

FARMACOLOGIA

Farmacologia

La farmacologia è la scienza che studia l'azione dei farmaci, le loro caratteristiche e le loro interazioni con gli organismi viventi a livello molecolare, cellulare, di organo, di sistema, di individuo, di popolazione, di ambiente. Essa interessa come gli effetti dei farmaci possano trovare applicazione nella pratica clinica. Inoltre, la farmacologia non studia solo gli effetti terapeutici dei farmaci ma anche gli effetti tossici di essi.

Farmacologia Generale

La farmacologia generale studia i meccanismi alla base degli effetti biologici dei farmaci ed esprime tali effetti quantitativamente, con formule e grafici da cui si possono ricavare dei parametri significativi e comparativi. Inoltre, esamina i fattori che regolano comparsa, intensità e durata d'azione dei farmaci nell'organismo e descrive la possibilità e le modalità con cui si possono verificare effetti dannosi e malattie in seguito all'assunzione di farmaci.

La farmacologia generale si suddivide in *farmacocinetica* e *farmacodinamica*.

Per farmacocinetica si intendono tutti i processi che i farmaci subiscono una volta introdotta in un organismo. In sintesi, risponde alla domanda "*Cosa fa l'organismo al farmaco?*"

La farmacodinamica invece risponde alla domanda "*Cosa fa il farmaco all'organismo?*". In parole semplici spiega come il farmaco interagisce con l'organismo e come porta a una risposta.

Farmacologia Speciale

La farmacologia speciale studia un gruppo di farmaci specificamente attivi su determinati organi e funzioni.

Farmacologia Clinica

La farmacologia clinica studia l'effetto dei farmaci all'uomo, sia pazienti che volontari sani.

Farmacognosa

La farmacognosa si occupa di riconoscere, descrivere, caratterizzare e classificare i farmaci di origine naturale.

Farmacogenetica

La farmacogenetica studia l'influenza della genetica nella risposta ai farmaci. Inoltre, si occupa anche dello studio su perchè ci sono diverse risposte al farmaco in base alla genetica.

Farmacogenomica

Per farmacogenomica si intende la possibilità di utilizzare informazioni genetiche per guidare la scelta della terapia farmacologica più opportuna su basi individuali.

Farmacoepidemiologia

Studia gli effetti dei farmaci a livello della popolazione. Si interessa della variabilità degli effetti dei farmaci fra individui della stessa popolazione o fra popolazioni diverse.

Farmacovigilanza

Studia le reazioni avverse dei farmaci. L'ente che si occupa della farmacovigilanza in Italia è l'AIFA: complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

Farmacoeconomia

Quantifica in termini economici i costi e i benefici dei farmaci comunemente utilizzati in terapia.

Che cosa è un farmaco?

Secondo la definizione dell'OMS un farmaco è "qualsiasi sostanza che esplora sistemi fisiologici e patologici per cercare di produrre beneficio a chi lo riceve".

Il decreto legislativo 219/2006 definisce il farmaco come medicinale e lo descrive come sostanza, o associazione di sostanze, che hanno proprietà proliferative o curative delle malattie umane, o animali e che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Origine dei farmaci

I farmaci possono essere di origine naturale, chimica oppure biotecnologica.

Per farmaci di origine naturale si intendono farmaci con i quali principi attivi si trovano in natura. Può essere ulteriormente divisi in prodotti minerali (Ca, Mg e Bicarbonato di Na), vegetali (Morfina, Curaro e Atropina), animali (Olio di pesce, Eparina da maiale) oppure biologica (Penicillium da cui proviene la penicillina).

Si parla di farmaci di origine chimica quando il principio attivo è parzialmente prodotto con metodi chimici partendo da una molecola già presente in natura come ad esempio l'aspirina (proviene da Salix Alba), Diazepamum (è un esemplio di farmaco totalmente chimico e proviene da diazepam).

I prodotti di origine biotecnologica sono farmaci dei quali principi attivi sono provenienti da microorganismi, eucarioti o procarioti, modificati completamente o parzialmente con tecnica di ingegneria genetica.

I farmaci di origine biotecnologica possono essere endofarmaci (meccanismo d'azione mima la funzione delle molecole biologiche endogene), sostanze biologicamente attive che rispondono a precisi requisiti oppure proteine, ormoni, anticorpi monoclonali, vaccini, fattori di crescita oppure citochine.

Nomenclatura dei farmaci

I farmaci hanno quattro nomi: nome chimico, nome generico/comune, nome ufficiale e nome commerciale.

Il nome chimico è la struttura chimica del principio attivo del farmaco. Ad esempio: *N-(4-nitro-2-fenossi(fenil)-metansulfonamide)*.

Il nome generico/comune del farmaco viene attribuito PRIMA che venga autorizzato per il suo utilizzo nella pratica clinica. Ad esempio: Nimesulide.

Il nome ufficiale è il nome con cui il farmaco viene registrato presso le autorità regolatorie. Ad esempio: Aulin

Il nome commerciale del farmaco è il nome ufficiale seguito dal simbolo ® ad indicare che il nome è stato registrato e che il suo uso è riservato al proprietario del farmaco che in genere è anche il produttore. Ad esempio: *Aulin®*

Classificazione dei farmaci

I farmaci possono essere classificati in base alla loro azione principale (quale sistema agiscono), impegno terapeutico (per quale motivo vengono somministrati), meccanismo d'azione, struttura chimica e/o normativa (se sono prescrittibili, non prescrittibili o illegali/d'abuso).

Componenti di un farmaco

Un farmaco contiene il suo principio attivo e degli eccipienti. Il principio attivo è la sostanza attiva da cui dipende l'azione del farmaco e può essere di più in un farmaco.

Gli eccipienti sono componenti inattivi, privi di azione farmacologica. Essi hanno lo scopo di proteggere il principio attivo e di renderlo più gradevole a somministrazione. In alcuni casi però può causare allergia alla persona che lo somministra. Altre funzioni degli eccipienti sono:

1. Aumentare il volume per consentire la preparazione di compresse o di qualsiasi altra forma farmaceutica di dimensioni accettabili (talco, amido)

2. Rendere stabili soluzioni o sospensioni evitando la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori

3. Facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo

Una volta combinata il principio attivo e gli eccipienti, si può passare alla formazione della forma farmaceutica ossia la forma del farmaco quando esso è idoneo a un certo tipo di somministrazione a scopo terapeutico, diagnostico o preventivo.

I farmaci possono avere due sedi di azione: locale e generale o sistemica. Per sede locale si intende che l'effetto del farmaco si manifesta solo sulla zona di applicazione. Per generale o sistemica invece si intende che l'effetto del farmaco si manifesta su tutto l'organismo e può essere distante dal sito di applicazione o somministrazione.

Gli effetti di un farmaco poi possono essere classificati in: terapeutici (beneficio al paziente), tossici (dannoso al paziente) oppure collaterali (effetti non utili ma non necessariamente tossici o non ricercati).

PREPARATI SOLIDI

- Pillole
- Granuli
- Capsule
- Compresse
- Confetti
- Gomme da masticare

PREPARATI DERMATOLOGICI

- Unguenti
- Creme
- Gel
- Paste

PREPARATI PARENTERALI

- Preparazioni iniettabili
- Infusioni endovenose

FORME FARMACEUTICHE

PREPARATI LIQUIDI

- Gocce
- Sciroppi

PREPARATI PER INALAZIONE

- Aerosol
- Spray

ALTRO

- Supposte
- Colliri
- Cerotti transdermici

La somministrazione dei farmaci viene concordata o decisa in base alla condizione del paziente, forma farmaceutica del farmaco e dal componente del farmaco ad esempio ci sono alcuni farmaci che devono essere metabolizzati dal fegato per attivarsi oppure farmaci che non devono essere degradati dall'acido gastrico.

