

FARMACOLOGIA GENERALE

1

A cura di C. Blandizzi, C. Riccardi, F. Rossi

○ Generalità sui farmaci	3
○ Farmacodinamica	4
Azione farmacologica	4
Meccanismi d'azione dei farmaci	7
○ Farmacocinetica	8
Vie di somministrazione dei farmaci	8
Passaggio dei farmaci attraverso le membrane cellulari	11
Assorbimento e distribuzione dei farmaci	12
Metabolismo dei farmaci	14
Escrezione dei farmaci	17
Analisi farmacocinetica	18
○ Farmacogenetica e farmacogenomica	24
○ Preparazioni farmaceutiche	26
○ Farmaci diagnostici	29
Radiologia tradizionale (RX) e tomografia computerizzata (TC)	29
Ecografia (US)	31
Risonanza magnetica (RM)	32
Medicina nucleare (MN)	33
○ Fattori di variabilità della risposta ai farmaci	35
○ Fattori inerenti al farmaco	35
○ Tolleranza e accumulo	38
○ Fattori inerenti al paziente	41
○ Interazioni tra farmaci	53
○ Risposte abnormi alla somministrazione dei farmaci	60
Reazioni idiosincrasiche	60
Reazioni allergiche	63
○ Produzione dei farmaci biotecnologici	67
Farmaci biotecnologici	67
Produzione dei farmaci biotecnologici ed ingegneria genetica	67
Progettazione dei farmaci biotecnologici	69
Principali farmaci biotecnologici	69
Farmaci biotecnologici: profilo di sicurezza	77
Conclusioni	77
○ Denominazione Comune Internazionale dei farmaci	79



GENERALITÀ SUI FARMACI

C. Riccardi

La farmacologia è una disciplina che racchiude in sé conoscenze basate su molte altre discipline scientifiche, quali ad esempio la chimica, la biologia, la biochimica, la fisiologia e la patologia.

Per farmacologia si intende la conoscenza delle interazioni tra farmaco e organismo in grado di determinare effetti terapeutici. Essa comprende quindi tutte le conoscenze sul farmaco, dal livello molecolare a quello clinico; tali conoscenze si basano esse stesse su approfondite cognizioni di biochimica, fisiologia, biologia molecolare e chimica.

I meccanismi molecolari responsabili degli effetti dei farmaci, lo sviluppo di nuovi farmaci, la definizione delle linee guida cliniche e terapeutiche per valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in campo terapeutico o la capacità di prevenire le malattie e modificarne i sintomi devono essere considerati aspetti peculiari della farmacologia. Infatti, l'obiettivo principale della farmacologia è quello di acquisire conoscenze sull'origine, la farmacocinetica, la farmacodinamica, gli usi terapeutici, le possibili interazioni con altri farmaci e le reazioni avverse per ogni singolo farmaco.

Per *farmaco* si intende qualsiasi sostanza che, introdotta nell'organismo, sia capace di indurre, attraverso le sue azioni chimiche, cambiamenti dei processi biologici tali da modificare le funzioni di cellule e organi. In generale, l'azione di un farmaco può essere curativa o sintomatica, profilattica o diagnostica. In particolare, se la modificazione funzionale indotta dal farmaco è favorevole per la salute si parla di medicamento, se è dannosa si parla di tossico o veleno.

Se i farmaci sono intesi come sostanze chimiche in grado di indurre modificazioni funzionali dei sistemi viventi, essi possono essere considerati medicamenti (medicine o rimedi) a determinate dosi, in grado di garantire concentrazioni negli organi bersaglio e nel sito d'azione tali da causare modificazioni funzionali utili ai fini terapeutici. Un farmaco può agire come un tossico a dosi, e quindi concentrazioni attive, più elevate, in grado di causare variazioni funzionali inutili e/o dannose.

Generalmente, per ogni farmaco, è possibile definire sia l'effetto medicamentoso che gli effetti tossici, in modo da poter distinguere tra le indicazioni terapeutiche e le reazioni avverse. Infatti, la tossicologia, originariamente definita come scienza dei veleni, è parte integrante dello studio dei farmaci che, in quanto sostanze estranee all'organismo, possono anche comportarsi come veleni perché in grado, se somministrati a dosi sufficientemente elevate, di evocare effetti indesiderati e/o tossici (reazioni avverse). In pratica, la maggior parte dei farmaci, a determinate dosi e concentrazioni attive, si comportano come medicamenti, mentre, a dosi più elevate, si comportano come agenti tossici.

