

F. ROSSI – V. CUOMO – C. RICCARDI

FARMACOLOGIA

per le

Professioni Sanitarie



EDIZIONI MINERVA MEDICA

Gli Autori e l'Editore di quest'opera hanno posto ogni attenzione per garantire l'accuratezza dei dosaggi citati e il loro accordo con gli standard accettati al momento della pubblicazione. Tenendo però in considerazione la possibilità di errore umano e i continui aggiornamenti della scienza medica, gli Autori e l'Editore non possono garantire che le informazioni ivi contenute siano accurate o complete in ogni loro parte; pertanto non possono essere ritenuti responsabili di eventuali errori od omissioni. In particolare il lettore dovrà verificare le informazioni specifiche che accompagnano il prodotto farmaceutico che intende somministrare per assicurarsi che non siano intervenute modificazioni nelle dosi raccomandate, né alle controindicazioni alla sua somministrazione. Tale verifica è particolarmente importante nel caso di farmaci di recente introduzione o utilizzati raramente.

ISBN: 978-88-7711-787-8

© 2014 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p. A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino
Sito Internet: www.minervamedica.it. E-mail: minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

Prefazione

L'enorme progresso delle conoscenze in campo biomedico ha completamente rivoluzionato i contenuti della Farmacologia, con ricadute sulla sua didattica, spingendo a ridefinire contenuti, obiettivi e modalità di insegnamento, ma soprattutto ha generato una differente cultura nell'insegnamento che privilegiasse gli aspetti formativi a scapito di quelli meramente informativi.

Il presente volume, aggiornato alle più recenti conoscenze, è indirizzato agli studenti delle Professioni Sanitarie (Scienze Infermieristiche e Ostetriche, Tecniche Riabilitative quali Podologia, Fisioterapia, Logopedia, Ortottica; Tecniche Sanitarie Area Tecnico-Diagnostica e Assistenziale; Tecniche della Prevenzione; Informatore Medico Scientifico) e tratta i vari argomenti della Farmacologia in maniera sintetica, ma nello stesso tempo completa, moderna e chiara, spaziando dalla conoscenza delle regole generali della Farmacologia, ai meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nell'azione dei farmaci, fino a un corretto uso dei farmaci nelle svariate patologie.

Tale opera è stata resa possibile dalla determinante collaborazione di numerosi colleghi, che hanno partecipato alla stesura dei singoli capitoli.

Ci auguriamo di aver offerto agli studenti dei vari corsi di laurea delle Professioni Sanitarie un testo di studio agevole e completo. Ricca, moderna e chiara è l'iconografia.

Auspichiamo che questo testo aggiornato incontri i favori degli studenti, che potranno sceglierlo come strumento didattico. Da tutti loro, in ogni caso, saranno attesi suggerimenti e valutazioni che verranno accolti come elementi preziosi per eventuali nuove edizioni.

Francesco Rossi, Vincenzo Cuomo, Carlo Riccardi

*Gli Editor e gli Autori ringraziano le
Dott.sse Maria Donniacuo e Giulia Gritti
per aver collaborato alla stesura e all'editing del Volume.*

Editor e Autori

Editor

CUOMO VINCENZO

Professore Ordinario Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

RICCARDI CARLO

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Perugia

ROSSI FRANCESCO

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

Autori

BELLINI GIULIA

Tecnico Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

BERRINO LIBERATO

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

BRUSCOLI STEFANO

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Perugia

CAPPABIANCA SALVATORE

Professore associato Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Unità di Radiologia, Radioterapia e Medicina Nucleare, Seconda Università degli Studi, Napoli

CAPUANO ANNALISA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

D'AGOSTINO BRUNO

Professore Associato Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

D'AMICO MICHELE

Professore Associato Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

DE ANGELIS ANTONELLA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

de NOVELLIS VITO

Professore Associato Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

DI FILIPPO CLARA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

DONNIACUO MARIA

Tecnico Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

FERRAJOLO CARMEN

Contrattista Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

FERRANTE LEOPOLDO

Specialista in Farmacologia

GRITTI GIULIA

Dottoranda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

GUIDA FRANCESCA

Assegnista Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

LUONGO LIVIO

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

MAIONE SABATINO

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

MARABESE IDA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

MATERA MARIA GABRIELLA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

MATTEIS MARIA

Borsista Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

MIGLIORATI GRAZIELLA

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Perugia

NAPOLITANO MONICA

Ostetrica Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi, Napoli

NOCENTINI GIUSEPPE

Professore Associato Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Perugia

PALAZZO ENZA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

PARRETTA ELISABETTA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

PERRONE MARIALUISA

Ostetrica, Napoli

PIEGARI ELENA

Tecnico Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

RAFANIELLO CONCETTA

Funzionario Tecnico Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

REGINELLI ALFONSO

Specialista in Radiologia, Napoli

RINALDI BARBARA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

RONCHETTI SIMONA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia, Tossicologia e Chemioterapia, Università degli Studi, Perugia

ROSSI CLAUDIA

Specializzanda Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Unità di Radiologia, Radioterapia e Medicina Nucleare, Seconda Università degli Studi, Napoli

ROSSI FRANCESCA

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi, Napoli

ROSSI SETTIMIO

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Seconda Università degli Studi, Napoli

ROTONDO ANTONIO

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale "F. Magrassi e A. Lanzara", Unità di Radiologia, Radioterapia e Medicina Nucleare, Seconda Università degli Studi, Napoli

SIMONELLI FRANCESCA

Professore Ordinario Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Seconda Università degli Studi, Napoli

SODANO LOREDANA

Borsista Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

SPORTIELLO LIBERATA

Funzionario Tecnico Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

SULLO NIKOL

Borsista Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli", Seconda Università degli Studi, Napoli

TESTA FRANCESCO

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Seconda Università degli Studi, Napoli

TORELLA MARCO

Ricercatore Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi, Napoli

VICARIO MARIA

Ostetrica Dirigente, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi, Napoli

Indice

Prefazione	III
Editor e Autori	V
CAPITOLO 1. FARMACOLOGIA GENERALE	1
<i>Gli Autori: A. Capuano, M.G. Matera, B. Rinaldi, F. Rossi</i>	
1.1 Generalità sui farmaci	1
<i>A cura di: G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
1.2 Farmacodinamica	1
<i>A cura di: L. Sodano, B. Rinaldi</i>	
1.3 Farmacocinetica	2
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
1.4 Preparazioni farmaceutiche	15
<i>A cura di: G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
1.5 Farmaci diagnostici	15
<i>A cura di: C. Rossi, A. Reginelli, S. Cappabianca, A. Rotondo</i>	
1.6 Fattori di variabilità della risposta ai farmaci	18
<i>A cura di: C. Ferrajolo</i>	
1.7 Monitoraggio dei farmaci	24
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
1.8 Risposte abnormi alla somministrazione dei farmaci	26
<i>A cura di: A. Capuano, F. Rossi</i>	
1.9 Produzione biotecnologica dei farmaci e ingegneria genetica	29
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
CAPITOLO 2. FARMACOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE	33
<i>Gli Autori: V. de Novellis, S. Maione, I. Marabese, E. Palazzo</i>	
2.1 Recettori e trasduzione del segnale	33
<i>A cura di: E. Palazzo, F. Guida, S. Maione</i>	
2.2 Classi di recettori	34
<i>A cura di: E. Palazzo, L. Luongo, S. Maione</i>	
2.3 Trasporto ionico	39
<i>A cura di: E. Palazzo, L. Luongo, S. Maione</i>	
2.4 Neurotrasmissioni	42
Sistema adrenergico.....	43
<i>A cura di: A. Capuano, C. Rafaniello</i>	
Sistema dopaminergico.....	48
<i>A cura di: A. Capuano, C. Rafaniello</i>	
Sistema colinergico.....	50
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
Sistema serotoninergico.....	54
<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
Neurotrasmissione mediata da aminoacidi inibitori.....	55
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, E. Palazzo, I. Marabese</i>	
Neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori.....	59
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, F. Guida, L. Luongo, E. Palazzo, I. Marabese</i>	

Sistema oppioide.....	61
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, L. Luongo, F. Guida, I. Marabese, E. Palazzo</i>	
Neuropeptidi.....	62
<i>A cura di: V. de Novellis, S. Maione, F. Guida, I. Marabese, E. Palazzo</i>	
Sistema purinergico.....	65
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
Sistema istaminergico.....	66
<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
Farmacologia dell'ossido nitrico.....	68
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
CAPITOLO 3. FARMACI DELL'INFIAMMAZIONE.....	69
<i>Gli Autori: A. Capuano, E. Parretta</i>	
3.1 Infiammazione.....	69
3.2 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).....	72
3.3 Farmaci antinfiammatori steroidei (FAS).....	75
3.4 Farmaci di fondo.....	77
CAPITOLO 4. FARMACI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE, DEL SANGUE E DEL RENE.....	79
<i>Gli Autori: A. Capuano, M. D'Amico, M.G. Matera, B. Rinaldi, F.sca Rossi, F. Rossi</i>	
4.1 Trattamento farmacologico dell'ipertensione.....	79
Regolazione della pressione arteriosa.....	79
<i>A cura di: A. Capuano, M.G. Matera, F. Rossi</i>	
Scopi della terapia e scelta dei farmaci antipertensivi.....	82
<i>A cura di: A. Capuano, M.G. Matera, F. Rossi</i>	
Diuretici.....	83
<i>A cura di: C. Di Filippo, M. D'Amico</i>	
Sistema renina-angiotensina-aldosterone: controllo farmacologico.....	86
<i>A cura di: A. Capuano, E. Parretta, F. Rossi</i>	
Farmaci bloccanti il neurone adrenergico e reserpina.....	94
<i>A cura di: A. Capuano, L. Sportiello, F. Rossi</i>	
Agonisti dei recettori α_2 -adrenergici (agonisti α centrali).....	94
<i>A cura di: A. Capuano, C. Rafaniello, F. Rossi</i>	
Antagonisti dei recettori α_1 -adrenergici (α -bloccanti).....	97
<i>A cura di: A. Capuano, L. Sportiello, F. Rossi</i>	
Antagonisti dei recettori β -adrenergici.....	98
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
Bloccanti dei canali del calcio (calcio-antagonisti).....	103
<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
Vasodilatatori diretti.....	107
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
4.2 Farmaci per il trattamento della cardiopatia ischemica.....	109
<i>A cura di: A. Capuano, M.G. Matera</i>	
4.3 Trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco.....	111
<i>A cura di: A. Capuano, M.G. Matera</i>	
4.4 Trattamento farmacologico delle aritmie cardiache.....	115
<i>A cura di: A. Capuano, M.G. Matera</i>	
4.5 Controllo farmacologico del rischio cardiovascolare.....	120
Fattori di rischio modificabili e approcci farmacologici.....	121
<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti</i>	
PUFA e malattie cardiovascolari.....	123
<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti</i>	

4.6	Trattamento farmacologico delle vasculopatie periferiche	124
	<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
4.7	Farmaci dello shock	125
	<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
4.8	Farmaci per il trattamento della disfunzione erettile	128
	<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
4.9	Sangue e i suoi sostituti artificiali	131
	<i>A cura di: F.sca Rossi, G. Bellini, L. Berrino</i>	
4.10	Farmaci antianemici	133
	<i>A cura di: F.sca Rossi, G. Bellini, L. Berrino</i>	
4.11	Farmaci dell'emostasi	137
	Farmaci antiaggreganti piastrinici.....	137
	<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
	Coagulanti e anticoagulanti.....	140
	<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
	Fibrinolitici ed antifibrinolitici.....	147
	<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti, B. Rinaldi</i>	
4.12	Farmaci per il trattamento delle alterazioni del ricambio idroelettrolitico	148
	<i>A cura di: C. Di Filippo, M. D'Amico</i>	

CAPITOLO 5. FARMACI DELL'APPARATO RESPIRATORIO..... 151

Gli Autori: B. D'Agostino, M.G. Matera

	Regolazione del tono broncomotore.....	151
	<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis, N. Sullo</i>	
5.1	Mediatori e fattori dell'infiammazione	152
	<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
5.2	Terapia dell'asma bronchiale	154
	Glucocorticoidi.....	155
	<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
	Broncodilatatori.....	158
	<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
	Cromoni.....	160
	<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
	Farmaci modulatori dei leucotrieni.....	161
	<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
	Antiallergici.....	161
	<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
5.3	Farmaci della secrezione e dell'essudazione tracheobronchiale	162
	<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
5.4	Terapia della tosse	163
	<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
5.5	Stimolanti respiratori e surfattanti	163
	<i>A cura di: M.G. Matera</i>	

CAPITOLO 6. FARMACI DELL'APPARATO DIGERENTE..... 165

Gli Autori: M. D'Amico, C. Di Filippo

6.1	Farmaci utilizzati per le patologie acido-correlate	166
6.2	Farmaci per l'eradicazione di <i>Helicobacter Pylori</i>	171
6.3	Farmaci emetici e antiemetici	171

6.4 Farmaci procinetici gastrointestinali.....	173
6.5 Farmaci lassativi e purganti.....	175
6.6 Farmaci antidiarroici e antispastici.....	176
6.7 Farmaci per le malattie infiammatorie croniche intestinali.....	178
6.8 Farmaci per il trattamento delle malattie del sistema epatobiliare e del pancreas.....	179

CAPITOLO 7 FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO..... 181

Gli Autori: V. de Novellis, S. Maione, I. Marabese, E. Palazzo

7.1 Trattamento farmacologico delle psicosi.....	181
<i>A cura di: E. Palazzo, L. Luongo, S. Maione</i>	
7.2 Trattamento farmacologico dell'ansia e dell'insonnia.....	185
<i>A cura di: I. Marabese, V. de Novellis</i>	
7.3 Trattamento farmacologico dei disturbi affettivi.....	190
<i>A cura di: I. Marabese, V. de Novellis</i>	
7.4 Trattamento farmacologico delle epilessie.....	196
<i>A cura di: E. Palazzo, F. Guida, S. Maione</i>	
7.5 Trattamento farmacologico del Parkinson.....	203
<i>A cura di: I. Marabese, V. de Novellis</i>	
7.6 Trattamento farmacologico della demenza di Alzheimer.....	206
<i>A cura di: I. Marabese, V. de Novellis</i>	
7.7 Trattamento farmacologico delle malattie muscolari.....	207
<i>A cura di: E. Palazzo, S. Maione</i>	
7.8 Trattamento farmacologico del dolore.....	209
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis</i>	
7.9 Farmaci dell'anestesia generale.....	214
<i>A cura di: A. Scafuro, I. Marabese, E. Palazzo,</i>	
7.10 Anestetici locali.....	219
<i>A cura di: E. Palazzo, S. Maione</i>	
7.11 Farmaci per il trattamento delle cefalee primitive.....	223
<i>A cura di: S. Maione, E. Palazzo</i>	
7.12 Psicostimolanti e nootropi.....	225
<i>A cura di: V. de Novellis, L. Luongo, I. Marabese</i>	

CAPITOLO 8. FARMACI DEL METABOLISMO..... 227

Gli Autori: A. De Angelis, E. Piegari L. Berrino

8.1 Farmaci dell'omeostasi glucidica.....	227
8.2 Farmaci del metabolismo lipoproteico.....	234
8.3 Farmaci anti-iperuricemici-antigottosi.....	239
8.4 Farmaci per il trattamento dell'obesità.....	243

CAPITOLO 9. CHEMIOTERAPICI ANTIMICROBICI..... 245

Gli Autori: M.G. Matera

9.1 Antibiotici β -lattamici.....	248
9.2 Macrolidi, lincosamidi e ketolidi.....	254
9.3 Aminoglicosidi.....	256
9.4 Chinoloni.....	258
9.5 Glicopeptidi.....	260
9.6 Amfenicoli.....	260
9.7 Tetracicline.....	261

9.8 Rifamicine	261
9.9 Sulfamidici e diaminopirimidine	262
9.10 Nuovi agenti antibatterici	264
9.11 Chemioterapia antitubercolare	265
9.12 Chemioterapia antivirale	268
9.13 Chemioterapia antimicotica	271
9.14 Chemioterapia antiprotozoaria	273
9.15 Ectoparassitici	276

CAPITOLO 10. FARMACI ANTINEOPLASTICI..... 279

Gli Autori: A. De Angelis, E. Piegari, F.sca Rossi, L. Berrino

10.1 Farmaci alchilanti	279
<i>A cura di: E. Piegari, A. De Angelis L. Berrino</i>	
10.2 Antimetaboliti	282
<i>A cura di: A. De Angelis, E. Piegari, L. Berrino</i>	
10.3 Farmaci inibitori delle topoisomerasi	289
<i>A cura di: E. Piegari, A. De Angelis L. Berrino</i>	
10.4 Farmaci antimicrotubulari	293
<i>A cura di: A. De Angelis, E. Piegari, L. Berrino</i>	
10.5 Farmaci anti-ormonali	295
<i>A cura di: E. Piegari, A. De Angelis L. Berrino</i>	
10.6 Anticorpi citotossici	300
<i>A cura di: L. Berrino, E. Piegari, A. De Angelis, F.sca Rossi</i>	
10.7 Farmaci inibitori della trasduzione del segnale	302
<i>A cura di: L. Berrino, E. Piegari, A. De Angelis, F.sca Rossi</i>	
10.8 Meccanismi di resistenza ai farmaci antitumorali	309
<i>A cura di: E. Piegari, A. De Angelis L. Berrino</i>	

CAPITOLO 11. FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA IMMUNITARIO..... 313

Gli Autori: S. Bruscoli, G. Migliorati, G. Nocentini, S. Ronchetti, C. Riccardi

11.1 Immunostimolanti	313
11.2 Immunosoppressori	315
11.3 Inibitori della calcineurina e rapamicina	318
11.4 Anticorpi come agenti immunosoppressori selettivi	324

CAPITOLO 12 ORMONI E FARMACI DEL SISTEMA ENDOCRINO..... 327

Gli Autori: B. D'Agostino

12.1 Ormoni ipotalamo-ipofisari	327
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
12.2 Ormoni e farmaci dell'apparato riproduttivo	331
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis, M. Torella</i>	
12.3 Ormoni e farmaci della tiroide	335
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
12.4 Ormoni e farmaci della corticale e della midollare del surrene	337
<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
12.5 Ormoni pancreatici	338
<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
12.6 Ormoni e farmaci del metabolismo del calcio	338
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	

CAPITOLO 13. FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DEL TRATTO GENITO-URINARIO	341
<i>Gli Autori: B. Rinaldi, M. Torella, F. Rossi</i>	
13.1 Sistemi neurogeni di regolazione della minzione	341
<i>A cura di: M. Donniacuo, M. Torella, B. Rinaldi</i>	
13.2 Ipertrofia prostatica benigna	341
<i>A cura di: B. Rinaldi, G. Gritti, M. Torella, F. Rossi</i>	
13.3 Vescica iperattiva e iperattività del detrusore	343
<i>A cura di: M. Donniacuo, M. Torella, B. Rinaldi</i>	
13.4 Incontinenza urinaria	343
<i>A cura di: L. Sodano, M. Torella, B. Rinaldi</i>	
 CAPITOLO 14. FARMACI DEGLI ORGANI DI SENSO	 345
<i>Gli Autori: S. Rossi, M. Donniacuo, G. Gritti, F. Testa, F. Simonelli</i>	
14.1 Farmaci dell'apparato visivo	345
<i>A cura di: S. Rossi, F. Testa, F. Simonelli</i>	
14.2 Farmaci otorinolaringoiatrici	350
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo</i>	
14.3 Farmaci dermatologici	352
<i>A cura di: M. Donniacuo, G. Gritti</i>	
 CAPITOLO 15. SVILUPPO E USO DEI FARMACI	 355
<i>Gli Autori: A. Capuano, M.G. Matera</i>	
15.1 Farmaci innovativi, farmaci "me too", farmaci orfani, farmaci generici e farmaci non soggetti a prescrizione medica	355
<i>A cura di: L. Sportiello, A. Capuano</i>	
15.2 Sperimentazione preclinica e clinica dei farmaci	359
<i>A cura di: E. Parretta, M.G. Matera</i>	
15.3 Comitati etici per la sperimentazione clinica dei farmaci	361
<i>A cura di: M. Donniacuo, A. Capuano</i>	
15.4 Ricettazione	362
<i>A cura di: G. Gritti, A. Capuano</i>	
15.5 Farmacovigilanza	379
<i>A cura di: A. Capuano</i>	
15.6 Farmacoepidemiologia	381
<i>A cura di: C. Rafaniello, A. Capuano</i>	
15.7 Farmacoecologia	383
<i>A cura di: L. Ferrante</i>	
15.8 Farmacogenetica e farmacogenomica	385
<i>A cura di: M.G. Matera</i>	
 CAPITOLO 16. TOSSICOLOGIA	 387
<i>Gli Autori: B. D'Agostino</i>	
Introduzione	387
<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	
16.1 Meccanismi di tossicità	387
Genotossicità	388
<i>A cura di: B. D'Agostino, N. Sullo</i>	

