

FARMACODINAMICA

La farmacodinamica è definita come lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci ed i meccanismi molecolari attraverso cui questi effetti vengono prodotti. In breve, la farmacodinamica è lo studio di cosa fanno i farmaci all'organismo e di come lo fanno.

Per partecipare razionalmente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, all'infermiere necessita una conoscenza di base della farmacodinamica. Bisogna conoscere l'azione dei farmaci per educare i pazienti alla propria medicazione, prendere decisioni al bisogno, e valutare i pazienti per le risposte al farmaco, sia benefiche che dannose. Bisogna anche conoscere le azioni dei farmaci quando si parla con i medici a proposito della terapia farmacologica; se uno pensa che un paziente stia ricevendo una medicazione inappropriata o gli si stia negando il giusto farmaco, c'è bisogno di supportare quelle convinzioni con argomenti basati almeno in parte su conoscenze di farmacodinamica.

RELAZIONI DOSE-RISPOSTA

La relazione dose-risposta (per es. la relazione tra la quantità di una dose somministrata e l'intensità della risposta prodotta) è una preoccupazione fondamentale in terapia. Le relazioni dose-risposta determinano la quantità minima del farmaco che noi possiamo usare, la massima risposta che un farmaco può indurre, e di quanto dobbiamo aumentare la dose per produrre l'aumento desiderato della risposta.

Caratteristiche di base della relazione dose-risposta

Le caratteristiche basilari delle relazioni dose-risposta sono illustrate in figura 5.1. Nella parte A sono mostrati dati di dose-risposta diagrammati con coordinate *lineari*. Nella parte B gli stessi dati diagrammati in scala *semilogaritmica* (scala in cui la dose è diagrammata in scala logaritmica piuttosto che lineare). La più ovvia ed importante caratteristica rivelata da queste curve è che la relazione dose-risposta è *graduale*. Cioè, all'aumentare del dosaggio, la risposta diviene progressivamente più grande. Poiché le risposte farmacologiche sono graduali, gli effetti terapeutici possono essere aggiustati per andare incontro ai bisogni di ogni paziente. Per tagliare su misura il trattamento per un determinato paziente, tutto ciò che dobbiamo fare è aumentare o abbassare il dosaggio fino a che non si ottiene la risposta di intensità desiderata. Se le risposte farmacologiche fossero *tutto-o-nulla* invece che graduali, i farmaci avrebbero potuto produrre solo una intensità di risposta. Se quella risposta fosse stata troppo forte o troppo debole per un determinato paziente, non avremmo potuto fare nulla per modificare l'intensità in modo da trattare al meglio il paziente. Chiaramente, la natura graduale della relazione dose-risposta è essenziale per il successo della terapia farmacologica.

Come indicato in figura 5.1, la relazione dose-risposta può essere divisa in tre fasi. La fase I (Figura 5-1B) avviene a dosi basse; la curva è piatta durante questa fase in quanto le dosi sono troppo basse per provocare una risposta misurabile. Durante la fase 2, un aumento della dose determina un corrispettivo aumento della risposta. E' durante questa fase che la relazione dose-risposta è graduale. Appena la dose aumenta ancora, si può raggiungere un punto in cui un aumento della dose non riesce a determinare un ulteriore aumento della risposta. A questo punto, la curva si appiattisce nella fase 3.

Efficacia massima e potenza relativa

Le curve dose-risposta rivelano due caratteristiche proprietà dei farmaci: *efficacia massima* e *potenza relativa*. Le curve in figura 5.2 riflettono queste proprietà.

Efficacia massima

L'efficacia massima è definita come il *massimo effetto che un farmaco può produrre*. L'efficacia massima è indicata dall'*altezza* della curva dose-risposta.

Il concetto di efficacia massima è illustrato dalle curve dose-risposta della meperidina [Demerol] e della pentazocina [Talwin], due analgesici simil-morfina (fig. 5-2A). Come si può vedere, la curva dei livelli di pentazocina raggiunge un'altezza massima che è inferiore rispetto alla curva della meperidina. Ciò indica che il grado massimo di analgesia che noi possiamo raggiungere con la pentazocina è inferiore al grado massimo di analgesia raggiungibile con la meperidina. Se guardiamo il tutto da un'altra angolatura, possiamo anche dire che indipendentemente da quanta pentazocina viene somministrata, non potremo mai avere lo stesso grado di analgesia ottenibile con la meperidina. Quindi, diremmo che la meperidina ha una efficacia massima maggiore rispetto alla pentazocina.

Nonostante quello che ci dice il nostro buon senso, un farmaco con una efficacia massima elevata non è sempre migliore rispetto ad un farmaco con efficacia minore. Bisogna ricordare che noi vogliamo che l'intensità della risposta corrisponda ai bisogni del paziente. Ciò può essere difficilmente ottenibile con un farmaco che produce risposte estremamente intense. Per esempio, alcuni diuretici (per es. furosemide) hanno una efficacia massima così elevata che possono causare disidratazione. Se vogliamo mobilitare semplicemente un volume modesto di acqua, sarebbe preferibile un diuretico con efficacia massima più bassa (per es. idroclorotiazide). Allo stesso modo, se un paziente ha mal di testa, non vogliamo selezionare un analgesico potente (per es. morfina); piuttosto, selezioniamo un analgesico con efficacia massima più bassa, come l'aspirina. Guardandola da un altro punto di vista, non è né appropriato né desiderabile cacciare gli scoiattoli con un cannone.

Potenza relativa

Il termine *potenza* si riferisce alla quantità di farmaco che bisogna dare per ottenere un effetto. La potenza è indicata dalla posizione relativa della curva dose-risposta lungo l'asse delle x (dose).

Il concetto di potenza è illustrato dalle curve in figura 5-2B. Queste curve diagrammano le dosi di due analgesici – morfina e meperidina – contro il grado di analgesia ottenuto. Come si può vedere, per qualsiasi grado specifico di analgesia, la dose richiesta di meperidina è più grande della dose richiesta di morfina. Siccome la morfina produce lo stesso grado di analgesia ad una dose più bassa rispetto alla meperidina, diciamo che la morfina è più potente della meperidina. Cioè, un farmaco potente è un farmaco che produce i propri effetti a basse dosi.