La definizione di veleno si applica alle sostanze chimiche che non presentano alcuna dose o concentrazione per la quale si possa ottenere un effetto positivo medicamentoso, in assenza di effetti avversi.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) deve essere inteso come farmaco «[...] qualsiasi sostanza o prodotto usato o che si intenda usare per modificare o esplorare sistemi fisiologici o patologici con beneficio di chi lo riceve».

Secondo l'Unione Europea, così come per la nostra Farmacopea ufficiale, è da considerarsi farmaco in senso medicinale, «[...] ogni sostanza o composizione: caratterizzata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane e animali; che possa essere somministrata all'uomo o all'animale allo scopo di definire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale».

I farmaci possono essere di diversa natura e di diversa origine. Essi infatti possono essere di origine naturale, cioè prodotti da microrganismi, vegetali o animali, e quindi di natura estrattiva, oppure non naturale, ovvero possono essere prodotti per sintesi chimica o tramite tecnologie di ingegneria genetica (farmaci biotecnologici). Tutti i farmaci esplicano i loro effetti in relazione alle loro proprietà chimico-fisiche e alla capacità di interagire con specifici substrati e, in base alla loro specificità e alla capacità di modificare meccanismi molecolari responsabili delle funzioni cellulari, esercitano i loro peculiari effetti su processi fisiologici e/o patologici.

La conoscenza dei meccanismi molecolari, responsabili degli effetti dei farmaci, costituisce la base per una loro utilizzazione razionale nel campo della terapia medica e anche per lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e gravati da un numero sempre minore di reazioni avverse.

Nella maggior parte dei casi, i farmaci interagiscono con una specifica molecola biologica, cioè con un recettore che ha un suo ruolo fisiologico di regolazione delle attività di specifiche cellule e tessuti e, conseguentemente, di funzioni d'organo.

In un numero più modesto di casi, alcuni farmaci agiscono tramite antagonismi chimici e interagiscono quasi esclusivamente, come ad esempio nel caso dei diuretici osmotici, con molecole di acqua senza coinvolgere specifiche interazioni con recettori o altri substrati dell'organismo.

Nel caso dei chemioterapici antibatterici e antivirali, i farmaci agiscono in modo specifico su bersagli molecolari dei microrganismi responsabili delle infezioni, senza coinvolgere strutture molecolari del paziente trattato.

Per poter interagire con i propri recettori (o con strutture molecolari specifiche dei microrganismi, nel caso degli agenti antifettivi) i farmaci devono avere dimensione, forma, composizione atomica e carica elettrica appropriate.

Sulla base delle proprie caratteristiche chimico-fisiche un farmaco deve poter essere trasportato a livello dell'organo bersaglio, e quindi nello specifico sito d'azione, dove il farmaco agisce per evocare il proprio effetto terapeutico.

Il farmaco deve essere inoltre una sostanza eliminabile e l'equilibrio tra la velocità di assorbimento, distribuzione ed eliminazione deve essere tale da poter ottenere

un'adeguata durata d'azione compatibile con le finalità terapeutiche.

L'azione dei farmaci non è solo correlata alle loro caratteristiche chimico-fisiche e al meccanismo molecolare alla base della loro azione. Infatti, le caratteristiche peculiari dell'individuo trattato, la sua età, l'ambiente in cui vive e lavora, e le sue caratteristiche genetiche e fisiopatologiche possono rendere più o meno efficace un farmaco, e possono rendere tossiche anche dosi del farmaco

normalmente considerate terapeutiche e a basso rischio di reazioni avverse.

Gli effetti avversi possono dipendere da fattori di variabilità individuali, in grado di modificare le concentrazioni di farmaco nell'organismo o di alterare le proprietà biologiche dei bersagli molecolari responsabili dell'azione del farmaco.

In questo contesto, la valutazione del rapporto rischio/beneficio diviene un processo fondamentale per la scelta appropriata del farmaco e/o dello schema di trattamento.

