

Significato e calcolo dell'indice terapeutico?

L'indice terapeutico è un indice che viene calcolato per un farmaco e mette in relazione il 50% della dose necessaria perché un farmaco sia tossico il 50% della dose per avere un effetto terapeutico nella metà dei pazienti; in particolare si fa il rapporto tra i due fattori $\frac{\text{dose tossica}}{\text{dose terapeutica}}$. Questo indice ci permette quindi di determinare la sicurezza di un farmaco e il range di tollerabilità nell'aumento della dose terapeutica. Se l'indice in particolare ha un valore alto abbiamo un farmaco sicuro in quanto la differenza tra dose terapeutica e dose tossica è molto alta, al contrario per valori bassi abbiamo farmaci meno sicuri.

Cosa si intende per farmacodinamica e farmacocinetica?

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che si occupa dello studio degli effetti e delle trasformazioni che subisce un farmaco all'interno dell'organismo attraverso la sequenza di processi così detti ADME. La farmacodinamica invece si occupa di studiare gli eventi che sottendono all'azione dei farmaci in particolare tutte le dinamiche di interazione con recettori, canali ionici, enzimi e sistema immunitario; in particolare la farmacocinetica è quella responsabile dello studio tra somministrazione della dose ed il raggiungimento della concentrazione al sito d'azione mentre la farmacodinamica della seconda parte quindi quella dell'effetto una volta raggiunto il sito d'azione.

Fattori di variabilità di risposta ai farmaci

I fattori di variabilità alla risposta dei farmaci sono molteplici, tra i principali troviamo sicuramente polimorfismi genetici che possono essere a carico dei citocromi, enzimi responsabili della metabolizzazione dei farmaci, possiamo avere polimorfismi genetici a carico anche dei recettori target per i farmaci come nel caso del warfarin che agisce sulla vitamina K ossidasi che può avere molti polimorfismi e quindi non interagire più col farmaco. In altri casi invece possiamo avere profarmaci che non vengono attivati dai CYP a causa di polimorfismi come ad esempio nel caso del clopidogrel oppure infine il caso delle statine in cui il canale di trasporto per questi farmaci a livello epatico risulta alterato e quindi rimanendone maggiormente in circolo si vanno ad accumulare a livello muscolare dando miopatie, effetto collaterale. Altri fattori che possono influenzare sono l'età, il sesso, fattori fisiologici e patologici come possono essere epatopatie o nefropatie che quindi andranno ad influenzare metabolismo ed eliminazione del farmaco.

Fase I di sviluppo clinico

La fase I dei trials clinici è quella fase di sviluppo in cui si prendono volontari sani in numero limitato quindi tra le 20 e le 50 persone al fine di andare a conoscere quella che è la massima dose tollerabile, andare a raccogliere dati di farmacocinetica in modo da stabilire i tempi di somministrazione da andare ad usare in fase II ed infine la forma galenica migliore, la durata della fase I è di circa 1-2 anni.

Fase II di sviluppo clinico

Questa fase è la prima fase che comprende persone affette dalla patologia per la quale si va in studio con il farmaco, il numero di soggetti è ancora ridotto tra le 100-200 persone, la durata è sempre di 1-2 anni con l'obiettivo di andare a vedere il rapporto dose/effetto ed il dosaggio migliore, si possono andare a confrontare dati di farmacologia a confronto tra farmaco e placebo.

Fase III di sviluppo clinico

La terza fase è quella che comprende il maggior numero di pazienti tra i 1000 e 3000 pazienti ed ha la durata maggiore che varia a seconda del tipo di farmaco che si vuole testare. Questa fase è quella che permette di andare ad acquisire dati di efficacia e tollerabilità su un ampio campione, andare a definire quelle che sono le interazioni farmacologiche più prevedibili e infine definire in modo completo il rapporto dose/effetto. Maggior numero di pazienti abbiamo in questa fase e meno durerà. I criteri fondamentali per la sperimentazione di fase III sono, avere un gruppo di controllo, cecità, randomizzazione, criteri di inclusione ed esclusione, rappresentatività del campione rispetto alla popolazione che andrò a trattare. Nella fase I e II si vanno a vedere gli end point surrogati mentre nella fase III si vanno a vedere gli end point diretti.

Concetto di gruppo di controllo, randomizzazione e cecità negli studi clinici

Nei trials clinici abbiamo sempre un gruppo di controllo che viene trattato o con placebo o con un farmaco già esistente la discriminazione tra i due dipende da quanto sia etico privare un gruppo di pazienti di una cura per una patologia; i

gruppi di controllo possono essere di due tipi *paralleli* quindi ogni gruppo assume un solo tipo di farmaco placebo o sperimentale fino alla fine dello studio clinico l'altro invece sono i gruppi *cross-over* in cui a metà del trattamento i due gruppi vengono scambiati quindi dopo un periodo di wash out chi assumeva placebo andrà ad assumere il farmaco sperimentale, questo ha il vantaggio di avere un minor numero di pazienti su cui testare ma viene fatto solo per piccoli studi perché non c'è sempre garanzia che il periodo di wash out sia sufficiente perché non ci siano interazioni tra farmaci. La randomizzazione dei pazienti è essenziale per avere un gruppo più eterogeneo possibile perché sia più veritiero della popolazione che si andrà a trattare nella fase post clinica, infine per cecità si intende quante persone nello studio non conoscono quale farmaco stanno assumendo i pazienti, se il placebo o il farmaco in sperimentazione, a singolo cieco se il paziente non è a conoscenza, doppio se lo è il medico che somministra, triplo cieco se anche chi è all'analisi dei dati non è a conoscenza fino alla fine di chi assume cosa perché non ci siano condizionamenti sull'analisi dei risultati; in tutto ciò c'è sempre un comitato a conoscenza di tutti i dettagli e che può a necessità interrompere le somministrazioni.

Criteri di inclusione ed esclusione e numerosità del campione

I criteri di inclusione sono fatti in base al tipo di studio che si va a fare, ad esempio se andiamo a testare un farmaco per prevenire gli eventi ischemici improvvisi andremo a prendere persone già infartuate con magari anche uno stent in modo da andare a vedere quale sarà la reale efficacia del mio farmaco, questo però è un problema perché nel mercato poi non avremo questa selezione; i criteri di esclusione invece sono sempre a salvaguardia delle persone più a rischio da possibili danni del trattamento. La numerosità del campione maggiore sarà e maggiore sarà la veridicità dello studio rispetto a quello che poi sarà lo scenario finito il trial, maggiore sarà il numero di campione e minore sarà anche l'ottenimento dei dati

Descrivere end point primari, secondari diretti ed indiretti

End point primari e secondari sono scelti dai clinici prima dello studio e aumentano la casistica di quello che si va a vedere e sono quasi sempre diretti. Quelli indiretti sono quelli in fase II che non sono utili per andare a vedere la fase clinica

Gli end point diretti sono andare a determinare nello studio l'efficacia clinica, la riduzione della mortalità, riduzione della mortalità per causa specifica o eventi non fatali; gli end point indiretti o surrogati sono la variazione di parametri di laboratorio, come ad esempio la riduzione della pressione arteriosa sono end point utili ma non hanno una rilevanza clinica. Dopodiché abbiamo end point hard cioè di sicura determinazione ed end point soft di difficile determinazione.

Differenza di studi clinici intention to treat o by treatment

Negli studi clinici in cui viene usato il metodo intention to treat per l'analisi dei risultati si vanno anche a prendere in considerazione anche i pazienti che per qualche ragione non sono arrivati al completamento del trial, per questo avremo una stima pragmatica del beneficio di una cura piuttosto che dei potenziali benefici nei pazienti che lo ricevono effettivamente. L'analisi dei risultati clinici by treatment viene invece eseguita solo nei pazienti che sono realmente arrivati fino alla fine del trials...

Calcolo del rischio assoluto, relativo e NNT

Il rischio assoluto lo andiamo a determinare facendo la differenza tra l'insorgenza degli eventi patologici tra il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale, quindi mi dice quante persone hanno una minore incidenza dell'evento, il rischio relativo lo andiamo a calcolare sempre facendo la differenza tra l'insorgenza dell'evento nel gruppo di controllo meno il gruppo sperimentale il tutto rapportato al gruppo di controllo questo mi va a dire invece qual è la riduzione dell'insorgenza degli eventi patologici. Se poi noi andiamo fare l'inverso del rischio relativo e quindi il NNT possiamo andare a vedere qual è il numero di pazienti da trattare per avere l'effetto farmacologico in 1, ad esempio un nnt di 50 sta a significare che devo trattare 50 pazienti per salvarne 1 quindi noi andiamo a cercare farmaci che abbiano un nnt basso.

Teoria classica dei recettori

La teoria classica dei recettori ipotizza che l'interazione tra farmaco e recettore e la conseguente risposta sia dipendente dal numero di recettori occupati e che la risposta sia massima quando tutti i recettori sono occupati, in particolare si fonda su delle ipotesi ben definite

- Ci sia un'interazione diretta e stereochimica tra farmaco recettore

- Sia reversibile
- Si stato raggiunto un equilibrio
- Che i recettori siano indipendenti uno dall'altro

Significato e calcolo della Kd

La Kd definita come il rapporto tra K1 e K2 è la costante di equilibrio di dissociazione tra il farmaco e il recettore, se noi andiamo però a mettere in rapporto la concentrazione di farmaco e il numero dei recettori possiamo mettere in evidenza che

$D + R \rightleftharpoons DR$ da cui $Kd = \frac{D \cdot R}{DR}$ se quindi andiamo ad assumere che $D \cdot R = DR \cdot Kd$

Kd e che il totale dei recettori è dato da $Rt = R + DR$ quindi $R = (Rt - DR) \rightarrow D(Rt - DR) = Kd \cdot$

DR da cui otteniamo che $\frac{DR}{Rt} =$

$\frac{D}{Kd+D}$ che corrisponde a $\frac{EFFETTO}{EFFETTO MASSIMO}$ se l'effetto è $\frac{1}{2}$ dell'effetto massimo quindi $\frac{1}{2} =$

$\frac{D}{Kd+D}$ avremo che $Kd = D$ quindi il valore di Kd è una concentrazione che esprime la concentrazione di farmaco che produce un effetto pari al 50% dell'effetto massimo e che secondo la teoria classica occupa il 50% dei recettori

$EFFETTO = E_{max} \cdot D / (Kd + D)$ effetto massimo per $Kd = D$ quando invece l'effetto è nullo quando la concentrazione di farmaco è uguale a 0

Concetto di EC50 e KD curva concentrazione-effetto

L'EC50 è la concentrazione tale di farmaco che permette di ottenere il 50% dell'effetto massimo, un farmaco con un'elevata affinità avremo quindi un'EC bassa \rightarrow farmaco potente e con ec50 bassa se consideriamo la teoria classica dei recettori allora EC50 e Kd coincidono nelle curve concentrazione effetto. Questo non sussiste più quando si esce dalla teoria classica dei recettori e si prende in considerazione che la risposta non sia sempre proporzionale al numero di recettori occupati, in cui si considera per l'ec 50 l'effetto mentre con la Kd l'occupazione dei recettori, cioè posso avere il 50% dell'effetto anche ad una soglia minore di recettori occupati \rightarrow farmaci molto potenti.