La potenza solo raramente una caratteristica importante di un farmaco. Il fatto che la morfina è più potente della meperidina non significa che la morfina è una medicina migliore. Infatti, la sola conseguenza della potenza maggiore della morfina è che la morfina può essere data in dosi minori. La differenza analgesica tra morfina e meperidina è quasi come la differenza tra comprare caramelle con una moneta da 20 centesimi anziché con due monete da 10; nonostante la moneta da 20 è più piccola (più potente) rispetto a due da 10, il potere d'acquisto di una moneta da 20 è uguale a quello di 2 monete da 10.

Nonostante che la potenza di solito non rappresenti una preoccupazione clinica, può essere importante se un farmaco ha una potenza così bassa che le dosi possono diventare sconvvenientemente troppo alte. Per esempio, se un farmaco avesse una potenza estremamente bassa, bisognerebbe somministrare quel farmaco in grandi dosi più volte al giorno per ottenere effetti benefici. In questo caso,

sarebbe preferibile un farmaco alternativo con una potenza più alta. Fortunatamente, è raro che un farmaco abbia una potenza così bassa che bisogna darne una dose sconsigliatamente elevata.

E' importante notare che la potenza di un farmaco non implica nulla a proposito della sua efficacia massima! Potenza ed efficacia sono due qualità completamente indipendenti. Il farmaco A può essere più efficace del farmaco B anche se il farmaco B è più potente. Inoltre, i farmaci A e B possono avere la stessa efficacia anche se uno di loro può essere più potente. Come si vede in figura 5-2B, anche se la meperidina è meno potente della morfina, il massimo grado di analgesia che possiamo ottenere con questi farmaci è identico.

Diamo un commento finale sulla parola *potenza*. Nel linguaggio comune, tendiamo ad usare la parola *potente* per esprimere un concetto farmacologico di efficacia. Cioè, quando la gente dice, “questo farmaco è molto potente”, vuole intendere che “questo farmaco produce un effetto potente”. Non vogliono significare “questo farmaco produce i propri effetti a dosi basse”. In farmacologia, usiamo le parole *potenza* e *potente* con il significato specifico spiegato precedentemente. Quindi, quando noi usiamo questa parola, ci riferiamo solo alla dose necessaria per produrre gli effetti – mai agli effetti massimi che un farmaco può produrre.

INTERAZIONI FARMACO-RECETTORE

Introduzione ai recettori farmacologici

I farmaci non sono “proiettili magici” – ma semplicemente sostanze chimiche. Essendo delle sostanze chimiche, la sola via attraverso cui i farmaci possono produrre i propri effetti è interagendo con altre sostanze chimiche. I recettori sono le “sostanze chimiche” speciali nell’organismo con cui interagiscono la maggior parte dei farmaci per produrre effetti.

Possiamo definire un recettore come *qualsiasi macromolecola funzionale della cellula a cui si lega un farmaco per produrre i propri effetti*. In questa definizione ampia, molti componenti cellulari potrebbero essere considerati dei recettori farmacologici, dal momento che i farmaci si legano a molti componenti cellulari (per es. enzimi, ribosomi, tubulina) per produrre i propri effetti. Comunque, nonostante la definizione formale di un recettore includa tutte le macromolecole funzionali, *il termine recettore viene generalmente riservato per quello che ragionevolmente è il gruppo più importante di macromolecole attraverso cui i farmaci agiscono: i recettori endogeni dell’organismo per ormoni, neurotrasmettitori, ed altre molecole regolatorie*. Le altre macromolecole a cui i farmaci si legano, come enzimi e ribosomi, possono essere semplicemente considerate come molecole bersaglio, piuttosto che veri recettori.

L’equazione generale per l’interazione tra i farmaci ed i loro recettori è la seguente (dove D = farmaco e R = recettore):



Come suggerisce l’equazione, il legame di un farmaco con il proprio recettore è di solito *reversibile*.

Un recettore è analogo ad un interruttore leggero, in quanto ha due configurazioni: “ACCESO” e “SPENTO”. Come l’interruttore, un recettore deve essere nella configurazione “ACCESO” per influenzare la funzione cellulare. I recettori sono attivati (“accesi”) dall’interazione con altre molecole. In condizioni fisiologiche, l’attività dei recettori è regolata da composti endogeni (neurotrasmettitori, ormoni, ed altre molecole regolatorie). Quando un farmaco si lega ad un recettore, tutto quello che può fare è mimare o

bloccare l'azione di molecole regolatorie endogene. Facendolo, il farmaco aumenterà o diminuirà il ritmo dell'attività fisiologica normalmente controllata da quel recettore.

Una illustrazione può aiutare a chiarire il concetto di recettore. Prendiamo in considerazione il recettore per la norepinefrina (NE) nel cuore. La gittata cardiaca è controllata in parte dalla NE che agisce su specifici recettori nel cuore. La norepinefrina arriva a questi recettori attraverso neuroni del sistema nervoso autonomo (Fig. 5-3). Quando insorge il bisogno di aumentare la gittata cardiaca, intervengono i seguenti eventi: (1) il ritmo di scarica dei neuroni autonomi nel cuore aumenta, causando un aumentato rilascio di NE; (2) La NE quindi si lega ai recettori cardiaci; e (3) come conseguenza dell'interazione tra NE ed i propri recettori, sia il ritmo che la forza delle contrazioni cardiache aumentano, e quindi aumenta la gittata cardiaca. Quando cessa la domanda di una aumentata gittata cardiaca, diminuisce il legame tra NE ed il suo recettore, e la gittata cardiaca torna a livelli di riposo.

Gli stessi recettori cardiaci la cui funzione è regolata dalla NE endogena possono anche servire come recettori dei farmaci. Cioè, proprio come le molecole endogene possono legarsi a questi recettori, così possono fare i composti che penetrano nell'organismo come farmaci. Il legame dei farmaci a questi recettori può avere uno di due effetti: (1) i farmaci possono *mimare* l'azione della NE endogena (e quindi aumentare la gittata cardiaca), o (2) i farmaci possono *bloccare* l'azione della NE endogena (e quindi prevenire la stimolazione del cuore da parte dei neuroni autonomi).