Banca dati farmaci dell'AIFA

L'AIFA o Azienda Italiana del Farmaco è l'equivalente di FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency) in Italia. Essa ha predisposto una cosiddetta 'Banca Dati Farmaci' per i cittadini in cui sono riassunti le caratteristiche del prodotto (RCP) e dei fogli illustrativi aggiornati dei farmaci autorizzati in Italia.

Il RCP è indirizzato agli operatori sanitari per il linguaggio utilizzato. Esso descrive in dettaglio il farmaco; denominazione, azione, eccipienti, posologia e modalità di somministrazione, avvertenze di uso,

effetti collaterali e interazione con altri farmaci. Tali dati sono controllati da AIFA.

I fogli illustrativi invece sono documenti in linguaggio semplice per quanto sono indirizzati al pubblico.

Le aziende nazionali, europee e internazionali (AIFA, EMA e FDA) hanno lo scopo di autorizzare e monitorare i medicinali, soprattutto nella fase di farmacovigilanza di un farmaco.

- Promuovendo la ricerca e la sperimentazione clinica
- Facilitando lo sviluppo dei medicinali
- Garantendo l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute
- Valutando le domande di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)
- Farmacovigilanza
- Ispezioni
- Informazione
- Governo della spesa farmaceutica

Nessun farmaco può essere commercializzato senza aver fatto la valutazione ossia un'autorizzazione da parte di AIFA o EMA al livello Italiano e Europeo. Solo in caso di una valutazione positiva il farmaco viene messo in commercio.

La valutazione del farmaco avviene per assicurare la sicurezza ed efficacia chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche.

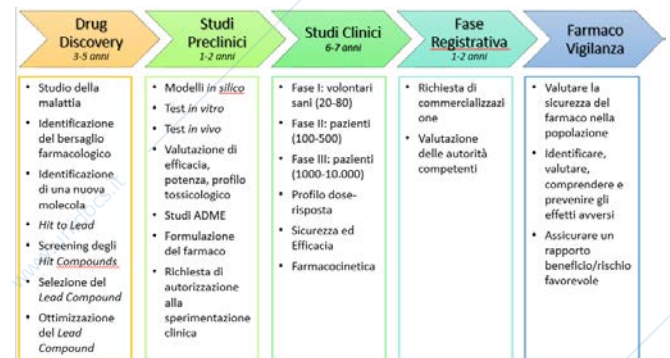
La valutazione del farmaco consiste 4 fasi, precedute dal *drug discovery*:

1. Studio pre-clinico: ci vogliono 1-2 anni. In questa fase si effettuano i test in vitro e test in vivo. Inoltre, viene richiesta l'autorizzazione alla sperimentazione clinica. Consiste la valutazione di efficacia e sicurezza del farmaco all'uomo;
2. Studio clinico: ossia lo studio all'uomo. E' una fase lunga (circa 6-7 anni) e consiste lo studio della farmacocinetica. Consiste 3 fasi:
 - a. Fase I: il farmaco viene provato ai volontari sani
 - b. Fase II: il farmaco viene provato ai pazienti di piccolo numero (100-500)
 - c. Fase III: il farmaco viene provato ai pazienti di grande numero (1000-10000);
3. Fase registrativa: ossia la fase in cui viene richiesta la commercializzazione e la valutazione delle autorità competenti. La valutazione del farmaco può avere tre risultati: approvata, dichiarazione di

approvabilità oppure non approvata. Questa fase dura 1-2anni;

4. Farmacovigilanza: ossia la fase di valutazione del farmaco ad una popolazione e identificare, valutare e prevenire gli effetti avversi del farmaco. Questa fase è un continuo monitoraggio del farmaco che dura per tutta la vita del farmaco.

Il drug discovery invece consiste lo studio della malattia, identificazione del bersaglio farmacologico e la scoperta di una molecola capace di modificare il target.



BIODISPONIBILTA' e BIOEQUIVALENZA

Biodisponibilità

Per biodisponibilità si intende il percentuale del farmaco NON MODIFICATO che raggiunge la circolazione sistema a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via. Solo i farmaci assunti per via endovenosa ha una 100%. Tale caratteristica del farmaco è influenzata da: via di somministrazione, forma farmaceutica, solubilità del farmaco e l'effetto di primo passaggio (al fegato e si intende la degradazione che il farmaco subisce quando passa al fegato. Si verifica solo per via orale nella vie enterale).

La biodisponibilità è il rapporto tra l'area calcolata per via orale e l'area calcolata per via endovenosa per 100. L'area sotto la curva (AUC) rappresenta la biodisponibilità del farmaco.

Bioequivalenza

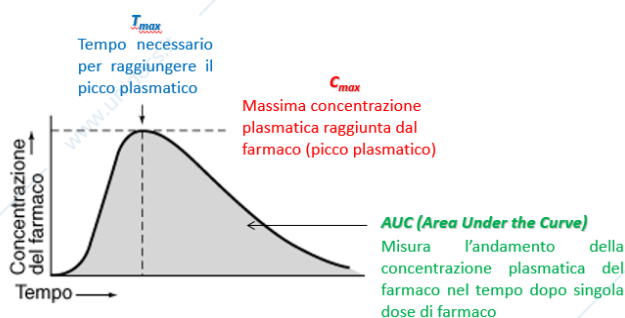
Per bioequivalenza si intende due farmaci che mostrano una biodisponibilità quasi simili a parità di dose somministrata. Si dice due farmaci sono bioequivalenti quando hanno quasi lo stesso profilo di concentrazione-tempo.

Se i due farmaci sono bioequivalenti, hanno la stessa efficacia, sicurezza e possono essere utilizzati indistintamente da un punto di vista terapeutico.

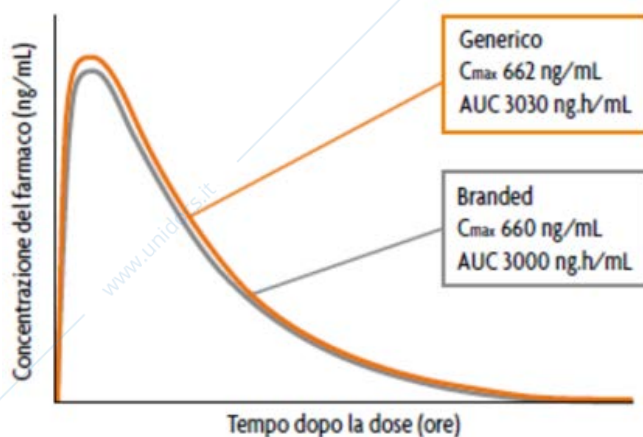
Il principio attivo di un determinato farmaco può essere venduto in modo esclusivo solo quando si ha un brevetto. Il brevetto dura per 20 anni e una volta il brevetto scade, tutti possono vendere lo stesso farmaco con lo stesso principio attivo che viene chiamato generico.

La bioequivalenza di un farmaco a quello di riferimento è stabilita sulla base di linee guida e di procedure definite da normative uniformi promulgate dall'EMA. Il produttore, per ottenere l'AIC di un farmaco bioequivalente, è dispensato dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto la molecola è già nota.

Quando il farmaco in studio contiene, rispetto al farmaco di riferimento, il principio attivo coniugato con sali diversi o diversi esteri o una diversa miscela di isomeri che possono modificarne la biodisponibilità, la bioequivalenza deve essere dimostrata con studi clinici appropriati che dimostrino la simile biodisponibilità, secondo i criteri espressi dall'EMA.