Concetto di potenza ed efficacia esempi di curve concentrazione-effetto a diversa potenza ed efficacia

La potenza di un farmaco è la sua capacità di raggiungere l'EC50 a basse concentrazioni, mentre l'efficacia è la capacità di raggiungere il 100% di risposta, farmaci che agiscono sullo stesso recettore danno curve dose-risposta parallele quindi varia a potenza dei farmaci se nel grafico la nostra curva si sposta a sinistra abbiamo maggior potenza se si sposta a destra minor potenza, la potenza esprime altresì la concentrazione necessari a produrre un effetto mentre l'efficacia è la capacità di un farmaco legato al recettore di produrre un effetto. Se noi abbiamo un grafico di due farmaci di diversa potenza quello più potente sarà maggiormente verso l'origine degli assi quello meno potente più a destra quindi sono necessarie concentrazioni maggiori di farmaco per raggiungere l'EC50, farmaci di diversa efficacia invece quello che cambia è l'altezza della curva in quanto è la capacità del farmaco di raggiungere li 100% dell'effetto

Modificazioni della teoria classica dell'occupazione, recettori di riserva e soglia di occupazione

La teoria classica dell'occupazione iniziò a vacillare quando ci furono delle evidenze che alcuni farmaci non necessitavano del 50% dei recettori occupati per avere il 50% dell'effetto ed inoltre in alcuni casi anche con la completa inibizione dei recettori da parte di antagonisti non competitivi si riesce ad avere lo stesso effetto massimo questo per la presenza di recettori di riserva; un secondo elemento è quello della soglia di occupazione cioè che in alcuni casi è necessario occupare una certa quota di recettori per andare a vedere l'effetto prima del quale non si evidenzia alcuna attività è quindi detta soglia di occupazione, ad esempio nel caso per l'inibizione dell'anidraasi carbonica è necessario occupare il 99% dei recettori per vedere il 50% dell'effetto

Modificazioni della teoria classica dell'occupazione, concetto di attività intrinseca (formula effetto/effetto massimo)

Altro elemento di modifica dalla teoria classica è il concetto di attività intrinseca definito come alfa, che è dato dal rapporto tra efficacia ed efficacia massima, è un valore che può andare da 0 nessun effetto e 1 efficacia massima, da questo valore possiamo distinguere antagonisti per $\alpha = 0$ quindi si legano al recettore ma non danno effetto o agonisti pieni per $\alpha = 1$, mentre nel caso di valori intermedi avremo agonisti parziali cioè che a seconda delle

condizioni in cui si somministra il farmaco possono agire da agonisti o antagonisti → alfa mi determina l'attività intrinseca del farmaco indipendentemente dalla concentrazione e mi distingue i farmaci nelle tre categorie sopra espresse. Se io ho un alfa di 0,6 ad esempio in una curva dose risposta il massimo valore di efficacia che posso raggiungere sarà del 60%

Concetto di antagonista recettoriale (reversibile ed irreversibile)

Un antagonista recettoriale è un farmaco che legandosi al recettore, anche se non sempre allo stesso dell'agonista, non produce alcuna risposta fisiologica cioè non da esso stesso un effetto ma impedisce il legame all'agonista endogeno od esogeno che sia. Il fatto che questo sia reversibile o irreversibile dipende dal fatto che esso possa essere scalzato aumentando la concentrazione di agonista e che inoltre questo non elimini recettori dal sistema per il quale anche in presenza di agonista non avrebbe alcun effetto per mancanza di recettori

Concetto di agonista parziale, esempi dell'aripirazolo

Un agonista parziale è un farmaco con un'affinità intermedia per il recettore e quindi un'alfa intermedia che a seconda della condizione fisiologica in cui si trova ad operare può dare un'attività agonista o antagonista, questo si può vedere ad esempio con l'aripirazolo farmaco parziale agonista per i recettori dopaminergici, questo farmaco quando in presenza di una normale concentrazione di dopamina si comporta da antagonista parziale in quanto occupa parte dei recettori impedendo che tutta la dopamina interagisca coi recettori ed abbia un effetto, anche perché esso ha un'efficacia minore della dopamina quindi il suo effetto in presenza dell'agonista endogeno non si nota, mentre nel caso venga messo in un sistema con poca dopamina questo fungerà da agonista parziale in quanto il poco agonista non riesce ad occupare tutti i recettori e quindi non da un effetto completo questo quindi viene codiuvato da quello dell'aripirazolo che avendo una parziale efficacia permette di evidenziare un effetto seppur minore di quello endogeno.

Concetto di agonista inverso

Un agonista inverso è un agonista che da un effetto diametralmente opposto, questo funziona per i recettori multipli, per la teoria dei due stati, esistono recettori costitutivamente attivati anche in assenza dell'agonista ed esistono composti che si legano al recettore e diminuiscono l'attività basale dei recettori costitutivamente attivi. Se assumiamo che il recettore possa essere in due stati $R \leftrightarrow R^*$ anche in assenza di agonisti alcuni recettori sono nello stato R^* quindi si ha un'attività basale, l'agonista parziale si lega ad entrambi gli stati in modo che comunque ci sia una certa quota attivata mentre l'agonista inverso si lega ad R spostando in tal modo l'equilibrio a sinistra e bloccando l'attività basale del recettore.

Altri tipi di antagonismo, fisiologico, chimico e farmacocinetico. Con esempi

Altri tipi di antagonismo possono essere quello fisiologico che consiste ad esempio nel sistema simpatico e parasimpatico che hanno azione diametralmente opposte l'antagonismo fisiologico è poi determinato da due farmaci che agiscono su recettori diversi ma con azione opposta. Antagonismo chimico quando due farmaci hanno un'interazione chimica tra loro, un acido e una base debole, che interagendo si inattivano reciprocamente. L'antagonismo farmaceutico è caratterizzato da quei farmaci che ad esempio sovra esprimono alcuni citocromi aumentando così il metabolismo di un secondo farmaco

Concetto di curve quantali e di DL50

Le curve quantali, possono essere curve di distribuzione in cui si va a mettere in relazione la la risposta ad una medesima con la frequenza d'insorgenza dell'effetto nella popolazione, quella che viene fuori è una curva gaussiana questo perché non tutti rispondono allo stesso modo ad un farmaco quindi avremo estremi della popolazione che non risponde o molto poco e dal lato opposto avremo invece quelli che hanno una risposta eccessiva alla medesima dose, nel mezzo la maggior parte della popolazione che quindi risponde in modo adeguato. La curva quantale cumulativa invece è un grafico che cumula i risultati di uno studio come ad esempio l'insorgenza di un effetto collaterale all'aumentare di una determinata dose di farmaco questa curva permette di arrivare al 100%, in ordinata infatti metteremo la frequenza cumulativa dell'evento.

Vie di somministrazione parenterali, vantaggi e svantaggi.

Le vie di somministrazioni parenterali possono essere di 4 tipi differenti, intramuscolo, sottocute, endovenosa tramite bolo e endovenosa tramite infusione. Il vantaggio comune a tutti e 4 è sicuramente l'eliminazione dell'effetto di primo

passaggio e quindi per tutti nel complesso una maggiore biodisponibilità rispetto la via orale. La via endovenosa per bolo ha il vantaggio di essere 100% biodisponibile perché bypassato il passaggio dell'assorbimento un altro vantaggio è quello della rapidità d'insorgenza dell'effetto, uno degli svantaggi è senz'altro che questa somministrazione può essere fatta solamente in ospedale e che il tempo di emivita del farmaco non è molto lungo un'altra considerazione che potrebbe essere interpretata come svantaggio è che gli effetti tossici o reazioni di sensibilizzazione possono insorgere più velocemente ed in modo più marcato, la via endovenosa per infusione invece abbiamo il vantaggio rispetto a quella endovenosa per bolo che il tempo di emivita del farmaco si protrae molto più a lungo, la somministrazione per infusione costa di un grande studio in quanto questa può essere svolta in due modi o con una prima dose di carico seguita da infusioni costanti alla dose tale per cui ci sia l'effetto desiderato oppure mediante infusione della dose che permette l'accumulo di farmaco senza però mai arrivare alla dose tossica devo avere un equilibrio tra la K_0 di infusione e la K_{el} di eliminazione in modo da andare a plateau, medesimo principio che viene assunto per l'assunzione ripetuta di farmaci all'interno della giornata in cui è necessario il calcolo del $T_{1/2}$ del farmaco per aggiustare la dose successiva. La via sottocutanea ha il vantaggio di poter essere fatta anche a casa ma a volumi ridotti, non ha il 100% di biodisponibilità garantito come l'intramuscolo e può essere dolorosa. L'intramuscolo invece concede la somministrazione di volumi maggiori ma l'assorbimento può cambiare da muscolo a muscolo in quanto possono avere diversa irrorazione ed una percentuale di tessuto adiposo diverso, anche questo metodo di somministrazione può essere doloroso nel punto di infusione.

Via di somministrazione orale, concetto di effetto di primo passaggio

La via di somministrazione orale è la preferita dal punto di vista della compliance, però è quella che garantisce la minor biodisponibilità del farmaco, in quanto il farmaco deve subire molte trasformazioni e molti passaggi nei quali possiamo avere perdita di PA, questo è detto effetto di primo passaggio in quanto la maggior parte dei farmaci viene assorbita principalmente a livello intestinale ad esclusione degli acidi deboli che vengono assorbiti a livello dello stomaco, dopo che è avvenuto il passaggio e che quindi il farmaco è andato in soluzione ed è abbastanza lipofilo per passare la membrana entra nel circolo entero-epatico per poi essere riversato in circolo, in questo passaggio possiamo avere la maggior perdita di PA in quanto il fegato è la sede delle biotrasformazioni di farmaci per l'elevata presenza di CYP, quindi alla fine possiamo avere un 1-2% di farmaco biodisponibile.

Esempi di farmaci somministrati per via sublinguale, vantaggi e svantaggi

Il vantaggio dei farmaci somministrati per via sublinguale è la maggior biodisponibilità in quanto si ha l'eliminazione dell'effetto di primo passaggio in quanto il farmaco entra direttamente in circolo attraverso la microcircolazione sublinguale senza passare dalla vena porta ma va direttamente in circolo mucosa molto sottile e molto irrorata, gli svantaggi invece sono che dobbiamo avere una molecola molto potente in quanto le pastiglie sublinguali devono essere molto piccole, altro svantaggio potrebbe essere la deglutizione della pastiglia da parte del paziente che quindi non permette l'assorbimento sublinguale.