Molte proprietà importanti dei recettori e delle interazioni farmaco-recettore sono illustrate da questo esempio:

- I recettori attraverso cui i farmaci agiscono sono punti normali di controllo dei processi fisiologici.
- In condizioni fisiologiche, la funzione del recettore è regolata da molecole prodotte dall'organismo.
- Tutto ciò che i farmaci possono fare è mimare o bloccare l'azione di molecole regolatorie proprie dell'organismo.
- Poiché l'azione dei farmaci si limita a mimare o a bloccare le molecole regolatorie proprie dell'organismo, i farmaci non possono esercitare sulle cellule nuove funzioni. Piuttosto, i farmaci possono solo alterare il ritmo di processi preesistenti. In altre parole, i farmaci non possono far fare all'organismo nulla di ciò che esso non è già capace di fare (l'unica eccezione a questa regola è la terapia genica. Inserendo geni all'interno di cellule, noi effettivamente possiamo far fare ad esse qualcosa di cui prima erano incapaci).
- I farmaci producono i loro effetti terapeutici aiutando l'organismo ad usare le proprie preesistenti capacità per il miglior vantaggio del paziente. Mettendola in un altro modo, i medicinali semplicemente aiutano l'organismo ad aiutare se stesso.
- In teoria, dovrebbe essere possibile sintetizzare farmaci che possono alterare il ritmo di qualsiasi processo biologico per il quale esistono recettori.

Le quattro famiglie principali di recettori

Nonostante nell'organismo ci siano molti recettori diversi, essi comprendono solo quattro famiglie principali: enzimi all'interno della membrana cellulare, canali ionici dipendenti dal ligando, sistemi di recettori accoppiati a proteina G, e fattori di trascrizione. Queste famiglie sono illustrate in fig. 5-4. Nella discussione che andremo a fare, il termine *dominio di legame* si riferisce alla regione specifica del recettore in cui avviene il legame dei farmaci e delle molecole regolatorie endogene.

Enzimi all'interno della membrana cellulare. Come si vede in fig. 5-4, i recettori di questo tipo attraversano la membrana cellulare. Il dominio di legame è localizzato sulla superficie cellulare, ed il sito catalitico enzimatico è situato all'interno. Il legame di una molecola regolatoria endogena o di un farmaco agonista (che mima l'azione della molecola regolatoria endogena) attiva l'enzima, aumentando quindi la propria attività catalitica. Le risposte all'attivazione di questi recettori avvengono nel giro di pochi secondi. L'insulina rappresenta un buon esempio di un ligando endogeno che agisce attraverso questo tipo di recettori.

Canali ionici dipendenti dal ligando. Come gli enzimi di membrana, i canali ionici dipendenti dal ligando attraversano la membrana cellulare. La funzione di questi recettori è di regolare il flusso di ioni verso l'interno e l'esterno della cellula. Ciascun canale dipendente dal ligando è specifico per un dato ione (per es. Na^+ , Ca^{2+}). Come si vede in fig. 5-4, il dominio di legame è sulla superficie cellulare. Quando un ligando endogeno o un farmaco agonista si lega al recettore, il canale si apre, consentendo agli ioni di fluire verso l'interno o verso l'esterno. (La direzione del flusso è determinata dal gradiente di concentrazione degli ioni attraverso la membrana.) Le risposte all'attivazione di un canale ionico dipendente dal ligando sono estremamente veloci, di solito avvengono infatti in millisecondi. Molti neurotrasmettitori, tra cui l'acetilcolina e l'acido gamma ammino butirrico (GABA), agiscono attraverso questo tipo di recettori.

Sistemi di recettori accoppiati a proteina G. I sistemi recettoriali accoppiati a proteina G possiedono tre componenti: il recettore stesso, la proteina G (chiamata così perché lega il GTP), e un effettore (tipicamente un canale ionico o un enzima). Questi sistemi funzionano nel modo seguente: il legame di un ligando endogeno o di un farmaco agonista attiva il recettore, che a sua volta attiva la proteina G, che a sua volta attiva l'effettore. Le risposte all'attivazione di questo tipo di sistema si sviluppano rapidamente. Molti ligandi endogeni, tra cui NE, serotonina, istamina, e molti peptidi ormonali, agiscono attraverso i sistemi recettoriali accoppiati a proteina G.

Come si vede in fig. 5-4, i recettori che si accoppiano a proteina G sono strutture a serpentina che attraversano la membrana cellulare sette volte. Per alcuni di questi recettori, il dominio di legame è sulla superficie cellulare. Per altri, il dominio di legame è localizzato in una tasca accessibile dalla superficie cellulare.

Fattori di trascrizione. I fattori di trascrizione differiscono dagli altri recettori per due caratteristiche: (1) i fattori di trascrizione si trovano *all'interno* della cellula piuttosto che sulla superficie, e (2) le risposte all'attivazione di questi recettori sono *ritardate*. I fattori di trascrizione sono situati sul DNA nel nucleo della cellula. La loro funzione è di regolare la sintesi delle proteine. L'attivazione di questi recettori attraverso i ligandi endogeni o i farmaci agonisti stimola la trascrizione delle molecole di RNA messaggero, che quindi agisce come stampo per la sintesi di proteine specifiche. L'intero processo – dall'attivazione del fattore di trascrizione fino alla completa sintesi proteica – può avvenire in ore o addirittura in giorni. Poiché i fattori di trascrizione sono intracellulari, possono essere attivati solo da ligandi che sono sufficientemente liposolubili da attraversare la membrana cellulare. I ligandi endogeni che agiscono attraverso fattori di trascrizione includono l'ormone tiroideo e tutti gli ormoni steroidi (per es. progesterone, testosterone, cortisolo).

Recettori e selettività dell'azione farmacologica

Abbiamo precedentemente notato che la selettività è una caratteristica altamente desiderabile per un farmaco, in quanto più selettivo è un farmaco, meno effetti collaterali produrrà. L'azione selettiva del farmaco è possibile, in gran parte, in quanto i farmaci agiscono attraverso specifici recettori. L'organismo

impiega molti diversi tipi di recettori per regolare le proprie varie attività fisiologiche. Ci sono recettori per ciascun neurotrasmettitore (per es. acetilcolina, dopamina); ci sono recettori per ciascun ormone (per es. progesterone, insulina, tireotropina); e ci sono recettori per tutte le altre molecole che l'organismo usa per regolare i processi fisiologici (per es. istamina, prostaglandine, leukotrieni). Di regola, ciascun tipo di recettore partecipa solo alla regolazione di pochi processi.

