

## FARMACOLOGIA GENERALE

**TEMA 1: DEFINIZIONE, STORIA E SVILUPPO DEI FARMACI**

Farmaco può essere definita qualunque sostanza che eserciti un'azione biologica nell'organismo. Farmaco, medicamento, medicinasono i termini per lo più usati in senso positivo: sostanze o associazioni di sostanze aventi proprietà curative o profilattiche delle malattie umane. Veleno, tossico, xenobioticosono invece i termini legati a sostanze dagli effetti negativi. Ma bisogna ricordare che: "è la dose che fa il veleno" (Paracelso).

**USO CORRETTO DEI FARMACI**

Le medicine sono come delle armi che possiamo impiegare per combattere le malattie. Possono essere utilizzate allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica. Possono così difenderci dalle malattie, ma c'è il rischio che ci si possa far male se non si impara a usarle bene.

**Abuso dei farmaci:**

Il termine si applica a tutti gli impieghi non corretti di una sostanza farmacologicamente attiva, ma è ovvio che questo vale soprattutto per i farmaci assunti senza prescrizione, in modo eccessivo, continuato e quasi sempre per motivi voluttuari. Il problema dell'abuso diventa socialmente significativo per gli psicofarmaci in caso di farmaco-tossicodipendenze, ma può riguardare anche farmaci di conforto prodotti di cui si sottovaluta la tossicità (es. lassativi).

Per ottenere i risultati ottimali dalla terapia bisogna quindi tenere ben conto del: cosa, come, quando, quanto e perché si assume.

**Perché?:**

Le medicine si prendono per stare bene, cioè per eliminare un disturbo che c'è già o evitare che ne insorgano: possono essere curativi sintomatici (es. analgesici, sostanze di conforto), patogenetici o sostitutivi.

Qualche sostanza farmacologica può essere usata anche per diagnosticare una malattia (es. radiofarmaci per scintigrafie, mezzi di contrasto). Non si deve dimenticare però che i medicinali possono mostrare la doppia faccia di farmaco o veleno. Devono quindi essere evitate tutte le occasioni prossime di errore, tossicità o effetto collaterale.

**Gli effetti dei farmaci:**

L'effetto desiderato è quello terapeutico, principale; all'effetto principale atteso si possono associare altri effetti collaterali, non necessariamente negativi (es. aspirina); ci si attende comunque che qualunque farmaco possa dare effetti avversi (ADR), specialmente in alcune particolari categorie di persone (dalla variabilità biologica possono derivare le controindicazioni per un determinato farmaco).

## FARMACOLOGIA GENERALE

La terapia migliore è sempre quella personalizzata, prescritta dal medico dopo un colloquio approfondito, una visita accurata e una diagnosi precisa.

Si spera che le recenti ricerche nel campo della farmacogenetica possano presto individuare le medicine o le cure ottimali da scegliere in base al corredo cromosomico, al DNA, del singolo paziente.

Di fronte al problema delle malattie genetiche si auspica la possibilità di intervenire direttamente sul corredo genico attraverso la farmacogenomica.

## MASCHIO E FEMMINA

L'uomo e la donna costituiscono organismi sostanzialmente differenti, non solo per quanto attiene alla sfera sessuale o a quella emotiva. Oggi la medicina si sta accorgendo che per garantire al meglio la difesa della salute si deve attuare una terapia orientata al genere.

### **Perché è importante distinguere tra i generi?:**

Innanzitutto perché le donne sono le più grandi consumatrici di farmaci, soffrendo più di malattie dolorose, e tenendo in considerazione anche le mestruazioni periodiche, consumano più antidolorifici.

Un terzo delle donne in età fertile pratica la contraccezione orale, mentre un 20% di quelle in menopausa si sottopone ad una terapia ormonale sostitutiva.

Fanno spesso anche largo uso di rimedi botanici a scopo salutistico o cosmetico e corrono più rischi di interazione. Il modo di relazionarsi con il medico.

### **Donne e uomini hanno spesso un diverso atteggiamento:**

In genere sono le donne ad occuparsi più di frequente dell'acquisto e della gestione casalinga dei medicamenti (dati ISTAT segnalano le donne come maggiori consumatrici di farmaci rispetto agli uomini: 42.1% contro il 32.2%). Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente, ad esempio, dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute (J Gen Intern Med. 2006, 21, 47-53).