Curve concentrazioni tempo dopo somministrazione endovenosa (bolo e infusione), intramuscolo ed orale, disegnarle e descriverne le differenze

Le 4 curve di concentrazione hanno delle sostanziali differenze, la curva dell'infusione per bolo parte dalla massima concentrazione nel plasma e nel tempo cala fino a 0, la via per infusione parte da 0 concentrazione e sale fino ad uno stato di plateau dove permane tanto quanto permane l'infusione in quanto si va all'equilibrio tra la costante di infusione e la costante di eliminazione, le curve invece della somministrazione orale ed intramuscolare sono simili con la differenza che quella intramuscolo raggiunge un picco maggiore di concentrazione plasmatica in un tempo minore rispetto a quella orale.

Concetto di biodisponibilità relativa ed assoluta

Indica la velocità e la quantità di principio attivo che viene assorbito da una forma farmaceutica e raggiunge immutato il circolo sistemico, la biodisponibilità assoluta è il rapporto tra l'AUC del farmaco dato per via orale con l'AUC del farmaco dato per via endovenosa che rappresenta il massimo valore di assorbimento di una forma farmaceutica quindi è un valore che va da 0 a 1, la biodisponibilità relativa è invece dato dal rapporto tra due formulazioni diverse dello stesso farmaco, nell'approvazione dei generici è necessario andare a vedere la biodisponibilità relativa tra il generico e l'originale per poter essere approvato.

Descrivere la modalità di passaggio dei farmaci attraverso le membrane per diffusione passiva.

La modalità di passaggio attraverso le membrane per diffusione passiva può avvenire in due modi principali, per passaggio attraverso le membrane grazie alla lipofilia delle molecole senza l'ausilio di carrier o per diffusione tramite acquaporine solo per molecole molto piccole ed idrofile. Avviene sempre per gradiente di concentrazione.

Descrivere la legge di Fick.

$$F = \frac{(C1 - C2) * D * A}{d}$$

La legge di Fick è la legge matematica che permette di descrivere il passaggio di un farmaco da due ambienti, se ad esempio consideriamo il passaggio da intestino al flusso ematico la legge di Fick mette in rapporto la differenza di concentrazione tra i due ambienti (C1-C2) considerando in questo caso che C2 è la concentrazione nel flusso ematico sarà sempre molto bassa; il coefficiente di ripartizione D che rappresenta la ripartizione O/A del farmaco, maggiore sarà la lipofilia del farmaco e maggiore sarà la diffusione, A rappresenta l'area assorbente che separa i due compartimenti ed infine d rappresenta lo spessore della membrana

Descrivere la modalità di passaggio dei farmaci attraverso le membrane per trasporto facilitato ed attivo.

Entrambi questi tipi di trasporto sono dei sistemi saturabili in quanto si usano proteine per poter attraversare le membrane, il trasporto facilitato è un trasporto secondo gradiente che sfrutta carrier di membrana per il passaggio è un meccanismo specifico in quanto è necessario riconoscimento da parte del carrier. Il trasporto attivo è invece un trasporto contro gradiente, necessita quindi di proteine carrier che sfruttano energia ATP per il trasporto, possono essere trasportatori diretti come la proteina ABC, oppure simporti che sfruttano il passaggio secondo gradiente di una molecola per trasportarne un'altra contro gradiente di concentrazione

Proteine di trasporto di efflusso e captazione. Indicare quali sono le proteine appartenenti alle 2 categorie.

Le proteine di captazione sono le proteine responsabili della captazione dei farmaci all'interno del lume cellulare, tra queste troviamo le OATP, responsabili del trasporto di anioni organici e polipeptidi, le OAT responsabili del trasporto di anioni organici, le PEPT responsabili del trasporto dei polipeptidi. Le proteine di efflusso invece sono responsabili dell'espulsione di sostanze dalla cellula anche contro gradiente di concentrazione tra queste troviamo le abcb, mdr1 e bcrp, tra le abcb troviamo la glicoproteina P di cui molti farmaci sono substrati

P-gp, funzione e modulazione farmacologica (induttori e inibitori).

La p-gp è una proteina di efflusso facente parte delle ABCB, la sua funzione è quella di riportare i farmaci nell'intestino prima che questi passino nel flusso ematico, di trasportare le sostanze dal fegato alla bile per l'eliminazione tramite feci ed infine ha un ruolo essenziale di protezione del cervello in quanto essendo situata nella barriera ematoencefalica impedisce alle sostanze di arrivare nel cervello. Non esiste alcuna correlazione conosciuta tra struttura del farmaco e l'interazione con la p-gp in quanto questa è dotata di 3 siti di legame e ne possiamo avere molte isoforme; alcuni farmaci e sostanze naturali però possono comportarsi da attivatori o inibitori della p-gp, se assumiamo quindi più farmaci insieme ed uno di questi è attivatore e l'altro substrato avremo che questo sarà molto meno o per nulla presente in circolo quindi ne diminuisce la biodisponibilità; se invece abbiamo un farmaco inibitore potremo andare incontro a rischio di effetti tossici in quanto ne viene aumentata la concentrazione ematica, questo vale per i farmaci assunti per OS. Tra gli inibitori troviamo tutti i farmaci contro l'hiv, il succo di pompelmo e l'iperico; invece tra gli attivatori abbiamo tutti i farmaci antiepilettici, la carbamazepina e i barbiturici.

Ruolo del pH nell'assorbimento e distribuzione dei farmaci

Il pH ha un ruolo fondamentale in quanto la maggior parte dei farmaci sono acidi o basi e perché questi vadano in soluzione, unico modo perché siano poi assorbiti, è necessario che siano in forma ionica, poi però per essere assorbiti e attraversare le membrane devono essere in forma anionica, quindi a seconda del tipo di farmaco che abbiamo avremo un distretto diverso per l'assorbimento ad esempio l'aspirina che è un acido debole è assorbito a livello dello stomaco mentre la stricnina non è assorbita a livello dello stomaco in quanto base debole ed al pH dello stomaco si trova in forma deionizzata. Quindi l'assorbimento del farmaco dipende dalla pKa e pH secondo l'ipotesi della

ripartizione in funzione del pH. Gli acidi deboli tendono ad accumularsi nei distretti dove il farmaco è alto mentre le base deboli il contrario.

Effetto del cibo sull'assorbimento dei farmaci. Sia svuotamento gastrico che interazione con il Ca, per esempio.

Il cibo influenza l'assorbimento dei farmaci assunti per via orale, in particolare la presenza di cibo fa sì che aumenti lo svuotamento gastrico quindi in presenza di cibo a livello intestinale lo svuotamento gastrico è di 7 ore quindi il farmaco assorbito a livello intestinale ci metterà molto di più ad essere assorbito in quanto il tempo di raggiungimento dell'intestino è maggiore, quando invece siamo a digiuno o solo in presenza di liquidi a livello intestinale, lo svuotamento gastrico è di soli 30 minuti quindi l'assorbimento è molto più rapido. Il cibo poi può rallentare l'assunzione di alcuni farmaci o accelerarla come nel caso del rivoroxaban che aumenta la velocità di assorbimento in presenza di acidi grassi a livello intestinale. Altri farmaci come le tetracicline possono andare ad interagire con cationi presenti nel cibo, come il calcio del latte e formare complessi insolubili che impediscono l'assorbimento

Descrivere le proteine plasmatiche sono coinvolte nel legame ai farmaci.

Le principali proteine plasmatiche coinvolte nel legame dei farmaci sono l'albumina che lega farmaci a carattere acido in quanto lei in parte basica, la proteina AAG che al contrario lega farmaci a carattere acido ed infine le lipoproteine che lega farmaci più lipofili. Tutte queste proteine sono prodotte a livello del fegato quindi se abbiamo problemi epatici o anche se siamo una condizione di proteinuria per problemi nella filtrazione glomerulare avremo quindi una riduzione di queste in circolo con un aumento di farmaco libero in circolo quindi un maggior rischio di effetti tossici. Possiamo avere interazioni tra farmaci se due farmaci sono substrato della stessa proteina ma uno è più affine dell'altro andrà a scalarlo e ne aumenterà la concentrazione in circolo, questo può avere dei gravi effetti per quei farmaci che sono poco biodisponibili e quindi sono magari legati per il 99% alle proteine plasmatiche e ne vado a scalzare solo l'1% in più vuol dire raddoppiare la quantità di farmaco libero in circolo e quindi un maggior effetto e rischio di superare la dose terapeutica.

Metabolismo dei farmaci, descrivere alcuni esempi di reazioni di fase I.

Le reazioni di fase I sono le reazioni del metabolismo dei farmaci che avvengono per prime ed hanno la funzione di rendere più solubili le molecole ma soprattutto di mettere in risalto o aggiungere gruppo in grado di essere glucoronati nelle reazioni di fase due, quindi possiamo avere l'idrolisi di un estere, ossidazione, idrolisi, idratazione e isomerizzazione. Queste reazioni sono tutte mediate dai citocromi

Metabolismo dei farmaci, descrivere alcuni esempi di reazioni di fase II.

Le reazioni di fase due sono le vere responsabili della resa idrofila dei farmaci, sono tutte reazioni mediate tra transferasi che hanno il compito di aggiungere alla molecola gruppi molto polari; la principale di queste reazioni è la glucoronazione in cui viene aggiunto l'acido glucoronico alla molecola, altre reazioni possono essere la sulfatazione, la metilazione e la coniugazione con acqua

Descrivere il ruolo del metabolismo nell'attività farmacologica dei farmaci.

Il metabolismo di un farmaco ha la funzione principale di trasformare il farmaco, una molecola molto lipofila, in una molto idrofila per consentirne l'eliminazione; il metabolismo di un farmaco nella maggioranza dei casi restituisce prodotti inattivi del farmaco destinati all'eliminazione, in altri casi però si possono creare metaboliti attivi con la stessa funzione del farmaco, questa viene anche sfruttata nella somministrazione di profarmaci che vengono attivati successivamente dal metabolismo, o anche diversa o addirittura la produzione di metaboliti tossici, quindi quando si sviluppa un farmaco bisogna andare a controllare il metabolismo ed i suoi prodotti in vitro mediante l'uso di microsomi.

Citocromi P450, funzione, localizzazione e principali isotipi coinvolti nel metabolismo dei farmaci.

I citocromi P450 sono degli enzimi che sono responsabili principalmente della fase I del metabolismo dei farmaci sono localizzati a livello degli epatociti a livello del reticolo endoplasmatico a livello subcellulare, funzionano grazie alla presenza di un gruppo eme con Fe³⁺ che poi verrà ridotto da NADPH a Fe²⁺ necessario per l'espressione di OH nei farmaci. Di questi citocromi abbiamo molte isoforme le principali sono le CYP3A4 di cui il 50% dei farmaci in commercio sono substrati, il CYP2C19 ed il CYP2C9 infine abbiamo il CYP2D6 che può presentare molti polimorfismi

Esempi di induttori ed inibitori dei CYP450.