L'azione selettiva del farmaco è resa possibile dall'esistenza di molti tipi recettoriali, ciascuno che regola solo pochi processi. Il buon senso ci dice che, se un farmaco interagisce solo con un tipo di recettore, e se quel tipo recettoriale regola solo pochi processi, allora gli effetti del farmaco saranno limitati. Al contrario, possiamo anche intuire che, se un farmaco interagisce con molti tipi diversi di recettori, allora è probabile che il farmaco espliciti una grande varietà di risposte.

Come fa un farmaco ad interagire con un determinato tipo di recettore e non con un altro? Per alcuni importanti aspetti, un recettore è analogo ad una serratura ed un farmaco ad una chiave per quella serratura: Come solo quelle chiavi con quel determinato profilo entrano in una particolare serratura, solo quei farmaci con determinate dimensioni, forma, e proprietà fisiche possono legarsi ad un particolare recettore.

Il legame dell'acetilcolina (un neurotrasmettitore) al proprio recettore illustra l'analogia chiave-serratura (fig. 5-5). Per legare il proprio recettore, l'acetilcolina deve possedere una conformazione complementare alla conformazione del recettore. Inoltre, l'acetilcolina deve possedere cariche positive che siano posizionate in modo da permettere la loro interazione con i corrispondenti siti negativi sul recettore. Se l'acetilcolina non avesse queste proprietà, sarebbe incapace di interagire con il recettore.

Come il recettore per l'acetilcolina, tutti gli altri recettori impongono delle richieste specifiche alle molecole con cui interagiranno. Poiché i recettori hanno queste richieste specifiche, è possibile sintetizzare farmaci che interagiscono solo con un tipo recettoriale escludendo tutti gli altri. Questi medicinali tendono ad esprimere delle risposte selettive.

Anche se un farmaco fosse selettivo solo per un tipo di recettore, sarebbe possibile che quel farmaco produca effetti non selettivi? Sì: Se un singolo tipo di recettore è responsabile della regolazione di molti processi fisiologici, in quel caso anche i farmaci che interagiscono con esso influenzeranno una varietà di processi. Per esempio, oltre a modulare la percezione del dolore, i recettori della morfina aiutano a regolare altri processi, tra cui la respirazione e la motilità intestinale. Di conseguenza, nonostante che la morfina sia selettiva per una classe di recettori, può anche produrre una varietà di altri effetti. In pratica clinica, è comune che la morfina causi depressione respiratoria e costipazione oltre all'analgesia. Si noti che la morfina produce questi vari effetti non perché perde la propria selettività recettoriale, ma perché il recettore per cui la morfina è selettiva aiuta la regolazione di una varietà di processi fisiologici.

Un commento finale sulla selettività: *La selettività non garantisce la sicurezza.* Un composto può essere altamente selettivo per un particolare recettore e nonostante ciò essere pericoloso. Per esempio, nonostante che la tossina botulinica sia altamente selettiva per un tipo di recettore, questo composto non è certamente sicuro: la tossina botulinica causa paralisi dei muscoli respiratori, e ciò porta a morte per arresto respiratorio.

Teorie dell'interazione farmaco-recettore

Di seguito, considereremo due teorie dell'interazione farmaco-recettore: (1) la teoria dell'occupazione semplice e (2) la teoria dell'occupazione modificata. Queste teorie ci aiutano a spiegare le relazioni dose-risposta e la capacità dei farmaci di mimare o bloccare le azioni delle molecole endogene regolatorie.

Teoria dell'occupazione semplice

La teoria dell'occupazione semplice dell'interazione farmaco-recettore stabilisce che (1) l'intensità di risposta ad un farmaco è proporzionale al numero dei recettori occupati da quel farmaco e che (2) ci sarà una risposta massima quando *tutti* i recettori disponibili saranno occupati. La relazione tra l'occupazione dei recettori e l'intensità della risposta è illustrata in figura 5-6.

Nonostante che alcuni aspetti delle relazioni dose-risposta possano essere spiegati dalla teoria dell'occupazione semplice, altri aspetti importanti non possono essere spiegati da questa teoria. Specificamente, Non c'è nulla in questa teoria che spieghi perché un farmaco dovrebbe essere più potente di un altro. Inoltre, questa teoria non riesce a spiegare come un farmaco può avere un'efficacia massima più alta di un altro. Cioè, secondo questa teoria, due farmaci che agiscono sullo stesso recettore dovrebbero produrre lo stesso effetto massimale, sempre che il loro dosaggio sia tale da produrre il 100% dell'occupazione dei recettori. Ma abbiamo già visto che non è così. Come illustrato in figura 5-2A, c'è una dose di pentazocina al di sopra della quale non si può ottenere nessun aumento della risposta. Presumibilmente, tutti i recettori sono occupati quando la curva dose-risposta si appiattisce. In ogni caso, con il 100% di occupazione dei recettori, la risposta dovuta alla pentazocina è inferiore a quella ottenuta con la morfina. La teoria dell'occupazione semplice non spiega questa differenza.

Teoria dell'occupazione modificata

La teoria dell'occupazione modificata dell'interazione farmaco-recettore spiega alcune osservazioni che non possono essere attribuite alla teoria dell'occupazione semplice. La teoria dell'occupazione semplice assume che tutti i farmaci che agiscono su un determinato recettore siano identici riguardo a (1) capacità di legare il recettore e (2) capacità di influenzare la funzione del recettore una volta legato. La teoria dell'occupazione modificata si basa invece su assunzioni diverse.

La teoria modificata conferisce due qualità ai farmaci: *affinità* e *attività intrinseca*. Il termine *affinità* si riferisce alla forza dell'attrazione tra un farmaco ed il proprio recettore. *Attività intrinseca* si riferisce alla capacità del farmaco di attivare il recettore in seguito al legame. *Affinità ed attività intrinseca sono proprietà indipendenti*.

Affinità. Come già espresso, il termine *affinità* si riferisce alla forza d'attrazione tra un farmaco ed il proprio recettore. Farmaci con alta affinità sono fortemente attratti dal recettore. Al contrario, i farmaci con bassa affinità sono attratti debolmente.

L'affinità di un farmaco per il proprio recettore si traduce nella propria *potenza*. Poiché sono fortemente attratti al proprio recettore, i farmaci con alta affinità si possono legare ai propri recettori anche quando sono presenti in concentrazione bassa. E siccome si legano ai recettori a concentrazioni basse, i farmaci ad alta affinità sono efficaci a basse dosi. Cioè, *i farmaci con alta affinità sono molto potenti*. Al contrario, i farmaci con bassa affinità devono essere presenti ad elevate concentrazioni per legare i propri recettori. Quindi, questi farmaci sono meno potenti.