Tossicità embrionale.....	389
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
Cancerogenesi.....	390
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
16.2 Antidotismo e terapie farmacologiche specifiche.....	391
<i>A cura di: B. D'Agostino, M. Matteis</i>	
CAPITOLO 17. TOSSICODIPENDENZA, SOSTANZE D'ABUSO.....	395
<i>Gli Autori: V. de Novellis, S. Maione, I. Marabese, E. Palazzo</i>	
17.1 Eziopatogenesi della tossicodipendenza.....	395
<i>A cura di: S. Maione, E. Palazzo</i>	
17.2 Sistematica delle tossicodipendenze.....	396
Oppiacei.....	396
<i>A cura di: V. de Novellis,, I. Marabese</i>	
Alcol.....	397
<i>A cura di: S. Maione, E. Palazzo</i>	
Benzodiazepine.....	398
<i>A cura di: V. de Novellis, I. Marabese</i>	
GHB.....	398
<i>A cura di: V. de Novellis, I. Marabese</i>	
Barbiturici.....	399
<i>A cura di: E. Palazzo, I. Marabese</i>	
Sostanze volatili.....	399
<i>A cura di: E. Palazzo, I. Marabese</i>	
Psicostimolanti.....	399
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, E. Palazzo, I. Marabese</i>	
Allucinogeni.....	401
<i>A cura di: S. Maione, E. Palazzo</i>	
Cannabis e derivati.....	403
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, E. Palazzo, I. Marabese</i>	
Tabacco.....	404
<i>A cura di: S. Maione, V. de Novellis, E. Palazzo, I. Marabese</i>	
17.3 Prospettive terapeutiche.....	405
<i>A cura di: E. Palazzo, I. Marabese</i>	
CAPITOLO 18 FARMACI DEL DOPING.....	407
<i>Gli Autori: B. Rinaldi, F. Rossi</i>	
18.1 Doping.....	407
<i>A cura di: B. Rinaldi</i>	
18.2 Classi di sostanze vietate in competizione e fuori competizione.....	409
Agenti anabolizzanti.....	409
<i>A cura di: M. Donniacuo, B. Rinaldi</i>	
Ormoni peptidici, fattori di crescita e sostanze correlate.....	410
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo</i>	
β 2-agonisti.....	411
<i>A cura di: L. Sodano, B. Rinaldi</i>	
Antagonisti e modulatori degli ormoni.....	411
<i>A cura di: M. Donniacuo</i>	
Diuretici e altri agenti mascheranti.....	411
<i>A cura di: G. Gritti, B. Rinaldi</i>	

18.3 Classi di sostanze vietate solo in competizione	411
Stimolanti.....	411
<i>A cura di: M. Donniacuo</i>	
Narcotici-analgesici oppioidi.....	412
<i>A cura di: M. Donniacuo</i>	
Cannabinoidi.....	412
<i>A cura di: B. Rinaldi</i>	
18.4 Sostanze proibite in particolari sport	413
Alcol.....	413
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo</i>	
β -bloccanti.....	413
<i>A cura di: B. Rinaldi</i>	
18.5 Sostanze non soggette a restrizioni	413
<i>A cura di: L. Sodano, B. Rinaldi</i>	
18.6 Associazioni farmacologiche nel doping	414
<i>A cura di: M. Donniacuo</i>	
18.7 Cenni sui test biochimico-clinici	414
<i>A cura di: G. Gritti, M. Donniacuo</i>	
18.8 Doping e tossicodipendenza	415
<i>A cura di: B. Rinaldi</i>	

CAPITOLO 19. COMPETENZE DEGLI OPERATORI DELLE PROFESSIONI SANITARIE NELLA FARMACOTERAPIA..... 417

Gli Autori: M. Napolitano, M. Perrone, M. Vicario

19.1 Core competence dell'operatore delle professioni sanitarie nella farmacoterapia	417
19.2 Terapia farmacologica e percorsi diagnostico-terapeutici	418
19.3 Aspetti organizzativi nella farmacoterapia	422
19.4 Aspetti medico-legali della farmacoterapia	423

Indice analitico	425
-------------------------------	-----

FARMACOLOGIA GENERALE

1

Gli Autori A. Capuano, M.G. Matera, B. Rinaldi, F. Rossi

1.1 Generalità sui farmaci

La farmacologia è la scienza che studia le interazioni di una sostanza chimica con l'organismo al fine di identificarne le possibili applicazioni.

Con il termine farmaco si intende, pertanto, qualsiasi sostanza ad attività biologica, terapeutica e non, che abbia la capacità di determinare modificazioni funzionali a livello di cellule e organi. Infatti, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), *“un farmaco è qualsiasi sostanza usata per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, quindi a scopo terapeutico o a scopo diagnostico, con beneficio di chi la riceve”*. In particolare, se la modificazione indotta dal farmaco apporta un beneficio all'organismo si parla di medicamento, se è dannosa si parla di tossico o veleno.

In base alla loro origine, i farmaci possono essere naturali (ovvero di origine vegetale, animale o minerale) oppure non naturali (ovvero composti sintetizzati in laboratorio mediante reazioni chimiche o tecniche di ingegneria genetica).

La maggior parte dei farmaci agisce attraverso un'interazione con specifici substrati, i recettori, regolando in condizioni fisiologiche l'attività di specifiche cellule e tessuti. Solo in alcuni casi i farmaci possono agire senza una diretta interazione con i recettori; è questo il caso dei diuretici osmotici o degli antiacidi, che interagiscono in modo fisico o chimico con l'organismo, o dei chemioterapici antimicrobici e degli antivirali che si legano selettivamente a substrati molecolari propri dei microrganismi patogeni.

L'interazione farmaco-recettore dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco stesso che gli consentono di essere trasportato a livello del sito d'azione dell'organo bersaglio dove è richiesto l'effetto medicamentoso. Inoltre, il farmaco deve avere una cinetica che gli consenta di permanere nell'organi-

simo un tempo sufficiente ad esplicare il suo effetto.

Anche le caratteristiche del soggetto trattato (età, ambiente, sesso, gravidanza o altre patologie) possono influenzare l'efficacia di un farmaco o rendere tossiche anche dosi normalmente utilizzate in terapia. Pertanto, la scelta di un farmaco non può prescindere dalla valutazione del suo profilo rischio/beneficio.

1.2 Farmacodinamica

Azione farmacologica

La farmacodinamica può essere definita come lo studio dei meccanismi d'azione dei farmaci e delle variazioni funzionali che essi provocano all'interno dell'organismo. Una sostanza introdotta nell'organismo può comportarsi come composto inerte ovvero non provocare alcuna variazione funzionale o come farmaco, ovvero una sostanza che nella maggior parte dei casi produce effetti su una o più funzioni biologiche interagendo con specifiche macromolecole proteiche definite recettori. L'azione farmacologica da un punto di vista qualitativo può essere stimolante (aumentata attività funzionale) o inibente (ridotta attività funzionale fino alla scomparsa), ma anche monofasica se l'effetto provocato è di un solo tipo (stimolante o inibente) o bifasica se l'effetto è di tipo stimolante e poi inibente o viceversa. In base, poi, all'incidenza dell'azione farmacologica in una popolazione, si parla di azione costante (presente nel 100% degli individui) o incostante a seconda della percentuale di soggetti nei quali si verifica. Inoltre, l'azione farmacologica può essere locale o topica (nel sito di applicazione del farmaco), regionale (su un'intera regione) e generale o sistemica (su qualsiasi parte dell'organismo). Da un punto di vista temporale, l'azione farmacologica ha un andamento che varia in base al tempo e alla dose somministrata;

infatti inizia dopo un determinato intervallo di tempo dalla somministrazione (tempo di latenza), aumenta progressivamente fino a raggiungere un massimo (acme) per poi decrescere e scomparire. La scomparsa dell'effetto non si verifica, invece, quando esso è irreversibile; in tal caso compare, invece, un danno funzionale. Un importante fattore che condiziona la reversibilità ma anche la natura, l'intensità e la durata dell'effetto farmacologico è la dose. Il rapporto dose-effetto può seguire tre diversi andamenti:

- rettilineo – all'aumento della dose corrisponde un aumento dell'effetto;
- S italiana – alle prime somministrazioni, anche di dosi elevate, corrisponde solo un piccolo aumento dell'effetto (fase iniziale); successivamente, incrementi anche minimi della dose determinano grandi aumenti dell'effetto (fase media); infine, nella fase terminale, la somministrazione di dosi anche elevate determina solo piccole variazioni progressivamente decrescenti dell'effetto;
- parabolico – nella prima fase, ad aumenti anche piccoli di dose corrispondono grandi aumenti dell'effetto; successivamente, pur variando notevolmente la dose, si hanno aumenti sempre più piccoli dell'effetto.

Il rapporto dose-effetto e il suo andamento sono fondamentali per valutare l'efficacia di un farmaco e stabilirne la dose minima e massima. L'intervallo di dosi, comprese tra la minima e la massima utilizzabile a scopo terapeutico, è definito "zona maneggevole" e rappresenta un indice di sicurezza di un farmaco. Nella zona maneggevole sono comprese tutte le dosi utilizzabili teoricamente (D_u) che si dividono in tre sottoserie di dosi: non dannose ma utili

(D_n), dannose e tossiche ma non mortali (D_t) e letali (D_l). Per poter valutare la sicurezza di un farmaco, si utilizza il rapporto tra la dose letale 50 (DL_{50} ; in grado di determinare la morte del 50% degli animali trattati) e la dose efficace 50 (DE_{50} ; in grado di determinare un effetto nel 50% degli animali trattati); tale rapporto prende il nome di indice terapeutico. L'azione farmacologica può essere influenzata da fattori inerenti il farmaco (proprietà fisico-chimiche, preparazione farmaceutica, specificità di substrato) o dal soggetto che assume il farmaco (età, sesso, peso, presenza di patologie, sensibilità a determinati farmaci). In base alla specificità, se un farmaco agisce su recettori che svolgono funzioni comuni nella maggior parte delle cellule, i suoi effetti saranno generalizzati, non prevedibili e probabilmente tossici; se invece il farmaco lega recettori presenti solo in alcuni tipi cellulari, la sua azione sarà specifica e con minore probabilità di provocare effetti tossici.

1.3 Farmacocinetica

La farmacocinetica studia il percorso di un farmaco in un organismo vivente dal momento della somministrazione fino alla sua eliminazione (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione; ADME) (fig. 1.1) e descrive pertanto l'andamento temporale della concentrazione del farmaco e dei suoi metaboliti nell'organismo.

Sottesa a ogni tappa cinetica è la capacità che hanno i farmaci di attraversare le barriere fisiologiche rappresentate dalle membrane cellulari.

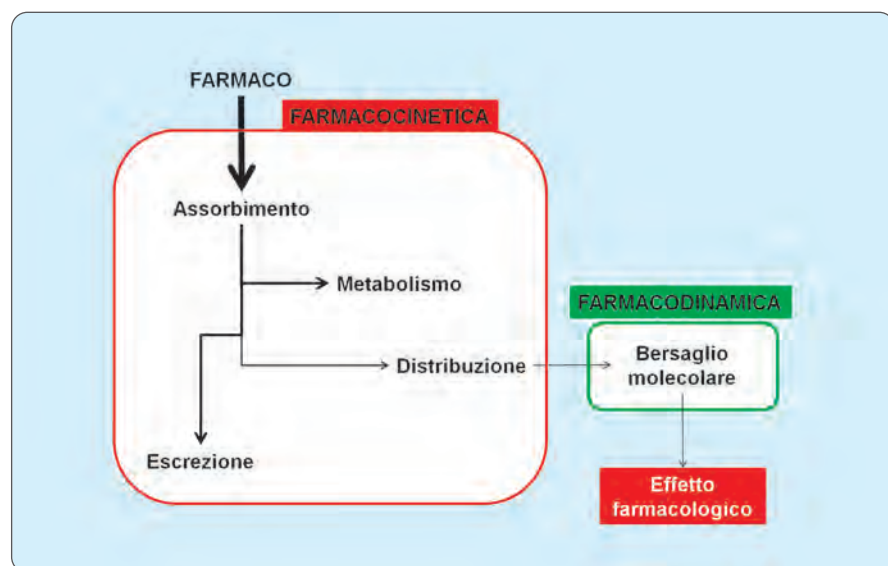


Fig. 1.1. – La farmacocinetica e i processi che essa studia in relazione alla farmacodinamica.

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

Passaggio attraverso le membrane

Le membrane cellulari formano una barriera tra i compartimenti acquosi dell'organismo vivente. Un singolo strato di membrana separa i compartimenti extra ed intracellulari. Chimicamente le membrane cellulari sono costituite da lipidi e proteine disposte a mosaico. I gruppi polari o ionizzati delle proteine sono localizzati sulla superficie delle membrane e quindi a contatto con il mezzo intra ed extracellulare, mentre i gruppi non polari sono inclusi nei lipidi. Una barriera epiteliale, come quella presente a livello gastrointestinale o renale, consiste in uno strato di cellule strettamente connesse una all'altra; l'endotelio vasale è poco più complesso dell'epitelio intestinale. In alcuni tessuti e organi (fegato, milza) i capillari sono fenestrati, mentre in altri (sistema nervoso centrale, placenta, muscolatura striata) le cellule endoteliali sono strettamente connesse in modo da formare una barriera difficilmente valicabile. Nel sistema nervoso centrale e nella placenta, inoltre, l'endotelio vasale è rafforzato da un ulteriore strato di cellule periendoeliali (periciti). Il passaggio attraverso queste strutture può avvenire mediante:

- diffusione passiva;
- filtrazione attraverso pori acquosi;
- trasporto facilitato o attivo;
- pinocitosi o endocitosi.

La diffusione passiva, secondo gradiente di concentrazione, che rappresenta l'evenienza più frequente mediante la quale i farmaci attraversano le barriere biologiche, risponde alla legge di Fick: è funzione del gradiente di concentrazione e del coefficiente di ripartizione lipidi/acqua. Molecole apolari in soluzione attraversano la membrana plasmatica e giungono nel versante intracellulare. Il processo si arresta quando si raggiunge l'equilibrio tra le concentrazioni ad entrambi i lati della membrana. Il coefficiente di ripartizione lipidi/acqua è un importante requisito delle caratteristiche cinetiche di un farmaco, in quanto ne determina la possibilità di essere somministrato per via orale o la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica.

Numerosi farmaci sono acidi e basi deboli che possono attraversare le membrane solo in forma non ionizzata; lo stato di ionizzazione dipende, quindi, dal loro pKa e dal pH del mezzo. Questo fenomeno è descritto dall'equazione di Henderson-Hasselbach secondo cui in ambiente acido si trovano in forma non ionizzata gli acidi deboli e in forma ionizzata le basi deboli; il contrario si verifica in ambiente alcalino. Questo fenomeno riveste particolare importanza

a livello gastroenterico in quanto condiziona l'assorbimento di un farmaco.

Il passaggio di un farmaco per filtrazione attraverso i pori (acquaporine) richiede un movimento di acqua da un lato e dall'altro della membrana. Le dimensioni dei pori sono varie: a livello delle cellule endoteliali dei capillari i pori hanno un diametro considerevole (intorno ai 4 nm), permettendo l'assorbimento di molecole idrofile con diametro vicino ai 4 nm (ad es. aminoglicosidi che vengono assorbiti per filtrazione attraverso i pori dopo somministrazione intramuscolare e non per via orale, essendo i pori presenti a livello dei capillari del tratto gastroenterico inferiore ai 0,4 nm).

Aminoacidi, zuccheri, ioni, basi puriniche o pirimidiniche vengono assorbiti, in relazione al gradiente di concentrazione, tramite trasporto facilitato (secondo gradiente di concentrazione) o tramite trasporto attivo (contro gradiente di concentrazione con dispendio di energia). Per queste sostanze il passaggio avviene in seguito al legame con una molecola trasportatrice presente nella membrana. Il passaggio mediante trasporto è saturabile ed è specifico per una data molecola o molecole strutturalmente simili che possono competere con il trasportare se presenti contemporaneamente. Questo processo assume rilevanza a livello del tubulo renale, del tratto biliare, della barriera ematoencefalica e nel tratto gastroenterico. La glicoproteina P (responsabile della resistenza ai farmaci antineoplastici nelle cellule tumorali) è presente sul bordo a spazzola dei tubuli renali, nei canali biliari, negli astrociti e nel tratto gastrointestinale. Questa proteina gioca un ruolo importante nell'assorbimento, distribuzione ed eliminazione di molti farmaci. Modificazioni che portano all'aumento della glicoproteina P (o *Multidrug resistance*) a livello intestinale sono responsabili della inefficacia terapeutica di farmaci come la digossina o gli antineoplastici.

Infine la pinocitosi e la endocitosi consistono in invaginazioni della membrana cellulare che ingloba una gocciolina del mezzo esterno a contatto con la membrana e ne integra il contenuto nel citoplasma.

Assorbimento dei farmaci

Vie di somministrazione

L'assorbimento è la tappa attraverso la quale un farmaco passa dalla sede di somministrazione al torrente circolatorio. Le vie di somministrazioni sono molteplici e possono essere distinte in naturali ed artificiali, mediate o immediate (fatta eccezione per la via endovenosa o endoarteriosa che immettono il

farmaco direttamente nel torrente circolatorio, ma praticabili solo in ambiente ospedaliero; tutte le altre sono mediate). Le vie naturali sono quelle che utilizzano gli orifizi naturali (via digerente, respiratoria), la cute e le mucose accessibili (naso-faringea, congiuntivale, orecchio esterno, uretrale, vescicale e vaginale-uterina). Vengono assorbiti per via digerente i farmaci somministrati per via orale e rettale, per via respiratoria i farmaci somministrati per via inalatoria. La via cutanea viene utilizzata per somministrazioni topiche o sistemiche (assorbimento transdermico: ad esempio cerotti di nicotina, di nitroderivati). Le vie che sfruttano il tratto gastroenterico per l'assorbimento si dicono enterali, tutte le altre parenterali.

Le vie artificiali sono rappresentate dalla via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, endoarteriosa, endosierosa, peritoneale, intra- e perineurale, paravertebrale, epidurale, intrarachidea, intracranica, intramidollare e intrarticolare.

Via orale

Tra tutte le vie di somministrazione di un farmaco, la via orale è senza dubbio la più utilizzata, perché meglio accettata dal paziente (migliore *compliance*), soprattutto in caso di somministrazioni ripetute e croniche. Questa via richiede che il paziente sia sveglio e cooperativo; non è praticabile se il paziente è in stato comatoso, intubato o se soffre di nausea e vomito.

Il tratto gastroenterico è un lungo tubo muscolare il cui rivestimento interno è dotato di un elevato potere assorbente. Due strutture separano il lume del tubo dal sangue e dalla linfa circolante: l'epitelio di rivestimento e le pareti dei vasi capillari e linfatici. Poiché queste ultime strutture sono altamente permeabili, il fattore limitante per l'assorbimento gastroenterico è rappresentato dall'epitelio di rivestimento, dove l'assorbimento si effettua per diffusione passiva, non mancando però fenomeni di filtrazione, di trasporto facilitato o di trasporto attivo (esempi: levodopa, ferro, calcio).

La velocità di assorbimento, che rappresenta il tempo che intercorre dalla somministrazione del farmaco al raggiungimento del torrente ematico, in qualunque sede anatomica è direttamente proporzionale alla superficie assorbente e al tempo di contatto; è, inoltre, correlata all'irrorazione della sede assorbente, al pH del *medium*, al coefficiente di ripartizione lipidi/acqua e al grado di ionizzazione (pKa) del farmaco. Per questi motivi, l'esofago non rappresenta una sede di assorbimento dei farmaci: l'epitelio pluristratificato e il tempo di contatto, relativamente breve, non consentono un efficace assorbimento.

La prima importante sede di assorbimento dei farmaci è lo stomaco. A livello gastrico, dove il pH varia tra 1-2 a digiuno fino a 3-5 a stomaco pieno, gli acidi deboli vengono bene assorbiti, in quanto il pH acido ne impedisce la ionizzazione, mentre le basi deboli o i sali vengono assorbiti a livello intestinale perché non ionizzati a pH basico. L'alcalinizzazione dello stomaco rende assorbibili le basi, ma non più gli acidi. Farmaci come gli antiacidi, gli antisecretori gastrici o i parasimpaticolitici, interferendo con la secrezione di HCl, modificano il pH gastrico e possono interferire con l'assorbimento di altri farmaci.

Passando dallo stomaco all'intestino tenue il pH varia da 5 fino a 7 nel duodeno, a 6,3 e 7,3 nel digiuno e a 7-8 nel tenue. Queste caratteristiche consentono l'assorbimento di basi deboli e acidi con pKa inferiore a 3. È possibile modificare l'assorbimento degli acidi deboli variandone il pKa.