Alcune sostanze come anche farmaci possono andare ad indurre l'espressione dei citocromi e questo comporta in caso di associazioni di farmaci una maggiore metabolizzazione del farmaco e quindi un minor effetto, tra questi troviamo tutti gli anticonvulsivanti, la carbamazapina, glucocorticoidi, l'erba di san giovanni e la rifampicina; altre sostanze invece sono inibitori e quindi riducono il metabolismo dei farmaci substrati e ne aumentano in questo modo il tempo di emivita aumentando così l'esposizione del paziente al farmaco e un maggior rischio di tossicità tra gli inibitori troviamo il succo di pompelmo, i macrolidi, i farmaci per l'hiv e gli antimitotici.

Descrivere i fattori che possono variare il metabolismo ai farmaci.

Il metabolismo dei farmaci può risultare modificato a causa di polimorfismi sui citocromi come nel caso del clopidogrel che per una mutazione del CYP2C19 non viene attivato e non può svolgere la sua funzione; un'altra causa è quella della possibile interazioni con altre sostanze attivatrici o inibitrici dei citocromi. Un altro fattore può essere quello del sesso ma soprattutto dell'età che varia nel corso della vita, arriva all'apice alla fine della pubertà si mantiene nell'età adulta per poi calare nell'anzianità.

Eliminazione renale (filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare).

L'eliminazione renale è una delle due principali vie di eliminazione dei farmaci, questa via coinvolge il nefrone; abbiamo una prima fase di filtrazione glomerulare in cui viene filtrato il liquido dal plasma al nefrone, vengono filtrati in modo passivo grossi volumi di liquido e poca selettività per le sostanze quindi anche i farmaci vengono filtrati volume di filtrato è di 180L/24h, dopo questo processo in cui i farmaci maggiormente solubilizzati passano il filtrato passa per il nefrone dove il 99% di filtrato viene recuperato, principalmente l'acqua in un volume di 125mL/min, vengono insieme all'acqua recuperate altre sostanze tra le quali anche alcuni farmaci in prevalenza quelli maggiormente liposolubili e poco ionizzati.

Eliminazione renale (secrezione tubulare attiva)

Una parte di farmaco che non viene filtrata secondo gradiente di concentrazione mediante la filtrazione glomerulare può comunque venir assorbita mediante la secrezione tubulare attiva che è attuata da pompe di afflusso che captano le molecole più grandi e meno solubili che quindi non passano col filtrato e le trasportano attivamente all'interno del nefrone, questo può valere anche per la porzione di farmaco legata alle proteine plasmatiche se l'affinità per le proteine di afflusso è maggiore. Tra le proteine di afflusso possiamo trovare OAT trasportatore di anioni organici, pompe sinporto che sfruttano il trasporto dell'alfa chetoglutarato che si muove secondo un gradiente di concentrazione creato da un pompa sodio potassio atpasi per trasportare anioni all'interno del lume del tubulo renale. Altri sono i trasportatori per cationi organici OCT e la glicoproteina P.

Descrivere il concetto ed il calcolo della Clearance renale.

La Clearance è un valore che esprime quanto volume di farmaco viene eliminato in questo caso dal rene nell'unità di tempo, nel caso della Clearance renale questo dato si ottiene moltiplicato la concentrazione di farmaco presente nelle urine per il volume di urina escreta nell'unità di tempo il tutto rapportato alla concentrazione di farmaco nel plasma. Da questo valore si può evincere se un farmaco viene eliminato per via urinaria o meno e se si anche se subisce secrezione tubulare attiva o riassorbimento; nel caso in cui la clearance sia pari a 0 vuol dire che il farmaco non viene eliminato per via renale, non abbiamo né secrezione né filtrazione oppure viene completamente riassorbito come nel caso del glucosio. Se invece è pari al flusso plasmatico allora avremo un farmaco poco efficace perché come viene a trovarsi nel plasma viene subito eliminato; se abbiamo una clearance pari al volume di plasma ultrafiltrato quindi 125mL/min allora avremo un farmaco che non si lega alle proteine viene filtrato ma non riassorbito o secreto attivamente, se invece, minore di 125 allora viene in parte riassorbito se infine è compreso tra 125 e 615 allora avremo un farmaco che viene filtrato secreto ma non riassorbito.

Clearance flusso dipendente e capacità dipendente

$$Cl = Qh * \frac{(F * Cli)}{(Qh + (F * Cli))}$$

Dove Qh rappresenta il flusso epatico, F rappresenta la concentrazione di farmaco e Cli la clearance intrinseca

Clearance flusso, la clearance flusso dipendente vale per quei farmaci che hanno un'altra estrazione epatica quindi hanno una bassa biodisponibilità in quanto abbiamo il prodotto tra farmaco libero e clearance intrinseca d'organo

molto alta quindi il rapporto è uguale a 1 e la clearance è uguale al flusso d'organo quindi tutto il plasma che passa per l'organo viene depurato.

La clearance concentrazione dipendente, vale per i farmaci a bassa estrazione epatica quindi ad alta biodisponibilità in quanto il prodotto $F \cdot Cl_i$ è molto minore del Q_h e la clearance è uguale al prodotto $F \cdot Cl_i$ quindi dipende dalla concentrazione di farmaco libero

Eliminazione renale, effetto del pH delle urine.

L'eliminazione per via renale dipende dal pH urinario in quanto un farmaco all'interno delle urine se protonato non potrà essere in alcun modo riassorbito quindi in alcuni casi è necessario acidificare o alcalinizzare le urine per favorire l'eliminazione di alcuni farmaci come nel caso delle anfetamine in cui è necessario acidificare mediante la somministrazione di ammonio cloruro o acido ascorbico le urine oppure nel caso di sovradosaggio di barbiturici o ASA sarà necessario alcalinizzare le urine con somministrazione di citrato o bicarbonato di sodio

Concetto generale di interazioni tra farmaci. Interazione di tipo farmacodinamico o farmacocinetico

Si parla di interazione tra farmaci quando l'assunzione concomitante di un farmaco con un altro va a modificare in positivo o negativo la sua azione, oppure ne va ad alterare i processi di farmacocinetici quali ADME, le interazioni non volontarie sono la principale causa ADE e di ricovero causato dall'assunzione di farmaci. Quando si parla di interazioni farmacodinamiche si intendono quelle interazioni che avvengono a livello del sito recettoriale e spostano l'equilibrio $F+R \rightleftharpoons FR$; le interazioni farmacocinetiche invece riguardano tutto il corso del farmaco all'interno dell'organismo e quindi possiamo avere interazioni ad ogni livello, a livello dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo ed infine dell'eliminazione.

Descrivere due esempi di interazione tra farmaci nel sito di assorbimento.

Due farmaci possono interferire a livello dell'assorbimento per principalmente caratteristiche chimico-fisiche, un tipo di interazione positivo è quello tra ibuprofene ed antiacidi, che variando il pH l'ibuprofene acido debole va maggiormente in soluzione quindi viene maggiormente assorbito, un caso invece di diminuito assorbimento è quello tra le tetracicline e gli antiacidi con all'interno alluminio o magnesio in quanto le tetracicline con questi metalli formano dei complessi insolubili che quindi non vengono assorbiti

Descrivere due esempi di interazione tra farmaci basati sullo spiazzamento dalle proteine plasmatiche.

I farmaci possono avere differenti affinità per le proteine plasmatiche quindi se uno più affine dell'altro può spiazzarlo come nel caso del warfarin che viene spiazzato dal fenilbutazolo, in questo modo aumenta la percentuale di warfarin libero causando una maggior possibilità di effetti collaterali, un altro esempio è quello della tolbutamide ipoglicemizzante con i salicilati

Descrivere due esempi di interazione tra farmaci basati sull'induzione farmacometabolica.

L'induzione farmacometabolica causa un maggior metabolismo di un farmaco per aumento dell'espressione citocromica a carico di un altro farmaco; gli induttori dei citocromi sono rinfampicina e tutti i farmaci antiepilettici come la carbamazepina, se ad esempio do in cosomministrazione sinvastatina con rinfamicina il suo effetto cala di molto in quanto al sinvastatina viene metabolizzata molto di più

Descrivere due esempi di interazione tra farmaci basati sull'inibizione farmacometabolica.

Un tipo di interazione di inibizione farmacometabolica è quella a carico delle statine che se co-somministrate con i fibrati aumentano di molto il tempo di emivita e la biodisponibilità in quanto i fibrati vanno ad inibire un enzima di fase II UGT1A1 che è responsabile della glucoronazione della cerivastatina in forma aperta che è quella attiva non viene chiusa e quindi continua a svolgere i suoi effetti andando anche in maggior distribuzione nei tessuti e quindi causando maggior rbdomiolisi. Un altro tipo di interazione basata sull'inibizione farmacometabolica è quella tra il clopidogrel e gli inibitori di pompa protonica il clopidogrel viene attivato dai 2C19 che però vengono inibiti dagli inibitori di pompa che quindi il clopidogrel non fa effetto.

Interazioni positive tra farmaci. Interazione farmacologica per migliorare l'attività di alcuni farmaci.

Interazioni farmacologiche a carico dell'iperico.

L'iperico è un induttore della pgp quindi va ad interferire sia con la digossina che con il warfarin riducendone così le concentrazioni plasmatiche nel caso del warfarin quindi il paziente non è protetto e può andare incontro a fenomeni ischemici causati dalla possibilità della formazione di trombi.

Interazioni farmacologiche sull'eliminazione, ruolo del probenecid.

Il probenecid è un inibitore dei trasportatori renale quindi impedisce l'eliminazione di alcuni farmaci lascinandoli più in circolo in questo modo si rischia di andare a tossicità.

Somministrazioni ripetute per via orale (concetto di tau, di stato stazionario e dose di carico).

Quando somministriamo un farmaco per via orale e il farmaco va somministrato più volte al giorno dobbiamo tenere conto del suo tempo di emivita per evitare due cose o che il paziente non sia coperto interamente dal farmaco e non raggiunga mai la concentrazione necessaria ad ottenere il massimo effetto "condizione on-off"; un'altra cosa da evitare è che il paziente superi di molto il massimo dell'intervallo terapeutico ed abbia effetti tossici. Per fare questo è necessario andare a vedere il tempo di emivita del farmaco e tau che corrisponde al tempo necessario all'organismo per eliminare $\frac{1}{2}$ del farmaco, devo dare un numero di somministrazioni tale che la quantità di farmaco durante tau sia uguale alla dose somministrata; di solito sono necessarie 7 emivite del farmaco per raggiungere lo steady state in cui c'è un equilibrio appunto tra dose assunta ed eliminata; quando però non si può aspettare 7 emivite di farmaco si fa una dose di carico per mandare al massimo dell'intervallo terapeutico e dopo si procede con le dosi successive come analizzato in precedenza

Concetto di tempo di emivita, calcolo e fattori che lo possono influenzare.

Il tempo di emivita $t_{1/2}$ di un farmaco è il tempo necessario che a completa distribuzione l'organismo impiega a ridurre della metà la concentrazione plasmatica o la quantità presente nell'organismo. Vado a vedere il tempo di eliminazione che però non tiene conto della distribuzione e può presentare molte variabili tra cui di tipo genetico, sulla base di fattori fisiologici quali genere ed età, condizioni patologiche e concomitanti terapie, il tempo di emivita viene determinato in base al rapporto tra $\ln 2$ e la costante di eliminazione di un farmaco → vale per le somministrazioni in bolo che non tengono conto dell'assorbimento

Concetto e calcolo del Volume di distribuzione.