FARMACODINAMICA

C. Rafaniello

AZIONE FARMACOLOGICA

Un farmaco è una sostanza esogena che introdotta nell'organismo è in grado di modificare una o più attività funzionali; i farmaci, quindi, non inducono nuove funzioni, ma modulano quantitativamente quelle preesistenti. È proprio in tale contesto che si sviluppa la farmacodinamica, ovvero lo studio degli effetti biochimici, fisiologici e del meccanismo d'azione dei farmaci. La comprensione di tale branca della farmacologia è fondamentale per un uso razionale dei farmaci e per lo sviluppo di terapie innovative. Gli obiettivi principali della farmacodinamica sono: identificare i siti d'azione dei farmaci; delineare le interazioni fisiche o chimiche tra farmaco e cellula; caratterizzare la sequenza dei processi che dall'interazione del farmaco con il proprio bersaglio molecolare conduce all'insorgenza dell'effetto rilevabile a livello clinico.

La modulazione funzionale è principalmente, ma non esclusivamente, mediata dall'interazione, chimica, fisica o, più spesso, chimico-fisica del farmaco con la materia vivente. In particolare, nella maggior parte dei casi, gli effetti mediati dai farmaci sono la conseguenza della loro diretta interazione molecolare con macromolecole specifiche di natura proteica generalmente definite recettori. I recettori sono componenti molecolari di una cellula che, interagendo con un ligando endogeno (cioè prodotto dall'organismo stesso) o esogeno (ad es. il farmaco), danno inizio a una sequenza di eventi biochimici che portano agli effetti farmacologici osservati. Essi possono essere presenti a livello della membrana cellulare, nelle formazioni endocellulari, nel nucleo o nei fluidi extracellulari. L'effetto di un farmaco, tuttavia, può realizzarsi anche attraverso meccanismi più semplici, talora di natura fisica o chimica, che non prevedono l'interazione con i recettori. Un esempio è rappresentato da alcuni farmaci lassativi e purganti, quali lattulosio, sorbitolo e mannitolo che, essendo sostanze osmoticamente attive e scarsamente assorbite a livello intestinale, agiscono in maniera non-recettoriale trattenendo acqua nel lume intestinale con conseguente attivazione del riflesso peristaltico e stimolazione della motilità propulsiva intestinale. Il mannitolo, inoltre, quando è somministrato per via endovenosa, stimola la diuresi con meccanismo osmotico e trova impiego nella riduzione dell'edema

cerebrale. Un altro esempio di farmaci che svolgono il loro effetto tramite un meccanismo chimico-fisico non dipendente dall'interazione recettoriale è quello di composti che si combinano chimicamente con piccole molecole o con ioni; è questo il caso del bicarbonato che, grazie alle sue proprietà acido-base, è in grado di tamponare l'acidità gastrica. Anche la colestiramina, una resina a scambio ionico utilizzata per il trattamento dell'ipercolesterolemia, rappresenta un esempio di farmaco che svolge il proprio effetto senza interagire con un recettore, bensì legando direttamente gli acidi biliari nel lume intestinale e riducendo, di conseguenza, la concentrazione plasmatica di colesterolo. Alcuni farmaci, pur legandosi a specifici componenti di organi e/o tessuti o a proteine plasmatiche, non inducono effetti biologici. Tale tipo di interazione può tuttavia modificare la cinetica dell'azione farmacologica. Queste interazioni, infatti, sono alla base di processi di accumulo/deposito o di trasporto dei farmaci nei compartimenti dell'organismo.

Infine, anche gli acidi nucleici, DNA e RNA, fungono da bersaglio molecolare per l'azione dei farmaci ed è questo il caso, ad esempio, di alcuni antitumorali citotossici, che si legano al DNA, intercalandosi tra i due filamenti della doppia elica e bloccando la sintesi di DNA o RNA (o di entrambi).

Caratteristiche dell'azione farmacologica

Quale che sia il bersaglio molecolare, in termini qualitativi la modificazione funzionale indotta dal farmaco può essere di due tipi: stimolante, quando determina l'aumento dell'attività funzionale preesistente o inibente nel caso in cui, al contrario, si osserva una riduzione della funzione, talora fino alla sua completa soppressione. Questa caratteristica è definita qualità o natura o tipo d'azione. L'intensità o quantità dell'azione è correlata al grado dell'effetto esplicato.