Attività intrinseca. Il termine *attività intrinseca* si riferisce alla capacità di un farmaco di attivare un recettore in seguito al legame. I farmaci con elevata attività intrinseca causano un'intensa attivazione dei recettori. Al contrario, i farmaci con bassa attività intrinseca causano solo una debole attivazione.

L'attività intrinseca di un farmaco si traduce nella sua *efficacia massima*. I farmaci con attività intrinseca alta hanno una efficacia massima elevata. Cioè, causando un'intensa attivazione recettoriale, sono in grado di provocare una risposta intensa. Al contrario, se l'attività intrinseca è bassa, anche l'efficacia massima sarà bassa.

Si dovrebbe notare che, per la teoria dell'occupazione modificata, l'intensità della risposta ad un farmaco è ancora correlata al numero dei recettori occupati. Il particolare aggiunto dalla teoria modificata è che l'intensità è anche correlata alla capacità del farmaco di attivare i recettori una volta avvenuto il legame. Per la teoria modificata, due farmaci possono occupare lo stesso numero di recettori ma produrre effetti di differente intensità; il farmaco con attività intrinseca più alta produrrà una risposta più intensa.

Agonisti, Antagonisti, ed Agonisti Parziali

Come già riportato, quando i farmaci si legano ai recettori possono fare una di due cose: possono o *mimare* l'azione delle molecole regolatorie endogene o possono *bloccare* l'azione delle molecole regolatorie endogene. I farmaci che mimano le molecole regolatorie proprie dell'organismo sono chiamati *agonisti*. I farmaci che bloccano l'azione dei regolatori endogeni sono chiamati *antagonisti*. Come gli agonisti, anche gli *agonisti parziali* mimano l'azione delle molecole regolatorie endogene, ma producono risposte di intensità intermedia.

Agonisti

Gli agonisti sono molecole che attivano i recettori. Poiché i neurotrasmettitori, gli ormoni, e tutti gli altri regolatori endogeni della funzione dei recettori attivano i recettori a cui si legano, tutti questi composti sono considerati agonisti. Quando i farmaci agiscono come agonisti, semplicemente si legano ai recettori e mimano le azioni delle molecole regolatorie proprie dell'organismo.

In termini di teoria dell'occupazione modificata, un agonista è un farmaco che ha sia *affinità* che *alta attività intrinseca*. L'affinità permette all'agonista di legarsi ai recettori, mentre l'attività intrinseca permette all'agonista legato di "attivare" o "accendere" la funzione recettoriale.

Molti agenti terapeutici producono i loro effetti funzionando come agonisti. La dobutamina, per esempio, è un farmaco che mima l'azione della NE sui recettori del cuore, causando quindi un aumento del ritmo cardiaco e della forza di contrazione. L'insulina che noi somministriamo come farmaco mima le azioni dell'insulina endogena sui recettori. Noretindrone, un componente di molti contraccettivi orali, agisce "accendendo" i recettori del progesterone.

E' importante notare che gli agonisti non fanno andare necessariamente più veloci i processi fisiologici; l'attivazione dei recettori può anche rallentare un particolare processo. Per esempio, ci sono recettori nel cuore che, quando vengono *attivati* dall'acetilcolina (l'agonista proprio dell'organismo per quei recettori), causano un *decremento* del ritmo cardiaco. Anche i farmaci che mimano l'azione dell'acetilcolina su quei recettori diminuiranno il ritmo cardiaco. Poiché questi farmaci producono i loro effetti causando attivazione recettoriale, devono essere chiamati agonisti – anche se causano una diminuzione del ritmo cardiaco.

Antagonisti

Gli antagonisti producono i loro effetti prevenendo l'attivazione dei recettori da parte delle molecole regolatorie endogene e dei farmaci. Gli antagonisti non hanno virtualmente nessuna azione propria sulla funzione recettoriale.

In termini di teoria dell'occupazione modificata, un antagonista è un farmaco con affinità per un recettore ma senza attività intrinseca. L'affinità consente all'antagonista di legarsi al recettore, ma la mancanza di attività intrinseca impedisce che l'antagonista legato possa causare l'attivazione del recettore.

Nonostante che gli antagonisti non causino attivazione recettoriale, *producono* certamente effetti farmacologici. Gli antagonisti producono i loro effetti *prevenendo l'attivazione dei recettori da parte degli agonisti*. Gli antagonisti possono produrre effetti benefici bloccando le azioni di molecole regolatorie endogene o bloccando l'azione di farmaci. (la capacità degli antagonisti di bloccare le azioni dei farmaci è impiegata più comunemente nel trattamento delle overdose.)

È importante notare che la risposta ad un antagonista è determinata da quanto *agonista* è presente. Poiché l'antagonista agisce prevenendo l'attivazione del recettore, *se non c'è agonista, la somministrazione dell'antagonista non avrà nessun effetto osservabile*; il farmaco si legherà al proprio recettore ma non succederà nulla. D'altra parte, se i recettori stanno andando incontro ad attivazione da parte dell'agonista, la somministrazione di un antagonista spegnerà questo processo, e ciò risulterà in una risposta osservabile. Questo è un concetto importante; pensateci.

Molti agenti terapeutici producono i loro effetti agendo come antagonisti recettoriali. Gli antistaminici, per esempio, sopprimono i sintomi dell'allergia legandosi ai recettori per l'istamina, prevenendo quindi l'attivazione di questi recettori da parte dell'istamina rilasciata in risposta agli allergeni. L'uso degli antagonisti per trattare la tossicità dei farmaci è illustrata dal naloxone, un agente che blocca i recettori della morfina e degli oppioidi correlati; prevenendo l'attivazione dei recettori oppioidi, il naloxone può abolire completamente tutti i sintomi dell'overdose da oppioidi.

Antagonisti non competitivi verso quelli competitivi. Gli antagonisti possono essere suddivisi in due classi principali: (1) antagonisti non competitivi e (2) antagonisti competitivi. La maggioranza degli antagonisti sono competitivi.