Per calcolare la bioequivalenza di un farmaco a quello di riferimento, si utilizzano i rapporti tra AUC e C_{max} tra il farmaco e quello equivalente. Si raggiunge la bioequivalenza quando i due farmaci hanno lo stesso grafico.



Inoltre, si valutano anche l'uguaglianza della sicurezza, la bioequivalenza, la biodisponibilità e l'efficacia di un farmaco per essere definito equivalente. Un farmaco generico costa 30% di meno rispetto a quello originale.

I farmaci, in generale, sono sostanze che inducono alterazione alla funzionalità dell'organismo attraverso le sue proprietà chimica e fisica. Se i farmaci vengono somministrati in dosi corretti, si avranno degli effetti terapeutici e beneficio al paziente. Se invece i farmaci vengono somministrati in dosi elevati e non necessari, causano un avvelenamento e effetti tossici alla persona.

I criteri di valutazione di un farmaco devono riguardare l'efficacia del farmaco e i suoi effetti collaterali.

L'effetto del farmaco poi dipende dalla dose somministrata e l'eventuale concentrazione plasmatica del farmaco.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica studia gli eventi che il farmaco subisce all'intero dell'organismo. Inoltre, studia anche la velocità dei processi che influenzano il destino globale di un farmaco all'interno dell'organismo e da cui dipende la variazione quantitativa, nel tempo, della concentrazione plasmatica di un farmaco. Consiste 4 fasi:

1. Assorbimento
2. Distribuzione
3. Metabolismo
4. Eliminazione

ASSORBIMENTO

L'assorbimento è il processo per mezzo del quale il farmaco passa dal sito di somministrazione al plasma attraverso le membrane biologiche.

Ci sono vari fattori che influenzano l'assorbimento dei farmaci e possiamo classificarli in due: fattori dipendenti dal farmaco e fattori in base alla variabilità fisiologica.

Tra i fattori dipendenti dal farmaco ci sono:

- Caratteristiche chimico-fisiche;
- Dimensioni;
- Formulazione farmaceutica;
- Grado di ionizzazione;
- Coefficiente di ripartizione.

I fattori in base alla variabilità fisiologica sono:

- Area superficie assorbente;
- Flusso ematico/vascolarizzazione;
- pH nel sito di assorbimento;
- Alterazione motilità gastrointestinale;
- Tempo di svuotamento gastrico e intestinale;
- Presenza di cibo.

Un farmaco può essere assorbito solo se è in grado di superare le membrane cellulari che rappresentano le barriere tra i compartimenti acquosi dell'organismo. Il meccanismo più comune attraverso cui il farmaco attraversano le membrane è la diffusione passiva ossia seguendo il gradiente di concentrazione (da alta concentrazione a bassa concentrazione). Alcuni fattori che influenzano la diffusione sono:

- Coefficiente di ripartizione;
- Superficie della barriera: maggiore è la superficie, più facile è l'assorbimento;
- Spessore: minore è lo spessore, più facile è l'assorbimento;

- Rapporto di concentrazione: farmaci lipofili attraversano la membrana facilmente.

Il coefficiente di ripartizione (C_R) descrive come il farmaco si distribuisce tra la fase acquosa e la fase oleosa di una soluzione contenente olio e acqua. In sostanza, il simile scioglie il simile: sostanze chimicamente polari si sciolgono in acqua mentre le molecole apolari sono lipofili.

Maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli che, in ambiente acquoso, si trovano in forma ionizzata (dissociata che è meno liposolubile) e non ionizzata (dissociata che è più liposolubile). Solo la forma indissociata può diffondere attraverso le membrane lipidiche.

La pH influenza anche sulla diffusione del farmaco: in un ambiente con pH basso (pH acido), i farmaci acidi attraversano facilmente la membrana mentre la diffusione è ridotta per i farmaci basici e vice versa.

Variando il pH urinario, è possibile rallentare o accelerare l'eliminazione del farmaco. L'acidificazione dell'urina faciliterà l'eliminazione dei farmaci basi deboli (come la metanfetamina) e ritarderà l'eliminazione dei farmaci acidi deboli e vice versa.

Il trasporto mediato da trasportatori

Il trasporto verso l'interno delle macromolecole, ioni oppure delle sostanze grandi sono mediati dai carrier o molecole trasportatrici. Ci sono due tipi di trasporto per via dei trasportatori: diffusione facilitata e trasporto attivo.

In caso di diffusione facilitata non si utilizza ATP e si segue la concentrazione delle molecole. Invece il trasporto attivo è un modo di trasporto delle molecole con l'utilizzo di ATP.

L'esocitosi e endocitosi

Un'altra via di trasporto è per l'endocitosi oppure per esocitosi. Per endocitosi si intende l'invaginazione di una molecola da parte della membrana cellulare fino a formare una vescicola che ricopre la molecola favorendo l'entrata della sostanza inglobata.

L'esocitosi invece è l'incontrario: si formano delle vescicole nelle sostanze intracellulari e essi trasportano dall'interno della cellula all'esterno le molecole.

La vescicola che si forma ha la stessa proprietà della membrana cellulare, facilitando il trasporto delle sostanze.

L'assorbimento al livello gastrointestinale

Lo stomaco non favorisce l'assorbimento di farmaci basi deboli per quanto esso secerne il succo

gastrico che è acido. Inoltre, ci sono anche altri fattori che influenzano l'assorbimento: superficie di assorbimento (che è piccolo), stato di riempimento (si deve avere uno stomaco vuoto per velocizzare l'assorbimento del farmaco), variazioni del grado di irrorazione e presenza di patologie gastriche.

Al contrario dello stomaco, l'intestino è l'organo dell'apparato gastrico che è deputato all'assorbimento. L'intestino è un organo altamente vascolarizzato e ha un'elevata superficie di assorbimento. L'assorbimento al livello intestinale però è influenzato da: motilità intestinale, tempo di transito, patologie intestinali, enzimi digestivi, flora batterica e la competizione con alimenti.

DISTRIBUZIONE

Per distribuzione si intende il passaggio del farmaco dal sangue ai vari compartimenti dell'organismo. La velocità in cui il farmaco lascia il torrente ematico e passa ai vari tessuti o organi è influenzata da:

- Capacità del farmaco di legarsi alle proteine plasmatiche;
- Affinità del farmaco per i diversi compartimenti (K_p);
- Flusso ematico e volume di ciascun compartimento;
- Capacità del farmaco di passare le membrane ossia lipofilia.

L'insieme di questi fattori porta a stabilire la concentrazione del farmaco nel sangue e nei tessuti.

La concentrazione plasmatica del farmaco presenta 2 velocità diverse: fase 1 e fase 2.

La fase 1, ossia la fase di distribuzione, è la velocità del farmaco di lasciare il torrente circolatorio. La fase 2 invece è detta anche fase di eliminazione, quindi è la velocità più lenta e dipende dal processo di eliminazione del farmaco.

Solo i farmaci liberi, ossia farmaci non legati a una proteina, è capace di lasciare il torrente circolatorio e distribuirsi nei vari tessuti dell'organismo. Il grado di legame di un farmaco alle proteine plasmatiche è dato dal rapporto tra concentrazione di farmaco legato e concentrazione di farmaco nel plasma.

$$\frac{[\text{Farmaco}] \text{ Legato}}{[\text{Farmaco}] \text{ Libero}} \begin{cases} > 0,9 \text{ fortemente legato} \\ < 0,2 \text{ debolmente legato} \end{cases}$$

Il legame che si instaura tra il farmaco e le proteine dipende dalla quantità di farmaco che viene somministrato, quantità di farmaci in forma liquida (attiva), numero di siti attivi e concentrazione proteica plasmatica.