Le molecole ionizzate sono scarsamente e lentamente assorbite a livello intestinale; ne sono un esempio i curarici, la guanetidina e gli aminoglicosidi; tuttavia, alcune basi di ammonio quaternario, come l'esametonio, sono assorbite con una velocità superiore rispetto a quella attesa in base alle leggi della diffusione.

L'assorbimento dei farmaci a livello del colon e del retto presenta caratteristiche simili a quelle del tenue; ma la ridotta superficie di contatto e il prevalere dei fenomeni secretori rispetto a quelli di assorbimento, fanno sì che le quantità assorbite per tale via siano minori.

Di un farmaco somministrato per via orale circa il 75% viene assorbito in 1-3 ore, ma numerosi fattori, fisiologici o legati alla preparazione farmaceutica, possono modificare l'assorbimento. I principali fattori che modificano l'assorbimento sono rappresentati dalla:

- motilità gastrointestinale;
- flusso splancnico;
- formulazione farmaceutica;
- fattori chimico-fisici.

Le leggi della diffusione indicano che la velocità di assorbimento è proporzionale alla superficie assorbente; la superficie gastrica è minore della superficie intestinale, più estesa per la presenza di villi e microvilli. L'irrorazione dei villi, attraverso i capillari, permette il passaggio del farmaco nella circolazione sanguigna che si getta nella vena porta e quindi viene veicolata al fegato, dove alcuni farmaci subiscono un processo di metabolizzazione presistemica (*first pass* epatico, o effetto di primo passaggio) che riduce la quantità di principio attivo che raggiunge il circolo sistemico. Sebbene minima, una

quota di farmaco può passare nella circolazione linfatica. La circolazione linfatica, nonostante sia più lenta, consente di saltare il primo passaggio epatico e contribuisce all'assorbimento di farmaci liposolubili, proteine, colesterolo, vitamina K e acidi grassi. La motilità gastroenterica svolge anch'essa un ruolo importante nel modificare l'assorbimento; infatti, l'entità dell'assorbimento è proporzionale al tempo di contatto con la superficie assorbente; alcune patologie (emicrania, neuropatia diabetica) o alcuni farmaci che inducono stasi gastrica possono modificare l'entità dell'assorbimento dei farmaci. La presenza di cibo rallenta lo svuotamento gastroenterico e, pertanto, rallenta l'assorbimento di farmaci in quanto viene ritardato l'accesso a livello intestinale; fanno eccezione a questa regola alcuni farmaci, come ad es. il propranololo, che viene assorbito meglio se assunto con il cibo, in quanto il cibo aumenta il flusso splancnico. Va peraltro sottolineato che cibi caldi o particolarmente grassi possono aumentare la motilità intestinale. Anche l'età, lo stato emotivo e la posizione del soggetto possono modificare la velocità di transito.

La somministrazione orale garantisce un effetto sistemico; fanno eccezione alcuni farmaci, poco assorbiti per via orale, che, somministrati per tale via, hanno un effetto locale, come ad es. la vancomicina nell'eradicazione del *Clostridium difficile*, la mesalazina e l'osalazina per il trattamento della colite pseudomembranosa.

Via sublinguale

Nella cavità orale l'assorbimento dei farmaci avviene a livello sublinguale per diffusione passiva di elettroliti deboli non ionizzati e piccole molecole lipofile, che vengono rapidamente assorbiti essendo l'epitelio sublinguale sottile e riccamente vascolarizzato. È pertanto utilizzata in emergenza (ad esempio nel caso di farmaci antianginosi). Tuttavia, le quantità assorbite sono scarse sia perché la superficie assorbente è piccola, sia perché il tempo di contatto è breve. L'assorbimento sublinguale presenta due vantaggi: salta il primo passaggio epatico (dalla vena sublinguale o mascellare il farmaco passa nella giugulare e quindi nella cava superiore); ciò è particolarmente utile per alcuni farmaci estensivamente metabolizzati a livello epatico (steroidi, nitrati, alcaloidi o barbiturici) e permette la somministrazione di farmaci facilmente degradati dal pH dello stomaco o dagli enzimi gastrointestinali. Le forme farmaceutiche devono essere, però, di piccolo formato e di gusto accettabile.

Via rettale

La via rettale, o suppositoria, rappresenta una via alternativa nei casi in cui la via orale non è accessibile (vomito, farmaci con caratteristiche organolettiche sfavorevoli, nei bambini che hanno difficoltà a deglutire), per farmaci basici e lipofili; va, tuttavia, sottolineato che l'assorbimento rettale è incompleto, per cui si sconsiglia questa via di somministrazione in casi in cui è necessario raggiungere concentrazioni plasmatiche riproducibili. Il metabolismo epatico di primo passaggio è minore rispetto alla via orale, perché la quota di sangue refluo tributaria della vena porta deriva dal plesso emorroidario superiore e in parte dal medio, mentre l'inferiore dai dotti linfatici arriva alla cava superiore.

Via cutanea

La somministrazione dei farmaci per questa via è utilizzata quando si vuole ottenere un effetto topico (gli steroidi applicati sulla cute) sia a livello superficiale, sia in corrispondenza degli strati cutanei o sottocutanei profondi. In questi casi è necessario un assorbimento attraverso la barriera cutanea. La pelle, se integra, è una struttura poco permeabile che impedisce la penetrazione della maggior parte delle sostanze chimiche (fanno eccezione le ghiandole sebacee che presentano una barriera poco efficace). Tuttavia, anche se la pelle è poco permeabile, i farmaci assorbiti per questa via possono dare luogo a effetti sistemici. Nelle formulazioni percutanee transdermiche il farmaco, incorporato in cerotti applicati su un'area della cute, viene assorbito per via sistemica; i nitroderivati, la clonidina, il fentanil e la terapia ormonale estrogenica sostitutiva vengono somministrati per questa via.

Spray nasali

Solo pochi farmaci (peptidi ipotalamo-ipofisari come la vasopressina, il GSH e la calcitonina, inattivati dagli enzimi peptidici gastrici) possono essere somministrati come spray nasali. L'assorbimento è garantito da una mucosa altamente vascolarizzata.

Via inalatoria

Questa via è utilizzata per la somministrazione di anestetici volatili e gassosi. In questo caso, la via polmonare rappresenta la via elettiva sia per l'assorbimento sia per l'eliminazione. L'epitelio alveolare, particolarmente sottile e riccamente vascolarizzato, permette un rapido assorbimento che salta il primo passaggio epatico.

I farmaci utilizzati per il trattamento di alcune affezioni polmonari sono spesso somministrati per via inalatoria; la somministrazione inalatoria garantisce un effetto topico, ma i farmaci possono essere assorbiti e determinare effetti collaterali sistemici. Ad esempio, gli anestetici locali, utilizzati in corso di broncoscopia per via inalatoria, possono indurre effetti sistemici che rendono particolarmente pericolosa questa procedura.

La somministrazione endotracheale è talvolta utilizzata per farmaci impiegati in emergenza cardiaca, in quanto questa via permette di utilizzare grandi volumi.

Vie artificiali

Le vie artificiali permettono un più rapido assorbimento e vengono spesso utilizzate per somministrare farmaci i cui principi attivi non sono assorbiti dalla mucosa gastrointestinale e/o distrutti o inattivati dalle secrezioni del tratto digerente. Le vie più frequentemente utilizzate sono la via endovenosa, la via sottocutanea e la via intramuscolare.

Via endovenosa

La via endovenosa è senz'altro la più rapida e permette un'infusione lenta e continua allo scopo di mantenere una concentrazione plasmatica costante; questa via permette la somministrazione di grandi volumi sia per iniezione unica (bolo) sia per infusione continua. Si può, inoltre, controllare accuratamente il dosaggio. Non possono essere somministrate per questa via soluzioni oleose (rischio di embolie) o irritanti non diluite (tromboembolie).

Via intramuscolare

La via intramuscolare è valida per quei farmaci che solubilizzano bene nei liquidi interstiziali; questa via viene utilizzata nei casi di completa efficienza del circolo in grado di mobilizzare il farmaco dalla sede di iniezione, quando non si debbano iniettare grossi volumi. La velocità di assorbimento per farmaci iniettati per via intramuscolare o sottocutanea dipende dalla permeabilità capillare, dal flusso sanguigno, dalla viscosità del tessuto in sede di iniezione e dalla liberazione del principio attivo dalla formulazione farmaceutica. L'assorbimento avviene per diffusione passiva o per filtrazione attraverso i pori e può essere aumentato o ridotto modificando il flusso sanguigno. Nei pazienti con ipotensione arteriosa si osserva un assorbimento ritardato per i farmaci somministrati per via intramuscolare o sottocutanea. L'assorbimento viene anche modificato dalle preparazioni farmaceu-

tiche; le soluzioni idrofile permettono una più rapida liberazione del principio attivo, mentre le soluzioni oleose o i solventi organici rallentano il rilascio del principio attivo.

Un altro metodo per ottenere un più lento rilascio del principio attivo consiste nel somministrare formulazioni relativamente insolubili. È quanto si realizza, ad esempio, con la penicillina-procaina, sale lentamente solubile in acqua, con l'esterificazione degli ormoni steroidei (estradiolo, progesterone, deossicortisone) in solventi oleosi, da cui vengono lentamente rilasciati, o con la sospensione zinco-insulina.

L'aggiunta di vasocostrittori come adrenalina o noradrenalina ai preparati iniettabili determina una riduzione del loro assorbimento e viene utilizzata quando si vuole un effetto locale. Questa associazione si usa per la somministrazione di anestetici locali, sia per prolungarne la durata d'azione sia per ridurre l'assorbimento sistemico che dà luogo a effetti collaterali indesiderati.

Via sottocutanea

Viene utilizzata per la somministrazione di soluzioni o sospensione di farmaci non irritanti; l'assorbimento è lento e può essere ulteriormente prolungato con preparazioni di sospensioni insolubili (ad esempio le preparazioni zinco-insulina) per garantire un effetto farmacologico più duraturo.

Via intratecale

L'iniezione intratecale nello spazio subaracnoideo, mediante puntura lombare, viene utilizzata in alcuni casi specifici. Il metotrexato viene somministrato per via intratecale nei bambini affetti da leucemia per prevenire l'insorgenza di metastasi cerebrali; alcuni antibiotici che non passano la barriera ematoencefalica sono somministrati per via intratecale per il trattamento delle meningiti. L'anestesia regionale si ottiene mediante somministrazione intratecale di un anestetico locale; anche gli analgesici oppiacei possono essere somministrati per tali vie.

Distribuzione

Una volta raggiunto il circolo sistemico, un farmaco è trasportato nei vari organi e tessuti; veicolati dal sangue, i farmaci si distribuiscono nell'organismo localizzandosi all'interno delle cellule dei vari tessuti, nei fluidi interstiziali che continuamente si rinnovano tra cellula e cellula e nei fluidi transcellulari come quelli gastrici ed intestinali.

La distribuzione dei farmaci nell'organismo è fortemente influenzata dalle caratteristiche chimico-fisiche delle molecole, dal flusso ematico locale e dall'affinità che i farmaci hanno verso i vari organi, fluidi e tessuti. Gli organi nei quali si ha la più rapida distribuzione dei farmaci sono il cuore, il fegato ed i reni, perché altamente irrorati; per contro, si ha una distribuzione più lenta nei muscoli e nel tessuto adiposo (fig. 1.2).

Sono soprattutto i farmaci liposolubili e quelli elettricamente neutri che possono distribuirsi facilmente in tutti i distretti, generalmente con un meccanismo di diffusione semplice; mentre quelli scarsamente liposolubili e dotati di carica elettrostatica più o meno forte penetrano nelle cellule tissutali attraverso processi più complessi, legati alla permeabilità specifica delle membrane cellulari ed al loro potenziale elettrico o restano confinati nel torrente circolatorio. Pertanto, la più spiccata idrofilia o il legame farmaco-proteico possono costituire fattori limitanti il processo di distribuzione.

Legame farmaco-proteico

A dosi terapeutiche molti farmaci si legano alle proteine plasmatiche e la frazione proteica cui più frequentemente si legano è rappresentata dall'albumina; tuttavia, l' α 1-glicoproteina lega i farmaci basici e le lipoproteine legano prevalentemente i farmaci lipofili. Il legame farmaco-proteico è un fattore limitante la distribuzione perché non permette il passaggio dei farmaci attraverso le membrane e, quindi,

il raggiungimento del sito di azione. Il legame tra farmaco e proteine è un legame reversibile, facilmente dissociabile in equilibrio dinamico tra la quota libera e la quota legata; pertanto, questa forma di inattivazione è un fenomeno transitorio, perché le proteine plasmatiche hanno un ruolo di accettori momentanei che modulano la concentrazione del farmaco in forma libera. La fissazione proteica può anche interferire con la cinetica, in quanto solo la quota libera di un farmaco è in grado di raggiungere gli organi deputati al suo metabolismo ed escrezione. Pertanto, il legame farmaco-proteico condiziona:

- l'attività farmacologica (è la forma libera ad essere attiva);
- la distribuzione tissutale (è la forma libera che diffonde);
- la metabolizzazione e l'eliminazione (è la forma libera ad essere metabolizzata ed escreta).

I problemi di fissazione proteica si manifestano, tuttavia, solo per i farmaci che al pH del plasma si trovano in forma ionizzata (acidi deboli), per i quali l'entità di legame è condizionata dall'affinità per le proteine plasmatiche; per questi farmaci, le proteine plasmatiche potrebbero rappresentare una sorta di deposito che rilascia il farmaco in maniera progressiva. Peraltro, questo fenomeno riveste un'importanza reale solo quando l'affinità per le proteine plasmatiche è maggiore dell'affinità per le proteine tissutali; in questi casi l'emivita del farmaco può risultare aumentata. Rappresentano un esempio di tale fenomeno farmaci come il fenilbutazone o il warfarin che

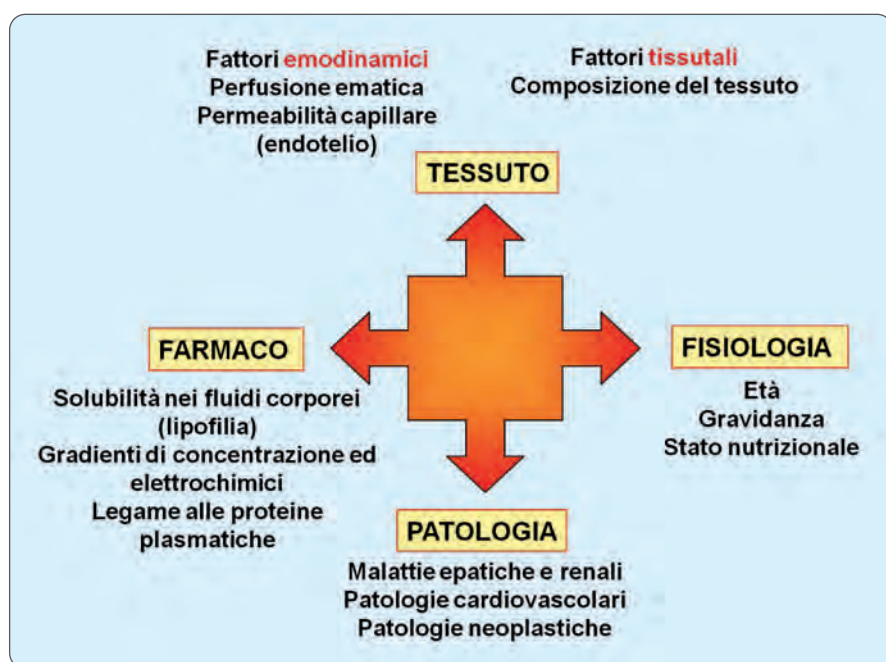


Fig. 1.2. – Fattori che influenzano la distribuzione dei farmaci.

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editori. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

hanno un'elevata affinità per le proteine plasmatiche e le cui emivite sono rispettivamente di 72 e 48 ore.

Ripartizione dei farmaci nell'organismo

La ripartizione dei farmaci nell'organismo è regolata dal passaggio di barriere lipoproteiche e dall'entità della vascolarizzazione tissutale. La barriera capillare rappresenta un fattore limitante la ripartizione solo per macromolecole (proteine); i farmaci passano attraverso la barriera capillare mediante filtrazione attraverso i pori e raggiungono l'organo o il tessuto bersaglio per diffusione passiva attraverso le membrane cellulari. Farmaci scarsamente liposolubili, che permeano poco le membrane, presentano una distribuzione limitata.

Alcuni farmaci hanno la tendenza a concentrarsi in determinati compartimenti in concentrazioni più elevate di quanto lasci prevedere l'equilibrio di diffusione; questi tessuti possono fungere da riserva da cui i farmaci vengono gradualmente rimessi in circolo. Questo fenomeno prende il nome di organotropismo. Ne sono un esempio farmaci liposolubili come i barbiturici o le benzodiazepine che si accumulano nel tessuto adiposo, o le tetracicline che si accumulano nelle ossa.

Se il tessuto di deposito ha un'elevata capacità e si satura rapidamente, può modificare la distribuzione del farmaco; in questi casi si richiede la necessità di somministrare inizialmente dosi più elevate per raggiungere concentrazioni attive efficaci nel sito di azione. I glucosidi digitalici si depositano nel tessuto muscolare scheletrico; per questi farmaci, all'inizio della terapia, sono necessarie dosi di attacco, al fine di garantire un'adeguata concentrazione del farmaco a livello cardiaco.

Distribuzione dei farmaci nel tessuto nervoso centrale

La distribuzione è condizionata dalla presenza di barriere fisiologiche che possono ostacolare il passaggio del farmaco dal torrente circolatorio ai tessuti; un tipico esempio di barriera è rappresentato dalla barriera ematoencefalica che condiziona il passaggio dei farmaci al sistema nervoso centrale. La barriera ematoencefalica è costituita da uno strato di cellule endoteliali che non presentano, a differenza delle altre presenti nella maggior parte dei tessuti, né pori intercellulari, né vescicole pinocitotiche che consentono il flusso di acqua; per cui la penetrazione di un farmaco attraverso questa barriera è proporzionale alla liposolubilità della forma non ionizzata. Queste caratteristiche rendono il sistema nervoso centrale inaccessibile

a farmaci fortemente ionizzati (alcuni antineoplastici, alcuni antibiotici). Peraltro, l'integrità della barriera è strettamente correlata alla sua attività metabolica e allo stato di infiammazione; fattori in grado di modificare il metabolismo cerebrale (anossia, anestesia, freddo, ipertermia, alcol, veleni di alcuni serpenti, elevate concentrazioni di biossido di carbonio) possono alterare l'integrità della barriera, modificandone la permeabilità; anche la posologia può condizionare il passaggio liquorale, in quanto maggiore è la posologia, più probabilità ci sono che un farmaco attraversi la barriera ematoencefalica. In alcune zone del sistema nervoso centrale (pavimento del terzo e quarto ventricolo, nonché parete dei ventricoli laterali, inclusa la *chemoreceptor trigger zone*), la presenza di una barriera ematoliquorale rende più facilmente accessibile il sistema nervoso centrale. Per passare nel liquor un farmaco deve superare l'ostacolo rappresentato dai plessi coroidi che si presentano come una sottile membrana ramificata in villosità, che ne aumentano la superficie e si comportano come le cellule presenti a livello del tubulo prossimale renale; non impediscono il passaggio di sostanze liposolubili, a differenza delle sostanze idrosolubili che penetrano nelle cellule secernitrici per poi essere riversate nel liquor. La barriera liquor-tissutale è costituita dalle membrane che separano il liquor dal cervello: l'ependima e la pia madre. La prima, costituita da un epitelio monocellulare, permette il passaggio di numerose sostanze; la seconda, tramite lo strato astrocitario, è in grado di impedire il passaggio di molecole di grandi dimensioni. La presenza di barriere che proteggono il sistema nervoso centrale può essere considerata un fattore favorevole o sfavorevole alla terapia. Nel caso della penicillina G, che non passa la barriera ematoencefalica, si tratta di un aspetto favorevole poiché questo antibiotico è epilettogeno; invece, nel caso della dopamina per il trattamento del morbo di Parkinson rappresenta un elemento sfavorevole poiché la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica ne limita l'uso clinico.

Passaggio dei farmaci attraverso la barriera placentare

La barriera placentare offre anch'essa un ostacolo al passaggio dei farmaci dalla madre al feto. La placenta si comporta come una membrana biologica per cui si assume che i farmaci assorbiti a livello gastroenterico sono in grado di attraversare la barriera placentare; anche farmaci idrosolubili con lunga emivita sono in grado di diffondere attraverso la barriera placentare. Invece, farmaci con elevata affinità per le proteine plasmatiche attraversano difficilmente la barriera placentare. La distribuzione

dei farmaci ed il legame farmaco-proteico possono essere modificati in condizioni fisiologiche e patologiche, con possibile insorgenza di effetti indesiderati.