L'azione farmacologica può essere monofasica quando prevede un solo tipo di effetto, stimolante o inibente, o bifasica, quando l'effetto è prima di un tipo e poi dell'altro. Generalmente l'azione bifasica prevede prima l'effetto stimolante e poi quello inibente che, quindi, dipende dall'aumento della dose. Un esempio di azione bifasica è rappresentato dalla clonidina, farmaco agonista dei recettori

alfa-2 della noradrenalina, utilizzato nel trattamento dell'ipertensione. In particolare, la clonidina, quando somministrata rapidamente per via endovenosa, per mezzo dell'attivazione di recettori α post-sinaptici localizzati a livello della muscolatura liscia dei vasi provoca vasocostrizione con un transitorio aumento della pressione arteriosa a cui segue una ipotensione marcata ascrivibile all'interazione della clonidina con i recettori α_2 -adrenergici presinaptici, localizzati nella regione distale del tronco encefalico, la cui attivazione si traduce in una riduzione del rilascio di noradrenalina con conseguente vasodilatazione. Un altro esempio di azione bifasica è rappresentato dall'alcol; tale sostanza, infatti, in un primo momento svolge un'azione eccitante e successivamente provoca un effetto depressivo a livello del sistema nervoso centrale. Inoltre, in base alla frequenza di comparsa (incidenza) in una popolazione di individui, l'azione farmacologica può essere definita costante quando si manifesta nel 100% dei soggetti oppure incostante se si manifesta solo in una percentuale della popolazione trattata. Raramente, tuttavia, un farmaco induce il proprio effetto nel 100% degli individui trattati e le cause di tale fenomeno, peraltro molteplici, sono illustrate più avanti in questo testo. In base alla sede in cui si realizza, l'azione farmacologica si definisce: locale o topica, se interessa solo la sede di applicazione del farmaco (un esempio è rappresentato dai preparati dermatologici ad attività anti-infiammatoria); regionale se interessa un'intera regione dell'organismo, perché collegata, per via nervosa o vascolare, con la sede di applicazione del farmaco (un esempio è rappresentato da farmaci ad azione loco-regionale, quali gli anestetici locali); generale o sistemica, se si manifesta in tutto o quasi l'organismo in seguito al passaggio dei farmaci nella circolazione sistemica (un esempio è rappresentato dai farmaci anti-ipertensivi). Inoltre, se il farmaco è l'ultimo responsabile della modificazione dell'attività funzionale, si parla di azione farmacologica diretta. Al contrario l'azione è indiretta quando l'effetto si realizza tramite interazione con altri fattori. Questo è il caso, ad esempio, di sostanze (farmaci) in grado di inibire il catabolismo dei neurotrasmettitori endogeni o di favorirne la liberazione, aumentandone, di conseguenza, la concentrazione nel vallo sinaptico.

Rapporti tra azione farmacologica e tempo

Dopo la somministrazione, l'effetto di un farmaco si osserva dopo un determinato periodo di tempo, definito "tempo di latenza". L'effetto farmacologico tende poi ad aumentare progressivamente (incremento) fino a raggiungere un massimo (acme), per poi ridursi progressivamente (decremento) fino alla scomparsa. Tuttavia, non si osserva una completa scomparsa dell'effetto se l'azione mediata dal farmaco è di tipo irreversibile. In tal caso si potrà realizzare un danno funzionale, durevole o permanente, fino alla degradazione metabolica del complesso tra bersaglio molecolare e farmaco.

Rapporti tra dose e azione farmacologica

Tra i fattori in grado di influenzare e di condizionare la natura, il segno, l'intensità, la durata, la latenza, la frequenza e la reversibilità dell'azione di un farmaco, la dose è quel-

lo più importante. Con il termine "dose" si intende semplicemente una determinata quantità di un farmaco, più propriamente del principio attivo, che può essere espressa in diverse unità di misura, in base, per esempio, allo stato fisico della formulazione farmaceutica finale (ad es. milligrammi [mg] o millilitri [ml]). Tuttavia, in alcuni casi, come ad esempio per le eparine e l'insulina, per le quali non è possibile separare il principio attivo dalle sostanze in cui è disciolto, le dosi sono espresse in unità biologiche per millilitro (U/ml).

