Appunti di

FARMACOLOGIA

Canale AK 2016-2017

Prof. Danesi

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

D.D

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745
master COPY COPISTERIA
050/8312126 388/9837745

FARMACOLOGIA GENERALE

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

INTRODUZIONE

Definizione: il farmaco è una sostanza **in grado di modificare l'andamento di una malattia.**
Il suo effetto quindi può essere diverso, e si distinguono infatti farmaci ad attività:

- Curativa: si ha la guarigione dalla malattia.
- Cronicizzante: lo scopo del farmaco non è permettere la remissione completa dalla malattia, ma di far regredire la sintomatologia acuta e **stabilizzare la malattia** ad uno stato controllabile, cronico. Per esempio nei pazienti **diabetici** la terapia insulinica non porta a risoluzione della malattia (non può risolvere né il deficit secretorio né eventualmente i meccanismi di insulino-resistenza), ma permette di mantenere la glicemia stabile e sotto controllo.
- Palliativa: in grado esclusivamente di **ridurre la sintomatologia per un arco di tempo limitato,** senza però influenzare l'andamento della malattia. Infatti al termine della somministrazione questa **prosegue con il proprio decorso** immodificata. Sono i **farmaci analgesici**, utilizzati ad esempio in clinica oncologica.
- Diagnostica: valutando la risposta di un paziente ad un farmaco è possibile trarne elementi per la diagnosi. Ad esempio somministrando un farmaco **β_2 agonista** ad un soggetto con patologia cronica bronchiale è possibile fare una valutazione dello stato delle vie aeree: una buona risposta significa che la malattia non è molto avanzata, mentre se la risposta è ridotta allora si può supporre che sia progredita innescando anche processi fibrotici che hanno ridotto l'elasticità dei bronchi. Ovviamente le situazioni in cui un farmaco può avere valenza diagnostica sono limitate.
- Profilattica: il farmaco ha lo scopo di **prevenire l'insorgenza della malattia**. Ad esempio gli antibiotici possono essere utilizzati come mezzi di profilassi da una parte per debellare la flora di batteri residente in soggetti portatori sani, e dall'altra proteggere i soggetti suscettibili di infezione.

Il farmaco può essere di **derivazione naturale**, come la digossina (digitale), gli alcaloidi dell'oppio, gli antibiotici (nel senso più corretto del termine), oppure avere un'**origine sintetica**. Infatti le fonti dei farmaci sono molto varie.

Può trattarsi di una molecola piccola (ad es penicillina), o di composti più voluminosi, come proteine (ad es insulina ricombinante, anticorpi).

NOTA: nella pratica comune il farmaco viene indistintamente chiamato o con il nome del principio attivo o con quello commerciale. Solo il primo è corretto, in quanto il secondo sta ad indicare uno specifico **preparato farmaceutico**, che comprende il principio attivo **assieme agli eccipienti**.
Questi sono una serie di sostanze **prive di attività farmacologica** che hanno diversi scopi: **stabilizzare chimicamente** il farmaco, conferirgli un **pH idoneo**, un sapore accettabile, oppure possono fungere da **veicolo** (ad esempio gli ormoni steroidei, idrofobi, vengono resi solubili tramite l'olio d'arachidi).
Sebbene privi di attività farmacologica il loro ruolo è comunque molto importante, in quanto possono influenzare diversi aspetti del farmaco: ad esempio possono **modularne l'assorbimento** (in particolare quello a livello intestinale), e di conseguenza cambierà la concentrazione raggiungibile nell'organismo e quindi il suo effetto terapeutico.

Il **dosaggio** di un farmaco (che deve essere indicato nella ricetta) corrisponde alla **quantità unitaria** di somministrazione.
La **posologia** indica invece il numero di volte che il farmaco deve essere assunto durante il giorno al dosaggio prescelto.

La **somministrazione** del farmaco tiene quindi di conto dell'insieme di posologia e dosaggio.

Le **reazioni avverse** sono tutte quelle reazioni al farmaco **non comprese nell'effetto terapeutico** del farmaco stesso. Il termine *effetti collaterali*, comunemente utilizzato, non è corretto.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 333 3937745

Produzione del farmaco

La produzione di nuovi farmaci costituisce ancora attualmente un processo lungo e che richiede ingenti investimenti. Tra la scoperta di un nuovo potenziale agente farmacologico e il suo utilizzo nella pratica clinica possono correre anche **10-15 anni**.

All'inizio, quando si studia un nuovo farmaco diretto contro un bersaglio specifico, viene approntata in realtà un'intera libreria di composti candidati, molto numerosa, che quindi viene passata al vaglio della **sperimentazione pre-clinica**.
In questa prima fase (detta anche **fase di sicurezza**) la sperimentazione è **cellulare e animale**, mai sull'uomo. Della libreria di composti approntata solo un ridotto numero, dopo mediamente **1-2 anni**, prosegue alla fase successiva.