Fattori fisiologici

La distribuzione dei farmaci può modificarsi con l'età in relazione a variazioni della composizione biochimica dell'organismo.

Nel neonato, l'elevata percentuale di acqua corporea (75-80%) e la bassa percentuale di tessuto adiposo possono influenzare la distribuzione di alcuni farmaci. Inoltre, la quantità e la capacità legante dell'albumina neonatale sono minori rispetto all'adulto e la quota libera di alcuni farmaci, quali penicilline, fenitoina, fenobarbitale, può essere aumentata predisponendo a effetti indesiderati.

Anche nell'anziano la distribuzione dei farmaci è soggetta a modificazioni. L'acqua corporea totale diminuisce, mentre la percentuale di tessuto adiposo aumenta. Si può genericamente affermare che aumenta il volume di distribuzione dei farmaci liposolubili e si riduce quello dei farmaci idrosolubili. Nell'anziano è inoltre documentabile una riduzione dei livelli di albumina (cui si legano per lo più i farmaci acidi) ed un aumento dell' α_1 -glicoproteina acida (che lega prevalentemente i farmaci basici). Un aumento significativo della frazione libera nell'anziano è stato documentato per pochi farmaci tra cui acido valproico, acetazolamide, antinfiammatori non steroidei. Le conseguenze cliniche di queste modificazioni non sono facilmente prevedibili poiché dipendono dalla concomitanza o meno di variazioni di altri parametri farmacocinetici.

Fattori patologici

Il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche può modificarsi in diverse condizioni patologiche. Negli stadi avanzati di malattie epatiche croniche, come la cirrosi, si può determinare una condizione di ipoalbuminemia con diminuzione del legame proteico dei farmaci acidi che si legano preferenzialmente a questa proteina. L'aumento della quota libera di alcuni farmaci, tra cui fenitoina e salicilati, può comportare, almeno teoricamente, un aumentato rischio di effetti indesiderati in epatopazienti ipoalbuminemici. Un'analoga situazione si può presentare nell'insufficienza renale in cui la diminuzione della concentrazione di albumina, l'alterata struttura dei siti di legame e l'accumulo di sostanze endogene che competono con i siti di legame proteico, possono provocare una significativa riduzione del legame di molti farmaci

acidi, tra cui i salicilati, i sulfamidici, la fenitoina e la furosemide.

Metabolismo

Un farmaco, introdotto in un organismo vivente, può essere allontanato come tale, cioè in forma immodificata, o subire una serie di biotrasformazioni (metabolismo), che insieme all'escrezione rappresentano i due processi che liberano un organismo vivente da una sostanza in esso introdotta. Il metabolismo di un farmaco si avvale degli stessi meccanismi enzimatici utilizzati per eliminare sostanze esogene introdotte con l'alimentazione o prodotti tossici endogeni. La metabolizzazione o biotrasformazione è un processo che trasforma sostanze lipofile in sostanze idrofile e quindi più facilmente eliminabili (farmaci già idrofili possono essere eliminati in forma immodificata dal rene); questa tappa si verifica a livello epatico, che fisiologicamente è l'organo preposto alla metabolizzazione. Anche altri organi possono essere sede di reazioni di metabolizzazione (es., intestino, rene, placenta, tessuto muscolare), sebbene in quantità più modeste. L'epitelio gastrointestinale rappresenta una sede di metabolismo di alcune sostanze, come la tiramina. Alcuni farmaci possono subire una detossificazione plasmatica, come ad esempio la succinilcolina e la procaina che sono metabolizzate ad opera delle pseudocolinesterasi.

Le reazioni metaboliche, ad opera degli enzimi microsomiali e non microsomiali, sono caratterizzate da scarsa selettività per un determinato substrato (metabolizzano una notevole quantità di substrati, purché dotati di lipofilia) e danno origine a metaboliti più idrofili rispetto alla sostanza di partenza. È dunque il fegato l'organo nel quale avvengono le maggiori biotrasformazioni che coinvolgono due tipi di reazioni biochimiche, spesso sequenziali, rappresentate dalle reazioni di I fase o non sintetiche o di funzionalizzazione, che comprendono l'ossidazione, la riduzione e l'idrolisi e provvedono a introdurre un gruppo funzionale nella molecola che poi serve come punto d'attacco per i sistemi di coniugazione; reazioni di II fase o sintetiche, che consistono nell'attacco sulla molecola di residui acidi (glicuronico, solforico, ecc.) o di aminoacidi (glicina, cisteina, glutammina, ecc.) di origine endogena; queste reazioni includono la glucuronoconiugazione, l'acetilazione, la solfatazione, la metilazione (fig. 1.3).

Il processo di metabolizzazione comporta, generalmente, una diminuzione o la perdita dell'atti-

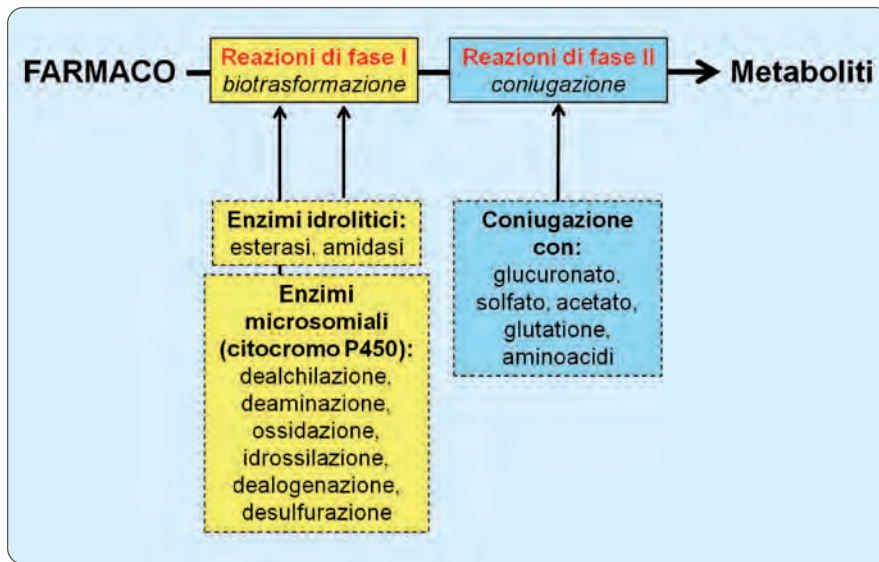


Fig. 1.3. – Metabolismo di fase I e fase II dei farmaci.

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

vità farmacologica; paradossalmente, però, dalle reazioni di fase I si originano metaboliti tossici o cancerogeni (l'isoniazide è metabolizzato a diacetilidrazina, tossico per il fegato), mentre dalle reazioni di tipo II originano metaboliti sprovvisti di attività farmacologica. Dal punto vista farmacodinamico i metaboliti possono essere classificati in:

- metaboliti inattivi;
- metaboliti ugualmente o maggiormente attivi;
- metaboliti dotati di attività opposta al farmaco di origine;
- metaboliti tossici o cancerogeni.

Ad esempio, il cloramfenicolo dà origine, per glucuroconiugazione, a un metabolita sprovvisto di

attività antibiotica. Farmaci come l'imipramina, il diazepam e il propranololo danno vita a metaboliti ugualmente o maggiormente attivi. L'alotano, il metossiflurano o i sulfamidici danno origine a metaboliti tossici, come l'acido trifluoroacetico, fluoruri o derivati acetilati, responsabili di epatiti fulminanti.

Vi sono sostanze inattive dal punto di vista farmacodinamico, dette profarmaci, che ad opera di biotrasformazioni vengono trasformati in farmaci attivi. Ne sono un esempio il cortisone, il prednisone, la levodopa, la fenacetina, l'azatioprina e alcuni antibiotici, come la bacampicillina o la prulifloxacin (fig. 1.4).

Le biotrasformazioni dipendono da sistemi enzimatici caratteristici per ciascuna specie. Ad esempio,

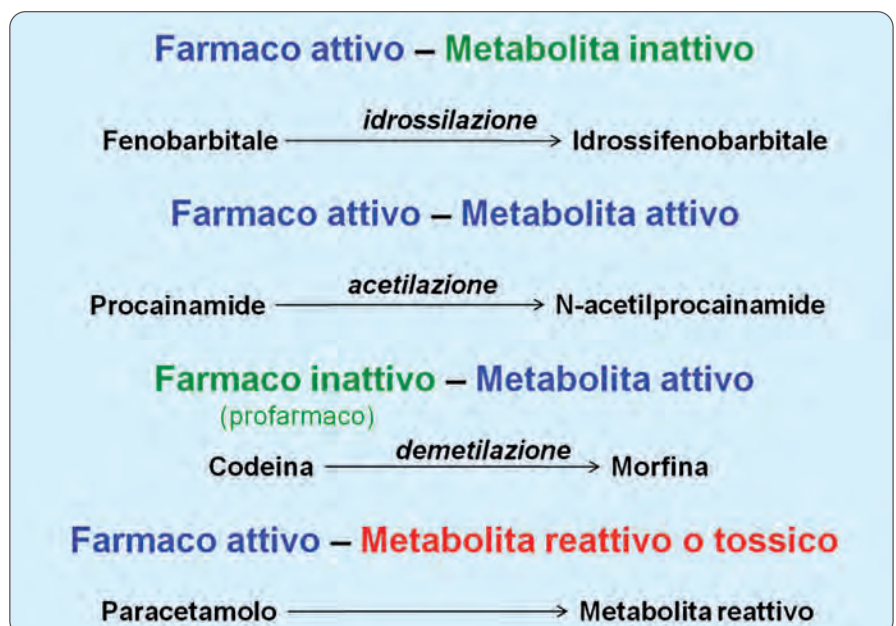


Fig. 1.4. – Possibili conseguenze del metabolismo epatico dei farmaci: produzione di metaboliti inattivi, attivi, tossici e di farmaci.

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

il gatto è sprovvisto di enzimi in grado di metabolizzare neurolettici (clorpromazina, reserpina) o fenitoina o desimipramina.

Poiché la biotrasformazione comporta una modificazione dell'attività del farmaco, è evidente che variazioni nella capacità metabolica possono comportare implicazioni cliniche. L'attività degli enzimi coinvolti nei processi di biotrasformazione dei farmaci è controllata da fattori genetici (tab. 1.1), fisiologici, patologici, dall'esposizione a fattori ambientali voluttuari (fumo, alcol) o accidentali (contaminanti dell'aria, acqua, cibo).

I polimorfismi che modificano le isoforme del citocromo P450 sono responsabili di notevoli variabilità nella metabolizzazione dei farmaci. Ne sono stati identificati diversi; i 4 fenotipi dell'isoforma CYP2D6 (PM o *poor*; IM o *intermediate*, EM o *extensive*; UM o *ultrarapid*) metabolizzano in maniera differente oppiacei, antidepressivi triciclici, inibitori del *reuptake* della serotonina, antiaritmici; i caucasici sono per lo più PM per cui il ridotto metabolismo epatico si può tradurre in una maggiore efficacia o nel rischio di tossicità per quei farmaci che non danno metaboliti attivi (ad esempio nel caso della codeina, che viene metabolizzata a morfina, il più lento metabolismo comporterà una riduzione dell'azione analgesica nei PM e rischio di tossicità nei UM); modificazioni dell'isoforma CYP2C9, sede della metabolizzazione del warfarin e della fenitoina, porteranno alla formazione di alleli con attività ridotta che si traducono clinicamente in rischio di tossicità. Modificazioni di NAT2 (un'acetiltransferasi che metabolizza farmaci come

isoniazide, idralazina, procainamide) hanno permesso di suddividere la popolazione in due fenotipi: gli acetilatori veloci e quelli lenti.

La capacità metabolica di un soggetto varia in modo sensibile con l'età e questo può determinare fenomeni di accumulo e la comparsa di effetti indesiderati.

Nel neonato, particolarmente se prematuro, la capacità metabolica epatica è ridotta. Molti enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci sono carenti o inattivi ed il raggiungimento di una normale capacità metabolica avviene in tempi diversi dipendenti sia dal farmaco sia dalla specifica via metabolica. In particolare, sono maggiormente deficitarie le reazioni di ossidazione e la coniugazione con acido glucuronico, mentre l'acetilazione, la solfoconiugazione e l'attività idrolasica sono già attive. Un tipico esempio di tossicità neonatale da farmaci dovuta ad una deficitaria metabolizzazione è rappresentato dal cloramfenicolo. Questo antibiotico può produrre nel neonato la "sindrome del bambino grigio", caratterizzata da distensione addominale, vomito, diarrea, cianosi periferica, ipotermia, insufficienza circolatoria, depressione respiratoria, dovuta ad un'insufficiente coniugazione del farmaco con acido glucuronico e ridotta escrezione renale del farmaco non coniugato. Particolarmente rischiosa è poi la somministrazione di morfina che nei neonati può determinare depressione respiratoria e crisi convulsive come conseguenza del difettoso metabolismo associato all'imaturità del sistema nervoso centrale.

Anche l'anziano presenta una ridotta capacità di

Tabella 1.1. Difetti genetici nel metabolismo dei farmaci e conseguenze cliniche

CONDIZIONE	ENZIMA COINVOLTO	TRASMISSIONE	INCIDENZA	FARMACI INTERESSATI	CONSEGUENZE CLINICHE
Polimorfismo Acetilazione	N-acetiltransferasi 2	autosomica recessiva	40-60%	Isoniazide Idralazina Procainamide Sulfasalazina Dapsone	Negli acetilatori lenti sono più frequenti la neuropatia da isoniazide, il <i>lupus</i> eritematoso sistemico da isoniazide, idralazina e procainamide e l'emolisi da sulfasalazina.
Polimorfismo Ossidazione	CYP2D6	autosomica recessiva	3-10%	Beta-bloccanti Antiaritmici Antidepressivi triciclici Antipsicotici Fenformina Perexilina Codeina Destrometorfano	I metabolizzatori lenti presentano riduzione del metabolismo sistemico di primo passaggio con prolungato effetto farmacologico ed effetti tossici dose-dipendenti. I metabolizzatori rapidi sono più esposti al rischio di interazione da inibitori dell'enzima.
Polimorfismo Ossidazione	CYP2C19	autosomica recessiva	3%	Diazepam Omeprazolo	I metabolizzatori lenti presentano prolungato effetto farmacologico.
Idrolisi	Pseudocolinesterasi	autosomica recessiva	<0,1%	Succinilcolina	Paralisi respiratoria.

biotrasformazione epatica dei farmaci, riconducibile alla riduzione della massa epatica e del flusso ematico epatico, mentre meno evidenti sono le modificazioni dell'attività degli enzimi metabolizzanti. In particolare, sebbene non siano documentate significative differenze nella concentrazione degli enzimi microsomiali epatici tra giovani ed anziani, sembra che le reazioni di ossidazione siano più compromesse con l'età rispetto a quelle di coniugazione. Independentemente poi dal meccanismo che sta alla base della riduzione della capacità farmacometabolica, l'anziano, a parità di dose somministrata, presenta concentrazioni plasmatiche più elevate di numerosi farmaci rispetto al giovane adulto. Questa particolarità contribuisce a spiegare la maggiore frequenza di reazioni indesiderate dose-dipendenti riscontrate con l'aumentare dell'età, in particolare con farmaci cardiovascolari e attivi sul sistema nervoso centrale. Va poi sottolineato che altri fattori possono accentuare le differenze metaboliche tra giovani ed anziani, quali ad esempio le patologie intercorrenti e la polifarmacoterapia.

Dal momento che il fegato svolge un ruolo centrale nel metabolismo della maggior parte dei farmaci è evidente che malattie epatiche possano influenzare la cinetica di quei farmaci che vengono eliminati prevalentemente attraverso una biotrasformazione epatica, determinandone elevati livelli plasmatici e aumentandone il rischio di effetti tossici. Tuttavia la riserva di parenchima epatico è tale che reazioni avverse dovute a ridotto metabolismo sono frequenti solo nei pazienti con epatopatie molto severe. Opportune precauzioni devono essere prese in questi pazienti, specialmente con farmaci aventi un basso indice terapeutico. Le affezioni epatiche che possono influenzare i processi di biotrasformazione includono la cirrosi, l'epatopatia alcolica, l'epatite virale, le diverse patologie neoplastiche. Differenti sono i meccanismi con cui queste malattie possono ridurre la capacità farmacometabolica. Un'alterazione della funzionalità epatocellulare, come nel caso della fase acuta di un'epatite virale o di una cirrosi in fase avanzata, può ridurre l'eliminazione di farmaci a bassa *clearance*, quali la difenilidantoina, la teofillina e il warfarin, per i quali l'attività degli enzimi metabolizzanti epatici è il fattore limitante. Nella cirrosi non vi è solo un difetto della funzionalità epatocellulare, ma anche della circolazione epatica che comporterà una ridotta eliminazione dei farmaci ad alta *clearance*. Infatti, l'ipertensione portale, determinando uno *shunt* porto-sistemico, può ridurre l'eliminazione di quei farmaci con elevato metabolismo di primo passaggio, quali ad es. lidocaina, propranololo e morfina, dopo

somministrazione orale. L'eliminazione di questi farmaci, dopo somministrazione endovenosa, sarà ridotta se vi è una concomitante diminuzione del flusso ematico epatico.

Eliminazione

L'ultima tappa cinetica è l'eliminazione o escrezione che comporta la scomparsa del farmaco, in forma immodificata o sotto forma di metaboliti, dall'organismo; avviene attraverso gli emuntori naturali. Independentemente dalla via di eliminazione, tre fattori giocano un ruolo fondamentale nell'eliminazione di un farmaco: il suo legame alle proteine plasmatiche, la sua ionizzazione in funzione del pH, la sua biotrasformazione.

Eliminazione renale

Il rene è l'organo principale deputato all'eliminazione dei farmaci e dei loro metaboliti. Il rene, cui giungono a pressione elevata circa 1400 ml di sangue al minuto (un quarto della portata cardiaca), provvede all'eliminazione dei farmaci attraverso le urine. La funzione escretrice non è condizionata dalla struttura chimica dei farmaci; farmaci strutturalmente diversi, come le penicilline o la clorpropramide, vengono eliminati per via renale.

Dal punto di vista fisiologico, il nefrone, unità elementare del rene, agisce con tre meccanismi differenti: filtrazione glomerulare, secrezione tubulare attiva e riassorbimento tubulare passivo attraverso l'epitelio (circa il 99% del filtrato glomerulare è riassorbito dai glomeruli renali). Il volume del filtrato glomerulare è di circa 140 ml al minuto. I capillari glomerulari permettono il passaggio nel filtrato glomerulare di molecole il cui peso molecolare sia intorno ai 20kD e al di sotto dei 68kD (peso delle proteine plasmatiche). Quasi tutti i farmaci non legati alle proteine plasmatiche, fatta eccezione per alcune macromolecole (eparina, destrano), attraversano la barriera glomerulare se presenti in forma non ionizzata. La concentrazione del farmaco nel filtrato glomerulare sarà uguale alla sua concentrazione plasmatica in forma libera (ad esempio, il fenilbutazone, la cui quota legata è del 98%, si troverà al 2% nel filtrato glomerulare). Dopo aver attraversato il glomerulo, il sangue, impoverito di sostanze a basso peso molecolare, arriva al tubulo. La filtrazione glomerulare elimina circa il 20% di farmaco; il restante 80% viene escreto a livello tubulare, che rappresenta il meccanismo più efficace di eliminazione.

La secrezione tubulare è un processo attivo che

necessita di un'attività cellulare normale quale fonte di energia. Vi sono due sistemi di trasporto indipendenti e non selettivi che trasportano i farmaci nel lume tubulare. Un sistema serve al trasporto degli acidi deboli, l'altro a quello delle basi deboli. Questi sistemi, che lavorano contro gradiente di concentrazione, possono ridurre la concentrazione plasmatica del farmaco allo 0%. A differenza di quanto si osserva nel glomerulo, dove il processo di filtrazione è un processo passivo che si arresta quando da un lato e dall'altro della membrana si raggiunge l'equilibrio, nel caso della secrezione tubulare, il legame farmaco-proteico non rappresenta un fattore limitante e quindi via via che la quota libera del farmaco si riduce per secrezione attiva, verrà sostituita da quella che si dissocia dal complesso farmaco-proteina.

Il riassorbimento tubulare, che non è un fenomeno obbligatorio (l'acido amminoippurico, il mannitolo o l'inulina non sono riassorbiti), può avvenire secondo due meccanismi: uno attivo e uno passivo. Il primo riguarda solo sostanze endogene come il sodio, il glucosio, gli aminoacidi e alcuni farmaci a struttura simile agli aminoacidi (α -metildopa). Il riassorbimento passivo riguarda farmaci che si trovano in forma neutra e liposolubile. Il carattere neutro è legato al loro pKa e al pH del mezzo; da questa considerazione deriva l'importanza del pH urinario per l'eliminazione dei farmaci. L'eliminazione di molti farmaci può, infatti, essere variata modificando il pH urinario, ad es. acidificando (cloruro di ammonio, metionina, acido ascorbico) o alcalinizzando (bicarbonato di sodio, acetazolamide). Modificazioni del pH urinario da uno stato di moderata acidità ad una leggera alcalinità possono ridurre l'eliminazione di farmaci debolmente basici; l'alcalinizzazione delle urine, mediante bicarbonato, ridurrà drasticamente l'eliminazione di amfetamine, basi deboli, e quindi non ionizzate a pH alcalino, laddove l'acidificazione ne aumenterà l'eliminazione.