Il legame tra farmaco e proteina non è covalente ma sono legami reversibili e saturabile, come

legame di idrogeno e forze di van der Waals, per permettere di staccarsi e avere un tempo limitato di legarsi.

Esiste un equilibrio tra farmaci liberi e farmaci legati alle proteine: in questo modo si mantiene una concentrazione di farmaci liberi costante.

I farmaci possono mostrare diverse affinità con la proteina presente nel plasma e eventualmente competere per lo stesso sito di legame. Altri farmaci possono prendere il posto di un farmaco già legato al sito dei legami. Tale processo viene chiamato spiazzamento. Lo spiazzamento aiuta ad aumentare la quantità di farmaco che viene spiazzato e di conseguenza aumentare i farmaci liberi di questo tipo ed eventualmente farmaci che possono andare nei tessuti ed organi. Questo effetto ha una conseguenza però: potenzia il farmaco spiazzato ma aumenta anche il rischio di effetti avversi o collaterali.

Come già detto, i farmaci possono avere diverse affinità per il tessuto ossia avidità del tessuto per il farmaco (rappresentata da K_p). Si può calcolare la K_p mettendo in proporzione la concentrazione del farmaco nei tessuti (C_t) e la concentrazione del farmaco nel plasma (C_p). Più alta è la K_p

Vascolarizzazione e irrorazione dei tessuti/organi

La vascolarizzazione e l'irrorazione dei tessuti e degli organi sono altri aspetti che influenzano la concentrazione del farmaco. Gli organi più perfusi si equilibrano più rapidamente con il plasma.

Il volume di distribuzione (V_D)

Per volume di distribuzione, rappresentata da V_D , è il volume apparente nel quale il farmaco è distribuito. È apparente o teorico per quanto non ci dice dove il farmaco è distribuito ma ci dà l'entità di distribuzione del farmaco. In sostanza, questo parametro ci permette di identificare la distribuzione del farmaco nell'organismo e nel plasma. Minore è il V_D , maggiore è la concentrazione plasmatica e indica che il farmaco è confinato nel sangue.

Una volta però che il farmaco è uscito dal plasma, si distribuisce in vari compartimenti liquidi dell'organismo (intracellulare oppure extracellulare che è rappresentata da plasma e interstizio).

Il volume di distribuzione dipende dalla costituzione e peso corporeo della persona.

La barriera ematoencefalica

Al livello del cervello, la distribuzione dei farmaci è particolare per quanto esso è costituita da cellule endoteliali strettamente unite fra di loro. Impedisce, quindi, il passaggio di sostanze idrofile o con un peso molecolare grande. Solo farmaci sufficientemente lipofili oppure sostanze che

usufruiscono il trasporto attivo possono attraversare la membrana. In caso di infiammazione o infezione, diminuisce la permeabilità della barriera e permette l'entrata di sostanze che normalmente non riescono a entrare. Tale struttura è presente anche nella placenta per proteggere il feto.

METABOLISMO

Per metabolismo si intende l'insieme di reazioni (biotrasformazioni) che hanno il compito di inattivare il farmaco e porre al fine la sua attività biologica. Trasformano il farmaco in composti più polari e idrosolubili, aumentando e facilitando l'eliminazione.

Il principale organo deputato al metabolismo dei farmaci è il fegato. Al livello del fegato, interagiscono enzimi epatici microsomiali e non microsomiali che si localizzano nelle membrane reticolari lisce. Altri organi che in parte contribuiscono all'eliminazione del farmaco sono reni, polmoni e intestino dove agiscono enzimi extraepatici microsomiali. Al livello dell'intestino agiscono anche enzimi della flora batterica.

Il metabolismo si divide in due fasi: fase 1 e fase 2. Avvengono in modo sequenziale ma non è sempre vero, cioè è possibile che un farmaco possa subire solo la fase 2 oppure se i prodotti della fase 1 sono sufficientemente polari e idrosolubili, possono essere escreti direttamente senza subire reazioni di fase 2. Le reazioni di fase 2 possono precedere le reazioni della fase 1.

Fase 1

Le reazioni di fase 1 sono definite 'fasi di funzionalizzazione' poiché vanno a introdurre o smaschierare sulla struttura del farmaco un gruppo funzionale polare. In questo modo, tali reazioni vanno a trasformare una molecola ipofilare in una molecola più polare.

I prodotti della fase 1 sono definiti *metaboliti* e sono più polari e idrosolubili. Possono avere due destini:

1. Se il prodotto è sufficientemente polare ed idrosolubile, vengono escreti direttamente;
2. Al contrario, possono diventare substrati per la fase 2 e eventualmente metabolizzati.

Le reazioni della fase 1 avvengono ad opera di una famiglia di enzimi chiamati *ossidasi a funzione mista o monoossigenasi*. Tali enzimi sono localizzati nei microsomi epatici e appartengono al sistema di citocromo p450 o CYP450.

CYP450 significa: Cytochrome Pigmented e il numero rappresenta il picco di assorbimento a 450nm. Questo sistema ha specifiche caratteristiche:

- Presenti in tutti gli organismi viventi;

- Localizzati nel reticolo endoplasmatico liscio;
- Presenza nella loro struttura di un gruppo eme;
- Comprendenti 18 famiglie, 42 sottofamiglie e 57 geni.

Ogni particolare enzima di questo sistema ha un nome: famiglia di appartenenza, sottofamiglia e il gene che codifica per quell'enzima.

Fase 2

Le reazioni di fase 2 invece vengono chiamate coniugazione e hanno il compito di legare in modo covalente un composto esogeno con il farmaco o una metabolita prodotto della fase 1 ad una molecola endogena. Si tratta di di reazioni di sintesi e le principali sono:

- Glucuronazione o coniugazione con l'acido glucuronico;
- Acetilazione o coniugazione con l'acetato;
- Coniugazione con il glutatione;
- Coniugazione con la glicina.

I prodotti che derivano da questa reazione vengono chiamati coniugati e sono molecole polari e inattive facilmente eliminabili.

Come già detto, le biotrasformazioni hanno il compito di porre fine all'attività di farmaco e promuove la sua eliminazione. Ci sono casi però in cui i metaboliti siano ancora attivi e dotati di attività diversa da quella originale.

In rari casi possono portare in metaboliti tossici. In alcuni casi la biotrasformazione portano all'attivazione dei farmaci (reazioni bioattivanti) che avviene con un *profarmaco* ossia una molecola non dotata di attività estrinseca ma la acquisisce dopo biotrasformazione nell'organismo, quindi necessita una bioattivazione.

In caso di avvelenamento del paracetamolo, ad esempio, si deve rimuovere il farmaco (con carbone attivo) e riprisintare la glutaione attraverso la somministrazione di acetilsiteina.

E' importante sapere che non si può lavorare su un danno già indotto.

L'effetto di primo passaggio

Il fegato è l'organo responsabile dell'effetto di primo passaggio che riguarda i farmaci che viene somministrata per via orale la cui biodisponibilità viene limitata. L'effetto di primo passaggio impedisce alla distribuzione dei farmaci ai diversi sistemi e di conseguenza l'effetto farmacologico richiede un'altra via di somministrazione.

Fattori responsabili al metabolismo dei farmaci

I fattori responsabili alla variabilità nel metabolismo dei farmaci sono:

- Interazione metabolica: induzione o inibizione da farmaco concomitanti, cibo o fattori ambientali;
- Polimorfismi genetici: alterazione dell'attività enzimatica;
- Stati fisiologici: età, sesso;
- Stati patologici;
- Stile di vita: fumo e alcool.

Interazione metabolica

Per interazione metabolica si intende l'alterazione del metabolismo dei farmaci somministrando altri farmaci. In questo caso si possono identificare due casi: induzione e inibizione.