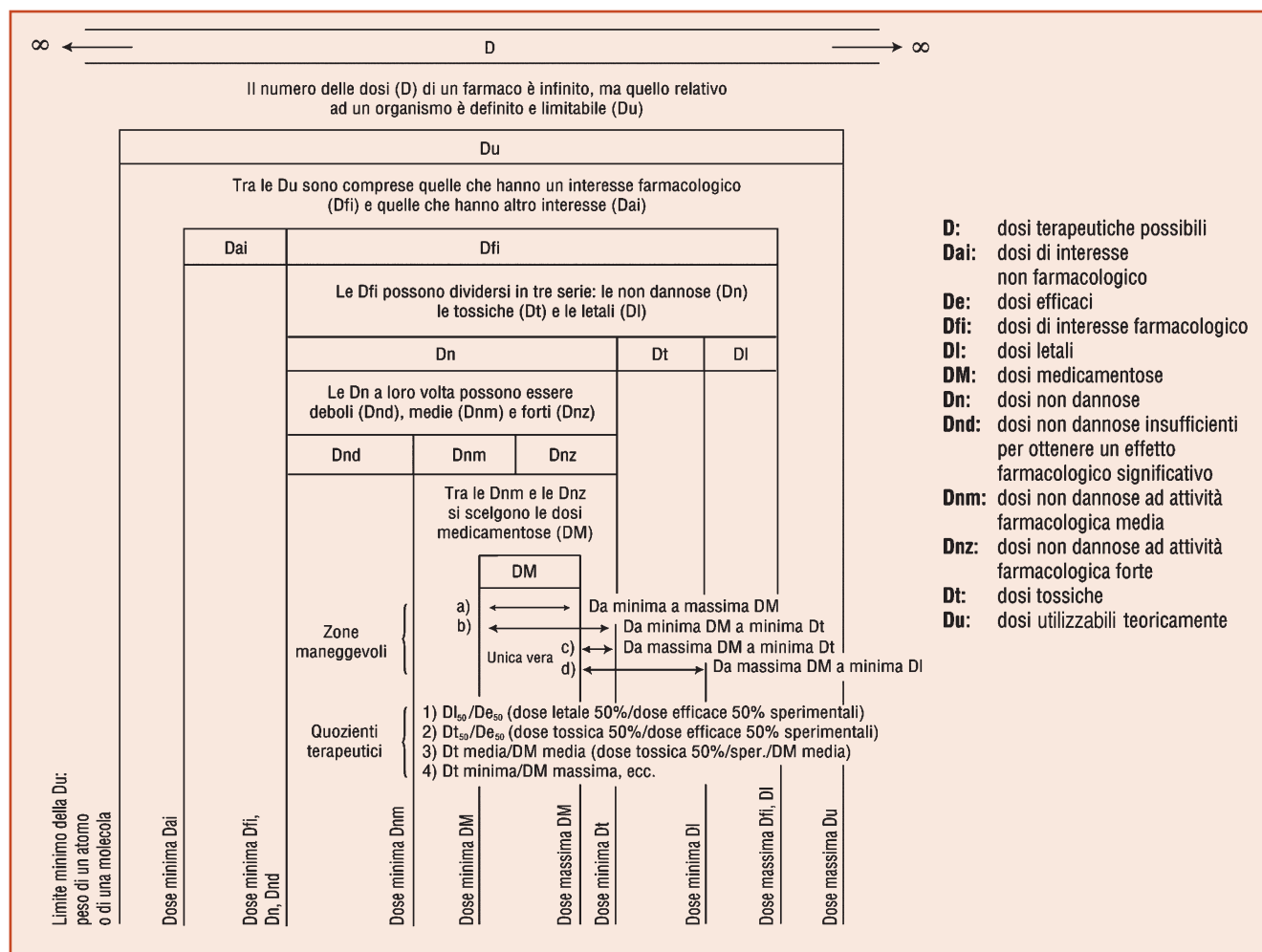
Diverso, invece, è il significato di "dosaggio" di un farmaco; con tale termine, infatti, si intende la somministrazione di una specifica quantità, numero e frequenza di dosi in un dato intervallo temporale.

Dunque, avendo definito la "dose" semplicemente come una quantità di un farmaco, è intuitivo pensare che il numero delle dosi (D) per un dato farmaco, a partire da quella minima, che non può essere inferiore al peso molecolare del principio attivo, è praticamente infinito. Le dosi, invece, teoricamente utilizzabili (D_u) sono quelle comprese nell'intervallo definito da quella minima fino a quella massima che non può superare la capacità recettiva della via di assorbimento o della superficie di applicazione della sostanza attiva; tuttavia, le dosi utilizzabili nella pratica clinica a scopo diagnostico e/o terapeutico sono numericamente limitate. Esse, infatti, definiscono la "finestra terapeutica" o "zona di maneggevolezza" di un farmaco. La finestra terapeutica di un dato farmaco non è altro che quell'intervallo di dosi, comprese tra la dose minima efficace e quella massima tollerata, che può essere impiegato a scopo terapeutico o di altra natura (per esempio, diagnostico), senza arrecare danni rilevanti all'organismo (Fig. 1.1). Ad esempio, la finestra terapeutica di diversi farmaci citotossici è molto ristretta, pertanto, anche minime variazioni di dosi possono causare una scarsa risposta terapeutica o un'elevata tossicità.