Antagonisti non competitivi (Insormontabili). Gli antagonisti non competitivi si legano *irreversibilmente* ai recettori. L'effetto del legame irreversibile è equivalente alla riduzione del numero totale di recettori disponibili per l'attivazione da parte dell'agonista. Poiché l'intensità della risposta ad un agonista è proporzionale al numero totale dei recettori occupati, e poiché gli antagonisti non competitivi diminuiscono il numero dei recettori disponibili per l'attivazione, gli antagonisti non competitivi *riducono la risposta massima* che un agonista può produrre. Se è presente una quantità sufficiente di antagonista, gli effetti dell'agonista possono essere bloccati completamente. Le curve dose-risposta che illustrano l'inibizione di un antagonista non competitivo sono mostrate in figura 5-7A.

Poiché il legame degli antagonisti non competitivi è irreversibile, l'inibizione da parte di questi agenti non può essere rimossa, indipendentemente da quanto agonista sia disponibile. Poiché l'inibizione da parte di un antagonista non competitivo non può essere abrogata, questi agenti sono usati raramente in terapia. (si ricorda che la reversibilità è una delle proprietà di un farmaco ideale.)

Nonostante che gli antagonisti non competitivi si leghino irreversibilmente, ciò non significa che i loro effetti durino per sempre. Le cellule eliminano costantemente i “vecchi” recettori e ne sintetizzano di nuovi. Di conseguenza, gli effetti degli antagonisti non competitivi finiscono quando il recettore a cui sono legati vengono rimpiazzati. Dal momento che il ciclo vitale di un recettore può essere relativamente breve, gli effetti degli antagonisti non competitivi possono cessare in pochi giorni.

Antagonisti competitivi (sormontabili). Gli antagonisti competitivi si legano *reversibilmente* ai recettori. Come implica il loro nome, gli antagonisti competitivi producono il blocco recettoriale competendo con gli agonisti per il legame ai recettori. Se un agonista ed un antagonista competitivo hanno affinità uguale per un determinato recettore, il recettore può essere occupato da chi – agonista o antagonista – sia presente a concentrazione più alta. Se sono presenti in quantità maggiore molecole di antagonista rispetto alle molecole di agonista, le molecole di antagonista occuperanno i recettori e l'attivazione recettoriale sarà bloccata. Al contrario, se le molecole di agonista saranno in quantità maggiore degli antagonisti, i recettori saranno occupati soprattutto dall'agonista e ci sarà solo una piccola inibizione.

Poiché gli antagonisti competitivi si legano reversibilmente ai recettori, l'inibizione causata sarà *sormontabile*. In presenza di una quantità sufficientemente elevata di agonista, le molecole d'agonista occuperanno tutti i recettori e l'inibizione verrà completamente annullata. Le curve dose-risposta mostrate in figura 5-7B illustrano il processo di superamento degli effetti di un antagonista competitivo con grandi dosi di agonista.

Agonisti parziali

Un agonista parziale è un agonista che ha soltanto un'attività intrinseca moderata. Come conseguenza, *l'effetto massimo che un agonista parziale può produrre è più basso di quello di un agonista totale*. La pentazocina è un esempio di agonista parziale. Come è indicato nelle curve in figura 5-2A, il grado di analgesia che può essere ottenuto con la pentazocina è molto più basso di quello ottenibile con meperidina (un agonista totale).

Gli agonisti parziali sono interessanti in quanto possono agire sia come *antagonisti* che come *agonisti*. Per esempio, quando la pentazocina è somministrata da sola, occupa i recettori oppioidi e produce una moderata analgesia. In questa situazione, il farmaco agisce come agonista. Ma, se un paziente sta già prendendo meperidina (un agonista totale dei recettori oppioidi) e poi gli viene data una dose elevata di pentazocina, la pentazocina occuperà i recettori oppioidi ed impedirà la loro attivazione da parte della meperidina. Come conseguenza, piuttosto che avere il grado elevato di analgesia che la meperidina può produrre, il paziente sperimenterà solo la limitata analgesia della pentazocina. In questa situazione, la pentazocina agirà sia come agonista (producendo una analgesia moderata) che come antagonista (bloccando il grado elevato di analgesia che la meperidina da sola avrebbe potuto attivare).

Regolazione della sensibilità recettoriale

I recettori sono componenti dinamiche della cellula. In risposta ad attivazione continua o a continua inibizione, il numero dei recettori della superficie cellulare può cambiare, così come può cambiare la sensibilità a molecole di agonista (farmaci e ligandi endogeni). Per esempio, quando i recettori di una cellula sono continuamente esposti ad un *agonista*, la cellula di solito diviene meno sensibile. Quando ciò avviene, si dice che la cellula è *desensibilizzata* o *refrattaria*, o che è andata incontro a *down-regolazione*. Molti meccanismi possono esserne responsabili, inclusi la distruzione dei recettori da parte della cellula e la

modificazione dei recettori così che rispondano meno pienamente. La continua esposizione ad antagonisti ha un effetto opposto, causando una *ipersensibilità* della cellula (anche chiamata *supersensibile*). Un meccanismo che può causare ipersensibilità è la sintesi di un numero maggiore di recettori.

RISPOSTE FARMACOLOGICHE CHE NON COINVOLGONO I RECETTORI

Nonostante che gli effetti della maggior parte dei farmaci risultino da interazioni farmaco-recettore, alcuni farmaci non agiscono attraverso recettori. Piuttosto, agiscono attraverso delle semplici interazioni fisiche o chimiche con altre piccole molecole.

Esempi comuni di “farmaci senza recettori” includono gli antiacidi, antisettici, lassativi salini, ed agenti chelanti. Gli antiacidi riducono l'acidità gastrica attraverso un'interazione chimica diretta con gli acidi gastrici. L'azione antisettica dell'alcool etilico risulta dalla precipitazione delle proteine batteriche. L'idrossido di magnesio, un potente lassativo, agisce trattenendo acqua nel lume intestinale attraverso un effetto osmotico. Il dimercapolo, un agente chelante, previene la tossicità dei metalli pesanti (per es. arsenico e mercurio) formando dei complessi con questi composti. Tutti questi effetti farmacologici sono il risultato di interazioni fisiche o chimiche semplici, e non di interazioni con recettori cellulari.

VARIABILITA' TRA PAZIENTI NELLE RISPOSTE FARMACOLOGICHE

La dose richiesta per produrre una risposta terapeutica può variare sostanzialmente tra pazienti. Perché? Perché le persone sono diverse tra di loro. In questa sezione prendiamo in considerazione la variabilità tra pazienti da un punto di vista generale.