L'escrezione renale dei farmaci è significativamente influenzata dall'età. La funzione renale non è completamente matura alla nascita e sono ridotte sia la velocità di filtrazione glomerulare sia l'attività tubulare. La funzionalità renale è circa il 30-40% inferiore a quella dell'adulto e valori normali vengono raggiunti dopo 2-3 mesi. Gli antibiotici aminoglicosidici e la digossina sono eliminati più lentamente dall'emuntorio renale nel neonato rispetto all'adulto e possono indurre rispettivamente ototossicità ed aritmie se non si riduce il dosaggio.

La funzione renale subisce un graduale decremento con l'avanzare degli anni. Ne deriva che farmaci e metaboliti ad escrezione prevalentemente

renale possono dimostrare una tendenza all'accumulo nell'organismo anziano con possibile insorgenza di effetti tossici.

Eliminazione biliare e circolazione enteroepatica

Il fegato, che è la sede più importante di biotrasformazione, elimina con la bile numerose sostanze. Le cellule epatiche sono provviste degli stessi sistemi di trasporto presenti a livello del tubulo renale, che consentono il passaggio di varie sostanze, tra cui farmaci e metaboliti, dal plasma alla bile, da questa all'intestino e, pertanto, eliminati per via fecale. Accanto ai sistemi di trasporto per gli acidi e per le basi deboli, gli epatociti possiedono un terzo sistema per il trasporto di farmaci con elevato peso molecolare e lipofili. Alcuni farmaci sono sottoposti a circolo epatico in quanto una quota escreta per via biliare può essere riassorbita a livello intestinale e ritornare in circolo, come si verifica, ad esempio, con la digitossina. Solo pochi farmaci vengono eliminati in forma immodificata con la bile (cromoglicato di sodio, rifampicina).

Eliminazione per altre vie

Accanto alle principali vie di eliminazione, ovvero la via renale o biliare, se ne annoverano di accessorie (via lacrimale, sudoripara, respiratoria, mammaria, ecc.) che svolgono, sebbene in maniera ridotta, lo stesso compito. L'escrezione dei farmaci attraverso il latte è una via di eliminazione solo accessoria che può rappresentare un rischio per il neonato; i rischi sono correlati alla modalità di somministrazione del farmaco (dose, durata del trattamento), all'età del neonato, all'allattamento (totale o misto). Generalmente solo l'1% della dose somministrata di un farmaco passa nel latte nelle 24 ore, fatta eccezione per lo iodio e il tiouracile, che possono raggiungere il 5%. I meccanismi mediante i quali i farmaci passano nel latte sono complessi e prevedono sia processi attivi sia passivi. Questi ultimi subiscono l'influenza del pH e del contenuto di lipidi presenti nel latte. L'eliminazione polmonare, attraverso l'aria espirata, riguarda solo un piccolo numero di farmaci, per i quali questa rappresenta la via principale di eliminazione. Si tratta di anestetici volatili o gassosi (alotano, protossido di azoto) e antisettici polmonari (eucaliptolo). Viene eliminato per via polmonare anche l'alcol; ciò ha consentito di mettere a punto il test per la determinazione del tasso alcolico ematico. L'eliminazione dei farmaci per via sudoripara, salivare o lacrimale è di scarsa importanza quantitativa; peraltro, il sudore può conte-

nere tracce di sostanze come lo iodio, il bromo, l'acido acetilsalicilico e altri oligoelementi.

Eliminazione artificiale

Le vie di eliminazione artificiali, cui si ricorre nell'insufficienza renale acuta e cronica, nell'intossicazione da farmaci o da veleni, sono rappresentate dalla lavanda gastrica, dalla diarrea provocata, dalle modificazioni del pH urinario, dalla diuresi osmotica; vie totalmente artificiali sono rappresentate dalla dialisi peritoneale, dall'emodialisi e dall'exanguinotrasfusione.

Parametri farmacocinetici

Concentrazioni plasmatiche

Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci sono correlate a tutte le tappe della cinetica; dipendono, infatti, dall'assorbimento, dalla distribuzione, dalla metabolizzazione e dall'eliminazione; ci consentono di caratterizzare tutti i parametri cinetici (biodisponibilità, volume apparente di distribuzione, emivita, *clearance* e *steady state*).

Biodisponibilità

L'assorbimento di un farmaco è descritto dalla biodisponibilità che rappresenta la quota di principio attivo che si libera da una preparazione farmaceutica e che raggiunge intatta il circolo sistemico. Solo la via endovenosa garantisce una biodisponibilità del 100%; la biodisponibilità delle altre vie di somministrazione è rapportata a quell'endovenosa mediante rapporto delle aree delle curve sottese alla concentrazione plasmatica/tempo (AUC). La biodisponibilità orale non è correlata solo all'assorbimento, dipende anche dalla superficie assorbente, dall'irrorazione gastroenterica, dal *first pass* epatico e dalle condizioni del paziente (età, patologie gastriche o intestinali concomitanti, vomito o diarrea concomitanti).

Volume apparente di distribuzione

La distribuzione è descritta dal volume apparente di distribuzione (Vd) che rappresenta il rapporto tra la concentrazione plasmatica e la dose somministrata al tempo 0; pertanto, si esprime in litri/kg di peso corporeo e consente di stabilire se un farmaco è relegato al solo torrente circolatorio o nei liquidi interstiziali, oppure diffonde in tutto l'organismo. Si dice apparente perché designa il volume che sarebbe necessario per contenere tutto il farmaco presente nell'organismo. Alcuni farmaci presentano un Vd simile a quello del plasma

(circa 0,05 L/kg), dell'acqua intracellulare (circa 0,2 L/kg) o dell'acqua totale (circa 0,55 L/kg). Farmaci con elevato Vd si distribuiscono in tutti i tessuti, compreso il sistema nervoso centrale; farmaci con Vd sovrapponibile a quello plasmatico restano relegati nel torrente circolatorio (eparina).

Emivita

L'emivita o tempo di dimezzamento rappresenta il tempo necessario e costante affinché la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si dimezzi; questo parametro serve a definire i ritmi di somministrazione (moltiplicando per 3 l'emivita si ottiene l'intervallo di somministrazione che consente di mantenere livelli ematici di farmaco costanti nel tempo).

Clearance

La *clearance* è il parametro cinetico che descrive l'eliminazione; rappresenta la quantità di sangue che è depurata dal farmaco nell'unità di tempo e si esprime in mg/ml/min.

La *clearance* renale viene calcolata rapportando la velocità di escrezione della quota libera del farmaco alla concentrazione plasmatica della quota libera. Il valore della *clearance* riflette il tipo di eliminazione. Farmaci come la gallamina con *clearance* di 130 ml/min vengono escreti per filtrazione glomerulare; le penicilline e i barbiturici con *clearance* superiore ai 130 ml/min vengono escreti per secrezione tubulare attiva, mentre farmaci con *clearance* inferiore ai 130 ml/min vengono riassorbiti dal tubulo distale. Per molti farmaci eliminati per via renale esiste una correlazione lineare tra *clearance* della creatinina e *clearance* renale del farmaco (digossina). La *clearance* epatica, che rappresenta la quota di farmaco eliminata attraverso la bile, viene calcolata secondo l'equazione $Q(C_a - C_v) / C_a$, dove Q è il flusso di sangue che passa attraverso il fegato e C_a e C_v sono rispettivamente le concentrazioni di farmaco nell'arteria e nella vena epatica. La *clearance* totale rappresenta la somma della *clearance* renale ed epatica.

Steady state

Lo *steady state* o stato d'equilibrio stazionario è quella condizione in cui i livelli plasmatici di un farmaco restano costanti, giacché si è realizzato un perfetto equilibrio tra la dose somministrata e quella eliminata, dopo somministrazioni ripetute e continue. Questo parametro è funzione dell'emivita (si raggiunge in genere dopo 3-4 emivite d'eliminazione) e dell'intervallo di somministrazioni e non dipende dalla dose.

1.4 Preparazioni farmaceutiche

I farmaci, prima di essere somministrati, devono essere allestiti in forme appropriate, dette preparazioni farmaceutiche, che richiedono l'utilizzo di sostanze definite eccipienti che ne favoriscono la stabilità, la conservazione, la somministrazione e l'assorbimento. Le forme farmaceutiche si distinguono in:

- preparazioni galeniche officinali: preparazioni non brevettate che il farmacista tiene sempre pronte in farmacia, preparate secondo le indicazioni, i metodi e le quantità riportate nella Farmacopea Ufficiale. Possono essere impiegate tal quali a scopo terapeutico o servire per confezionare le preparazioni magistrali;
- preparazioni galeniche magistrali: devono essere preparate estemporaneamente dal farmacista, su richiesta del medico tramite ricetta, in conformità alle particolari prescrizioni del medico stesso;
- specialità medicinali: preparazioni brevettate, messe in commercio con un nome di fantasia (es. aspirina) e in confezioni che non possono essere modificate dal farmacista. Sono coperte da brevetto e possono essere prodotte solo dalla ditta farmaceutica proprietaria del brevetto stesso;
- farmaci equivalenti (o generici): medicinali non più protetti da brevetto che sono preparati e commercializzati con la denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo (es. acido acetilsalicilico). Rispetto alle specialità medicinali, presentano la stessa quantità e qualità di principio attivo e devono essere bioequivalenti dal punto di vista cinetico e avere la stessa efficacia clinica. Il prezzo di tali farmaci deve essere inferiore però di almeno il 20% rispetto al composto di partenza.

Le preparazioni farmaceutiche si possono ottenere attraverso diversi procedimenti: per operazione meccanica (spezie, polveri, macine o mulinelli, succhi); per soluzioni (idroliti, alcoliti, eteroliti, enoliti, oleoliti); per distillazione (idrolati e alcolati); per estrazione di principi attivi in soluzione e successiva evaporazione del solvente (estratti fluidi, molli e secchi); senza calore (soluzione, colliri, sospensioni, mucillagini ed emulsioni); con calore (infusi, decotti e tisane); senza eccipienti (cartine, *cachets* e capsule) e con eccipienti vari (pillole, pomate, supposte, ovuli). In base alla liberazione del principio attivo, le forme farmaceutiche si distinguono in: liberazione convenzionale e liberazione modificata (prolungata, ritardata e ripetuta).

Di più recente introduzione sono le preparazioni farmaceutiche in grado di raggiungere in ma-

niera selettiva e mirata organi o tessuti al fine di evitare l'accumulo in altri distretti e minimizzare le reazioni avverse. Queste si basano su sistemi di trasporto non biodegradabili (sferule di vetro, gel di poliacrilammide, cloruro di polivinile) o biodegradabili (microsfere lipidiche, di albumina, liposomi, polimeri dell'acido lattico). Infine, le preparazioni farmaceutiche, in base alla via di somministrazione utilizzata, si distinguono in: solide o liquide per uso orale, per uso cutaneo, per inalazione, pressurizzate, parenterali (a largo o piccolo volume), auricolari, nasali, oftalmiche o da somministrare attraverso le cavità naturali inferiori.

1.5 Farmaci diagnostici

I farmaci diagnostici sono molecole che, introdotte nell'organismo attraverso una qualunque via (orale, endovenosa o per introduzione diretta in cavità neoformate o preformate), evidenziano aspetti anatomo-patologici o specifiche vie metaboliche; pertanto, sono di ausilio alla diagnosi.

Per la natura della loro funzione, tali sostanze, secondo anche quanto disposto dal Dlgs 178 del 29 maggio del 1991, integrato dal successivo DM del 14 maggio 1991 e dal Dlgs del 18 febbraio 1997, sono considerate specialità medicinali ed il Dlgs 219 del 24 aprile 2006 (Codice Farmaceutico) ne ribadisce la collocazione nella categoria dei "medicinali".

La storia dei mezzi di contrasto va di pari passo con la storia della Radiologia e nasce con l'esigenza di rendere "visibili", mediante artifici tecnici, strutture normalmente non visibili all'esplorazione radiologica di base. Le prime esperienze di contrastografia furono fatte con i sali di metalli pesanti (Hg, Pb, Bi, Ag) che, tuttavia, si rivelarono ben presto tossici per l'organismo e, quindi, furono precocemente abbandonati anche per la scarsa efficacia clinica.

Dopo le prime esperienze con lo ioduro di sodio, fu sintetizzato nel 1930 il primo agente urografico organico, l'acido trizoico (acido 5-iodio-2-piridin-N-acetico), composto da tre atomi di iodio legati ad un anello pirimidinico che conferiva al farmaco maggiore tollerabilità. Successivamente furono sintetizzati altri mezzi di contrasto per la diagnostica per immagini, classificati secondo il tipo di indagine da effettuare:

- mezzi di contrasto per la Radiologia Tradizionale (RX) e la Tomografia Computerizzata (TC);
- mezzi di contrasto per l'ecografia;
- mezzi di contrasto per la Risonanza Magnetica;
- radiofarmaci per la Medicina Nucleare.

Mezzi di contrasto in RX e TC

Nella RX e nella TC vengono impiegate due differenti tipologie di mezzi di contrasto (Mdc) suddivisi, a seconda delle modalità di somministrazione, in mezzi di contrasto “enterali” e mezzi di contrasto “uro-angiografici”.

Mezzi di contrasto enterali

I mezzi di contrasto enterali comprendono tutte quelle sostanze che, introdotte nel canale digerente (via orale, via rettale o introduzione diretta nel piccolo intestino mediante sondino naso-gastrico), determinano una variazione “temporanea” del contrasto di tali strutture, attraverso l’opacizzazione del lume; pertanto, il loro impiego è limitato alla diagnostica gastroenterologica. Tali agenti, in base alla loro capacità di assorbimento dei raggi X, sono distinti in radiopachi (a base di bario o iodio), radiotrasparenti (a base di sostanze gassose, quali CO_2 o O_2) e neutri (metilcellulosa). Per lo studio dell’apparato gastroenterico si ricorre, più comunemente, ad una doppia contrastografia, che prevede l’utilizzo di un Mdc radiopaco, che contribuisce alla “verniciatura” del viscere da esaminare, e un Mdc radiotrasparente, che ne garantisce un’adeguata distensione. Il farmaco radiopaco è rappresentato, nella maggior parte dei casi, da una sospensione di solfato di bario (BaSO_4), nella quale il bario (ben tollerato, non assorbibile, privo di azione farmacologica, facilmente e rapidamente eliminabile) rappresenta l’elemento opacizzante. L’aggiunta di particolari additivi serve a soddisfare esigenze quali opacità, adesività, viscosità, stabilità e densità, che rappresentano i parametri fondamentali per la buona qualità delle indagini diagnostiche. Le uniche controindicazioni all’impiego del BaSO_4 sono rappresentate da condizioni nelle quali possa verificarsi una fuoriuscita dello stesso dal canale alimentare (perforazione o occlusione intestinale) o condizioni nelle quali esista il sospetto di una comunicazione tra il canale alimentare e le vie respiratorie; in tal caso il bario, non assorbibile, può determinare polmoniti da inalazione o formazione di baritomi o di peritonite chimica nel caso di fuoriuscita nel peritoneo.

In queste circostanze la opacizzazione del lume del canale alimentare può essere ottenuta con mezzi di contrasto idrosolubili organo-iodati, anche se questi ultimi presentano una minore radiopacità.

Mezzi di contrasto parenterali

Sono mezzi di contrasto organo-iodati idrosolubili che, a seconda della loro formulazione chimica,

possono essere somministrati per via endovenosa. La suddivisione di tali farmaci avviene in base al numero di atomi di iodio presenti (Mdc tri-iodati e esa-iodati) ed in base alle loro caratteristiche elettriche (molecole ioniche e non ioniche).

Attualmente, per esigenze di sicurezza di impiego e per la minore incidenza di effetti collaterali indesiderati, vengono utilizzati quasi esclusivamente mezzi di contrasto esa-iodati non ionici che, rispetto ai tri-iodati ed ai mezzi di contrasto ionici, hanno una minore osmolalità e minore incidenza di effetti collaterali dovuta al richiamo di acqua dal compartimento intracellulare ed interstiziale al torrente circolatorio (turbe emodinamiche, alterazioni eritrocitarie e danno alle cellule endoteliali). Sono, inoltre, frequentemente utilizzati in campo neuroradiologico grazie alla possibilità di poter essere iniettati direttamente nello spazio subaracnoideo. Nonostante la loro buona tollerabilità, gli Mdc idrosolubili non ionici hanno controindicazioni assolute al loro impiego in caso di insufficienza renale, instabilità emodinamica grave (per esempio recente infarto del miocardio) e ipersensibilità generica all’assunzione di farmaci.

Attualmente, l’impiego di tali agenti contrastografici deve tener conto anche di controindicazioni relative, tra cui la paraproteinemia di Waldenstrom, il mieloma multiplo, gravi stati di sofferenza epatica, il feocromocitoma, la gravidanza, l’allattamento, in quanto in queste condizioni il Mdc può essere somministrato solo a dosi ridotte e dopo adeguata idratazione del paziente.

Inoltre, la previa somministrazione del Mdc intravascolare prevede l’esecuzione di un’accurata anamnesi e esami laboratoristici, quali creatininemia, dosaggio delle catene κ e λ , proteinuria di Bence Jones ed ECG. Gli Mdc idrosolubili non-ionici espongono il paziente ad un aumentato rischio di reazioni avverse di tipo idiosincrasico (imprevedibile e dose-indipendente), chemiotossico (parzialmente prevedibile e dose-dipendente) e pseudoallergico o anafilattoide (prevedibile e dose-dipendente): broncospasmo, edema facciale e laringeo, ipotensione arteriosa e, nei casi più gravi, shock anafilattico.

Mezzi di contrasto in ecografia (US)

Contrariamente a quanto avviene per i mezzi di contrasto utilizzati in altre tecniche radiologiche, i mezzi di contrasto ecografici hanno un’azione quasi esclusivamente intravascolare, in quanto essi, mimando i globuli rossi, determinano un’amplificazione del segnale ecografico (mezzi di contrasto ecoamplificatori) proveniente dalle strutture vascolari. Si dividono,

in relazione al loro contenuto, in mezzi di contrasto di I e II generazione e sono rappresentati da strutture gassose (aria per i mezzi di contrasto di I generazione; gas diversi dall'aria negli Mdc di II generazione) racchiuse da membrane stabilizzate (galattosio o acido palmitico nella I generazione; albumina umana stabilizzata nella II), che hanno la funzione di "proteggere" le particelle gassose determinando un incremento dell'emivita delle stesse all'interno del torrente ematico. Il gas attualmente più utilizzato è l'esafluoruro di zolfo (SF_6), un gas inodore, non infiammabile ed assolutamente inerte dal punto di vista biologico. Gli Mdc ecografici possono essere iniettati nel torrente circolatorio mediante una vena periferica e permangono all'interno dei vasi per un periodo di circa 4-7 minuti determinando un *enhancement* delle strutture vascolari neoformate. Un'altra possibilità di somministrazione di tali mezzi di contrasto è l'iniezione intracavitaria per indagini a livello della cavità uterina (isterosonografia) e ricerca del reflusso vescico-ureterale nei bambini (cistosonografia). I mezzi di contrasto ecografici sono eliminati per via respiratoria e le controindicazioni sono assolutamente limitate (infarto miocardico recente, *shunt* sinistro destro importante). Per l'impiego di tali agenti contrastografici non è necessario eseguire specifici indagini di laboratorio, non essendo generalmente nefrotossici ed epatotossici. L'incidenza di fenomeni di ipersensibilità è molto più bassa rispetto a quella legata all'utilizzo di Mdc organo-iodati.

Non vanno, infine, dimenticate nella contrastografia ecografica alcuni preparati di recente impiego, definiti anche organo-specifici che, in virtù della loro capacità di essere captati dalle cellule del Kupfer, hanno, oltre ad un'azione a livello vascolare, anche una valenza nello studio organo-specifico del fegato.

Mezzi di contrasto per risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM), contrariamente alle tecniche precedentemente descritte, è una tecnica multiparametrica, cioè capace di esplorare differenti parametri magnetici (tempi di rilassamento T1 e T2, densità protonica).

In base alle loro caratteristiche ed alle modalità di azione sui segnali, i mezzi di contrasto per risonanza magnetica possono essere classificati in extracellulari (senza specificità di accumulo tissutale), intracellulari (reticolo-endoteliali ed epatospecifici) e organo-specifici.