Segue quindi la **sperimentazione umana** (clinica), molto più lunga e che deve rispettare protocolli stringenti. In questa si possono identificare più fasi:

- Fase 1: si valuta la **sicurezza** del farmaco. Viene arruolato un ridotto numero di pazienti (generalmente non più di 100), scelti, per motivi etici, tra quei **soggetti che non hanno mostrato risposta alle terapie tradizionali** (se è possibile procedere con una terapia già validata non si inserisce il paziente in un trial sperimentale) e **volontari sani**. I pazienti sono consenzienti e informati. Si comincia a somministrare il farmaco **a una dose molto ridotta** (1/10 di quella trovata nella sperimentazione animale), per ridurre al minimo i rischi di reazione avversa.
  Ciò però va a discapito dell'efficacia del farmaco, ovvero i pazienti possono risultare sub-trattati, per cui si discute se il procedimento sia o meno eticamente corretto.
  Quindi si aumenta progressivamente la dose fino a trovare quella **efficace**, che in questa fase, si ottiene valutando la sola **remissione clinica dei sintomi acuti** nei pazienti.
  Non vengono utilizzate indagini strumentali per non rallentare questa fase, che può arrivare a durare già anche 7 anni.
  Oltre ai pazienti con i criteri succitati, in questa fase possono essere arruolati anche dei **volontari sani** (in Italia non remunerati, negli USA sì, per cui anche qui si possono avere problemi etici).
- Fase 2: si valuta l'**attività** del farmaco, in quanto alla semplice valutazione clinica si affianca l'**indagine strumentale**, ovvero si va a vedere se compaiono segnali di miglioramento delle condizioni. Ad esempio un farmaco contro la sclerosi multipla può essere definito attivo se alla risonanza si osservano stabilità o regressione delle placche sclerotiche.
  In questa fase possono essere reclutati quindi **solo pazienti**, la coorte arruolata è più numerosa (generalmente circa 300), e per evitare il rischio di sottotrattamento si somministra la dose evidenziata durante la fase 1 come quella efficace (ben tollerata e che fa regredire i sintomi acuti).
- Fase 3: guarda se il farmaco è **efficace**: il farmaco deve essere sicuro, attivo, ed anche in grado di **modificare l'evoluzione della malattia**. Ovvero oltre alle conferme cliniche e strumentali si deve osservare nel lungo periodo un effettivo miglioramento delle condizioni e una riduzione dell'insorgenza delle **complicanze tardive** della malattia.

L'iter di sperimentazione di un farmaco è quindi lungo e complesso e richiede grandi investimenti, che si riflettono poi sul costo del farmaco stesso, che una volta che comincia ad essere prodotto per uso clinico può già risultare "vecchio", per la scoperta di nuovi farmaci con lo stesso effetto biologico.

Farmacocinetica: parte della farmacologia che descrive quantitativamente le modalità con cui il farmaco viene somministrato, compare poi nel sangue, viene distribuito a tutti gli organi, ed infine eliminato.
Si può seguire l'acronimo:

- **A**ssorbimento: dall'introduzione nell'organismo al transito fino al sangue
- **D**istribuzione: passaggio dal sangue ai tessuti che costituiscono il sito di azione
- **M**etabolismo: rientro dai tessuti nel sangue e metabolismo epatico
- **E**screzione: eliminazione per via renale o epatica o respiratoria (nel caso dei farmaci volatili, come gli anestetici inalatori)

Farmacodinamica: parte della farmacologia che studia il **meccanismo di azione del farmaco**, ovvero la sua interazione con il bersaglio, dal punto di vista sia biochimico che fisiologico.

Le possibili **vie di assorbimento** sono numerose diverse:

- Orale: la più comune, da preferirsi quando possibile per la terapia di **patologie croniche**
- Intramuscolo: la classica via per le **patologie sub-acuto** (non croniche), come alcune infezioni
- Endovenosa: la via da utilizzare se possibile nei casi di **emergenza**, in quanto viene eliminato il tempo di assorbimento
- Transcutanea
- Sottocutanea
- Sublinguale: si tratta di una modalità interessante in quanto i vasi sublinguali sono tributari della vena cava, e quindi il farmaco da qui passa direttamente al cuore, circolo sistemico e quindi ai tessuti, **senza essere stato prima metabolizzato dal fegato**, che riduce l'attività dei farmaci (fino anche a seconda dei casi a neutralizzarli, infatti non tutti sono somministrabili per os)
- Inalatoria
- Transrettale
- altre

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Tutti i farmaci esplicano il proprio effetto fisiologico in dipendenza della dose con un **andamento sigmoideo**. Ovvero in un grafico con alle ascisse il logaritmo della concentrazione del farmaco nel sangue e alle ordinate la percentuale di efficacia rispetto al massimo ottenibile si osserva una curva a sigmoide: a basse dosi anche aumentando non si notano effetti biologici rilevanti, quindi da una certa soglia in poi l'effetto terapeutico aumenta linearmente con la dose somministrata, ed infine si raggiunge un plateau, nel quale anche aumentando la dose l'effetto rimane costante (è stato raggiunto il massimale).
Aumentare il dosaggio oltre quello di plateau non è efficace i quanto determina solamente un maggior rischio di reazioni avverse a fronte di un'efficacia che rimane costante.