# FARMACOLOGIA GENERALE

*Prof. Danesi*

*Prof. Fogli*

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Sbobinature IV AK 2017/18

Revisionate da I. Cocciaro

# Indice

Introduzione.....3

Farmacocinetica.....10

Assorbimento e vie di somministrazione.....10

Distribuzione.....43

Metabolismo.....57

Escrezione.....70

Indice terapeutico e monitoraggio dei farmaci.....80

Farmacodinamica.....91

Reazioni avverse.....105

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

## Farmaco: definizione

Il *farmaco* è una molecola con una struttura chimica ben identificata (in quanto è il risultato di un ben preciso processo di sintesi), che esercita una funzione sull'organismo o, più precisamente, su un determinato processo biologico all'interno di esso.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Quando si somministra un farmaco bisogna identificare:

- il ***farmaco***, inteso come sostanza chimica definita,
- la ***dose*** per ogni singola somministrazione,
- il ***numero di somministrazioni*** al giorno,
- la ***durata*** del trattamento,
- la ***via di somministrazione***.

Es: paracetamolo, 500mg, due volte al giorno, per via orale, per 5 giorni (o fino a scomparsa dei sintomi). La dicitura "fino a scomparsa dei sintomi" può in certi casi essere poco opportuna perché si presta troppo all'interpretazione del paziente di ciò che effettivamente viene inteso come sintomo: può andare bene in caso di febbre, mentre in situazioni più particolari è sempre bene che sia il medico a specificare esplicitamente la durata della terapia.

I farmaci possono essere usati:

- A scopo ***terapeutico***: per modificare uno stato di malattia. È l'utilizzo principale (90%).
  L'uso a scopo terapeutico si distingue in:
  - *Curativo.* Si ottiene la guarigione totale della malattia.
  - *Cronicizzante.* Mediante l'uso di farmaci si può indurre la cronicizzazione in molte patologie che altrimenti potrebbero avere un andamento aggressivo e invalidante, rendendo possibile il mantenimento di uno stato della malattia che consente al paziente di avere migliori aspettative di vita.
    Es: *l'artrite reumatoide* è una malattia dalla quale non si può guarire però, sopprimendo quanto necessario la risposta immunitaria, il paziente può vivere senza troppi disturbi; nell'*infezione da HIV* la cronicizzazione consiste nella soppressione della replicazione virale al di sotto di un livello non dannoso per la vita del soggetto, al punto tale che ad oggi l'aspettativa di vita di un paziente HIV+ è paragonabile a quella di un soggetto sano, anche se non ancora possibile la guarigione completa. Ci sono infezioni, come quella da *HCV*, che fino a pochi anni fa speravamo di cronicizzate ma che adesso possono essere guarite definitivamente.
  - *Palliativo.* Il farmaco può essere usato per il trattamento di un sintomo e non della malattia.
    Es: le *patologie neoplastiche* sono molto spesso associate nelle fasi avanzate a dolore, si può quindi somministrare una serie di farmaci (es: oppioide) a scopo palliativo, che hanno quindi l'obiettivo di togliere il sintomo, in questo caso il dolore, senza però trattare in alcun modo la malattia di base.

- A scopo ***profilattico***: per difendere il paziente dall'insorgenza di malattie. Nel 9% dei casi.
  Es: un farmaco *antiepilettico* serve a ridurre la possibilità che il paziente sviluppi una crisi epilettica, quindi viene somministrato prima che l'attacco stesso si manifesti; altri farmaci usati con lo stesso principio sono quelli *antimalarici* che si assumono prima dell'esposizione in un'area potenzialmente a rischio.

- A scopo ***diagnostico***: per valutare l'avanzamento di una certa patologia in base alla risposta al farmaco. Nell'1% dei casi.
  Es: in pazienti con BPCO possiamo studiare la reversibilità della broncocostrizione somministrando un farmaco broncodilatatore, che generalmente è un farmaco che stimola i recettori beta2 della muscolatura liscia bronchiale. Se il paziente broncodilata vuol dire che

il suo stato delle vie inalatorie è ancora abbastanza ben conservato; se invece i volumi respiratori non migliorano significa che ormai le vie respiratorie sono soggette a un fenomeno degenerativo fibrotico, non sono più elastiche, non possono più dilatarsi e in questo caso è inutile somministrare un broncodilatatore a scopo terapeutico.

## Principio attivo ed eccipienti

Il *nome commerciale* di un farmaco indica la *preparazione farmaceutica,* cioè la combinazione del *principio attivo* e dei vari *eccipienti*.

La differenza tra paracetamolo e Tachipirina ad esempio è che il paracetamolo è il principio attivo, mentre la Tachipirina è la compressa, nella quale, oltre al principio attivo, sono presenti anche tutta una serie di eccipienti. Il principio attivo è anche detto *nome generico* del farmaco (che non vuol dire farmaco generico).

>*Richiesta di precisazioni sui farmaci generici.*

>Il **farmaco generico** ha lo stesso principio attivo ma eccipienti diversi, se fossero esattamente gli stessi ricadrebbe nel brevetto del farmaco originario. Il generico ha anche la stessa quantità di principio attivo, che ha perso la brevettazione, gli eccipienti diversi sono quelli che permettono di distinguere tra le preparazioni farmaceutiche, anche in termini di nomi commerciali. Eccipienti diversi possono non avere la stessa capacità di permettere l'assorbimento del farmaco. Quando si parla di farmaco generico le concentrazioni del farmaco nel sangue non devono essere identiche a quelle del farmaco "di marca", perché per essere identiche dovrebbero essere identici anche gli eccipienti, le concentrazioni dovranno essere confrontabili nell'ambito di un certo intervallo. Può accadere che un farmaco generico raggiunga certe concentrazioni e l'originario ne raggiunga altre, nell'ambito di un intervallo considerato valido in entrambi i casi. Questa validità è oggetto di numerose critiche in alcune circostanze, perché se un farmaco viene assorbito rapidamente, per esempio un farmaco per una cefalea, il picco si raggiunge molto rapidamente e vuol dire che il sintomo scomparirà rapidamente, mentre se viene assorbito lentamente, il sintomo sparisce lentamente. Tra i due è preferibile l'effetto rapido. I generici sono quindi considerati bio-equivalenti, ma non sempre nella percezione dei pazienti sono ritenuti perfettamente identici.