Un maggior numero di segnalazioni di reazioni avverse a farmaci riguardano le donne (ISS).

### **Difficile evidenziare le differenze di genere in medicina:**

A parte le problematiche risultanti da terapie ormonali o legate a gravidanza e allattamento, si ritiene correntemente che sia il genere maschile, l'uomo, a rappresentare le caratteristiche di base della specie.

## FARMACOLOGIA GENERALE

Nonostante sia noto che variabili come peso e altezza, volume di distribuzione e superficie corporea possono essere sensibilmente inferiori nella donna, il termine di paragone utilizzato per lo più negli studi di posologia è l'individuo standard di 70 kg.

In ogni caso sarebbe fuorviante pensare che la donna debba rappresentare (esattamente come avviene per i bambini) solo una specie di "uomo in miniatura".

La medicina fino ad oggi ha tenuto in considerazione le esigenze sanitarie delle donne solo in campi specifici. La senologia e la ginecologia rappresentano i soli settori specialistici che si sono effettivamente sviluppati in modo appropriato per la cura delle donne. Le attuali terapie non coprono però altri importanti aspetti della variabilità biologica tra maschi e femmine.

### **Raccomandazioni per linee guida FDA a partire da revisioni del 1993:**

I farmaci dovrebbero essere studiati, prima della loro approvazione (AIC), su soggetti che rappresentino l'intera gamma di pazienti previsti per la terapia dopo la commercializzazione.

Si devono quindi prevedere opportune sottoanalisi per le differenze prevedibili: genere, effetto di ormoni esogeni, peso corporeo, età, etnia di appartenenza, malattie sottostanti, terapie concomitanti.

Sono da accettare i dati reperiti sui sottogruppi sulla base di metodi statistici mirati a verificare le eventuali differenze emerse, con particolare riferimento alla farmacocinetica, attuando se è il caso gli opportuni aggiustamenti di dose o metodo.

### **I nodi della sperimentazione (animali -genere):**

Nella sperimentazione preclinica dei farmaci è ormai ben chiara la necessità di introdurre sempre sottogruppi di maschi e femmine: meno frequente è la considerazione statistica dell'età degli animali e delle eventuali fasi di ciclo estrale (> variabilità).

Nella sperimentazione clinica, fino agli anni '90, non risulta prevista la presenza femminile come richiesta specifica di linee guida metodologiche.

Ancora oggi le donne sono per lo più rappresentate in percentuali minoritarie negli studi clinici.

Negli studi di fase I, tra i volontari sani, è molto più difficile arruolare donne rispetto agli uomini. Non solo per motivo di maggiori cautele (es. possibile gravidanza) o amplificazione della variabilità (fasi del ciclo, terapia contraccettiva), ma ciò riflette ancora la minore disponibilità delle donne a partecipare ad attività lontane da casa e a lasciare la famiglia per periodi prolungati, specie se notturni.

Solo se si soffre di piccoli disturbi, ben riconoscibili senza correre rischi di una diagnosi tardiva per una malattia grave, è lecito curarsi da sé utilizzando adatti medicinali o prodotti naturali di libera vendita: OTC (Over The Counter) oppure SOP (Senza Obbligo di Prescrizione).

## FARMACOLOGIA GENERALE

### COSA

Specialità medicinali da prescrizione, di marca e con precise denominazioni commerciali, reperibili in farmacia dietro presentazione di ricetta medica, ripetibile o non ripetibile. Preparazioni galeniche o magistrali, effettuate al momento direttamente dal farmacista su ricetta personalizzata del medico. Medicine di libera vendita, OTC o SOP, con denominazioni e marche specifiche, acquistabili direttamente, meglio se dietro consiglio del farmacista.

- **Farmaci generici**, forniti da varie ditte del settore dopo la scadenza di un brevetto e reperibili in farmacia a un prezzo vantaggioso secondo la denominazione del solo principio attivo; deve essere garantita la bioequivalenza della forma farmaceutica.
- **Medicamenti omeopatici** (in contrapposizione alla comuni terapie allopatiche), da non chiamare farmaci per mancanza di una precisa definizione di meccanismo d'azione biologica, acquistabili in farmacia e prescritti secondo le precise regole indicate dal medico omeopata secondo il "principio dei simili".
- **Sostanze naturali**, prodotti erboristici, alimenti dietetici, integratori alimentari, acquistabili in farmacia ma anche in altri punti vendita.