La determinazione esatta delle dosi estreme, e così pure la definizione rigorosa di fenomeno tossico, sono operazioni molto complesse perché devono tener conto della variabilità farmacodinamica di una popolazione. Per tale motivo nella pratica sperimentale si ricorre alla determinazione dell'indice terapeutico (IT), definito dal rapporto fra la dose letale 50% (DL_{50} : dose che somministrata a un gruppo di animali statisticamente significativo induce la morte del 50% della popolazione trattata) e la dose efficace 50% (ED_{50} : dose in grado di evocare l'effetto desiderato nel 50% della popolazione trattata). Si può quindi facilmente dedurre che quanto più l'indice terapeutico di un farmaco tende all'unità, tanto più ristretto è il margine di sicurezza del farmaco.

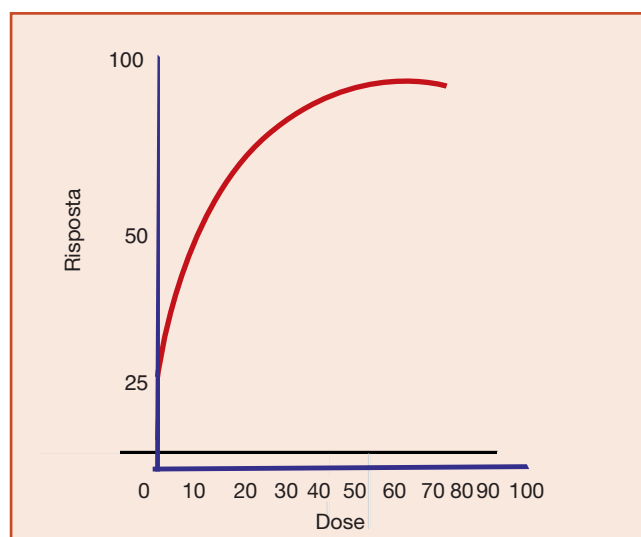
La definizione della relazione tra la dose di un farmaco, della sua concentrazione a livello ematico e la risposta clinica (effetto) è alla base dell'utilizzo efficace e sicuro di un trattamento farmacologico.

La relazione tra concentrazione di un farmaco e l'entità dell'effetto ottenuto viene definita curva dose-risposta; tale relazione può risultare spesso di difficile determinazione, di-



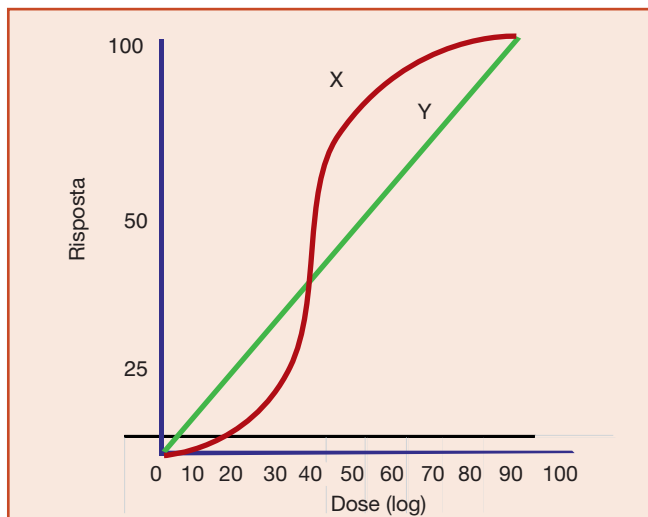
○ FIG. 1.1. Dosi farmacologiche.

pendendo da molteplici variabili, quali la cinetica del farmaco, il sito di azione, la presenza concomitante nell'organismo di più farmaci o di più patologie. Nonostante tale complessità, si può affermare che, nella maggior parte dei casi, la risposta ad un dato farmaco può essere di tipo graduale, aumenta cioè in maniera proporzionale all'aumento della dose fino al raggiungimento di una dose "soglia" al di sopra della quale non si osserva un ulteriore incremento dell'effetto. La relazione, quindi, tra la concentrazione del farmaco e l'effetto osservato può essere rappresentata graficamente per mezzo di una curva iperbolica in un sistema di assi cartesiani dove la dose è riportata sulle ascisse in scala lineare (Fig. 1.2). Riportando, invece, l'effetto in funzione della dose del farmaco in scala semilogaritmica si ottiene una tipica curva sigmoide (Fig. 1.3, curva X) dove la relazione dose-risposta può essere divisa in tre fasi: la parte iniziale della curva sigmoide è piatta in quanto le dosi sono troppo basse per provocare una risposta farmacologica quantificabile; la seconda parte della curva descrive l'aumento progressivo della risposta in maniera proporzionale alla dose; è durante questa fase che la relazione dose-risposta è graduale. La curva, successivamente, si appiattisce nell'ultima fase (*plateau*) dove ulteriori incrementi della dose non determinano l'aumento significativo dell'effetto. Infine, più raramente, la