*Puntualizzazione sulle definizioni: la definizione corretta è compressa e non pasticca, così come ciò che avviene di indesiderato durante la somministrazione di un farmaco è detto effetto avverso, o reazione avversa, e non effetto collaterale.*

Il **principio attivo** è la sostanza chimica responsabile dell'effetto del farmaco.

L'**eccipiente** è un componente inattivo privo di qualsiasi azione farmacologica. In genere ogni medicinale ne contiene più di uno, come amido, cellulosa, talco, magnesio stearato, glicole propilenico, acqua, saccarosio, ecc... Queste sostanze chimiche possiedono funzioni tecniche fondamentali:

- *Stabilizzare chimicamente il farmaco*. La dicitura "compresse gastro-protette", indica che evidentemente quel principio attivo è labile nell'ambiente acido gastrico e gli eccipienti ne permettono così l'integrità chimica. Gli eccipienti servono in questo caso per tamponare l'acidità che danneggerebbe il farmaco ma, in senso più ampio, possono proteggere il principio attivo da aggressioni esterne di vario tipo (caldo, freddo, umidità, agenti chimici).

MASTER COPY
Tel. 050 831 21 26
Cell. 388 9837745

- *Aumentarne il volume* (100-500 milligrammi di principio attivo sono una quantità microscopica) per consentire la preparazione di compresse (o qualsiasi altra forma) di dimensioni accettabili;
- *Rendere stabili soluzioni e sospensioni* evitando che il principio attivo precipiti. Alcuni farmaci devono essere stabilizzati con delle soluzioni tampone: le beta lattamine ad esempio vanno solubilizzate con solventi ad un pH abbastanza basso, intorno a 6/6.5, la loro iniezione causa dunque dolore tant'è che fra gli eccipienti si trova anche la lidocaina, un anestetico locale.
- *Rendere idonea la somministrazione.* Ad esempio il testosterone non può essere iniettato in polvere ed essendo un ormone steroideo altamente insolubile in acqua va solubilizzato in un veicolo idoneo, che è l'olio di arachidi.

  La via di somministrazione non è arbitraria, gli eccipienti sono formulati in modo tale da consentirne l'idonea somministrazione per la via che viene specificata. Riprendendo il caso precedente, il testosterone solubilizzato con olio d'arachide è iniettabile solo per via intramuscolare; per via endovenosa può causare embolia oleosa, non è idoneo nemmeno per via sottocutanea perché può determinare distrofia o necrosi. La via di somministrazione va rispettata in modo molto rigoroso. Talvolta può essere indicata una via esclusiva, come la via endovenosa esclusiva perché il veicolo non è idoneo per la somministrazione intramuscolo e con quella somministrazione non si consentirebbe un'ottimale solubilizzazione del farmaco, che potrebbe precipitare nel tessuto muscolare. Altre volte invece un farmaco può essere somministrabile non solamente per un'unica via.

- *Migliorare la dispersione intestinale*. Le compresse di eccipienti sono formulate in modo tale da sciogliersi e liberare il principio attivo in modo programmato nei tratti dell'intestino, possono essere formulati farmaci in modo da consentirne la dispersione addirittura nel colon.
- *Correggere il sapore sgradevole* dei medicinali, aromatizzandolo e rendendolo palatabile, soprattutto per i bambini. Un tempo si usavano metodi anche poco etici a questo scopo, come nel caso dello iodarsolo, un farmaco per i bambini linfatici, a cui veniva aggiunto il marsala. (Lo iodarsolo conteneva anche arsenico, adesso esiste il neoiodarsolo che non ha né marsala né arsenico).

In base alla preparazione farmaceutica possiamo avere varie vie di somministrazione del farmaco: sciroppo, compresse, fiala, supposta, compressa sub linguale, ecc...

*>Domanda: è a discrezione del paziente scegliere un farmaco generico o un altro?*

>Il medico sulla ricetta può scrivere il nome commerciale del farmaco originatore, se è presente il generico, non è detto sia presente, il farmacista può offrire al paziente la possibilità di prendere il generico, con il quale non paga il ticket. Il medico può però scrivere sulla ricetta un'esclusiva prescrizione del farmaco originale, che si associa a determinati eccipienti che vuole che vengano mantenuti tali per un principio di continuità terapeutica ed esclusione del rischio di modificazione del processo di assorbimento.

*>Domanda: mettiamo caso che viene prescritto un farmaco e il paziente prende il farmaco generico e abbia una reazione a esso. Di chi è la responsabilità?*

>La responsabilità non è di nessuno, perché la reazione avversa si trova nell'elenco delle reazioni avverse specifiche per quel trattamento. La responsabilità ricade sul medico se non ha ritenuto esclusiva la prescrizione di un farmaco piuttosto che un altro o se non ha considerato la non idoneità della prescrizione di quel farmaco per quella patologia o per quel paziente (ad esempio se prescrive un antibiotico escreto per via renale ad un paziente con grave insufficienza renale). Se un farmaco, registrato e commercializzato, viene prescritto a dose idonea e con indicazione idonea, la responsabilità della reazione avversa non è né del medico né del paziente e va segnalata all'autorità regolatoria, la quale andrà a controllare i