I mezzi di contrasto extracellulari, composti a base di chelati di gadolinio (Gd), hanno una distribuzione uguale a quella dei mezzi di contrasto organo-iodati. Determinano riduzione del tempo di

rilassamento T1 e, quindi, aumento del segnale T1. Il Gd, elemento del gruppo dei lantanidi, nella sua forma ionica è una sostanza altamente tossica per l'organismo e, pertanto, il suo impiego in contrastografia RM può avvenire solamente quando questo è legato ad agenti chelanti altamente stabili, che proteggono le strutture cellulari dal contatto con esso.

I mezzi di contrasto intracellulari sono rappresentati da due differenti categorie di sostanze: mezzi di contrasto ad accumulo reticolo-endoteliale (SPIO – *superparamagnetic iron oxide* – ed USPIO – *ultra-small superparamagnetic iron oxide*) che, essendo microparticelle, vengono fagocitate dal reticolo endoteliale (milza, linfonodi, cellule di Kupfer a livello epatico) abbattendo il segnale delle strutture nelle quali si accumulano; mezzi di contrasto ad escrezione biliare, che sono rappresentati da composti a base di Gd che vengono parzialmente captati dagli epatociti ed escreti dalla bile e, pertanto, analogamente agli epatospecifici impiegati in US, hanno una fase di pertinenza vascolare ed una seconda fase di azione in cui si concentrano elettivamente nel fegato per essere poi escreti per via biliare.

L'incidenza di reazioni allergiche è più bassa rispetto a quella legata all'utilizzo di Mdc organo-iodati, stabilita a meno dello 0,001% per reazioni anafilattoidi gravi.

Mezzi di contrasto in medicina nucleare

La Medicina Nucleare (MN), a differenza delle altre tecniche di *imaging*, non prevede l'uso di agenti in grado di aumentare temporaneamente il contrasto esistente tra differenti organi e tessuti, ma si basa sull'impiego di traccianti "metabolici" legati a radionuclidi, attraverso i quali è possibile evidenziare la via metabolica percorsa dal tracciante. Il tracciante impiegato può accumularsi a livello del tessuto patologico (tracciante positivo) ovvero "marcare" il tessuto sano lasciando un'area fotopenica, laddove il tessuto è malato (tracciante negativo).

I traccianti delle differenti attività metaboliche possono essere impiegati come:

- sostanze precostituite in kit, da somministrare al paziente per uso diretto *in vivo*;
- preparazioni estemporanee, che possono comprendere anche la marcatura di materiale autologo del paziente.

I radiofarmaci impiegati in MN si distinguono da tutti gli altri farmaci in quanto:

- nel radiofarmaco l'agente è rappresentato dal radionuclide veicolato, mentre l'attività del veicolante, se presente, è indesiderata;

- la molecola provvede alla biodistribuzione, ma il vero principio attivo è il radionuclide;
- i radiofarmaci vengono somministrati in quantità minime e pertanto non vi sono controindicazioni al loro impiego;
- i radiofarmaci, essendo dotati di radioattività, sono sottoposti sia alle normative radioprotezionistiche che alle normative sui farmaci.

I radiofarmaci maggiormente utilizzati in diagnostica medica nucleare sono il tecnezio 99, quale marcatore della maggior parte dei composti impiegati in MN (difosfonati per la scintigrafia ossea, isonitrili per la scintigrafia miocardica, ecc), lo iodio 123 e 131, radionuclidi prevalentemente impiegati nello studio e nel trattamento delle malattie tiroidee, l'indio 111 (utilizzato prevalentemente per la marcatura dell'octreotide per lo studio del sistema neuroendocrino) ed il fluoro 18 che, legato ad una molecola di glucosio, viene utilizzato come tracciante delle attività glicolitiche nello studio del metabolismo dei tessuti neoplastici in corso di Tomografia ad emissione di Positroni (PET).

1.6 Fattori di variabilità della risposta ai farmaci

Fattori inerenti al farmaco

Formulazione farmaceutica

La somministrazione dei farmaci prevede, in base alla via scelta, l'utilizzo di differenti formulazioni farmaceutiche che possono modificare la biodisponibilità; formulazioni diverse di uno stesso principio attivo, seppur somministrate per la medesima via, possono determinare risposte farmacologiche diverse. La tappa della farmacocinetica maggiormente influenzata dalla formulazione farmaceutica è l'assorbimento che è diverso a seconda della via di somministrazione utilizzata.

Vie enterali

Per la somministrazione orale, la biodisponibilità risulta maggiore, in ordine decrescente, per le soluzioni, sospensioni, capsule, compresse, compresse rivestite.

Infatti, le formulazioni liquide di un determinato principio attivo vengono assorbite per via orale più velocemente rispetto alle formulazioni solide, dal momento che non necessitano della liberazione del principio attivo (disintegrazione e dissoluzione).

Farmaci che si sciolgono in acqua possono essere somministrati in soluzione; poiché l'assorbimento avviene in gran parte a livello dell'intestino tenue, il parametro che maggiormente influenza l'assorbimento di tali formulazioni è rappresentato dal tempo di svuotamento gastrico. La somministrazione di formulazioni solide, più sicure da un punto di vista posologico, prevede una velocità di assorbimento ampiamente influenzata dalla durata delle fasi di disintegrazione e dissoluzione. Tra le formulazioni solide somministrate per *os*, le capsule sono assorbite più rapidamente e completamente rispetto alle compresse. Farmaci con emivita breve, che devono essere somministrati cronicamente, possono essere contenuti in formulazioni a cessione modificata che ne permettono una liberazione prolungata e controllata per raggiungere e mantenere concentrazioni plasmatiche efficaci.

Vie parenterali iniettive

La somministrazione di soluzioni acquose attraverso la via intramuscolare e sottocutanea determina generalmente un rapido assorbimento; tuttavia, quest'ultimo è influenzato da alcuni parametri della soluzione iniettata: pH, volume, viscosità e osmolarità. Nel muscolo striato l'iniezione di soluzioni in solventi oleosi o acquosi a pH non fisiologico può causare precipitazione del farmaco con diminuzione della velocità e dell'entità dell'assorbimento. Attraverso la via endovenosa è evitato completamente il processo di assorbimento e dunque la formulazione farmaceutica può influenzare solo i potenziali rischi (per es. embolia) correlati all'utilizzo di preparazioni non idonee per questa via; non è possibile, infatti, la somministrazione di soluzioni oleose, colloidali o sospensioni in acqua o solventi organici di polveri o lipidi.

Via inalatoria

La via inalatoria è utilizzata per la somministrazione dei farmaci allo stato gassoso, come gli anestetici volatili, ma anche in forma solida o liquida, non volatili, come quelli indicati nel trattamento di patologie bronchiali e polmonari, che possono essere sospesi in aria o altri gas e somministrati sottoforma di aerosol. L'inalazione di questi farmaci consente di ottenere sia effetti sistemici, in seguito all'assorbimento attraverso l'epitelio polmonare, sia effetti locali. In questo caso, i parametri che influenzano il deposito del farmaco sulle pareti dell'albero respiratorio, senza attraversare l'epitelio, sono il volume inspirato e le dimensioni delle particelle di farmaco. Particelle di dimensioni superiori a 20 µm si depo-

sitano principalmente a livello delle vie aeree superiori (farmaci non sono efficaci in patologie bronchiali o alveolari); particelle con diametro compreso fra 10 e 1 μm si depositano prevalentemente a livello bronchiale e alveolare; particelle di diametro inferiore vengono rimosse con l'espiazione senza essere trattenute.

Via cutanea

Formulazioni farmaceutiche come olii, creme, unguenti, paste, polveri dispersive e lozioni sono, in generale, utilizzate per farmaci indicati nel trattamento di patologie cutanee al fine di ottenere effetti topici. Tuttavia, una quota variabile di farmaco può essere assorbita e dare effetti sistemici. L'entità dell'assorbimento cutaneo dipende da diversi fattori inerenti sia alla natura del farmaco sia al paziente. I veicoli utilizzati per le preparazioni devono essere della stessa natura del farmaco (idrofilo o lipofilo). Inoltre, un alto grado di idratazione dello strato corneo, ottenuto con agenti lipofili come vaselina e lanolina, consente un migliore assorbimento del farmaco attraverso la cute. La via cutanea è anche utilizzata per la somministrazione sistemica di alcuni farmaci, sottoforma di cerotti transdermici, che assicurano un mantenimento costante delle concentrazioni plasmatiche di farmaco attraverso un rilascio graduale.

Biodisponibilità e bioequivalenza

Assunto che la biodisponibilità relativa è definita come la biodisponibilità di una formulazione farmaceutica rispetto a quella di una formulazione di riferimento somministrata alla stessa dose e per la stessa via, si indicano come bioequivalenti quelle formulazioni farmaceutiche le quali, somministrate alla stessa dose, entità e velocità di assorbimento, non differiscono in modo significativo. Pertanto, in base alle curve concentrazione plasmatica/tempo, due formulazioni sono considerate bioequivalenti se i parametri AUC (area sottesa dalla curva), C_{max} (picco di concentrazione plasmatica) e T_{max} (tempo di raggiungimento del picco) non differiscono significativamente. Formulazioni bioequivalenti possono essere usate l'una in sostituzione dell'altra senza alcuna conseguenza clinica rilevante (sia in termini di efficacia che di effetti tossici).

Schema terapeutico

L'identificazione di uno schema terapeutico che permetta di ottenere l'effetto benefico con il minor numero possibile di reazioni avverse prevede di sta-

bilire via di somministrazione, dose, intervallo di assunzione e durata del trattamento. Ciascuna di queste componenti è responsabile di potenziali differenze sia nella risposta terapeutica che nella comparsa di eventi avversi. Sebbene in alcune situazioni sia sufficiente una singola somministrazione di farmaco, la maggior parte dei trattamenti sono cronici e richiedono, quindi, più somministrazioni di farmaco a dosaggi ed intervalli prestabiliti. Il farmaco tende ad accumularsi nell'organismo ed i suoi livelli aumentano gradatamente fino a raggiungere uno stato di equilibrio o stato stazionario (*steady state*) ovvero quando, nel tempo che intercorre tra una somministrazione e l'altra, la quantità di farmaco eliminata è uguale a quella somministrata. La valutazione dei parametri farmacocinetici, quali emivita, *steady state*, margine di sicurezza (*range* terapeutico) e della gravità e urgenza della condizione clinica del paziente gioca un ruolo fondamentale nella definizione di un regime cronico di dosaggio. Allo stato stazionario le concentrazioni plasmatiche oscillano fra un valore massimo e minimo e l'entità delle fluttuazioni è direttamente proporzionale all'intervallo fra le somministrazioni. L'ottimizzazione del regime terapeutico consiste, quindi, nello stabilire condizioni tali che, allo stato stazionario, la concentrazione plasmatica subisca delle oscillazioni tali da mantenersi comunque entro il *range* terapeutico.

A seconda del tipo di farmaco somministrato e del tipo di patologia da trattare sono possibili diversi schemi terapeutici: 1) a dosi fisse, in cui l'efficacia terapeutica può essere ottenuta con dosaggi inferiori a quelli in grado di causare effetti tossici (indicate per i farmaci con limitato rischio di accumulo); 2) a dosi variabili, con aggiustamento delle dosi, in cui la dose terapeutica stabilita viene modificata in corso di terapia in base alla variabilità individuale della risposta (ad esempio, durante trattamenti ipoglicemizzanti o antipertensivi, dove la variazione di parametri quali glicemia o pressione arteriosa è facilmente rilevabile); 3) a dose massima tollerata, nel caso in cui il farmaco non si può somministrare alla dose ottimale a causa delle reazioni avverse, ad esempio alcuni farmaci antineoplastici, dove la finalità è quella di somministrare la più alta dose possibile partendo da una dose relativamente bassa che va aumentata gradatamente fino alla comparsa delle reazioni avverse; 4) a dose minima tollerata, come nel caso della terapia con corticosteroidi in patologie infiammatorie/autoimmunitarie, in cui la scelta di un dosaggio non ottimale è dettata dalla inevitabile comparsa delle reazioni avverse. Indipendentemente dallo schema terapeutico prefissato, il dosaggio e la frequenza

delle somministrazioni, particolarmente nelle terapie croniche, potranno essere corretti nel corso della terapia in considerazione del profilo beneficio/rischio del farmaco.

La scelta della via di somministrazione e della dose è di rilevanza fondamentale poiché entrambe contribuiscono fortemente a determinare la variabilità della risposta ai farmaci in funzione dello schema terapeutico.

Tolleranza e accumulo

Altri fattori che devono essere considerati nella scelta di un regime terapeutico cronico sono:

- a) costanza dell'azione farmacologica, ovvero frequenza, intensità e durata delle azioni sono uguali a quelle indotte dalla prima somministrazione;
- b) accumulo, progressivo aumento della permanenza del farmaco nell'organismo con possibilità di comparsa di effetti tossici;
- c) ipersensibilità o iperreattività acquisite, quando frequenza, intensità e durata delle azioni farmacologiche aumentano progressivamente a causa di un'ipersensibilità-iperreattività acquisita da parte del paziente;
- d) abitudine o tolleranza (iposensibilità, iporeattività e resistenza acquisita), quando frequenza, intensità e durata delle azioni farmacologiche decrescono progressivamente o scompaiono del tutto per acquisita iposensibilità o iporeattività da parte del paziente.

Farmacotolleranza

Dopo somministrazioni ripetute di una stessa dose di farmaco, può verificarsi il fenomeno della tolleranza o abitudine, per cui alla somministrazione della stessa dose di farmaco segue una perdita progressiva dell'effetto farmacologico (iposensibilità) fino alla sua completa scomparsa. In questi casi, per ottenere la risposta attesa del farmaco, occorre usare dosi sempre maggiori. Tale fenomeno può portare alla riduzione dell'indice terapeutico o, nei casi in cui si stabilisce una tolleranza alle reazioni avverse di un farmaco, all'aumento del suo indice terapeutico (ad es. tolleranza agli effetti sedativi del fenobarbital impiegato come anticonvulsivante). Si sviluppa quando alterazioni delle vie assorbenti inducono un malassorbimento del farmaco con progressive riduzioni della sua concentrazione plasmatica (detta "falsa") o quando frequenza, intensità e durata d'azione decrescono progressivamente o scompaiono del tutto per acquisita iposensibilità o iporeattività del paziente. La

farmacotolleranza è sempre un fenomeno "reversibile" in un breve periodo di tempo; infatti, poiché non si stabilisce verso il farmaco ma verso la dose, è sufficiente aumentarla per ristabilire l'azione farmacologica compromessa o perduta.

La farmacobitudine può essere semplice, voluttuaria o tossicomaniaca in base ai sintomi di astinenza che si manifestano alla sospensione del farmaco per il quale si è sviluppata abitudine. È semplice quando la sospensione del trattamento comporta solo la scomparsa dell'effetto farmacologico, senza alcun disturbo, né aumento del desiderio del farmaco stesso, come nel caso della somministrazione cronica di lassativi, ipnotici, nitrati, β -bloccanti, ecc. L'abitudine voluttuaria si verifica quando alla sospensione della sostanza in oggetto segue un desiderio più o meno intenso, che, se non è soddisfatto, determina irritabilità e/o cattivo umore, controllabile in parte da un atto di volontà. Infine, si parla di tossicomania quando la sospensione del farmaco comporta crisi o sindrome di astinenza, con disturbi psichici e somatici più o meno gravi, come nel caso di varie sostanze d'abuso, quali alcol etilico, oppioidi – morfina e derivati, allucinogeni, psicostimolanti – amfetamine e cocaina.

Relativamente alla velocità di insorgenza, si distingue la tolleranza acuta, che si manifesta dopo poche dosi e, talora, nel corso stesso della somministrazione (tachifilassi), e la tolleranza subacuta o cronica, che si stabilisce in modo progressivo dopo somministrazioni ravvicinate e prolungate di una serie di dosi efficaci (bradifilassi). Un esempio di tolleranza acuta è quella che insorge tipicamente dopo ogni dose di cocaina. L'abitudine è definita crociata quando è relativa non solo al farmaco che la determina, ma anche ad un altro o ad altri farmaci con i quali l'organismo non è mai venuto in contatto in precedenza.

In base ai molteplici meccanismi che possono indurla, si distingue la tolleranza congenita, dovuta ad un'iposensibilità al farmaco determinata geneticamente sin dalla prima assunzione (ad esempio, la tolleranza all'alcol dovuta ad un'alterazione della sintesi del neuropeptide Y); acquisita di tipo farmacocinetico, dovuta alla progressiva riduzione delle concentrazioni attive del farmaco in seguito a variazioni della distribuzione o del metabolismo; acquisita di tipo farmacodinamico dovuta a cambiamenti adattativi, indotti dal farmaco, a vari livelli: riduzione della densità recettoriale, cambiamenti qualitativi dell'assetto recettoriale, perdita dell'affinità per l'agonista, incapacità di trasdurre il segnale; appresa (comportamentale) dovuta ad un'iposensibilità deter-

minata da meccanismi di compensazione che vengono appresi.

Farmacoaccumulo

Nei casi di somministrazioni ripetute, se la reintroduzione di un farmaco è troppo ravvicinata, cioè prima che sia stata eliminata la quantità equivalente di farmaco della dose precedente, si verificano aumenti della concentrazione plasmatica con possibile comparsa di fenomeni tossici per farmacoaccumulo. Interrotte le somministrazioni, l'accumulo si attenua fino a scomparire in un tempo più o meno lungo, secondo la natura del farmaco. Fenomeni di farmacoaccumulo si possono verificare anche in presenza di stati patologici come insufficienza renale, epatica, patologie gastrointestinali o cardiovascolari. Anche la somministrazione contemporanea di più farmaci può determinare accumulo di uno di essi per fenomeni di interazione di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico.

Fattori inerenti al paziente

L'identificazione di uno schema terapeutico prevede anche la valutazione delle condizioni fisiologiche e patologiche del paziente.

Fattori genetici

Rappresentano i determinanti più importanti di variabilità della risposta ai farmaci tra diversi pazienti. Il patrimonio genetico di ogni individuo, che si esprime fenotipicamente nella struttura, configurazione e concentrazione delle sue proteine, può modificare l'azione di un farmaco. Una mutazione di una delle proteine coinvolte nei processi biotrasformativi dei farmaci può determinare un'alterazione dei processi farmacocinetici o farmacodinamici.

Fattori dietetici

L'interazione tra farmaci e alimenti può comportare un aumento o una riduzione dell'azione farmacologica, dando luogo come conseguenza a potenziamenti della tossicità, fallimenti terapeutici o, più raramente, aumenti dell'efficacia.

Peso corporeo

L'intensità di una risposta farmacologica dipende dalla concentrazione di farmaco che raggiunge il sito d'azione e tale concentrazione è in rapporto con il volume di distribuzione del farmaco. Poiché il vo-

lume dell'acqua intra- ed extra-cellulare è correlato alla massa dell'organismo, il peso corporeo può svolgere una certa influenza sugli effetti dei farmaci. In generale, la stessa dose di farmaco è più attiva nei soggetti magri.

Età, sesso, gravidanza

La mancanza di studi specifici rivolti a particolari popolazioni, come pazienti pediatriche e anziani, spesso induce ad adattare, con tutti i rischi che ne comporta, i dosaggi studiati negli adulti, utilizzando come parametri di riferimento il peso o la superficie corporea, senza prendere in considerazione altri aspetti funzionali importanti. Le vie di eliminazione epatica e renale hanno una capacità limitata nel neonato e nell'anziano e possono indurre un aumento dell'emivita di molti farmaci. Inoltre, bambino, adulto e anziano possono differire in relazione alla sensibilità ai farmaci e alla suscettibilità alle reazioni avverse.

Per quanto riguarda il sesso, le differenze metaboliche di alcuni farmaci, quali ansiolitici e ipnotici, possono essere attribuite alla diversa attività di specifici enzimi coinvolti.

In gravidanza qualsiasi farmaco dovrebbe essere utilizzato con cautela, ad eccezione di quelli essenziali per il mantenimento della gravidanza o per il trattamento di gravi patologie.

Stati patologici

Stati patologici, quali l'insufficienza renale e/o epatica, disordini gastrointestinali (es. pancreatite cronica) ed altri ancora, possono alterare la risposta alle terapie farmacologiche modificando, per esempio, alcune fasi della cinetica con conseguenti fluttuazioni della concentrazione plasmatica.

Compliance

Lo schema di somministrazione consigliato dal medico può essere soggetto a mancata osservanza da parte del paziente con compromissione dell'efficacia della terapia farmacologica.