Il volume di distribuzione è definito come la quantità di fluidi biologici necessari a contenere il farmaco nell'organismo alla stessa concentrazione in cui si trova nel plasma; meglio definisce quanto il farmaco (farmaco libero) si distribuisce nei tessuti o rimane nel plasma, il calcolo del volume di distribuzione è dato dal rapporto tra la concentrazione di farmaco dato e la concentrazione di farmaco nel plasma; se io quindi ho un valore alto ho molto farmaco nei tessuti quindi un farmaco molto lipofilo è quello che cerchiamo ad esempio negli antibiotici che li vogliamo ben distribuito nei tessuti; se io invece ho un valore basso avrò molto farmaco a livello plasmatico che è quello che si cerca quando abbiamo un farmaco anticoagulante.

Modello matematici di farmacocinetica, assunzioni del modello ad un compartimento.

I modelli matematici di farmacocinetica hanno lo scopo di dare una previsione delle concentrazioni di farmaco nel plasma in base alla via di somministrazione, alla dose e ai tempi di somministrazione; ci consentono in base al paziente di aggiustare meglio la terapia ed andare ad avere dati puntuali su quello che sarà il profilo cinetico del farmaco e soprattutto dello schema di dosaggio da seguire. Ci sono più modelli da seguire ad uno, due o tre compartimenti si sceglie un modello se i risultati fittano bene con esso; quello ad un compartimento assume che il corpo sia un contenitore a rapido mescolamento in cui noi andiamo a vedere come viene eliminato, in quello a due compartimenti va a vedere la distribuzione nel tessuto specifico, quello a tre compartimenti invece va a vedere la distribuzione anche negli organi meno perfusi. Il modello ad un compartimento si basa su degli assiomi precisi **ci sia un compartimento** quindi si assume che il farmaco nel plasma sia sempre in equilibrio ed in concentrazione proporzionale con quello negli altri tessuti, **mescolamento rapido** dobbiamo assumere che ci sia un rapido mescolamento nel plasma quasi istantaneo, perché comunque il tempo di mescolamento è più rapido di qualsiasi campionatura possiamo fare su esso, che sia un **modello lineare** assumiamo che ci sia un cambiamento lineare nella velocità di cambiamento delle concentrazioni di farmaco in modo proporzionale alla quantità di farmaco dato; si assume quindi che se noi ad esempio

raddoppiamo al dose la concentrazione raddoppia in qualsiasi momento del processo; nel complesso quindi non si considera la distribuzione

Infusione endovenosa, calcolo della concentrazione plasmatica.

L'infusione endovenosa viene usata per quei farmaci in cui c'è la necessità del 100% di biodisponibilità e comunque non possono essere dati per altre vie, che però non possono essere dati per bolo per l'elevata tossicità e l'impossibilità di somministrare grossi volumi per così poco tempo. La cinetica dei farmaci dati per infusione segue due step, il primo è una fase di accumulo fino al raggiungimento dello steady state quindi la seconda fase in cui si ha il mantenimento dello steady state, la velocità di raggiungimento dello steady state dipende unicamente dalla costante di eliminazione del farmaco mentre la concentrazione raggiunta dipende dalla velocità di infusione. La concentrazione plasmatica nella fase di accumulo si calcola tramite tra la velocità di infusione in rapporto con il volume di distribuzione e la costante di eliminazione del farmaco il tutto moltiplicato per $1 - e^{-k_{el} * t}$ mentre allo steady state questo fattore non è presente in quanto si è già raggiunto l'equilibrio tra la dose di farmaco somministrata e quella eliminata quindi le due costanti quella di accumulo e quella di eliminazione sono in equilibrio. In alcuni casi si può fare una dose di carico in bolo per raggiungere prima lo steady state senza dover aspettare le 7 emivite di farmaco quindi il paziente è da subito coperto col farmaco, il bolo dev'esser fatto in modo che al suo $t_{1/2}$ la concentrazione sia uguale a quella dello steady state raggiunta dal farmaco in infusione, dopo quello del bolo verrà eliminato e la concentrazione verrà mantenuta dall'infusione.

Concetto di bioequivalenza e di farmaci equivalenti. Definizione anche di farmaco bioequivalente. due farmaci sono detti equivalenti se hanno lo stesso profilo farmacocinetico quindi la stessa dose terapeutica e dose tossica, di cui si può discostare di un 20% di tolleranza dalle risposte standard quindi in positivo o negativo. I farmaci equivalenti devono avere lo stesso principio attivo all'interno e la stessa dose quello che può cambiare sono solamente gli eccipienti, i tre parametri che vanno tenuti sotto controllo sono la C_{max} , l' AUC e il $t_{1/2}$. Le linee guida indicano che la biodisponibilità del farmaco testato può essere accettata se l'intervallo di confidenza al 90% per la media dei rapporti tra le C_{max} e AUC è compreso tra 0,80 e 1,25 di quello del farmaco brevettato ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica

Anticorpi monoclonali, dai chimerici agli umani, caratteristiche farmacocinetiche.

Gli anticorpi monoclonali sono nati inizialmente come murini → chimerici e infine umanizzati quello che cambia tra le 3 diverse forme è che i primi due davano spesso venivano rigettati in quanto non riconosciuti dal sistema immunitario. Gli anticorpi monoclonali hanno caratteristiche farmacocinetiche ben precise, inanzitutto non possono essere somministrati per via orale in quanto verrebbero degradati dalle proteasi quindi vanno somministrati per via endovenosa, un altro problema è quello della scarsa distribuzione in quanto hanno un p_m molto alto e sono molto idrofile; i vantaggi sono che hanno interazione precisa con un recettore quindi non c'è il rischio di effetti collaterali e hanno pochissime interazioni con altri farmaci, un altro vantaggio è dettato dal tempo di emivita che è molto più lungo di quello di un farmaco contando che un igG ha di media 23 gg di vita

Recettore FcRn, ruolo nella farmacocinetica degli anticorpi monoclonali.

Il recettore FcRn è un recettore presente a livello del sistema reticolo endoteliale di cellule principalmente macrofagi e cellule endoteliali che digeriscono l'anticorpo con sistema lisosomiale, l'FcRn riconosce la parte costante degli anticorpi e si lega, una volta legata entra nella cellula con l'anticorpo legato quelli legati non vengono eliminati ma c'è un sistema salvagente che li riporta in circolo, mentre quelli che entrano all'interno della cellula liberi vengono eliminati, questo ci concede una vita più lunga dei nostri anticorpi infatti gli anticorpi che non interagiscono con FcRn hanno un'emivita molto più corta.

Vie di eliminazione degli anticorpi monoclonali.

Le vie di eliminazione degli anticorpi monoclonali sono principalmente 3, la via non specifica del sistema reticolo endoteliale non saturabile, un'altra via è quella dell'eliminazione mediante attivazione del sistema immunitario quindi si vanno a formare anticorpi anti-anticorpi, la terza via di eliminazione è quella mediata dal target che l'anticorpo va a legare in quanto può essere internalizzato ed eliminato nella cellula bersaglio, quest'ultimo è un sistema saturabile

Descrivere due esempi di interazioni farmacologiche di anticorpi monoclonali.

Gli anticorpi monoclonali possono avere interazioni farmacologiche con altre cure a cui il paziente può essere sottoposto, una di queste si presenta se il nostro paziente è in cura con immunosoppressori quindi eliminiamo una delle 3 vie di eliminazione degli anticorpi monoclonali e quindi avremo una maggiore emivita degli anticorpi. Una seconda interazione è quella che si ha per l'assunzione di Tocilizumab che è usato per l'abbassamento della risposta infiammatoria è un inibitore dell'interleuchina 6 che a sua volta è un inibitore dell'espressione del CYP450 → quando si è in cura con tocilizumab aumenta l'espressione dei citocromi e i farmaci substrati di essi saranno maggiormente metabolizzati.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del Biancospino

Le proprietà farmacologiche del biancospino sono l'incremento del flusso coronarico, l'aumento della perfusione coronarica, riduce le resistenze periferiche ed effetto antiaritmico; i principi attivi presenti sono flavonoidi quali la quercitina, acido ursolico con azione coronarodilatatrice e oligomeri procianidinici, i meccanismi d'azione sono legati alla parte flavonoidica e procianidinica che hanno azione protettiva delle coronariche in quanto ne favoriscono la dilatazione, i flavonoidi sono regolatori del calcio intracellulare mentre le procianidine hanno azione antiossidante. Hanno una biodisponibilità molto bassa in quanto molto idrofile, sono indicate per angina pectoris, ipertensione ed aritmia. Abbiamo uno studio in RCT in cui sono stati presi 1300ca pazienti trattati con estratto di acido ursolico contro 1300ca trattati con placebo, i pazienti presi hanno un' insufficienza cardiaca di media entità; lo studio aveva come endpoint primario la riduzione della mortalità improvvisa questo non si è evidenziato se non in un sottogruppo in cui avevano una frazione di eiezione >25% → più grave è lo scompenso cardiaco e minore sarà questa percentuale. In questo sottogruppo si è vista una netta riduzione dell'ospedalizzazione → riduzione delle aritmie

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Salvia cinese

La salvia cinese viene usata per il trattamento dello scompenso cardiaco, angina pectoris in generale i disturbi dell'apparato cardiovascolare, i principi attivi sono rappresentati da 4 diterpeni abietanoidi, i due principali sono tashinone I e IIa. È stato dimostrato come gli estratti di questa pianta hanno attività vasodilatatoria sulle arterie coronariche ed ha anche azione simile all'antitrombina III e quindi da maggiore viscosità al sangue per la riduzione della capacità coagulativa del sangue, abbiamo uno studio in cui gli estratti di questa pianta sono stati usati per la riduzione di un edema intracranico a seguito di un trauma, si è evidenziato come nei pazienti trattati con danshen si ha una riduzione dell'edema intracranico favorita dall'attività anticoagulante di questo prodotto. Può avere interazioni con warfarin

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Arancia amara

I principi attivi dell'arancia amara sono protoalcaloidi come la para-sinefrina e l'octapanina, e i flavonoidi. La parasinefrina e l'octapanina hanno una buona stabilità gastrica e possono passare la BEE. Hanno azione agonista sui recettori alfa quindi hanno azione ionotropica positiva, gaba agonista, vasocostrittrice e lipolitica. Porta quindi ad un miglioramento della performance cardiaca, ma vista la sua azione stimolante e lipolitica vengono usati come dimagranti, la sinefrina porta anche ad un miglioramento della performance sportiva che possiamo sempre ricollegare alla perdita di peso → i principi attivi per il cuore scompensato possono risultare dannosi in quanto si ha un aumento spropositato dell'attività cardiaca. Abbiamo uno studio eseguito per dimostrare la perdita di peso in 360 pazienti in cui più del 50% era sovrappeso, alcuni assumevano caffeina ed altri anche in associazione p sinefrina, in questo studio sono andati ad evidenziare come i pazienti che assumevano p-sinefrina da sola o in associazione avevano un aumento dell'attività metabolica ed il consumo di energia e di promuovere la perdita di peso in dopo 6-12 settimane. Se diamo sinefrina in associazione con altri prodotti quali caffeina, efedrina e salicina andiamo incontro ad un rischio di ipertensione e possibili effetti cardiovascolari.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Aglio