○ FIG. 1.2. Relazione dose-risposta: andamento iperbolico.

curva dose-risposta può assumere un andamento rettilineo, a partenza dall'origine degli assi cartesiani, nel quale a un dato aumento della dose corrisponde sempre un pari aumento dell'effetto (retta bisettrice) o un aumento non corrispondente



○ FIG. 1.3. Relazione dose-risposta: andamento sigmoide (curva X) e rettilineo (retta Y).

all'incremento della dose (retta più o meno inclinata rispetto alla bisettrice) (Fig. 1.3, retta Y). La relazione dose-effetto può essere studiata secondo una logica quantale o graduale. Nel primo caso si tiene conto delle risposte del tipo "tutto o nulla"; in questo caso si misura la frequenza di comparsa dell'effetto in una data popolazione alle diverse dosi utilizzate. Nel secondo caso, invece, vengono studiate le risposte graduali, che nel loro svilupparsi seguono un andamento simile a quello di una reazione enzimatica.

Le curve dose-risposta evidenziano due caratteristiche importanti dei farmaci: l'efficacia e la potenza. L'efficacia di un farmaco è definita come il massimo effetto che un farmaco può produrre ed è rappresentata graficamente dall'altezza della curva dose-risposta. Il termine potenza si riferisce alla quantità di farmaco necessaria per ottenere un effetto ed è indicata dalla posizione relativa della curva dose-risposta lungo l'asse delle X (dose).

Fattori che possono influenzare l'azione farmacologica

Numerosi fattori possono influenzare l'efficacia, ma anche la sicurezza, di un farmaco somministrato a un paziente e proprio tali fattori danno luogo a ciò che viene definita variabilità interindividuale, in una data popolazione, della dose necessaria per ottenere l'effetto terapeutico ottimale con minimi effetti avversi. I fattori alla base della variabilità tra pazienti possono dipendere dal farmaco (dose, proprietà chimico-fisiche), dalla sua interazione con altre sostanze o con altri farmaci (fenomeni di interazione e altri tipi di interferenza) o dalla preparazione farmaceutica (che condiziona la biodisponibilità del principio attivo). Altri fattori in grado di influenzare l'azione farmacologica dipendono dall'individuo al quale il farmaco viene somministrato e possono essere distinti in fisiologici, patologici e genetici.

Anche i fattori ambientali possono influenzare la risposta a un farmaco. È noto, infatti, che le reazioni metaboliche messe in atto da un organismo con lo scopo di eliminare una sostanza sono temperatura-dipendenti; esse infatti rallentano quando la temperatura si riduce. Tuttavia, il fattore che maggiormente condiziona l'azione farmacologica è l'individuo al quale il farmaco viene somministrato. Infine, proprio la variabilità della risposta ai farmaci ha rappresentato il motore della ricerca negli ultimi cinquant'anni, protesa verso la realizzazione della "medicina personalizzata", soprattutto in ambito oncologico, ma in tempi più recenti, anche per patologie ad elevato impatto socio-economico sulla popolazione mondiale.

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI

L'effetto farmacologico dipende dall'interazione del farmaco con fattori macromolecolari presenti nella cellula o nei fluidi extracellulari, definiti, come già detto, recettori. Essi possono essere enzimi coinvolti in processi metabolici o regolatori fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi cellulare, quali, ad esempio, l'acetilcolinesterasi e la glucosio-6-fosfato deidrogenasi; anche proteine coinvolte in processi di trasporto, quale ad esempio la pompa protonica $H^+/K^+ATPasi$, o proteine strutturali, quali la tubulina possono rappresentare il bersaglio dell'azione farmacologica. Da ciò consegue che, in base alle funzioni mediate dalla proteina recettoriale, l'azione farmacologica può anche essere generalizzata e non facilmente prevedibile. Al contrario, l'azione farmacologica può essere più specifica quando il bersaglio molecolare è rappresentato da recettori localizzati in maniera pressoché esclusiva in specifici distretti dell'organismo; questa circostanza non esclude tuttavia una potenziale tossicità del farmaco perché tale caratteristica dipende comunque dalla funzione mediata dal bersaglio molecolare.