Interazioni tra farmaci

La polifarmacoterapia è una pratica clinica, ormai accettata, nella quale si ricorre all'uso contemporaneo di due o più farmaci per il raggiungimento del risultato terapeutico desiderato o per il trattamento di patologie concomitanti. Se in genere l'associazione tra farmaci risulta utile ai fini terapeutici, a volte possono manifestarsi delle interazioni farmacologiche

(modificazioni qualitative o quantitative dell'azione di un farmaco) che devono essere valutate attentamente, in quanto possono determinare una perdita di efficacia di uno dei due farmaci oppure l'aumento dell'attività con la comparsa di effetti tossici, anche gravi. In entrambi i casi si possono avere conseguenze dirette sulla salute del paziente sia per mancato effetto terapeutico di un farmaco sia per un potenziamento dell'effetto con aumentato rischio di tossicità. Le interazioni farmacologiche possono essere distinte in: interazioni interfarmaci, farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Interazioni interfarmaci

Alcuni farmaci, per le loro proprietà fisico-chimiche, possono interagire tra loro nel liquido di infusione ovvero prima di essere somministrati al paziente o prima di essere assorbiti in caso di somministrazione orale. Infatti, molti farmaci, essendo incompatibili in soluzione, possono formare un prodotto inattivo o tossico (es. l'ampicillina è incompatibile con atropina, gluconato di Ca^{2+} e cloramfenicolo; la penicillina G è incompatibile con clorpromazina, desametasone e vitamina C). Le interazioni interfarmaco si possono verificare anche dopo somministrazione orale, determinando la formazione di complessi molecolari che alterano l'assorbimento dei farmaci stessi (es. chinoloni + antiacidi contenenti Al^{3+} o Mg^{2+} ; tetracicline + preparazioni contenenti Ca^{2+} , Mg^{2+} o Al^{3+}).

A questa classe di interazioni appartiene l'antidotismo, ovvero quell'interazione chimica, fisica o chimico-fisica per cui una sostanza lega un tossico bloccandone gli effetti sull'organismo. Gli antidoti si dividono in esterni (utilizzati prima che il tossico sia stato assorbito) ed interni (utilizzati quando il tossico è già stato assorbito ovvero è presente a livello plasmatico o tissutale).

Interazioni farmacocinetiche

Le interazioni farmacocinetiche si verificano in fase di assorbimento, distribuzione, metabolismo o escrezione.

Assorbimento alterato

Le interazioni che influenzano l'assorbimento di un farmaco somministrato per via orale avvengono a livello del tratto gastrointestinale. Diversi meccanismi sono alla base dell'aumento o della riduzione dell'assorbimento:

- modificazioni del pH gastrico: l'aumento del pH gastrico riduce l'assorbimento di farmaci acidi, mentre

aumenta quello di farmaci basici. In particolare, gli antiacidi o gli inibitori della secrezione gastrica possono ridurre la ionizzazione dei farmaci basici nello stomaco, aumentando la loro capacità di attraversare le membrane e, quindi, di essere assorbiti;

- modificazioni del transito gastrointestinale: farmaci che determinano un incremento della motilità gastrointestinale, quali metoclopramide o cisapride, possono accelerare il transito dei farmaci lungo il canale digerente e provocare una riduzione dell'assorbimento, soprattutto dei farmaci che necessitano di un contatto prolungato con la superficie assorbente. L'aumentata velocità di svuotamento gastrico, inoltre, può ridurre l'assorbimento delle preparazioni farmaceutiche a rilascio controllato. Al contrario, una ridotta velocità di svuotamento gastrico causata da farmaci quali morfina, loperamide o atropina, provoca un assorbimento più lento, ritardando la dissoluzione dei farmaci;
- alterazione della mucosa gastrointestinale: alcuni farmaci dotati di tossicità gastrointestinale, quali la colchicina, provocano un blocco dei meccanismi di trasporto attivo; invece, farmaci antineoplastici provocano un arresto della mitosi delle cellule intestinali, alterando l'assorbimento sia degli alimenti sia dei farmaci stessi;
- inibizione della flora batterica intestinale: la somministrazione orale di antibatterici ad ampio spettro per lunghi periodi è in grado di alterare la flora batterica intestinale causando un potenziamento dell'effetto terapeutico di un farmaco, come nel caso degli anticoagulanti orali che, a causa della ridotta biodisponibilità della vitamina K sintetizzata a livello intestinale, presentano un'azione potenziata.

Alterata distribuzione

Numerosi farmaci si legano reversibilmente alle proteine plasmatiche ed in particolar modo all'albumina; in tal modo, la quota legata risulta farmacologicamente inattiva. L'albumina lega molti farmaci tra cui digitalici, chinidina, salicilati, barbiturici e cloramfenicolo. L'interazione tra farmaci a livello del legame farmaco-proteico, detto spiazzamento, si verifica non solo quando i due composti competono per lo stesso sito di legame all'albumina, ma anche quando l'affinità dell'uno è superiore a quella dell'altro. In questo modo, il farmaco spiazzato aumenta la concentrazione della quota libera e, di conseguenza, la sua attività farmacologica.

Il rischio di interazioni derivanti dallo spiazzamento dalle proteine è significativo soprattutto per quei farmaci che hanno un alto legame proteico

(>90%) e un piccolo volume apparente di distribuzione, come ad esempio l'acido valproico che spiazzata la fenitoina aumentandone le concentrazioni plasmatiche. L'aumentata concentrazione plasmatica della fenitoina può essere causa di effetti tossici. Inoltre, l'affinità delle proteine plasmatiche per un farmaco può essere modificata dal legame con un secondo farmaco: ad esempio, l'acido acetilsalicilico si lega in maniera reversibile all'albumina plasmatica e la acetila. In questo modo l'albumina acetilata presenta una maggiore affinità di legame per il fenilbutazone (riduzione dell'efficacia) e una diminuita affinità, invece, per l'acido flufenamico (aumento dell'efficacia). Il fenilbutazone e i salicilati sono, inoltre, responsabili dell'aumentato effetto ipoglicemizzante della tolbutamide, poiché ne inducono lo spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche. Un importante fenomeno di spiazzamento è quello che si verifica tra farmaci acidi, quali salicilati, sulfamidici e fenilbutazone, e il metotrexato, che presentano un forte legame alle proteine plasmatiche (>90%) con conseguenti fenomeni di spiazzamento, che possono verificarsi anche alcuni giorni dopo la sospensione della somministrazione del composto spiazzabile.

Infine, la somministrazione di sulfamidici, derivati del menadione, o di salicilati spiazzata la bilirubina dai siti di legame rendendola libera di diffondersi nei tessuti. La penetrazione della bilirubina a livello centrale è causa di un'alterazione nota come "ittero nucleare".

Alterato metabolismo

Il metabolismo è la tappa della farmacocinetica in cui le interazioni farmacologiche sono più numerose e di maggiore rilevanza clinica. L'attività dei sistemi enzimatici epatici o extraepatici che metabolizzano i farmaci può essere stimolata o inibita dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci. Le interazioni a livello metabolico possono, quindi, dar luogo a fenomeni di stimolazione/inibizione o induzione/repressione enzimatica.

La farmacostimolazione o la farmacoinibizione si verificano quando la variazione del metabolismo è conseguenza di un'azione diretta del farmaco sul complesso enzimatico senza però che cambi la quantità di enzima disponibile. Ad esempio, alcuni farmaci (fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) sono in grado di stimolare, sia a livello epatico che extraepatico, diverse isoforme del CYP, tra cui il CYP1A1, 1A2, 2C9, 2E1, 3A4. Altri farmaci, quali l'allopurinolo e l'acido acetilsalicilico, sono in grado di provocare inibizione enzimatica nei confronti di farmaci come fenobarbital e clorpromazina.

La farmacoinduzione è caratterizzata dalla sintesi (a livello dell'operon) di nuove molecole di enzima a livello del reticolo endoplasmatico; questa è associata ad un aumento del peso del fegato, aumentata produzione di proteine microsomiali e del CYP450 e modificazioni a livello della membrana del reticolo endoplasmatico. Un agente inducente provoca un effetto opposto sull'attività farmacologica e terapeutica del farmaco indotto. Questo fenomeno è sostenuto da farmaci di largo impiego clinico i cui effetti possono persistere anche per parecchi giorni dalla sospensione del farmaco induttore. Nell'ambito della farmacoinduzione si parla di autoinduzione quando un farmaco aumenta la quantità di enzimi deputati al suo stesso metabolismo (fenobarbital, tolbutamide, estradiolo, probenecid, fenilbutazone, meprobamato) o di eteroinduzione quando un farmaco aumenta la quantità di enzimi deputati al metabolismo di altri farmaci (fenobarbital, fenilbutazone e difenilidantoina verso la digossina che, per il ristretto indice terapeutico, può facilmente provocare reazioni tossiche; i barbiturici verso gli steroidi ovarici; griseofulvina, aloperidolo e meprobamato verso il warfarin; gli antistaminici verso il cortisolo). La farmacorepressione, invece, è quel fenomeno di inibizione del metabolismo di un farmaco ad opera di un secondo farmaco mediante interazioni a livello del sistema microsomiale. Un esempio di autorepressione è quello degli inibitori delle MAO; infatti questi farmaci possono provocare gravi reazioni tossiche quando associati a vasocostrittori nasali contenenti efedrina o assunti con alimenti contenenti tiramina. Esempi, invece, di eterorepressione sono fenilbutazone, acido acetilsalicilico, cloramfenicolo che reprimono il metabolismo della tolbutamide aumentando l'attività con il rischio di crisi ipoglicemiche; cloramfenicolo verso la difenilidantoina e il dicumarolo; fenilbutazone, chinidina e paracetamolo verso gli anticoagulanti orali; la chinidina verso i barbiturici, estrogeni, progestinici e glucocorticoidi; acido p-aminosalicilico verso l'isoniazide.

Alterata escrezione

Le interazioni tra farmaci si possono verificare anche a livello dell'escrezione, in quanto un farmaco può determinare:

- alterazioni del pH urinario: le modificazioni del pH urinario indotte da una dieta particolare, infatti, influenzano lo stato di ionizzazione di alcuni farmaci e possono pertanto condizionare il riassorbimento a livello del tubulo renale. In particolare, farmaci acidi deboli (barbiturici) sono

maggiormente escreti a pH urinari basici e, viceversa, farmaci basici deboli (amfetamine) sono maggiormente escreti quando il pH dell'urina diventa più acido. L'effetto prodotto dalle variazioni del pH urinario sull'escrezione degli acidi o basi deboli viene, ad esempio, utilizzato nel trattamento degli avvelenamenti, ad esempio da barbiturici;

- modificazioni dei meccanismi di trasporto attivo: farmaci che utilizzano lo stesso sistema di trasporto attivo a livello dei tubuli renali possono competere tra loro per l'escrezione. Ad esempio, il probenecid aumenta la concentrazione sierica e prolunga l'attività delle penicilline, principalmente bloccandone la secrezione tubulare e, quindi, aumentandone l'efficacia terapeutica;
- modificazioni dell'attività della glicoproteina-P (PGP): la PGP è una glicoproteina di membrana in grado di estrudere dal citoplasma sostanze anfipatiche neutre o debolmente basiche con consumo di ATP. È ampiamente distribuita ed espressa dai neuroni, astrociti, cellule endoteliali, placenta, ovaie, testicoli, enterociti, epatociti e cellule tubulari renali. Farmaci estrusi con questo meccanismo sono colchicina, tacrolimus, chinidina, etoposide, doxorubicina, vinblastina, digossina, immunosoppressori e desametasone. L'azione della PGP è alla base della scarsa penetrazione di farmaci e xenobiotici nei tessuti che esprimono ad alti livelli tale proteina, di cui è un esempio il SNC. In questa sede, infatti, oltre alla presenza della barriera emato-encefalica, si riscontra un'alta espressione di PGP sulla membrana delle cellule endoteliali; questo fa sì che i farmaci vengano facilmente estrusi dal SNC, con conseguente difficoltà nel raggiungimento della concentrazione terapeutica.

Interazioni farmacodinamiche

Si parla di interazioni farmacodinamiche quando i farmaci interferiscono tra loro in modo che l'effetto finale ne risulti annullato, ridotto, accresciuto o trasformato. Si parla di sinergismo e di antagonismo.

Il sinergismo si ha quando due azioni di segno identico si sommano o si potenziano o si degradano o si invertono. Ad esempio, se l'azione del farmaco A è +5 e quella del farmaco B è +4 ed il risultato è +9 si parla di sinergismo additivo o con somma (penicillina G + ampicillina); se il risultato è +7, allora si parla di sinergismo di degradazione o sottrattivo (stricnina + nicotina, codeina + picrotossina); se è +14, si parla di sinergismo con potenziamento o multipli-

cativo (ampicillina + cloxacillina, cocaina + noradrenalina); se è -9 o -5, si parla di sinergismo con inversione (ipotensione da adrenalina in presenza di ergotamina). Un esempio di sinergismo positivo è amoxicillina + penicilline isossazoliche (aumento dell'attività antibatterica); sinergismi negativi sono cefaloridina e furosemide (aumento della nefrotossicità), gentamicina e acido etacrinico (ototossicità), cicloserina e isoniazide (epato- e neurotossicità), tetracicline ed eritromicina (tossicità a livello dell'apparato digerente).

L'antagonismo, invece, si ha quando due azioni di segno opposto si elidono o l'una riduce l'altra. L'antagonismo, oltre che reversibile o irreversibile, può essere di tipo recettoriale competitivo e reversibile (noradrenalina e fentolamina, acetilcolina e d-tubocurarina a livello della placca motrice), parzialmente competitivo (noradrenalina e fenossibenzamina) oppure funzionale (adrenalina e acetilcolina a livello del muscolo cardiaco, acetilcolina e papaverina a livello della muscolatura bronchiale), di tipo recettoriale depolarizzante (acetilcolina e succinilcolina) o desensibilizzante (acetilcolina e decametonio). Se alcuni sinergismi sono utilizzati per migliorare l'attività terapeutica, l'antagonismo e l'antidotismo sono largamente utilizzati in campo tossicologico per ridurre o annullare la tossicità di veleni, tossici o farmaci.

1.7 Monitoraggio dei farmaci

Quando si instaura una terapia farmacologica, l'obiettivo che ci si prefigge è quello di ottenere una adeguata risposta terapeutica. Definito l'obiettivo, al terapeuta si impongono due decisioni: la prima qualitativa (farmaco specifico), la seconda quantitativa (regime posologico). Pertanto, scelto il farmaco, la terapia va individualizzata stabilendo cioè le dosi e la posologia in modo da adattarle nel tempo, tenendo conto di variabili relative al paziente, quali l'età, il sesso, l'attività lavorativa, la presenza o il rischio di malattie concomitanti, in rapporto alla qualità delle differenti opzioni terapeutiche disponibili. Il dosaggio iniziale è stimato empiricamente sulle conoscenze cinetiche del farmaco e sulle condizioni del paziente. Pertanto, l'efficacia della terapia scelta si effettua mediante il monitoraggio terapeutico, che serve al clinico come mezzo per controllare l'intensità degli effetti terapeutici e l'incidenza dei rischi che si accompagnano a una qualunque terapia farmacologica e si avvale della consulenza del farmacologo clinico il cui compito è quello di dare forma a un me-

todo razionale per la scelta e la gestione della terapia stessa.

Vi sono casi in cui il controllo dell'efficacia terapeutica è abbastanza semplice in quanto, definito il farmaco e la dose, è facilmente controllabile l'effetto terapeutico; si pensi ad esempio alla terapia con farmaci antipertensivi, dove il semplice controllo della pressione arteriosa risponde all'obiettivo che è quello di controllarne l'efficacia. Un'altra possibilità è quella di monitorare parametri di laboratorio come indici indiretti di efficacia. È questo il caso della terapia con anticoagulanti, per i quali l'efficacia si misura valutando il tempo di protrombina; altri farmaci, quali gli uricosurici, gli ipolipidizzanti o gli antidiabetici rispondono a questi requisiti. Peraltro, non è sempre possibile usare questi tipi di monitoraggio per valutare l'efficacia. Ad esempio nel caso degli antiepilettici, in cui il segno di efficacia è rappresentato dalla scomparsa delle crisi epilettiche, va tenuto presente che la malattia ha un andamento particolare con periodi di remissione spontanea in cui non si presentano crisi, indipendentemente dalla terapia, per cui la semplice mancanza di riscontro della crisi epilettica non corrisponde al raggiungimento dell'efficacia terapeutica. In alcuni casi la comparsa dei primi segni di tossicità può essere monitorata, per controllare la terapia. Per i farmaci antiepilettici si potrebbe valutare, ad esempio, la comparsa di nistagmo o atassia. Per controllare il regime terapeutico dei salicilati nelle malattie reumatiche autoimmuni, il dosaggio viene aumentato gradualmente fino alla comparsa di tinniti che sono i primi segni di moderata tossicità; va sottolineato che questo è un metodo non scevro da rischi in quanto i tinniti non sempre si presentano prima che si instaurino effetti tossici più seri o in alcuni casi, come ad esempio nei bambini o nei pazienti con disturbi dell'udito, è particolarmente difficile mettere in evidenza questo segno di tossicità.

Un altro approccio valido nel monitorare la terapia farmacologica consiste nel monitorare le concentrazioni plasmatiche del farmaco basandosi sul presupposto che l'efficacia e la comparsa degli effetti tossici sono funzione della concentrazione plasmatica; si assume normalmente che alla minima concentrazione plasmatica corrisponda la minima efficacia, mentre la durata dell'effetto si misura nel tempo in cui la concentrazione terapeutica si mantiene al di sopra di questo valore. Per ogni farmaco esiste una finestra terapeutica che corrisponde alla minima concentrazione plasmatica (uguale alla concentrazione che induce la metà del massimo effetto

terapeutico) al picco della massima concentrazione plasmatica efficace (concentrazione in cui solo il 5-10% dei pazienti riferiscono effetti tossici) prima della comparsa dei segni di tossicità. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche risulta particolarmente valido per i farmaci che hanno una piccola finestra terapeutica come i digitalici, gli antiepilettici, gli immunosoppressori, gli antineoplastici e la teofillina.

I notevoli progressi tecnologici hanno messo a disposizione metodi di analisi quantitativa (cromatografici, spettrofotometrici, immuno- e radioimmunoologici) sempre più sofisticati che consentono di ottenere informazioni affidabili sulla concentrazione dei farmaci o dei loro metaboliti nei liquidi biologici in maniera tempestiva in modo da poter adattare in tempo reale la posologia.

Il monitoraggio di un farmaco nei liquidi biologici (plasma, siero, saliva, urine) correla, quindi, le concentrazioni del farmaco nei liquidi biologici alla farmacocinetica e alla farmacodinamica; consente di ottenere informazioni sulla conduzione della terapia e di documentare il raggiungimento e il mantenimento della concentrazione plasmatica del farmaco al livello desiderato, soprattutto in considerazione della notevole variabilità interindividuale nella risposta alla stessa dose di farmaco.

La domanda più frequente che ci si pone è quando effettuare il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche. Un monitoraggio corretto va effettuato quando il farmaco raggiunge lo *steady state*, in genere dopo 4 emivite, perché un monitoraggio effettuato prima del raggiungimento dell'equilibrio potrebbe dare informazioni erranee e portare ad errori interpretativi. La frequenza del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche è funzione dei presumibili fattori che possono modificarne la risposta (relativi al farmaco e al paziente). Ad esempio, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina va fatto poche volte all'anno se la terapia mostra efficacia, più frequentemente quando il paziente peggiora clinicamente. Ogni terapia farmacologica dovrebbe essere intesa come una sperimentazione in cui i criteri che regolano la sperimentazione clinica dovrebbero applicarsi anche al trattamento del singolo paziente; tra questi è imprescindibile definire ciò che ci si aspetta dal trattamento farmacologico in modo da valutare momento per momento se l'obiettivo viene raggiunto; in tal senso il monitoraggio delle concentrazioni dei farmaci rappresenta uno strumento imprescindibile per la gestione razionale della terapia.

1.8 Risposte abnormi alla somministrazione dei farmaci

Reazioni idiosincrasiche

Le reazioni idiosincrasiche rappresentano le forme più classiche di iperreattività congenita, che possono manifestarsi per motivi genetici in risposta alla somministrazione di vari farmaci. Tali reazioni sono oggetto di studio della farmacogenetica, che studia le basi genetiche delle risposte abnormi alla somministrazione dei farmaci. Le reazioni idiosincrasiche, a differenza di quelle allergiche, possono manifestarsi fin dalla prima somministrazione del farmaco, non sono dose-dipendenti, sono imprevedibili, talora molto gravi. Nella maggior parte dei casi, tali reazioni sono dovute ad alterazioni genetiche, responsabili della sintesi di enzimi alterati, ovvero riduzione parziale o completa dell'attività enzimatica, con comparsa di effetti tossici o imprevedibili. Talora, le reazioni idiosincrasiche possono essere caratterizzate anche dalla mancata comparsa di un effetto farmacologico atteso, per cui possiamo distinguere reazioni idiosincrasiche caratterizzate da effetti tossici e quelle con mancata comparsa di un effetto farmacologico atteso. Vari sono i farmaci che possono indurre tali reazioni (tab. 1.2). Le alterazioni genetiche, che possono indurre eventi tossici, sono rappresentate da reazioni con ridotta o alterata sintesi di enzimi e, più raramente, da proteine trasportatrici alterate.