L'aglio contiene l'alliina che quando viene in contatto con l'enzima allinasi viene convertito in prodotti caratteristici che se scaldati danno E o Z ajoene, quest'ultimo ha azione antitrombotica in quanto inibisce l'aggregazione piastrinica, dopodiché svolge anche se in azione molto minore attività ipocolesterolemizzante ed ipotensiva, infine ha attività

antibatterica. Abbiamo due studi inerenti all'aglio, il primo è stato fatto in RCT in cui si andò a controllare l'ispessimento neo-intimale dell'arteria corotidea, il CIMT è indice della progressione della patologia cardiaca in quanto abbiamo un ispessimento della tonaca intima corotidea che nei pazienti normali è monostratificata di cellule endoteliali. Nello studio si è misurato al tempo 0 il CIMT e dopo 3 mesi di trattamento, quello che si è visto è che i pazienti trattati con compressa di 1200mg di allicina il CIMT non è progredito ma è rimasto come al tempo 0 mentre nei pazienti trattati con placebo è aumentato di 5mm. Un secondo studio è stato fatto andando a prendere persone con sindrome metabolica ed una placca arteriosclerotica andando a misurarne il volume TPI → trattamento con AGE si ha visto che ha un effetto positivo sull'evoluzione della placca ma non possiamo andare ad affermare che ci sia una riduzione degli eventi cardiovascolari in quanto end point surrogati e non clinici.

Olivo, proprietà degli omega 3 (indicare i nomi)

L'olivo o olea europea è la pianta dal cui frutto ricaviamo l'olio di oliva che ha molte proprietà nutrizionali e farmacologiche legate al contenuto lipidico e dei polifenoli che questi ultimi hanno proprietà antiinfiammatorie. Gli acidi grassi invece contenuti nell'olio di oliva sono svariati, ma i principali sono gli omega 6 e omega 3. Gli omega 3 sono acidi grassi essenziali e hanno importanti proprietà farmacologiche di questi ultimi troviamo l'acido linolenico di origine vegetale, e l'acido eicosapentenoico e docosoesanoico EPA e DHA di origine animale; le proprietà di questi acidi grassi omega 3, dimostrate scientificamente solo di EPA e DHA, sono quelle di migliorare il profilo lipidico del corpo quindi ridurre il colesterolo e ridurre l'incidenza della mortalità per tutte le cause, in quanto hanno azione ipotrigliceridemizzanti ed anticoagulante.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del Carciofo

Nel carciofo le componenti principali che troviamo sono la **cynarina**. La **luteolina** e **cynaropicrina**, che sono rispettivamente un acido fenolico un flavonoide e un lattone sesquiterpenico. Le principali azioni del carciofo sono quelle di aumentare la secrezione di bile quindi un effetto epatoprotettivo, in più la luteolina ha la capacità di ridurre la sintesi di colesterolo andando ad inibire la HMGCoA reductasi questo è dimostrato mediante l'utilizzo di acetyl-coa marcato radioattivamente e seguito quello che si va a vedere è che in presenza di cynar la quantità di colesterolo marcato è molto minore. Un'altra proprietà del cynar è quella di essere un ipoglicemizzante anche questo dimostrato in topi a cui è stato indotto il diabete di tipo I, nei topi trattati con cynar la glicemia era molto ridotta rispetto agli altri, il meccanismo d'azione non è ancora chiaro ma si ipotizza che ci sia una riduzione dell'assorbimento del glucosio a livello intestinale

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia riso rosso fermentato

Il riso rosso fermentato è un riso che a seguito del processo fermentativo viene prodotto al suo interno la monacolina K che ha la stessa struttura della lovastatina quindi le sue proprietà farmacologiche sono quelle di essere ipocolesterolemizzante essendo un inibitore dell'HMGCoA. Ha una maggiore biodisponibilità della lovastatina 5% contro il 20% in quanto nel riso rosso fermentato sono presenti anche gli acidi grassi quindi è maggiormente biodisponibile, le evidenze si sono dimostrate con uno studio cinese in cui, si sono trattati pazienti già infartuati quindi in prevenzione secondaria, ciò dimostra non solo una prevenzione del colesterolo ma anche protezione cardiovascolare, riduce del 30% la mortalità per morte cardiovascolare e del 33% la mortalità totale.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Berberina

La berberina fa parte delle protoberberine che sono alcaloidi tetraciclici ternari o quaternari derivati dalla ciclizzazione delle benzil-isochinoline ha sempre proprietà ipocolesterolemizzanti ma a differenza della monacolina la berberina aumenta l'espressione dei recettori per le LDL andando a stabilizzare l'RNA del recettore in questo modo aumenta l'espressione del recettore, un altro meccanismo è quello di inibire la PCSK9 e ridurre l'eliminazione di questi recettori e quindi aumentandone la stabilità, ha anche proprietà ipotrigliceridemizzanti in quanto va ad aumentare l'espressione di AMPK riducendo così la sintesi dei trigliceridi. Abbiamo studio su 600 soggetti con una lieve iperlipidemia di due prodotti con all'interno monacoline e berberina in cui si è evidenziata una riduzione del LDL e un aumento lieve delle HDL, una riduzione dei trigliceridi

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della *Morus alba*

La *Morus alba* è utilizzata in quei soggetti con sindrome metabolica in cui bisogna tenere sotto controllo l'indice glicemico e il profilo lipidico perché sono pazienti in cui questi fattori sono alterati e quindi aumenta il rischio di malattie vascolari e morte improvvisa. La *Morus alba* ha dimostrato proprietà ipoglicemizzante, riduzione dell'insulino resistenza ed effetto pleiotropico. I principi attivi all'interno sono DNJ che è in grado di inibire la alfa-glucosidasi → blocca la degradazione del galattosio a glucosio ed il suo assorbimento, negli studi è stato dimostrato come riduca il glucosio nel sangue ma non ha proprietà farmacologiche tali da ridurre l'emoglobina glicata. È però in grado di andare a ridurre quello che viene detto indice HOMA che è un indice che esprime il livello di insulino resistenza nei pazienti con insulino resistenza questo indice aumenta >2,5 ma con somministrazione di *Morus alba* questo valore può essere ridotto in quanto aumenta l'affinità per l'insulina e anche la quantità di glucosio in circolo. Altri PA contenuti sono la moracina C e l'ossiresveratrolo che hanno la capacità di ridurre il colesterolo; la moracina C riduce l'espressione e di mRNA della PCSK9 e anche i livelli di mRNA di HMGCoA riduttasi.

Proprietà farmacologiche, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia dei fitosteroli vegetali

I fitosteroli vegetali sono in grado di andare a ridurre la colesterolemia in quanto anche essi competono per lo stesso trasportatore a livello intestinale NPC1L1, in questo modo se assunti in concomitanza con il colesterolo si avrà un ridotto assorbimento di quest'ultimo per la presenza dei fitosteroli, la minima quantità da assumere però perché faccia effetto è di 1g al giorno. Esiste una metanalisi sull'efficacia dei fitosteroli nel ridurre il colesterolo in pazienti con ipercolesterolemia lieve o moderata

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia dell'alga bruna

L'alga bruna trova un importante impiego nei pazienti con sindrome metabolica in particolare quelli con il diabete di tipo II, è in grado di andare a ridurre la glicemia in quanto riduce l'assorbimento del glucosio a livello intestinale andando ad agire sui principali enzimi deputati alla scissione degli polisaccaridi quali ad esempio l'amido è in grado infatti di inibire l'alfa amilasi e l'alfa glucosidasi; al suo interno come PA troviamo fibre, fucoideani, bromofenoli e tannini. Abbiamo evidenze cliniche della sua efficacia, in vitro su modelli animali in cui topi scompensati che sono stati portati ad obesità se gli diamo un estratto di alga bruna abbiamo una considerevole riduzione della glicemia; infine abbiamo uno studio condotto su 53 pazienti con sindrome metabolica, quindi presentavano obesità, ipertensione, disordini alla tiroide e diabetici, in cui si dimostra l'efficacia degli estratti di alga bruna come supporto in queste sindromi per la riduzione della glicemia e anche una riduzione della circonferenza addominale.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del fieno Greco

Il fieno greco contiene trigonellina che ha un effetto a 500mg, trova impiego nel controllo della glicemia, garantisce una riduzione della glicemia sia a digiuno che a carico di glucosio, dopo 15 minuti dal carico di glucosio si evidenzia anche nell'uomo una riduzione della glicemia, è stato evidenziato nei topo come la trigonellina sia in grado di ridurre la secrezione di insulina ma questo nell'uomo non è stato dimostrato

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del guaranà

Il guaranà la cui droga sono i semi ricchi di xantine, infatti contiene caffeina, teofillina e teobromina ai quali sono ascritte le principali attività farmacologiche nella riduzione del peso in quanto contendo la caffeina al suo interno si evidenzia una riduzione di peso in quanto ha effetto sul SNC e sul sistema cardiocircolatorio, ma ha anche effetto sulla lipolisi, questo effetto si esplica solo se l'assunzione di questo integratore è coadiuvato da uno stile di vita sano e da movimento. Abbiamo uno studio osservazionale sulla proprietà di questa pianta su una popolazione dell'Amazzonia che assume abitualmente succo di guaranà e si può asserire che l'assunzione di questa pianta abbia potenziali effetti benefici sulla prevenzione di possibili malattie metaboliche

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del the

Nel the troviamo le xantine quali caffeina e teofillina, oltre a questo troviamo anche 4 importanti polifenoli quali EGCG e ECG che hanno importanti attività antinfiammatorie, la teoflavina e la teorubigina. Gli EGCG e ECG hanno un buon assorbimento e nel complesso una buona biodisponibilità hanno proprietà nel regolare il metabolismo glucidico e la regolazione del peso corporeo. Abbiamo studi clinici con evidenze dimostrate che l'assunzione di catechine tramite il the ha una riduzione del tasso di incidenza dell'infarto miocardico e anche si aveva una riduzione del rischio di ictus ischemico, questo si è dimostrato tramite studi caso controllo, randomizzati contro placebo e studi epidemiologici. Abbiamo poi un grosso studio condotto in asia che voleva mettere in relazione l'assunzione di the e caffè con la riduzione di insorgenza del diabete di tipo II, in cui sono stati arruolati 36900 soggetti di età compresa tra i 50 e 74 anni. Dai risultati e dall'analisi statistica si è evidenziato che si aveva una riduzione del 30% di chi assumeva 4 tazze di caffè al giorno e del 14% per chi assumeva una tazza di the al giorno. Con questo studio si è dimostrato come in pazienti non diabetici, in quanto non c'è un effetto per i pazienti diabetici, si abbia una riduzione nel rischio di diabete di tipo II a seguito di costante assunzione di caffè e the nero. Altri studi dimostrano come la costante assunzione di the verde per 10 anni comporti una riduzione del 20% del grasso totale, questo perché si è evidenziato come i fenoli del the abbiano effetto nell'inibizione della lipasi pancreatica, nell'inibizione della fosfolipasi e l'inibizione della SGLT1 che è un cotrasportatore sodio glucosio presente a livello renale che favorisce il riassorbimento del glucosio. Abbiamo poi a livello epatico una riduzione della DNL ed un importante aumento della glut1 e glut4 con conseguente aumento dell'assorbimento di glucosio dal circolo sanguigno, si ha anche un'evidenze nell'aumento della captazione di glucosio a livello del tessuto scheletrico → riduzione del peso corporeo e grassi