In una medicina in genere non è presente solo la sostanza farmacologicamente attiva, principio attivo, ma anche una serie di altri "ingredienti", di per sé inerti, e definiti: eccipienti.

Gli eccipienti sono importanti nel definire la forma farmaceutica e possono essere indispensabili per regolare l'effetto dei medicinali, senza contare che possono anch'essi provocare reazioni avverse!

### EVOLUZIONE DELLA FARMACOLOGIA:

Storicamente si sono sviluppate varie fasi della farmacologia, legate allo sviluppo delle conoscenze mediche:

- Farmacologia magico-religiosa.
- Farmacologia dogmatica.
- Farmacologia empirica.
- Farmacologia Sperimentale e Clinica: "Evidence based Medicine, EBM.

## FARMACOLOGIA GENERALE

### OGGI

Gli studi farmacologici si articolano su concetti diversi:

- Farmaceutica.
- Farmacocinetica.
- Farmacodinamica.
- Tossicologia.
- Farmacoterapia.
- Farmacoepidemiologia.
- Farmacovigilanza.
- Farmacoeconomia.
- Farmacogenetica/Farmacogenomica.

Per ogni medicamento può essere indicata una precisa via di somministrazione.

Le azioni del farmaco somministrato possono essere:

- **Locali o topiche:** Se si svolgono esclusivamente al sito di applicazione.
- **Sistemiche:** Quando coinvolgono tutto l'organismo.

Sigle che indicano il numero di somministrazioni giornaliere: Monodose-monosomministrazione, bid (bis in die), tid (ter in die), ecc...

### STORIA NATURALE DEL FARMACO

- **Farmacocinetica:** Relazioni dose/tempo o tempo/effetto.
- **Farmacodinamica:** Relazioni dose/effetto.
- **Effetto specifico:** Legato a un preciso recettore e sistema di trasduzione intracellulare.
- **Effetto aspecifico:** Non legato a recettori (ad es. di tipo chimico-fisico).
- **Effetto selettivo:** Specificamente orientato ad un preciso tessuto, organo o sistema.

### I NUOVI FARMACI

- **Drug design:** Si seleziona una nuova molecola sulla base della struttura chimica di un analogo attivo (endogeno, naturale o sintetico) e/o del suo presunto recettore.
- **Screening di sostanze naturali:** si studiano selettivamente con metodo scientifico molecole di origine naturale già impiegate tradizionalmente o osservate casualmente (es. curaro –penicillina).
- **Nutraceutici:** Alimenti funzionali o principi attivi da loro derivati.

## FARMACOLOGIA GENERALE

### La sperimentazione dei nuovi farmaci:

- **Fase preclinica:** Studi in vitro (anche su materiale umano) e in vivo (sperimentazione animale) per determinare in prima istanza attività, tossicità, dosi e cinetica approssimata, meccanismo d'azione dei farmaci.
- **Fasi cliniche:** Studi sull'uomo per determinare attività, tollerabilità, farmacocinetica, posologia, controindicazioni, interazioni del farmaco e/o della forma farmaceutica.

**Sperimentazione preclinica dei farmaci** (si applica a sostanze sintetiche, di drug-design, ma anche di origine naturale, etnobiopharmacologia OMS).

**Sperimentazione clinica dei farmaci** (si applica a sperimentazioni sull'uomo con diverse metodologie e secondo differenti fasi, si completa senza vincoli temporali nella farmacovigilanza).

**Ottimizzazione della terapia** (si applica in prima istanza attraverso il ruolo del medico, degli Enti preposti al Sistema Sanitario nazionale e internazionale, degli operatori sanitari sul territorio: farmacisti, paramedici, "caregivers", industria farmaceutica, media).

### VARIABILITÀ BIOLOGICA ED EFFETTO DEI FARMACI:

Il risultato della terapia è fortemente condizionato dalla variabilità biologica. Esistono variabilità di specie, di popolazione (ceppo, razza) e tra soggetti.

La variabilità può essere fisiologica: genetica, stati particolari (es. gravidanza, allattamento).

La variabilità può risultare da patologie più o meno importanti: genetiche, personali (es. dispepsia, epatopatie, nefropatie).