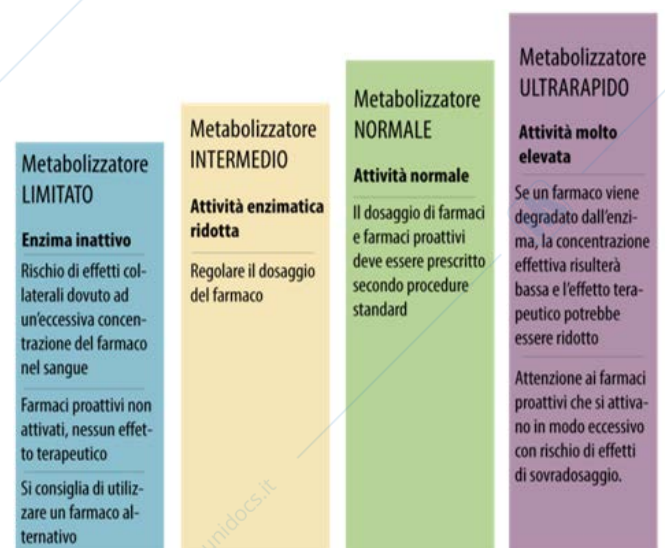
In caso di induzione si verifica un aumento del metabolismo dei farmaci e attività degli enzimi che causa la diminuzione della biodisponibilità che, di conseguenza, causa l'insuccesso terapeutico.

L'inibizione invece è quando si riduce la funzione enzimatica oppure la sua attività. Tale situazione causa un aumento della biodisponibilità e l'effetto del farmaco che può verificare la comparsa di effetti avversi.

Polimorfismo genetico

Il polimorfismo genetico è responsabile alla risposta genetica individuale ai farmaci, a carico dei geni che codificano per proteine che aiutano il metabolismo del farmaco. Possono causare un mancato effetto terapeutico oppure un'esagerata risposta clinica al farmaco.

A seconda della loro influenza agli enzimi che aiutano al metabolismo dei farmaci possono essere suddivisi in diverse classificazioni: metabolizzatore limitato, metabolizzatore intermedio, metabolizzatore normale e metabolizzatore ultrarapido.



In caso di un metabolizzatore limitato, può provocare mancanza effetto terapeutico (in caso di

enzimi che intervengono nella bioattivazione) e aumento della biodisponibilità.

Età

Un altro fattore che influenza il metabolismo dei farmaci è l'età. I bambini e gli anziani sono più sensibili per quanto le attività enzimatica sono molto bassi in questi fasi di vita.

ELIMINAZIONE

Per eliminazione si intende la rimozione, in modo definitivo, del farmaco nell'organismo. L'organo principale dell'eliminazione del farmaco è il rene attraverso l'urina. Le vie di eliminazione minore sono l'eliminazione intestinale (attraverso i metaboliti e poi feci) e anche polmonare (in caso di farmaci gassosi). Altre vie sono lacrime, sudore, saliva, capelli, cute e latte.

Il farmaco viene eliminato attraverso due cinetiche (movimenti): cinetica di ordine primo e cinetica di ordine zero.

La cinetica di ordine primo evidenzia che nell'unità di tempo viene eliminata un percentuale costante di farmaco (50%) che è proporzionale, o dipendente, alla quantità di farmaco ancora presente nell'organismo.

Alcuni farmaci invece seguono la cinetica di ordine zero: in un'unità di tempo viene eliminata una quantità costante di farmaco che è indipendente dalla quantità ancora presente nell'organismo.

La clearance

La clearance indica il volume di sangue che viene virtualmente ripulito nell'unità di tempo dai processi di eliminazione. In sostanza, è la velocità in cui il farmaco viene eliminato nell'organismo in funzione della sua concentrazione plasmatica.

$$CL = \frac{\text{Velocità di eliminazione (mg/min)}}{\text{Concentrazione plasmatica (mg/mL)}}$$

La clearance totale è una misura composta che riflette tutti i meccanismi di eliminazione di un farmaco, ed è calcolata:

$$CL = \frac{0,693^* \times V_D}{t_{1/2}}$$

L'emivita

Per emivita si intende il tempo necessario affinché la quantità di farmaco presente nell'organismo o la sua concentrazione plasmatica si

riduca della metà ($t_{1/2}$). Indica l'andamento del farmaco all'interno dell'organismo dipendente dalla volume di distribuzione e della clearance (ossia efficienza di eliminazione del farmaco). Quindi l'emivita è proporzionale alla V_D e inversamente proporzionale alla CL.

$$t_{1/2} = \frac{0,693^* \times V_D}{CL}$$

Il valore di emivita esprime l'efficienza dei processi di eliminazione dell'organismo nei confronti di un dato farmaco. Maggiore è il volume di distribuzione, maggiore sarà l'emivita del farmaco e più tempo ci vorrà per essere eliminato e indica che il farmaco è distribuita nell'organismo.

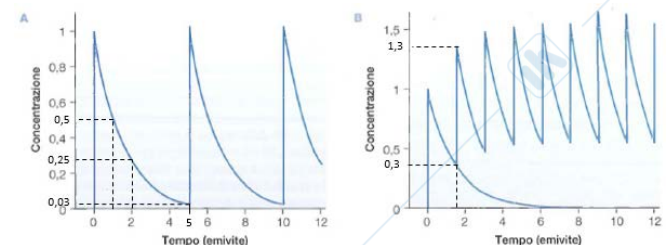
L'emivita quindi non dipende dalla dose di farmaco somministrata ma dipende dall'efficienza dei processi di eliminazione. Raggiando su ciò, in caso di insufficienza renale, l'eliminazione del farmaco viene modificata.

È necessario conoscere l'emivita del farmaco per poter stabilire con quale frequenza si deve somministrare il farmaco. Di solito, ci vogliono 10 emivite per eliminare il 99.9% del farmaco.

Un farmaco con un'emivita breve viene eliminata rapidamente mentre i farmaci con emivita lunga permangono a lungo nell'organismo.

Somministrazione ripetuta di un farmaco

Se la somministrazione viene ripetuta dopo un tempo pari a 5 emivite, la nuova dose semplicemente rimpiazza la precedente. Se invece le nuove somministrazioni vengono fatte a intervalli più brevi, ciascuna di esse andrà a sommarsi a quello che è rimasto delle precedenti determinando un aumento della concentrazione plasmatica ad ogni somministrazione. La nuova dose produce una curva più alta della prima.



Il grafico non sale in infinito ma raggiunge un periodo di equilibrio definita *steady state* o equilibrio di somministrazione. Quando si raggiunge lo *steady state*, la concentrazione del farmaco non aumenta più ma oscilla su un particolare valore di concentrazione. Questa fase si raggiunge dopo 5 emivite per quanto la concentrazione è trascurabile dopo 5 emivite.

Eliminazione renale

L'organo principale deputato all'eliminazione del farmaco è il rene. In varie strutture del rene si determinano specifici azioni: al livello del glomerulo si determina la filtrazione ossia l'assorbimento non selettivo delle sostane, al livello dei tubuli avvengono il riassorbimento (selettivo) e la secrezione delle sostanze che devono essere eliminate.

Durante la filtrazione solo i farmaci liberi passa nella capsula di Bowman e solo l'1% del plasma viene secreto. Un farmaco che nonni viene riassorbito né secreto al livello tubulare (e non legato alle proteine plasmatiche) ha una clearance renale di 130mL/min.

Durante la di riassorbimento invece si verifica l'assorbimento di farmaci sufficientemente lipofili per quanto sono capaci di sfruttare la diffusione passiva. Solo il 10% della quantità di farmaco filtrata proseguirà nel percorso tubulare.