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della *Curcuma longa*

Negli estratti della curcuma longa troviamo il PA che è la curcumina è un composto polifenolico con moltissime proprietà ma quella sulla quale ci siamo soffermati è l'impiego per il diabete di tipo II. Ci sono evidenze che dimostrano come aumenti il rilascio di insulina a livello pancreatico, a livello epatico invece abbiamo una riduzione della gluconeogenesi questo porta ad un accumulo di glucosio a livello epatico e una riduzione di accumulo nel tessuto adiposo WAT, in particolare con l'assunzione della curcumina si parla di browning del WAT che consiste nella trasformazione di tessuto adiposo bianco a bruno che è responsabile di un maggiore consumo di calorie. Esiste uno studio RCP in cui si evidenzia come l'assunzione porti ad un controllo migliore della glicemia, ad una seppur lieve riduzione dell'emoglobina glicata e ad una riduzione dell'indice HOMA

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del Tarassaco

Il tarassaco è utilizzato come coadiuvante nella terapia del diabete, al suo interno contiene i tarassasteroli, l'acido cicorico, ipoglicemizzante, e lattoni sesquiterpenici. Questa droga ha anche importanti effetti a livello biliare in quanto aumenta la secrezione di bile, aumenta la diuresi ed è antiinfiammatorio, può però dare acidità gastrica per le componenti amare del principio attivo. Ci sono evidenze, topi, in cui si è evidenziato come i componenti attivi del tarassaco in particolare l'acido cicorico e i tarassasteroli possono andare ad inibire l'alfa amilasi e l'alfa glucosidasi prevenendo così l'assorbimento di glucosio a livello intestinale, si ipotizza che possa andare anche a bloccare il canale potassio/ATP dipendente a livello pancreatico che quindi potrebbe avere un effetto negativo sul glucosio.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della *Garcinia cambogia*

La droga della garcina cambogia è data dal guscio del frutto che contiene l'acido idrossicitrico che tra le varie funzioni è in grado di ossidare i carboidrati e inibisce la glicogenosintesi a livello epatico. L'HCA inibisce l'enzima citrato liasi che è un enzima che prende l'acido citrico all'uscita del ciclo di krebs che poi verrà usato per la sintesi di acidi grassi. Nel 2002 si fece uno studio sull'assunzione di questo PA in rapporto a placebo, quello che mise in evidenza è che l'HCA non riduceva il peso corporeo ma il senso di appetito infatti il gruppo trattato con HCA aveva un apporto calorico molto minore a quello trattato con placebo; in un altro studio si è evidenziato come l'assunzione di estratti di garcinia era correlata ad una riduzione dell'accumulo di acidi grassi viscerali

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della senna

La senna è il lassativo antrachinonico più potente utilizzata solo in acuto prima di interventi chirurgici. La droga è costituita dalle foglie secche e dai frutti; i principi attivi all'interno sono la Sennoside A e B che hanno struttura antrachinonica, sono in particolare due antrachinoni legati tra loro, uno è in conformazione cis e l'altro in trans. Vengono attivati a livello intestinale dai batteri che idrolizzano il legame della parte zuccherina e liberano l'aglicone che porta alla formazione di renina, l'azione farmacologica lassativa si esplica in quanto la renina è scarsamente assorbita e stimola la secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale, diminuendo il riassorbimento e aumentando il contenuto enterico, tutto questo porta ad un aumento della motilità del crasso provocandone anche irritazione della mucosa, un altro effetto che si è evidenziato in uno studio del 1989 su volontari con problemi di stipsi ai quali è stata inserita una sonda per monitorare l'attività elettrica del colo e la motilità dell'intestino per 72 ore, è stato fatto uno studio contro placebo con cross-over. Quello che si è evidenziato è che non c'è alcuna differenza tra chi assume senna e il placebo nella mobilità intestinale a digiuno, mentre la senna aumenta la motilità intestinale quando si assume il cibo e nel periodo notturno in quanto è il tempo che impiega la senna a raggiungere il colon in forma attiva; i sennosidi hanno effetto 6-12 ore dopo l'assunzione e si esplicano due attività, un aumento della motilità intestinale dovuta all'azione sulla mucosa e determinano anche ad una secrezione di NO, prostaglandine e serotonina.

Proprietà farmacologiche e principi attivi, meccanismo d'azione dell'aloè

Il succo concentrato dell'aloè ha proprietà lassative mentre il gel della polpa della foglia viene usato per via topica, contiene antrachinoni il principale è la aloesina, a seconda della concentrazione del succo può avere effetto eupeptico o lassativo. Nel gel vi sono altre componenti come mucillagini, glicoproteine (acemannano) che conferiscono al gel di aloè un'importante azione emoliente per via topica

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia del Rabarbaro

Anche il rabarbaro ha proprietà lassative contiene al suo interno glicosidi antrachinonici, evitare l'uso in gravidanza e durante l'allattamento, non sono evidenziate interazioni farmacologiche ma meglio evitare l'uso prolungato che può portare a disidratazione e ipokalemia.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Frangola

La frangola la cui droga è costituita dalla corteccia che contiene al suo interno glicosidi antrachinonici con proprietà lassative, tra i più importanti e responsabili dell'effetto farmacologico sono le glucofrangoline A e B sono sempre profarmaci, la A al posto del glucosio presenta il ramnosio. Presenta delle interazioni farmacologiche principalmente legate alla perdita di potassio e non va mai somministrato con cardiotonici in quanto ne diminuisce l'assorbimento, con liquirizia e diuretici che aumenta l'ipokalemia, antiaritmici per possibile inversione di punta, analgesici.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze cliniche di efficacia della Cascara

La cascara fa sempre parte dei lassativi di contatto o irritanti, al suo interno contiene carrosidi A e B e tannini e presenta le stesse proprietà ed effetti collaterali degli altri antrachinoni

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del Cortex Phellodendri

Il PA del cortex phellodendri è la berberina utilizzato in caso di diarrea, poco assorbita quindi permane a livello intestinale dove esercita la sua azione, ha una buona tollerabilità fino a 5mg al giorno, si ipotizza eserciti la sua azione andando ad inibire l'adrenorecettore alfa2 e inibendo l'adenilatociclasa e quindi riducendo il livello di Camp quindi impedendo l'attivazione di CFTR, quindi riduce la diarrea indotta dalla tossina colerica evidenziato tramite studi sperimentali

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del peperoncino

Il peperoncino contiene capsacinoidi, capsaicina e diidrocapsaicina che sono gli alcaloidi responsabili della piccantezza, la capsaicina è il più potente e termoresistente, presenta una parte lipofila e una parte aromatica, viene impiegato nel caso della dispepsia in quanto nel corso di questa patologia abbiamo una sovrastimolazione dei recettori vanilloidi, gli stessi sulla quale agisce la capsaicina, se noi assumiamo peperoncino avremo una iniziale stimolazione dolorifica causata dall'interazione con la capsaicina con però la continua assunzione di questa sostanza avremo una desensibilizzazione del recettore e delle fibre nocicettive che non secerneranno più sostanza P quindi non si avrà più percezione dolorifica.

Proprietà farmacologiche, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia dell'Alginato

L'alginato deriva dalle alghe brune ed è impiegato nei casi di reflusso gastro esofageo, in quanto questa sostanza che si presenta come polvere una volta sciolta in acqua forma una sostanza colloidale che una volta ingerita da effetto gastroprotettivo in quanto a livello gastrico viene attivato dal pH formando acido alginico che anch'esso effetto gastro protettivo. L'alginato è stato inserito all'interno del gaviscon che contiene anche un antiacido e nel 99 è stato fatto uno studio randomizzato in doppio cieco multicentrico contro placebo in cui si è evidenziato come solo dopo una settimana di trattamento con gaviscon il 60% dei pazienti evidenziasse un miglioramento della patologia, contro il 20 del placebo.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della *Glycyrrhiza glabra*

La liquirizia contiene al suo interno tra i PA la glicirizzina che è formata da acido glicirettico e acido glucuronico, è usata per problemi gastro intestinali, in quanto a livello gastrico viene rilasciato l'acido glicirettico aglicone che è la componente attiva, ha azione eupeptica. Ha anche azione gastro protettiva in quanto i flavonoidi presenti nel fitocomplesso inibiscono 2 enzimi responsabili del metabolismo della PGE2 *idrossiprostaglandina deidrogenasi e prostaglandinina reduttasi*, quindi riducendo il metabolismo della PGE2 avremo una maggior secrezione di muco a livello gastrico e quindi un effetto gastro protettivo, sembra anche avere un importante effetto contro l'*helicobacter pylori*. Gli effetti collaterali ipertensione per ipovolemia e ipokalemia; abbiamo uno studio contro placebo in cui è dimostrato l'azione benefica contro l'infezione da *helicobacter*, si può evidenziare questo miglioramento anche andando ad analizzare lo stato delle cellule durante l'infezione e con la somministrazione della liquirizia. L'acido glicirettico è un inibitore dell'enzima responsabile della conversione da cortisolo a cortisone, in condizioni normali il cortisolo interagisce con i recettori dell'aldosterone ma essendo metabolizzato a cortisone che non interagisce non abbiamo problemi legati all'aldosteronismo, mentre in presenza di acido glicirettico abbiamo un'eccessiva interazione del cortisolo con il recettore mineralcorticoide causano un aumento della volemia a una condizione di ipokalemia. La liquirizia presenta infine anche azione antiinfiammatoria poiché potenzia l'attività dei corticosteroidi e i derivati dell'acido glicirettico inibiscono l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno hanno quindi proprietà antiossidanti, questi sono stati evidenziati in modelli animali, in cui si induceva un'infiammazione sull'orecchio del topo e si è visto come la risposta infiammatoria fosse dimezzata, in un altro studio si è messo in evidenza come possa anche essere utile nell'infiammazione indotta da artrite reumatoide, questo perché inibisce l'espressione di citochine pro infiammatorie.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della lavanda