Reazioni idiosincrasiche con comparsa di effetti tossici

Reazioni da ridotta sintesi di enzimi

La forma più comune di tale reazione idiosincrasica è rappresentata dal deficit dell'enzima glucosio 6-fosfatodeidrogenasi (G6PD) eritrocitario. Tale deficit interessa circa il 10% degli uomini di razza afro-caribica, che sviluppano anemia emolitica dopo trattamento con l'antimalarico primachina. Questa reazione si verifica anche con altri farmaci tra cui la doxorubicina e alcuni antibiotici sulfonamidici, oltre che dopo ingestione di alimenti quali le fave o inalazione del polline della pianta (favismo). La primachina e i suoi derivati riducono i livelli di glutatione ridotto (GSH) nelle emazie normali causando emolisi nelle cellule deficitarie di G6PD.

Reazioni indotte da sintesi di enzimi alterati

Oltre ad una ridotta sintesi enzimatica, l'alterazione genetica può manifestarsi con una risposta ab-

norme legata alla sintesi di un enzima alterato. Ad esempio, la somministrazione di succinilcolina può indurre apnea di lunga durata. Infatti, in condizioni normali tale farmaco viene rapidamente degradato dalle pseudocolinesterasi plasmatiche, mentre in alcuni pazienti quest'enzima presenta una ridotta affinità per il suo substrato con un aumento della durata dell'effetto curarico della succinilcolina. Altre reazioni sono collegate al citocromo P450 che è implicato nel metabolismo ossidativo dei farmaci ed è costituito da vari isoenzimi coinvolti in tale metabolismo. In particolare, il polimorfismo del CYP2D6 è quello con le più importanti implicazioni cliniche e di esso è possibile distinguere due fenotipi, i metabolizzatori rapidi e quelli lenti. I metabolizzatori lenti, che sono omozigoti per un carattere autosomico recessivo, non esprimono l'enzima a livello epatico ed hanno, quindi, una ridotta capacità metabolica per numerosi composti come antiaritmici (propafenone, encainide, flecainide), β -bloccanti (timololo, metoprololo, propranololo), Ca^{2+} -antagonisti (perexilina), antidepressivi (nortriptilina, desipramina), ipoglicemizzanti (fenformina) e antipsicotici (perfenazina, tioridazina, aloperidolo, risperidone). I metabolizzatori lenti sono più frequentemente esposti a reazioni avverse se trattati con dosi standard di questi composti. Le manifestazioni cliniche di tale polimorfismo comprendono la neuropatia da perexilina, l'acidosi lattica da fenformina e gli effetti dose-dipendenti da antidepressivi triciclici e neurolettici.

Reazioni indotte da proteine trasportatrici alterate

Possono essere all'origine di reazioni abnormi anche le alterazioni qualitative e quantitative di una proteina trasportatrice, che può essere causa di un'anomala distribuzione dei farmaci. L'accumulo progressivo di ferro nei tessuti di soggetti affetti da emocromatosi primitiva è dovuto a un'alterazione della transferrina, proteina plasmatica trasportatrice del ferro, che consiste in un'abnorme occupazione dei siti di legame per il ferro nella suddetta proteina. Quindi, in soggetti affetti da emocromatosi primitiva, l'esordio e il decorso della malattia possono essere rispettivamente anticipati o aggravati da una terapia marziale.

Reazioni idiosincrasiche con mancata comparsa dell'effetto farmacologico atteso

Sono diverse le cause genetiche che possono determinare la mancata comparsa di un effetto farmacologico atteso (tab. 1.2).

Tabella 1.2. Esempi di reazioni idiosincrasiche

REAZIONI IDIOSINCRASICHE CON COMPARSA DI EFFETTI TOSSICI		
Disordine genetico	Farmaci coinvolti	Manifestazione patologica
Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)	Sulfamidici, paracetamolo, aspirina, nitrofurantoina, cloramfenicolo, vitamina K, antimalarici (mepachina, pamachina, primachina)	Anemia emolitica
Deficit di catalasi	Acqua ossigenata (H ₂ O ₂)	Acatalsia: fenomeni ulcerativi gangrenosi soprattutto a carico della mucosa orale
Deficit di uroporfirinogeno-sintetasi (con aumento dell'attività dell'ALA-sintetasi)	Barbiturici, cloramfenicolo, clordiazepossido, fenitoina, estrogeni, estro-progestinici	Porfiria acuta: coliche addominali e alterazioni neurologiche in seguito ad accumulo di porfirine nei tessuti e nel sistema nervoso centrale
Deficit di metaemoglobina reductasi	Prilocaina, lidocaina, sulfamidici, nitriti	Cianosi da metaemoglobinemia
Deficit di NADH-deidrogenasi	Antipiretici, antimalarici, nitrati, nitriti	Cianosi da metaemoglobinemia, ritardo mentale
Diminuzione della sintesi di NADH-metaemoglobina reductasi	Nitriti, nitrati, sulfonamidi, blu di metilene	Metaemoglobinemia
Ridotta sintesi di DNA nel midollo osseo	Cloramfenicolo	Aplasia midollare
Alterata produzione di pseudocolinesterasi	Succinilcolina	Apnea prolungata
Alterazione del canale del Ca ²⁺ nelle fibre muscolari	Alotano, protossido di azoto, etere, succinilcolina	Ipertermia maligna
Alterazione a carico della transferrina	Ferro	Emocromatosi
Polimorfismo della N-acetiltransferasi	Isoniazide, procainamide, clonazepam, idralazina	Comparsa della tossicità del farmaco
REAZIONI IDIOSINCRASICHE CON MANCATA COMPARSA DELL'EFFETTO FARMACOLOGICO		
Disordine genetico	Farmaci coinvolti	Effetto farmacologico mancante
Assenza del fattore intrinseco	Vitamina B12	Attività antianemica
Riduzione dei recettori β ₂ -adrenergici	β ₂ -stimolanti	Attività broncodilatatrice
Alterazione dei recettori per l'insulina	Insulina	Attività ipoglicemizzante
Ridotta sintesi dell'HGPRT	6-mercaptipurina, azatioprina	Attività antitumorale, attività immunosoppressiva

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. Farmacologia generale. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche - II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

Alterazione della sintesi enzimatica

La carenza dell'enzima ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT), deputato al recupero delle basi puriniche per il loro successivo utilizzo nella sintesi di nuovi nucleotidi, rappresenta un

esempio di ridotta sintesi enzimatica in grado di abolire un effetto farmacologico atteso. Infatti, il deficit parziale di tale enzima induce una patologia gottosa caratterizzata da ipersecrezione urinaria di acido urico, mentre il deficit completo porta alla sindrome di Lesch-Nyhan. Questa malattia è causata da un di-

fetto genetico per cui l'organismo non è in grado di produrre l'enzima, necessario al metabolismo delle purine, ed è caratterizzata da iperuricemia, spasticità, coreoatetosi, ritardo mentale e automutilazioni compulsive. La 6-mercaptopurina e la azatioprina, analoghi delle basi puriniche, usati rispettivamente come farmaco antitumorale e immunosoppressore, vengono normalmente convertiti nei rispettivi nucleotidi dall'HGPRT. Nei pazienti con deficit totale o parziale di tale enzima, si osserva una mancata metabolizzazione di tali farmaci e quindi una loro inefficacia terapeutica.

Alterazione dei recettori

Alcune alterazioni quantitative o qualitative dei recettori possono essere causa di mancata comparsa dell'effetto farmacologico atteso. Ad esempio, nei soggetti asmatici la riduzione del numero dei recettori β_2 -adrenergici, a livello delle vie aeree, rappresenta uno dei motivi dell'ipertono bronchiale e della resistenza ai farmaci β_2 -stimolanti riscontrati in questi soggetti.

Alterazione nell'assorbimento

La completa resistenza alla somministrazione orale di vitamina B12, osservata nell'anemia perniciosa giovanile, è legata ad alterazione dell'assorbimento di tale vitamina per un deficit congenito del fattore intrinseco di Castle, indispensabile per l'assorbimento intestinale della vitamina B12.

Reazioni allergiche

La farmacoallergia è una reazione abnorme, che si verifica dopo una precedente esposizione ad un farmaco che ha indotto sensibilizzazione dell'individuo al farmaco o a una parte della sua struttura molecolare. Un farmaco come tale, o sottoforma di catabolita, può comportarsi da antigene o aptene che, legandosi chimicamente a proteine endogene, ematiche o tissutali, promuove la formazione di complessi antigenici responsabili della produzione di immunoglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE). La successiva esposizione dell'organismo al farmaco allergizzante scatena una reazione antigene-anticorpo responsabile dei diversi tipi di reazione allergica. La base immunologica di alcune reazioni allergiche ai farmaci è stata ben documentata. Tuttavia, mancando molto spesso una diretta evidenza del meccanismo immunologico che ne è alla base, sarà primariamente il quadro clinico generale a indirizzare verso una diagnosi di farmacoallergia. Le principali caratteristiche delle reazioni allergiche ai farmaci sono:

- comparsa di manifestazioni morbose dopo precedenti trattamenti ben tollerati con lo stesso agente chimico;
- ripetitività delle manifestazioni con la somministrazione della stessa sostanza o di agenti chimicamente analoghi (possono verificarsi reazioni allergiche crociate tra farmaci con gruppi chimici in comune, come per esempio tra penicilline e cefalosporine che hanno in comune il gruppo β -lattamico, o tra sulfamidici, furosemide e captopril);
- induzione di risposte morbose con quantità di sostanza non farmacologicamente attiva;
- scomparsa della sindrome con la sospensione del farmaco (*dechallenge*) e ricomparsa dopo nuova somministrazione (*rechallenge*);
- ove sia disponibile l'antigene, la positività dei test cutanei e del RAST.

In base al meccanismo immunologico responsabile, le reazioni allergiche sono suddivise in quattro tipi (tab. 1.3) e molti sono i farmaci che le possono determinare (tab. 1.4).

Reazioni pseudoallergiche

Sono reazioni abnormi causate da analgesici ed antireumatici (farmaci antinfiammatori non steroidei o FANS), mezzi di contrasto iodati, sulfamidici, anestetici locali e *plasma expanders*. Tali reazioni mimano i sintomi clinici delle forme a patogenesi immunologica con cui spesso hanno meccanismi patogenetici in comune, ma si verificano per un evento iniziale scatenante, che è sempre non immunologico come:

- un'azione degranulante diretta su mastociti e basofili;
- l'attivazione della via alternativa del complemento (indotta dalla liberazione di anafilatossine [C3a, C4a, C5a] responsabili della degranulazione mastocitaria);
- lo squilibrio del sistema ciclossigenasi-lipossigenasi a favore della via della lipossigenasi, con conseguente aumento di leucotrieni ad azione proinfiammatoria (esposizione ai farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti sensibili);
- presenza di sostanze contenenti istamina o precursori.

Questo tipo di reazioni insorge soprattutto nel sesso femminile e ha un'incidenza notevole (80-85% delle reazioni da ipersensibilità).

Test per la diagnosi delle reazioni allergiche

La diagnosi dell'allergia ai farmaci è un problema molto complesso che pone molte difficoltà a

Tabella 1.3. Classificazione delle reazioni immunopatogene da farmaci secondo Gell e Coombs

TIPI DI REAZIONE		CARATTERISTICHE
I	Anafilattica (IgE mediata)	Gli allergeni legano le IgE sulle mast cellule o sui basofili; rilascio di mediatori dell'infiammazione
II	Citotossica da anticorpi	Antigene associato alla cellula; distruzione tramite anticorpi (IgM o IgG) specifici per l'antigene
III	Da immuno-complessi	Complessi antigene-anticorpo vengono depositati sulla parete del vaso sanguigno; attivazione del complemento
IV	Cellulo-mediata (ritardata)	Antigene-attivazione linfocitaria; rilascio di mediatori dell'infiammazione

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* - II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

Tabella 1.4. Farmaci coinvolti nella comparsa di fenomeni allergici e pseudoallergici

Macromolecole	Sieri eterologhi, γ -globuline umane, destrani (compreso il Fe-destrano), estratti di allergeni, estratti di organo, vaccini, veleni
Agenti diagnostici	Alfazurina, bromosulfonftaleina, coloranti, fluoresceina, mezzi di contrasto iodati, rosso Congo, sodio deidrocolato, trifenilmetano
Chemioterapici	Antineoplastici, acido p-aminosalicilico, amfotericina B, bacitracina, cefalosporine, clindamicina, etambutolo, kanamicina, lincomicina, penicilline, penicillina-procaina, polimixina B, streptomina, sulfonamidici (cross-reattività con tiazidici, sulfaniluree, furosemide), tetracicline, vancomicina, penicilline semisintetiche, monobactami, carbapenemi, macrolidi, aminoglicosidi
Enzimi	Asparaginasi, chimotripsina, tripsina, papaina, penicillinasi, streptochinasi
Ormoni	ACTH, insulina, calcitonina
Altri farmaci	Acido acetilsalicilico, alfaxolone, aminopirina, anestetici locali, leomicina, clorpropamide, colchicina, cromoglicato, dantrolene, eparina, gallamina, indometacina, meprobamato, oppiacei (eroina), ossido di etilene, probenecid, procaina, succinilcolina, tiopentale, d-tubocurarina, vitamine B ₁ e B ₁₂ , anticoagulanti, FANS/analgesici, farmaci del SNC (barbiturici, diazepam, fenitoina), isoniazide, nitrofurani, <i>plasma expanders</i> , propofolo, ketamina, sali d'oro, ipnotici, curari miorellassanti, atropina, ioduri, clorpromazina, idantoina, levodopa, fenilbutazone, carbamazepina

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. *Farmacologia generale*. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. *Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche* - II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

causa delle scarse conoscenze relative a tutti i meccanismi patogenetici e ai vari metaboliti attivi del farmaco potenzialmente responsabili dell'insorgenza delle reazioni. Un'accurata anamnesi del paziente può permettere di stabilire i rapporti cronologici tra l'assunzione di un farmaco e la comparsa delle manifestazioni cliniche; inoltre permette di evidenziare pregresse reazioni, anche di modesta entità, allo stesso farmaco.

Ciò permette di fissare i propri sospetti su di un farmaco o su un gruppo di farmaci e quindi di procedere con i test *in vitro* e *in vivo*. I test cutanei vengono iniziati con i *prick* test e proseguiti poi con i test intradermici.

Al momento, i test sierologici *in vitro* (RAST)

per la ricerca delle IgE specifiche sono disponibili solo per pochi farmaci come: penicillina, ampicillina, amoxicillina. Scarso aiuto fornisce la determinazione delle IgE totali (PRIST), che in questi pazienti dà valori normali.

1.9 Produzione biotecnologica dei farmaci e ingegneria genetica

La terapia con farmaci a struttura proteica è un evento abbastanza recente che si fa coincidere con l'avvento della biotecnologia (neologismo derivato dalla congiunzione di biologia e tecnologia, intesa come studio dei processi e delle apparecchiature ne-

Tabella 1.5. Farmaci proteici prodotti con la tecnica del DNA ricombinante

PRODOTTO	APPLICAZIONE TERAPEUTICA
Attivatore del plasminogeno tissutale umano Urochinasi umana Ormone della crescita umano Fibrinogeno umano	Dissoluzione di trombi e coaguli Coagulazione del sangue Nanismo ipofisario Coagulazione del sangue
Eritropoietina umana Fattore di crescita neurale umano	Anemia associata a insufficienza renale Patologie neurodegenerative
α_1 -antitripsina umana Proteina C umana Fattore VIII Fattore IX	Enfisema polmonare Trombosi Emofilia A Emofilia B
Attivatore del plasminogeno tissutale umano	Dissoluzione di trombi e coaguli
α_1 -antitripsina umana	Enfisema polmonare
Anticorpi ricombinanti	Varie

(Modificata da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. Farmacologia generale. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

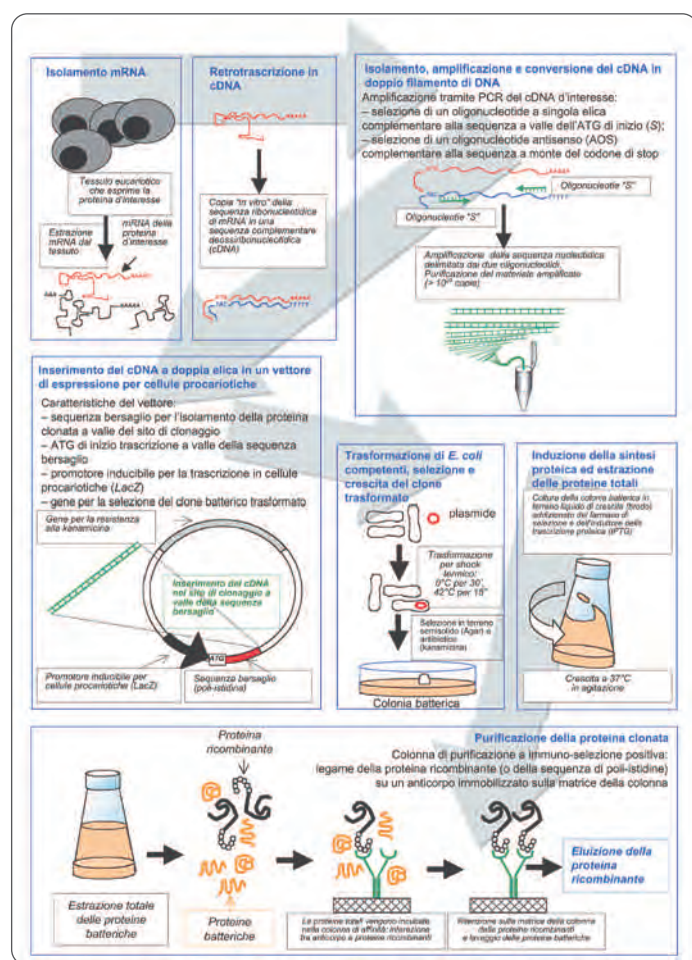


Fig. 1.5. – Rappresentazione schematica delle fasi per la produzione di proteine ricombinanti.

(Da: Del Tacca M, Riccardi C, Rossi F. Farmacologia generale. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C, Editors. Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche – II ed. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2011).

cessarie alla produzione di beni e servizi in una particolare area o industria).

Grazie all'ingegneria genetica vengono prodotti farmaci a struttura proteica, in grado di rimpiazzare ormoni proteici carenti. La mancanza di proteine quali l'insulina, l'eritropoietina, la somatotropina è causa di patologie curabili con la somministrazione di questi farmaci prodotti artificialmente.

L'insulina venne introdotta in terapia nel 1921 a seguito di un processo di purificazione di estratti pancreatici suini o bovini; i principali limiti di queste preparazioni consistevano in una bassa resa, in un costo elevato e nella necessità di escludere la presenza di agenti patogeni derivati dai tessuti usati per la preparazione. Le tecniche di ingegneria genetica hanno consentito di ottenere in grandi quantità prodotti puri, spesso migliori di quelli preparati con i metodi tradizionali ed esenti dal rischio di contaminazione.

Le tecniche di ingegneria genetica consentono di isolare e separare frammenti di DNA umano contenenti l'informazione necessaria (il gene) per la sintesi della proteina umana (il farmaco); i geni predisposti alla sintesi proteica vengono poi clonati e trasferiti in opportune cellule ospiti (bioreattori), per esempio procarioti (batteri) o eucarioti (lieviti, cellule di mammifero, cellule di insetto) che vengono coltivate *in vitro* e trascrivono e traducono il gene (tab. 1.5).

Il farmaco viene poi estratto dalla coltura e purificato (fig. 1.5). Proteine rare possono essere prodotte in elevate quantità, minimizzando anche le possibili reazioni allergiche; le tecniche biotecnologiche consentono di progettare e ottimizzare i farmaci da riprodurre. Attualmente vengono prodotte con queste tecniche oltre 300 proteine diverse (ormoni, fattori di crescita, citochine), di cui 174 hanno avuto l'approvazione per l'immissione in commercio nel periodo 1995-2007. Anche altre macromolecole, progettate con tecniche di ingegneria genetica, possono trovare impiego clinico (oligonucleotidi antisense, ovvero

piccole molecole di DNA o RNA, utilizzate per bloccare la trascrizione genica).

Anticorpi monoclonali murini possono essere umanizzati o è possibile inserire geni umani nei topi in modo da portare alla sintesi di proteine umane.

Attualmente è possibile produrre anche vaccini (per l'epatite virale, per la pertosse) con tecniche del DNA ricombinante; un vaccino biotecnologico consiste solamente nell'antigene in modo da garantire la produzione di vaccini più sicuri, con un elevato grado di purezza ed esenti da contaminazioni con altri patogeni.