I farmaci dissociati (o ionizzati) passano nel tubulo prossimale attraverso le arteriole efferenti. La secrezione avviene ad opera di due sistemi di trasporto attivo energia-dipendenti, uno per gli anioni e uno per i cationi.

La clearance renale varia da 0 a 650ml/min con un valore intermedio di 130ml/min.

CL = 0 ml/min	Farmaco filtrato e completamente riassorbito e NON secreto (glucosio)
CL < 130 ml/min	Farmaco filtrato e riassorbito in parte, NON secreto
CL = 130 ml/min	Farmaco filtrato, NON riassorbito e NON secreto (creatinina)
CL > 130 ml/min	Farmaco filtrato e secreto in parte, ma NON riassorbito
CL = 650 ml/min	Farmaco filtrato e secreto completamente, NON riassorbito (penicillina)

I fattori che favoriscono l'eliminazione renale sono:

- Assenza di legame alla proteina plasmatica;
- Elevata idrofilia;
- Grado di ionizzazione;
- Presenza di sistemi di trasporto attivo a livello tubulare.

Invece, i fattori che riducono la clearance renale sono:

- Alterazione del flusso renale o glomerulare;
- Patologie che limitano la permeabilità glomerulare;
- Patologie che limitano la funzionalità tubulare.

La clearance renale varia in base all'età della persona. E' bassissima nei bambini e negli anziani.

Escrezione epatica

L'eliminazione del farmaco per via epatica avviene attraverso la bile oppure sotto forma di metaboliti, prodotti della prima fase del metabolismo.

Il passaggio nella bile è influenzato da: polarità (aumenta l'escrezione) e peso molecolare. Nella secrezione biliare sono coinvolti 4 sistemi di trasporto attivo specifici per anioni, acidi biliari, cationi e sostanze neutre.

Un farmaco assorbito dall'intestino tenue è portato al fegato tramite la vena porta. Dopo metabolismo viene escreto attraverso i dotti biliari nel tenue dove viene in parte riassorbito. Il farmaco permane nell'organismo finché non viene escreto per via renale.

Quindi, il circolo entero-epatico prolunga la permanenza del farmaco nell'organismo e la sua durata d'azione l'eliminazione è lentissima.

FARMACODINAMICA

Per farmacodinamica si intende lo studio del meccanismo d'azione del farmaco. Quindi studia le interazioni fra l'organismo e il farmaco e anche le risposte dell'organismo al farmaco.

La farmacodinamica risponde alla domanda 'Cosa fa il farmaco nell'organismo?'

La farmacodinamica si propone di:

- Identificare i siti d'azione dei farmaci;
- Delineare le interazioni fisici e/o chimici tra farmaco e recettore;
- Identificare le sequenze che porta all'effetto del farmaco;
- Definire le basi di uso dei farmaci e disegno di nuovi farmaci.

I bersagli farmacologici o i recettori

Il farmaco, all'interno dell'organismo, interagisce con macromolecole chiamati bersagli farmacologici ossia recettori. I recettori hanno una natura proteica e possono essere localizzate all'interno o sulla superficie della cellula. I bersagli farmacologici sono dotati di funzione propria.

Quindi, un recettore è qualsiasi molecola funzionale a cui si lega una sostanza endogena e che interviene in precise risposte biologiche andando a modificare la funzione della cellula. Il farmaco non crea effetto ma va a modulare una funzione pre-esistente. Altera lo stato funzionale del suo recettore influenzando il sistema biologico corrispondente. Un recettore può stimolare una risposta (agonista) oppure bloccare una funzione fisiologica (antagonista).

Possiamo considerare il recettore come un rilevatore del segnale e il farmaco un segnale extracellulare. Quando il recettore non percepisce il farmaco, è inattivo. Quando invece il recettore riceve il farmaco, ne induce un cambiamento nella sua struttura determinando l'attivazione del recettore e si ha il trasferimento del messaggio extracellulare portato dal farmaco all'interno della cellula in processo chiamato trasduzione del segnale.

All'interno della cellula si verificano cambiamenti chimici e molecolari che vanno a modificare la funzione e generare una risposta biologica.

Non tutti i farmaci però hanno un recettore o un bersaglio. In questi casi il farmaco agisce grazie alle sue caratteristiche bio-chimiche, come ad esempio il perossido di ossigeno che produce radicali liberi ossidrilici che distruggono microorganismi).

Non tutte le proteine possono essere classificate come recettore. Molte di esse agiscono solo come proteina di legame. Un recettore deve avere 4 caratteristiche:

1. Accoppiamento: la proteina deve essere in grado di trasportare il segnale all'interno della cellula producendo un effetto biologico;
2. Specificità: la proteina deve essere in grado di distinguere segnali. E' responsabile quindi della selettività farmacologica ed è in grado di discriminare segnali molto simili;
3. Alta affinità: cioè in grado di captare molecole segnalatrici presenti a basse concentrazioni;
4. Saturabilità: la proteina presenta un limite di legame con un farmaco. Essa indica quanto è la reazione è spostata verso sinistra (verso la dissociazione del farmaco-recettore).

Interazione farmaco-recettore

Quando il farmaco si lega con un recettore, si forma un complesso (complesso farmaco-recettore) che porta ad un cambiamento scatenando una serie di eventi che porta all'effetto finale.

L'interazione tra farmaco e recettore è limitata nel tempo (reversibile) ed è mediata da legami non-covalenti e deboli (come il legame di idrogeno e forze di van der Waals). Il recettore e il farmaco si trovano in equilibrio. Possiede un equilibrio chiamato K_a (costante di associazione) che indica quanto è la reazione è spostata verso destra (quindi verso sulla concentrazione farmaco-recettore all'equilibrio).

In alcuni casi la reazione è irreversibile. Essa si verifica quando il legame è covalente debole. Anche se il legame è irreversibile, non significa che il legame duri per sempre.

Costante di dissociazione (K_D)

Un'altra valore è il K_D ossia costante di dissociazione che rappresenta l'affinità del farmaco al recettore. Per affinità si intende la capacità del farmaco a legarsi con il recettore. Quindi minore è il K_D , maggiore è l'affinità del farmaco per il recettore.

La costante di dissociazione è definita anche come la concentrazione necessaria a saturare 50% dei siti di legami presenti.

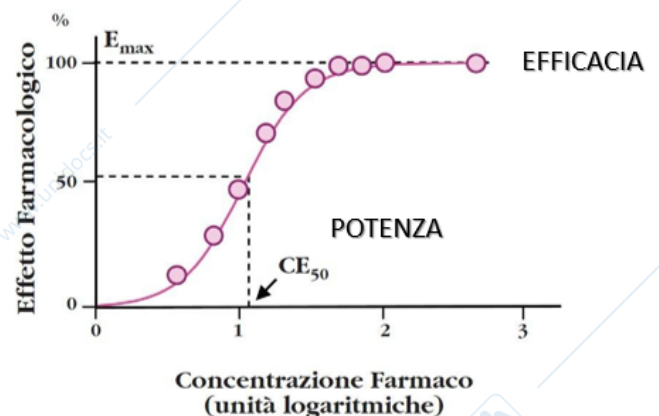
Ci sono tre considerazioni:

- Il legame farmaco-recettore aumenta nell'aumentare della dose;

- L'effetto risultante è proporzionale al numero dei recettori occupati;
- L'effetto massimo si ha quando tutti i recettori sono occupati.

