi sono suddivisibili in tre categorie distinte per i relativi secondi messaggeri e per le molecole farmacologiche che possono legarsi ad essi con funzione agonista ed antagonista. I recettori metabotropici sono 8, mentre quelli ionotropici specifici per sodio e calcio sono 3: NMDA, AMPA e kainato.

- **Recettori AMPA:** sono recettori postsinaptici, forniscono risposte eccitatorie e desensibilizzazione rapida, sono permeabili a Na⁺ e scarsamente permeabili a Ca²⁺. Anche il kainato può interagire con questi recettori portando a depolarizzazione prolungata;
- **Recettori kainato:** sono recettori molto simili ad AMPA ma possono essere sia presinaptici che postsinaptici;
- **Recettori NMDA:** presentano una cinetica lenta ed una elevata permeabilità al calcio, necessitano attivazione da parte di D-serina o glicina e possono essere inattivati in

condizioni basiche da Mg^{2+} , sono modulati da poliammine e ioni H^+ e giocano un importante ruolo nella morte cellulare.

- *Recettori metabotropici*: possono essere sia presinaptici che postsinaptici, sia inibitori che eccitatori, sia negativi che positivi.

Sono noti meccanismi di trasporto per il glutammato sia a livello della terminazione sinaptica che a livello delle vescicole intrasinaptiche: uno scambiatore scambia il glutammato con la cistina riversandolo verso l'esterno.

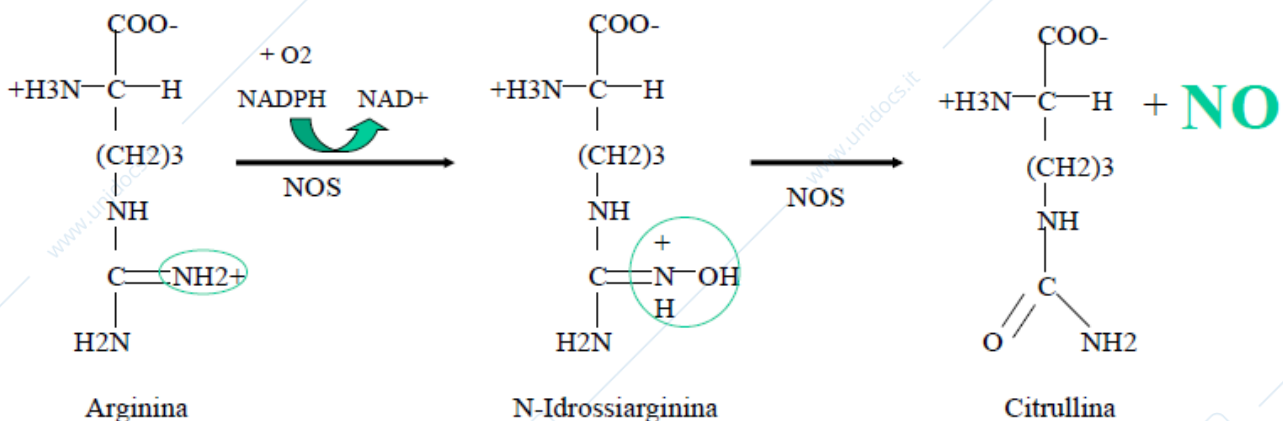
I pochi farmaci utilizzati per questo sistema sono la ketamina (bloccante del canale NMDA utilizzato come anestetico ma con effetti allucinatori), la memantina (utilizzata nelle demenze causate da eccitotossicità neuronale) e il riluzolo (utilizzato come farmaco compassionevole nel trattamento della SLA).

Sistema nitrgergico

L'ossido nitrico rappresenta un costrasmittitore all'interno del sistema nervoso autonomo, esso è un mediatore gassoso.

L'ossido nitrico è una molecola di segnale sia nelle piante che negli animali, è un neurotrasmettitore con effetto vasodilatatore (ipotensivo) e battericida. Viene rilasciato in modo continuo all'interno del torrente circolatorio in quantità picomolari in risposta alla turbolenza, per regolare l'omeostasi del tono e la pervietà vascolare. È un radicale libero diatomoico, liposolubile e di dimensioni ridottissime con un veloce passaggio tra le membrane cellulare. Presenta inoltre una brevissima emivita dato che o agisce in pochi secondi o viene degradato.

L'ossido nitrico è sintetizzato a partire dall'arginina per catalizzazione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS).



Ad oggi sono conosciute tre isoforme degli enzimi NOS, presenti nella maggior parte delle cellule in modo differenziato:

- *NOS I*: presenti nei neuroni centrali e periferici, sono Ca^{2+} -dipendenti e sono utilizzati per la comunicazione neuronale;
- *NOS II*: presenti in molte cellule nucleate, in particolar modo nei macrofagi. Sono indipendenti dal calcio cellulare e sono inducibili in presenza di citochine infiammatorie;
- *NOS III*: presenti nelle cellule vascolari endoteliali, sono enzimi calcio-dipendenti e regolano il tono muscolare.

L'ossido nitrico agisce attivando la guanilato ciclastasi a livello della membrana e promuovendo un incremento del cGMP intracellulare. Da un punto di vista farmacologico sono utilizzati farmaci che sfruttano il sistema nitrgergico per il trattamento della disfunzione erettile e come nitrovasodilatatori.