La lavanda è impiegata nel trattamento degli stati d'ansia, i componenti attivi della droga sono il linalolo e il linalil acetato. Si fece uno studio in doppio cieco randomizzato e contro placebo somministrando un olio con estratti di lavanda il silexan, 80mg al giorno, tramite compilazione di un questionario HAMA si andò a vedere la riduzione dell'ansia. In tutti questi studi si è rilevato in effetto placebo molto importante; il meccanismo d'azione della lavanda evidenziato è quello di andare ad inibire i canali del calcio voltaggio dipendenti sui sinaptosomi, VDCCs, avendo così un'azione antidepressiva

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia dell'iperico

L'iperico o erba di san giovanni pianta molto utilizzata dalle persone che soffrono di ansia o depressione, i suoi PA sono l'ipericina e l'iperflorina. L'estratto di iperico è un inibitore della ricaptazione di molti neurotrasmettitori, l'iperforina inibisce la ricaptazione di serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA e glutammato quindi ne aumenta le concentrazioni avendo così un effetto ansiolitico, l'iperico è però un induttore della glicoproteina P e del CTP450 quindi

darà interazioni con molti farmaci. L'estratto che può essere impiegato è titolato in 0,3% di ipericina totale, 2-4% di flavonoidi e 2-6% di iperforina. Mediante metanalisi si è evidenziato come l'iperico abbia azione antidepressiva ed ansiolitica ed è stato dimostrato come le cure con l'iperico abbiano una maggiore adesione delle altre terapie.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del kava-kava

Il kava-kava, è molto impiegato nei sintomi dell'ansia e della depressione, i suoi PA principali sono la kavaina e la diidro kavaina → kavapironi. Sono usati per l'ansia e sono stati valutati mediante l'utilizzo della scala HAMA, hanno riscontrato proprietà ansiolitica ad un dose che varia dai 60 ai 300mg al giorno il loro meccanismo d'azione è il medesimo delle benzodiazepine e quindi sul recettore del gaba-a, blocca i canali voltaggio dipendenti del sodio e da un inibizione delle MAO-B. è anche un inibitore dei citocromi quindi può dare interazioni con altri farmaci e avere gravi effetti collaterali, si possono avere gli stessi effetti collaterali delle benzodiazepine. Si fece un esperimento coi topi chiamato EPM in cui si mettono i topi in condizioni di stress e con la somministrazione di kava si evidenziò un effetto ansiolitico.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della valeriana

La valeriana è anch'essa una pianta con proprietà ansiolitiche i componenti attivi sono flavonoidi, terpenoidi in particolare in sesquiterpene acido valerenico, ha un'attività simile alle benzodiazepine in particolare agisce sul recettore GABA-A, si è anche evidenziata un'azione sulla riduzione del metabolismo del GABA. Si fece uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo, per il trattamento dei disturbi ossessivi compulsivi con una somministrazione di 765mg al giorno, quello che si è evidenziato è che non ha gravi effetti tossici c'è un aumento della sonnolenza e comunque ha un effetto positivo.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del *Ginkgo biloba*

Il ginkgo biloba trova impiego anch'esso nelle patologie cognitive in particolare esso ha un effetto neuroprotettivo evidenziato, i suoi principi attivi sono i flavonoidi come la quercetina, i terpeni come la ginkgetina e i diterpeni come i ginkgolidi a, b, c e m; i ginkgolidi antagonizzano i recettori alfa1, beta 2 e gaba a, il ginkgolide B inibisce anche il recettore PAF, fattore aggregante delle piastrine. Presenta attività neuroprotettiva contro i disturbi della memoria e nella riduzione del flusso di sangue al cervello durante la terza età. Ha anche azione vasodilatatoria in quanto trova anche impiego nella malattia di Lyme. Abbiamo uno studio RCP in cui è stato somministrato estratto di ginkgo in due dosi differenti in relazione a placebo in pazienti con stati ansiosi; i risultati evidenziano un miglioramento dello stato ansioso in modo dose dipendente del ginkgo biloba; il ginkgo se assunto alle dosi consigliate è sicuro altrimenti può avere effetti collaterali come disturbi allo stomaco, capogiri, mal di testa e costipazione.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della *Passiflora incarnata*

La passiflora è tradizionalmente utilizzata per alleviare i sintomi di stress mentale e favorire il sonno in adulti e adolescenti. Sono presenti molti flavonoidi come la vitexina, l'isovitexina e l'orientina, glicosidi cianogenici, cumarine, acidi fenolici. Esplica la sua azione mediante interazione con i recettori del GABA A e B in più si ipotizza che agisca anche inibendo il reuptake del GABA, si è ipotizzato che abbia anche lo stesso effetto delle benzodiazepine. Abbiamo uno studio che testimonia l'effetto ipnotico della passiflora, in pazienti messi a confronto con placebo prima di un'operazione e si è evidenziato come nel 60% dei pazienti dopo 60 minuti erano in uno stato di non coscienza.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del Luppolo

Il luppolo è usato come rilassante, i suoi principi attivi sono il lupulone, umulone e molti altri. Il principale alla quale è attribuita l'attività sedativa ipnotica è il metilbutanolo, che interagisce che agisce mediante l'aumento dell'attività del recettore GABA inibendo il SNC. Abbiamo uno studio sugli animali in cui si evidenzia come all'aumentare di questa sostanza aumenti la sedazione dei topi. Un altro studio è stato fatto somministrando una birra analcolica a infermiere che avevano fatto il turno di notte quindi per lo stress dormivano male, quello che si è andato a vedere è stata la qualità del sonno e anche la velocità di addormentamento, quello che si è evidenziato il potere ipnotico della birra infatti le infermiere che assumevano il luppolo avevano una riduzione del tempo necessario ad addormentarsi e anche un miglioramento del sonno

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della citronella

I componenti principali sono il citronellale e il citrale; il meccanismo d'azione messo in evidenza sia in vivo che in vitro è un aumento del GABA dovuto probabilmente ad un'inibizione del gaba-transamminasi, si è evidenziato anche un effetto simil benzodiazepina. Abbiamo uno studio RCT in doppio cieco, su 20 soggetti si sono dati dosi differenti di melissa contro placebo, quello che si è evidenziato che a basse dosi si ha un miglioramento dell'umore ma ad alte dosi da anche sedazione.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del Papavero della California

Il papavero della California ha effetto ansiolitico e calmante, i PA sono molti: californidina un alcaloide, la berberina, protopina, flavonoidi... l'attività farmacologica è legata ad un preparato escolzia, che ha attività sedativa e calmante dovuto agli alcaloidi presenti al suo interno tra cui abbiamo protopina, alfa allocritropina e la s reticulina. È stato fatto uno studio in doppio cieco randomizzato con 264 pazienti con placebo su pazienti con ansia moderata, quello che si è evidenziato è una riduzione dell'ansia ma che non si discostava troppo dal placebo. Mediante una serie di studi in vitro ed in vivo si è messo in evidenza come questi estratti non possano in vivo agire sui recettori GABA, quindi si ipotizza che agiscano sui recettori mu degli oppioidi quindi effetto simil morfina ma non ci sono ancora studi sull'uomo.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della Camomilla

Anche la camomilla ha effetto ansiolitico sedativo, i principi attivi sono l'apigenina, alfa bisabololo, matricina, flavonoidi. Le attività biologiche sono molteplici, come effetto analgesico antiallergico. Si fece uno studio randomizzato in doppio cieco per curare l'ansia generalizzata valutata tramite HAMA; si è evidenziato come nell'arco delle settimane si ha una riduzione dello stato d'ansia. Il meccanismo d'azione si esplica mediante controllo del sistema gaba, serotonina, dopamina e nora modulando l'asse ipotalamo ipofisi. L'apigenina ha comunque effetto simil benzodiazepinico.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia dello Zafferano

Lo zafferano anch'esso trova impiego nella cura delle patologie associate all'ansia, i principali componenti attivi sono la crocina, crocetina e safranale. Il meccanismo d'azione si esplica tramite il safranale e la crocina che inibiscono il reuptake dei neurotrasmettitori dopa, 5HT e norepinefrina, abbiamo anche un'inibizione delle MAO. Abbiamo diversi studi che dimostrano l'attività ansiolitica dello zafferano.

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia dello *Colchicum autumnale*

Questa pianta al cui interno troviamo il PA colchicina, è un alcaloide che ha effetti antinfiammatorio e antimitotico, viene impiegato durante la patologia della gotta e anche per la sua prevenzione, in quanto la sua capacità di legare i microtubuli viene anche sfruttata nell'eziopatologia della gotta in quanto previene la sintesi di nuove molecole di adesione, quindi una riduzione del reclutamento dei macrofagi, questo alcaloide inibisce anche l'attivazione del flammosoma. È una molecola che viene ben assorbita e metabolizzata a livello epatico dai CYP3A4 quindi potrebbe avere interazioni con altri farmaci .

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del *Phyllanthus amaro*

La droga del phyllanthus è costituita da tutta la pianta i principali costituenti sono gli alcaloidi i lignani **phyllantina** e **ipophyllantina**), terpeni, steroli e flavonoidi. È impiegato come epatoprotettivo e nel miglioramento della patologia dell'epatite B per la quale abbiamo diversi studi che dimostrano come mediante l'assunzione di fillantto ci sia una riduzione dei livelli di antigeni contro il virus dell'epatite B

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia del Cardio mariano

Il cardo mariano al suo interno presenta un fitocomplesso di flavolignani denominato silimarina, che al suo interno contiene silibina, silicristina e sillidianina. Viene utilizzato come epatoprotettore, in particolare viene utilizzato nelle steatosipatie da alcol intossicazioni epatiche causate da farmaci. La silimarina ha una bassissima biodisponibilità viene somministrato per via orale mediante l'impiego di nanoparticelle (liposomi). Abbiamo uno studio in cui sono stati trattati pazienti con cirrosi epatica causata da alcol e si è evidenziata una riduzione, seppur non marcata, della mortalità in questi pazienti, cosa che non si è evidenziata però in un altro studio in cui si trattarono pazienti con NAFDL quindi cirrosi non indotta da alcol, in questo studio non si è evidenziato un miglioramento della steatosi ma della fibrosi che solitamente si accumula in questa patologia, quindi potrebbe trovare impiego nel miglioramento delle fibrosi

Proprietà farmacologiche, principi attivi, meccanismo d'azione ed evidenze di efficacia della Pilosella

La pilosella o pelosella, la droga è l'intera pianta fiorita dentro c'è l'umbellifeno che ha attività antibatterica e luteoloside che ha attività diuretica, si è vista a livello sperimentale sui ratti a 200mg/kg si ha una grande produzione di urina usato a paragone con l'idroclorotiazide che è diuretico e antipertensivo. Si può usare nella prevenzione di calcoli urinari perché aiuta ad eliminare le purine accumulate dalle diete ricche di proteine animali, può anche essere d'aiuto nell'ipertensione lieve e anche nel caso di infezioni urinarie; anche nel trattamento della gotta perché facilita l'eliminazione di urati.