Curva dose-risposta

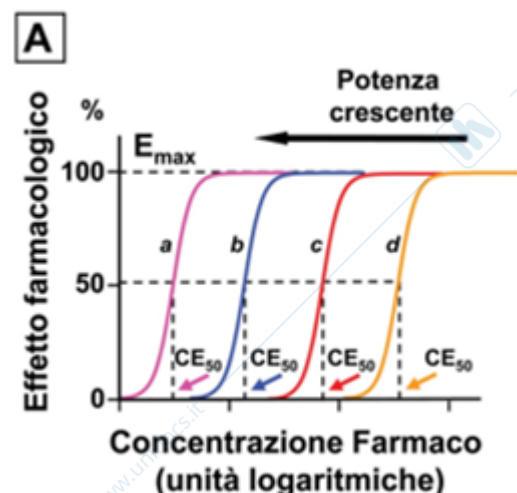
La curva dose-risposta descrive l'effetto del farmaco in funzione della sua concentrazione. E' utile per valutare due parametri quantitativi che ci consentono di valutare la capacità di un farmaco di indurre una risposta biologica: potenza ed efficacia.



Potenza

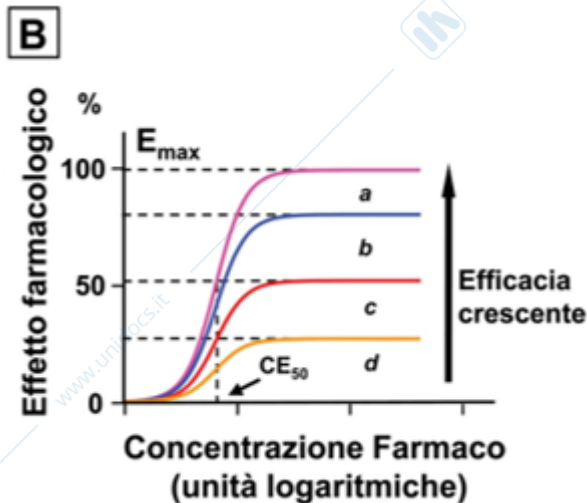
La potenza è indice della dipendenza dell'effetto dalla dose del farmaco. Definisce la quantità di farmaco che produce 50% dell'effetto massimo (CE_{50} ossia concentrazione di farmaco a cui metà dell'effetto si produce). Minore è il CE_{50} , più potente è il farmaco perchè necessita una piccola dose di farmaco per raggiungere la metà (50%) dell'effetto.

La posizione della curva sull'asse dell'ascisse indica la potenza del farmaco. Più è spostata verso sinistra, più il farmaco è potente per quanto necessita meno dose per ottenere un risultato. La potenza è correlata alla K_D (affinità del farmaco): la potenza cresce quando la costante di dissociazione diminuisce.



Efficacia

L'efficacia è l'indice dell'effetto massimo che il farmaco può produrre. Più la curva è alta, più è efficace il farmaco. Riflette l'attività estrinseca del farmaco ossia la capacità di dare inizio ad una risposta quando è legato ad un recettore.

**Farmaci competitivi**

Il concetto di affinità è utile per mettere in confronto la capacità di farmaci di legare nello stesso recettore. Maggiore è l'affinità di un farmaco, più velocemente si lega e lentamente si stacca dal recettore. Quando la reazione è reversibile, è possibile che un farmaco con maggiore affinità spiazzì il farmaco presente nel recettore.

La competizione determina uno spostamento delle curve di legame verso destra e quindi una riduzione apparente dell'affinità di un farmaco rispetto ad un altro.

Curve dose-risposte quantali

Le curve dose-risposte quantali servono per caratterizzare il numero di farmaco necessaria per produrre un effetto di una determinata entità a livello di popolazione. Non possono essere applicate in caso di tutto o nulla.

Possono essere rappresentati con un istogramma di frequenza oppure come una curva cumulativa.

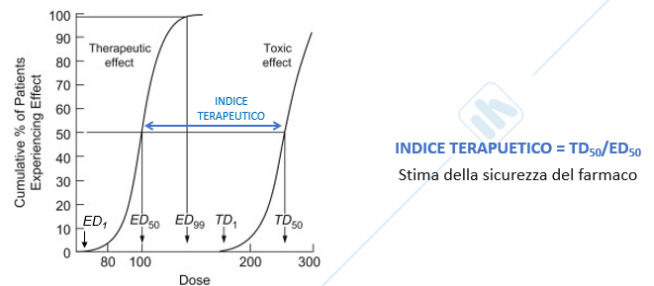
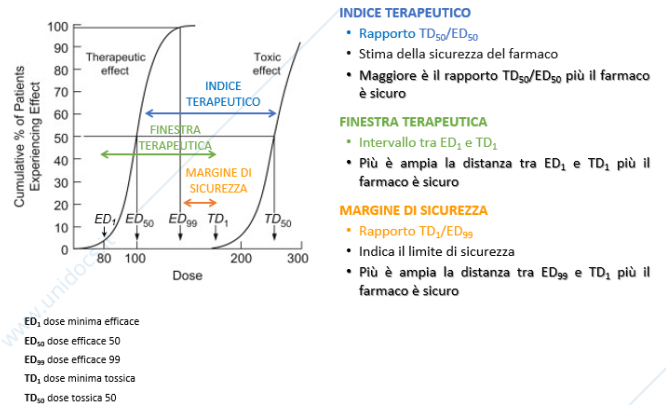
L'istogramma di frequenza indica per ogni dose la percentuale di individui che rispondono al farmaco e in cui si verifica un determinato effetto.

La curva cumulativa invece indica ad ogni dose corrisponde la percentuale di individui che rispondono a quella dose e inoltre anche la percentuale di individui che NON rispondono a dosi inferiori.

La curva dose-risposta, inoltre, ci danno informazioni sulla sicurezza dei farmaci. Possiamo

identificare più di un effetto (tossico e terapeutico) quindi è possibile disegnare due curve.

La distanza fra le due curve è la stima della sicurezza del farmaco. Maggiore è la distanza fra TD (dose tossica) e ED (dose efficacia), più sicuro è il farmaco. Un farmaco è più sicuro quando il TD è alta e il ED è bassa per quanto la finestra terapeutica è più ampia.

**Esempio:**

$$TD_{50} = 10 \quad ED_{50} = 5 \quad \Rightarrow \quad IT = 2$$

Raddoppiando la dose efficace di farmaco si avrà una quantità che determina tossicità e perciò un simile farmaco è molto pericoloso.

$$TD_{50} = 1000 \quad ED_{50} = 5 \quad \Rightarrow \quad IT = 200$$

Bisognerebbe aumentare di 200 volte la dose efficace prima di raggiungere la dose che determina un effetto tossico

IT = 1: Il farmaco è veleno in quanto dose efficace e dose tossica coincidono

IT = 10: Il farmaco può causare qualche reazione avversa che però è sopportabile

IT = 1000: Il farmaco è sicuro e non desta preoccupazioni.

Farmaco idiosincrasia

Per farmaco idiosincrasia si intende una reazione qualitativamente anomala verso un farmaco a causa di un'anomalia genetica. Può essere causato da:

- Ridotta sintesi enzimatica: un esempio è il Favismo;

- Alterata sintesi enzimatica: un esempio è l'apnea da succinilcolina.

Tali farmaci hanno delle caratteristiche:

- a) I farmaci che la provocano non hanno carattere di antigene;
- b) Non è necessaria una precedente sensibilizzazione perché si manifesti;
- c) Il fenomeno non è riproducibile sperimentalmente;
- d) Può insorgere alla prima somministrazione.