Per raggiungere l'obiettivo terapeutico, bisogna porre attenzione alla variabilità tra pazienti nella risposta farmacologica. A causa della variabilità tra pazienti, non è possibile prevedere esattamente come un paziente risponderà individualmente al medicamento. Quindi, ciascun paziente deve essere valutato per la propria risposta reale al trattamento. L'infermiere che riesce a comprendere la variabilità interindividuale sarà meglio preparato ad anticipare, valutare, e rispondere in modo appropriato alle necessità terapeutiche di ciascun paziente.

Misurazione della variabilità tra pazienti.

Un esempio di come la variabilità tra pazienti viene misurata faciliterà la discussione. Assumiamo di avere da poco sviluppato un farmaco che sopprime la produzione acida gastrica, e adesso vogliamo valutare la variabilità di risposta nei pazienti. Per fare questa valutazione, dobbiamo prima avere in mente un *obiettivo terapeutico* o un *risultato specifico*. Siccome il nostro farmaco riduce l'acidità gastrica, un risultato appropriato è l'innalzamento del pH gastrico ad un valore di 5.

Avendo definito il risultato terapeutico, possiamo condurre il nostro studio. I soggetti dello studio sono 100 persone con ulcera gastrica. Iniziamo il nostro esperimento dando a ciascun soggetto una dose iniziale bassa (100 mg) del nostro farmaco. Quindi misuriamo il pH gastrico per determinare quanti individui hanno raggiunto l'obiettivo terapeutico del pH 5. Assumiamo che solo due persone hanno risposto alla dose iniziale. Ai rimanenti 98 soggetti, diamo una ulteriore dose di 20 mg e di nuovo determiniamo in quanti il pH gastrico sale a 5. Assumiamo che altri sei hanno risposto a questa dose (120 mg totali). Continuiamo l'esperimento, somministrando dosi con incrementi di 20 mg, fino a che tutti i 100 soggetti hanno risposto con l'innalzamento desiderato di pH.

I dati del nostro ipotetico esperimento sono diagrammati in figura 5-8. Il diagramma è chiamato *curva di distribuzione della frequenza*. Possiamo vedere dalla curva che un grande intervallo di dosi è richiesto per produrre la risposta desiderata in tutti i soggetti. Per alcuni soggetti, era sufficiente una dose di soli 100 mg per produrre la risposta voluta. Per altri soggetti, il risultato terapeutico non veniva raggiunto se non alla dose di 240 mg totali.

La DE_{50}

La dose nel mezzo della curva di distribuzione della frequenza è chiamata DE_{50} (Fig. 5-8B). (DE_{50} è una abbreviazione di *media della dose efficace*.) La DE_{50} è definita come *la dose richiesta per produrre una determinata risposta terapeutica nel 50% della popolazione*. Nel caso del nostro nuovo farmaco, la DE_{50} era di 170 mg – la dose necessaria per innalzare il pH gastrico fino ad un valore di 5 in 50 delle 100 persone studiate.

La DE_{50} può essere considerata una dose “standard” e, per questo, è frequentemente la dose scelta per il trattamento iniziale. Dopo aver valutato la risposta di un paziente a questa dose “standard”, possiamo successivamente modificare la dose in su o in giù per andare incontro alle necessità reali del paziente.

Implicazioni cliniche della variabilità tra pazienti

La variabilità tra pazienti ha quattro importanti conseguenze cliniche, a cui l’infermiere dovrebbe fare attenzione:

- *La dose iniziale di un farmaco è necessariamente approssimativa. Le dosi successive devono divenire “precise” sulla base della risposta del paziente.* Siccome le dosi iniziali sono approssimative, è ragionevole non contestare il medico se la dose prescritta inizialmente differisce di poco (per es. da un 10% ad un 20%) dalle dosi raccomandate da un prontuario farmacologico. Invece, bisogna somministrare il medicamento come prescritto e valutare la risposta. Se serve si può poi fare un aggiustamento del dosaggio. Ovviamente, se il medico prescrive una dose che differisce di molto dalla dose raccomandata, la prescrizione deve essere contestata.
- *Quando viene data una dose media efficace (DE_{50}), alcuni pazienti non risponderanno, mentre altri riceveranno più farmaco del necessario.* Quindi, quando la terapia inizia con una dose equivalente alla DE_{50} , è molto importante valutare la risposta. I pazienti che non rispondono hanno forse bisogno di un aumento del dosaggio. Al contrario, i pazienti che mostrano segni di tossicità avranno bisogno di una riduzione.
- *Poiché le risposte farmacologiche non sono completamente prevedibili, bisogna controllare il paziente (e non il prontuario medico) per determinare se è stato somministrato troppo o troppo poco farmaco.* In altre parole, le dosi vanno aggiustate sulla base della risposta del paziente e non solo sulla base di ciò che un qualsiasi prontuario riporta come la dose giusta. Per esempio, anche se molti pazienti nel post-operatorio ricevono come analgesico adeguato una dose “media” di morfina, questa dose non è appropriata per tutti: una dose media può essere efficace in alcuni pazienti, inefficace in altri, e tossica per altri ancora. Chiaramente, il dosaggio deve essere aggiustato sulla base della risposta del paziente, e non deve essere dato in aderenza cieca alla dose raccomandata dai libri.
- *A causa della variabilità nelle risposte, infermieri, pazienti, ed altri individui interessati devono valutare le risposte reali ed essere preparati ad informare il medico prescrittore circa tali risposte in modo che possano essere fatti gli appropriati aggiustamenti nel dosaggio.*

L'INDICE TERAPEUTICO

L'indice terapeutico è una misura della sicurezza di un farmaco. L'indice terapeutico, determinato usando animali da laboratorio, è definito come *il rapporto della DL_{50} e della DE_{50} di un farmaco*. (La DL_{50} , o dose letale media, è la dose che è letale per il 50% degli animali trattati.) Un indice terapeutico grande (o elevato) indica che un farmaco è relativamente sicuro. Al contrario, un piccolo (o basso) indice terapeutico indica che un farmaco è relativamente insicuro.