L'idiosincrasia è diverso da farmaco allergia:

IDIOSINCRASIA	FARMACO-ALLERGIA
È presente dalla nascita	Si può manifestare in qualunque periodo della vita
I farmaci che la provocano non sono antigeni	I farmaci che la provocano hanno caratteristiche di antigeni
Manifestazione allergica indipendente dalla dose	Relazione dose-effetto
Terapia con antagonisti (quando possibile)	Terapia standard (adrenalina, cortisonici)
Le manifestazioni sono diverse da farmaco a farmaco e spesso ripetono gli effetti del sovradosaggio	Le manifestazioni allergiche sono uniformi (shock anafilattico, asma bronchiale) indipendenti dal farmaco

La teoria dell'occupazione recettoriale

L'interazione tra un farmaco e un recettore segue la legge di azione di massa tale per cui, il farmaco interagisce con un recettore e l'effetto risultante è proporzionale al numero dei recettori occupati.

In sostanza, la teoria dell'occupazione recettoriale ci dice che maggiore è il recettore occupato, maggiore è l'effetto del farmaco.

La teoria dell'occupazione recettoriale non vale sempre. Ad esempio quando il ligando funziona da antagonista oppure quando il farmaco è un agonista inverso.

Parametri d'azione di un farmaco

I parametri che quantificano l'azione di un farmaco sono l'affinità e l'attività intrinseca (α).

L'affinità è la capacità del farmaco di legare un recettore ed è indice della potenza di un farmaco. L'attività intrinseca invece è la capacità del farmaco di dare inizio a una risposta biologica una volta legato al recettore e indica l'efficacia del farmaco.

A seconda dell'attività intrinseca possiamo individuare tre classi di farmaci:

- Agonisti: attività intrinseca = 1 e attiva completamente il recettore;
- Agonisti parziali: attività intrinseca $0 < \alpha < 1$ e richiede minore attivazione;
- Antagonista: privi di attività intrinseca e non attivano il recettore. Bloccano la capacità di risposta.

Farmaci agonisti

I farmaci vengono definiti agonisti quando fornisce una risposta biologica quando si lega ad un recettore. Generalmente un agonista mima l'effetto di un composto endogeno (ormoni, neurotrasmettitori). Si suddividono in agonisti parziali e agonisti totali.

Gli agonisti totali danno una risposta massima mentre quelli parziali danno una risposta massima inferiore a quella totale.

Recettori costitutivamente attivi

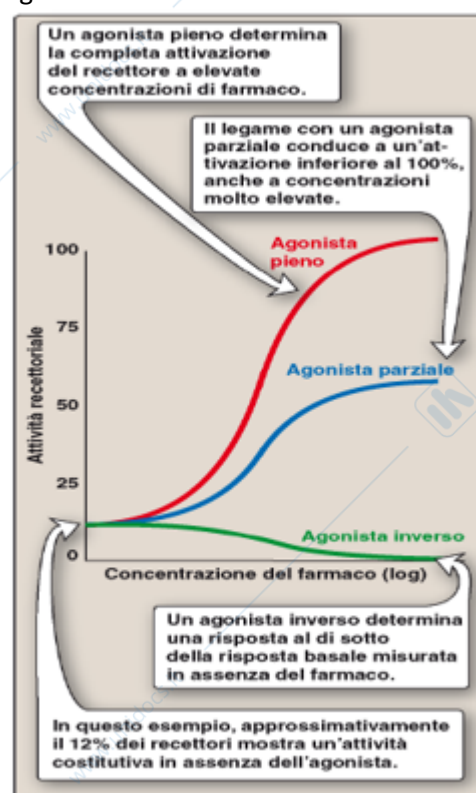
In natura, i recettori esistono in due stati possibili (inattivato e attivato) e solo il complesso farmaco-recettore può generare una risposta, ma non è sempre vero.

La teoria di attivazione costitutiva mostra che esistono anche recettori costitutivamente attivati che generano segnale anche se non sono occupati da un ligando.

Agonisti inversi

Gli agonisti inducono un cambiamento nella struttura di un recettore e lo attiva. In sostanza, si lega e lo sposta verso la forma attiva. Gli agonisti inversi fanno l'incontrario: sono di maggior affinità con i recettori inattivi e spostano l'equilibrio verso sinistra determinando un effetto opposto di quella agonista, diminuendo l'attività basale del sistema.

Possiamo determinare tre risposte in base al tipo di agonista:



Farmaci antagonisti

Un farmaco viene definito antagonista quando, anche se è legato ad un recettore, non è in grado di produrre una risposta biologica. Va a inibire, quindi, l'effetto di un agonista che agisce attraverso lo stesso recettore. Sono privi di attività intrinseca per cui il loro effetto può essere visualizzato di un'agonista.

Gli antagonisti possono essere classificati in base alla loro capacità di competere o meno con l'agonista per il legame al recettore e in base anche alla reversibilità del legame. Esistono antagonisti competitivi reversibili (sormontabili) e antagonisti non competitivi irreversibili (non-sormontabili).

Antagonisti competitivi reversibili

Gli antagonisti competitivi reversibili si lega in modo reversibile allo stesso sito a cui si lega l'agonista, mantenendo il recettore in stato inattivo e impedendone l'effetto. Essendo reversibili, il loro effetto possono essere sormontata. Gli effetti dell'antagonista competitiva reversibile possono essere superati aumentando la dose dell'agonista.

Antagonista non competitivi irreversibili

Questi tipi di antagonista si legano in modo irreversibile al recettore quindi rende meno recettori per gli agonisti. In alternativa, si legano a un sito attivo diverso determinando una conformazione della struttura del recettore. I due effetti causano la diminuzione dell'efficacia del farmaco.

A causa dell'antagonista irreversibile, la risposta del farmaco è inferiore.

Il legame irreversibile dell'antagonista al recettore diminuisce il numero di recettori disponibili per l'attivazione da parte dell'agonista. In presenza di un'antagonista irreversibile, la risposta massima che un agonista può produrre sarà inferiore.

SPOSTAMENTO DELLA CURVA DOSE-RISPOSTA VERSO IL BASSO!
DIMINUIZIONE DELL'EFFETTO MASSIMO, MA NON DELLA CE_{50}
RIDUZIONE DELL'EFFICACIA, MA NON DELLA POTENZA DELL'AGONISTA

Modulatori allosterici

I modulatori allosterici sono molecole che si legano al recettore in un sito diverso da quello del ligando specifico. Legandosi al recettore ne causa l'alterazione della struttura, impedendo o potenziando/facilitando la funzione del farmaco.

Si distinguono due tipi di modulatori: positivo e negativo.

I modulatori allosterici positivi facilitano e/o potenziano la funzione del farmaco mentre i modulatori allosterici negativi impediscono la produzione di una risposta di un farmaco.

Farmaci allosterici

I farmaci allosterici non hanno di per se una alcun effetto ma vanno a influenzare l'azione di un'agonista endogeno. Interagiscono ad un sito diverso al ligando. Esistono tre tipi di farmaci allosterici a secondo dell'affinità:

- PAM: modulatori allosterici positivi che aumentano l'affinità e/o l'efficacia degli agonisti;
- NAM: modulatori allosterici negativi che diminuiscono l'affinità e/o efficacia degli agonisti;
- NAL: ligandi allosterici neutri che non influenzano l'attività dell'agonista ma legandosi al recettore, prevengono l'azione di altri modulatori.

Antagonismo funzionale/fisiologico

Un antagonista funzionale è un farmaco che produce un effetto contrario a quello di un altro farmaco pur non interagendo con lo stesso recettore. In sostanza è un farmaco che antagonizza l'azione di un altro farmaco interagendo con un recettore diverso.

Antagonismo chimico

Un antagonista chimico è una sostanza che interagisce direttamente con un agonista, senza il coinvolgimento dei recettori, bloccandone l'azione o favorendone l'eliminazione.