Il concetto di indice terapeutico è illustrato dalle curve di distribuzione della frequenza in figura 5-9. La parte A della figura mostra le curve delle risposte terapeutiche e letali al farmaco "X". La parte B mostra le curve equivalenti del farmaco "Y". Si può vedere in figura 5-9A che la dose media letale (100 mg) del farmaco X è molto più grande della dose media terapeutica (10 mg). Poiché la dose letale del farmaco è molto più grande della sua dose terapeutica, il buon senso ci dice che il farmaco dovrebbe essere relativamente sicuro. La sicurezza di questo farmaco si riflette nel suo indice terapeutico elevato, che è 10. Al contrario, il farmaco Y è pericoloso. Come si mostra in figura 5-9B, la dose media letale del farmaco Y (20 mg) è solo due volte più grande della dose media terapeutica (10 mg). Quindi, per il farmaco Y, una dose solo due volte la DE_{50} potrebbe essere letale per il 50% dei trattati. Chiaramente, il farmaco Y non è sicuro. Questa mancanza di sicurezza si riflette nel suo basso indice terapeutico.

Le curve del farmaco Y illustrano un fenomeno che è anche più importante dell'indice terapeutico. Come si può vedere, c'è una *sovrapposizione* tra la curva degli effetti terapeutici e la curva degli effetti letali. Questa sovrapposizione ci dice che le dosi elevate che servono per produrre gli effetti terapeutici in alcune persone possono essere abbastanza grandi da provocare la morte. Il messaggio è che, se un farmaco deve essere veramente sicuro, la dose più elevata richiesta per produrre gli effetti terapeutici deve essere sostanzialmente più bassa rispetto alla dose più bassa che produce la morte.

Punti Chiave

- La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci e dei meccanismi molecolari attraverso cui questi effetti vengono prodotti.
- Per la maggioranza dei farmaci la relazione dose-risposta è graduale. Ciò significa che la risposta diviene più intensa aumentando la dose.
- L'efficacia massima è definita come l'effetto più grande che un farmaco può produrre.
- Nonostante che l'efficacia sia importante, ci sono molte situazioni in cui un farmaco con una efficacia relativamente bassa è preferibile ad un farmaco con efficacia molto elevata.
- Un farmaco potente è semplicemente un farmaco che produce i propri effetti a dosi basse. Di regola la potenza non è importante.
- Potenza ed efficacia sono qualità indipendenti. Il farmaco A può essere più efficace del farmaco B anche se il farmaco B può essere più potente. Inoltre, il farmaco A ed il farmaco B possono avere la stessa efficacia, anche se uno dei due può essere più potente dell'altro.
- Un recettore può essere definito come qualsiasi macromolecola funzionale di una cellula a cui si lega un farmaco per produrre i propri effetti.
- Il legame dei farmaci con i propri recettori è quasi sempre reversibile.
- I recettori attraverso cui i farmaci agiscono sono normali punti di controllo dei processi fisiologici.
- In condizioni fisiologiche, la funzione recettoriale è regolata da molecole prodotte dall'organismo.
- Tutto ciò che i farmaci possono fare a livello dei recettori è mimare o bloccare l'azione delle molecole regolatorie proprie dell'organismo.

- Poiché l'azione dei farmaci si limita a mimare o bloccare le molecole regolatorie proprie dell'organismo, i farmaci non possono conferire alle cellule delle nuove funzioni. Piuttosto, i farmaci possono solo alterare il ritmo di processi preesistenti.
- I recettori rendono possibile la selettività d'azione dei farmaci.
- Ci sono quattro famiglie principali di recettori: enzimi nel contesto della membrana cellulare, canali ionici dipendenti dal ligando, sistemi recettoriali accoppiati a proteina G, e fattori di trascrizione.
- Se un farmaco interagisce con un solo tipo di recettore, e se quel tipo recettoriale regola pochi processi, l'effetto del farmaco sarà relativamente selettivo.
- Se un farmaco interagisce con un solo tipo di recettore, ma quel tipo recettoriale regola molteplici processi, l'effetto del farmaco sarà non selettivo.
- Se un farmaco interagisce con molteplici recettori, i suoi effetti saranno non selettivi.
- La selettività non garantisce la sicurezza.
- Il termine *affinità* si riferisce alla forza d'attrazione tra un farmaco ed il proprio recettore.
- I farmaci con affinità elevata hanno una potenza relativa elevata.
- Il termine *attività intrinseca* si riferisce alla capacità del farmaco di attivare i recettori.
- I farmaci con attività intrinseca elevata hanno una elevata efficacia massima.
- Gli agonisti sono molecole che attivano i recettori.
- In termini di teoria dell'occupazione modificata, gli agonisti hanno sia affinità che elevata attività intrinseca. L'affinità consente loro di legarsi ai recettori, mentre l'attività intrinseca gli consente di "attivare" il recettore dopo il legame.
- Gli antagonisti sono molecole che prevengono l'attivazione del recettore da parte di molecole regolatorie endogene e altri farmaci.
- In termini di teoria modificata dell'occupazione, gli antagonisti hanno affinità per il recettore ma non attività intrinseca. L'affinità consente agli antagonisti di legare il recettore, ma la mancanza di attività intrinseca previene l'insorgenza di attività intrinseca grazie al legame dell'antagonista.
- Gli antagonisti non hanno effetti osservabili in assenza dell'agonista.
- Gli agonisti parziali hanno solo una moderata attività intrinseca. Quindi la loro efficacia massima è più bassa di quella degli agonisti totali.
- Gli agonisti parziali possono agire da agonisti (se non c'è un agonista totale presente) e come antagonisti (se un agonista totale è presente).
- L'esposizione continua delle cellule agli agonisti può risultare in desensibilizzazione recettoriale (alias refrattarietà o down-regolazione), mentre l'esposizione continua agli antagonisti può causare ipersensibilità (alias supersensibilità).
- Alcuni farmaci agiscono attraverso semplici interazioni fisiche o chimiche con altre piccole molecole piuttosto che attraverso recettori.
- La DE_{50} è definita come la dose richiesta per produrre una determinata risposta terapeutica nel 50% della popolazione.
- La dose iniziale di un farmaco è necessariamente un'approssimazione. Dosi successive devono essere "finemente regolate" in base alla risposta del paziente.
- Una dose media efficace (DE_{50}) è perfetta per alcune persone, insufficiente per altre, ed eccessiva per altri ancora.
- Poiché la risposta farmacologica non è completamente prevedibile, bisogna tenere sotto osservazione il paziente (e non basarsi solo sui prontuari) per determinare se il dosaggio è appropriato.

- L'indice terapeutico – definito come il rapporto $DL_{50}:DE_{50}$ – è una misura della sicurezza del farmaco. I farmaci con un indice terapeutico elevato sono sicuri. I farmaci con un indice terapeutico basso non sono sicuri.