Come già accennato, il concetto di potenza definisce quanto farmaco sia necessario somministrare per indurre una risposta. È possibile quindi affermare che più elevata è la potenza più è bassa la dose che deve essere somministrata per ottenere l'effetto. Nel caso di farmaci molto potenti, il rischio di effetti avversi aspecifici sarà ridotto al minimo. La specificità dell'azione farmacologica ha rappresentato (e rappresenta ancora oggi) uno degli obiettivi principali in diverse aree terapeutiche. La *target therapy* rappresenta un esempio di evoluzione in tal senso. La terapia a bersaglio molecolare, infatti, vede l'impiego di farmaci che agiscono con elevata selettività su uno specifico bersaglio molecolare, risultando così più efficaci e meglio tollerati rispetto ai farmaci tradizionali per il trattamento di diverse patologie.

FARMACOCINETICA

A. Di Paolo, G. Bocci, R. Danesi, M. Del Tacca

La farmacocinetica è la branca della farmacologia che studia i processi successivi alla somministrazione di un farmaco, cioè l'assorbimento, la sua distribuzione ai tessuti, la biotrasformazione o metabolismo e infine l'escrezione attraverso gli organi emuntori (Fig. 1.4).

L'entità di tali processi è misurata attraverso l'adozione di determinati parametri (detti appunto parametri farmacocinetici). Gli studi farmacocinetici hanno una importanza rilevante durante lo sviluppo dei farmaci, e in particolare nelle esperienze precliniche (valutazione dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione nei modelli animali) e negli studi clinici. Durante questi ultimi, la farmacocinetica è studiata approfonditamente e i risultati sono messi in relazione all'effetto farmacologico osservato e alla tollerabilità, poiché essi dipendono dalle concentrazioni raggiunte dal farmaco nel tessuto bersaglio. Queste valutazioni permettono di stabilire l'intervallo delle concentrazioni terapeutiche, l'indice terapeutico del farmaco (il rapporto tra dose tossica e dose efficace), e la massima dose tollerabile, e di identificare i numerosi fattori fisiologici (l'età, il sesso, lo stato gravidico), genetici (i polimorfismi dei geni che codificano per enzimi, trasportatori, bersagli molecolari dei farmaci), patologici (insufficienze d'organo, malnutrizione, ecc.) e ambientali (terapie farmacologiche concomitanti, dieta, ecc.) che possono influenzare la cinetica di un farmaco. Infine, attraverso il monitoraggio terapeutico, le conoscenze farmacocinetiche sono impiegate nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento farmacologico, al fine di ottenere il massimo beneficio terapeutico in assenza di effetti tossici.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

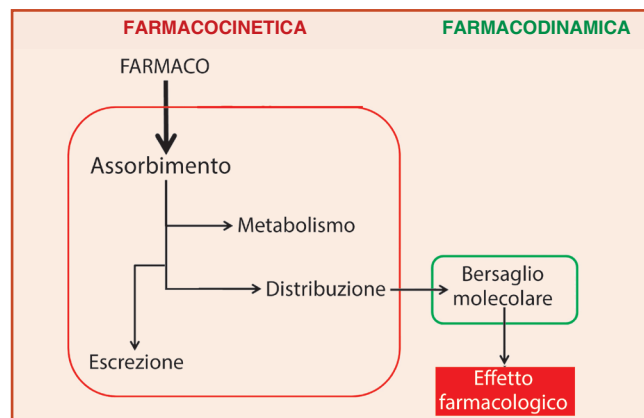
Per un farmaco sono spesso disponibili varie formulazioni farmaceutiche e la scelta della via di somministrazione più adeguata deve essere fatta in base alla conoscenza dei vantaggi e degli svantaggi di ognuna di esse. In generale, le vie di somministrazione possono essere classificate in naturali (enterali, inalatoria, topica) e artificiali (parenterali).

Vie enterali

Le vie enterali, che comprendono la via orale, rettale e sublinguale, sono generalmente sicure, economiche e pratiche, dato che possono essere impiegate a domicilio dal paziente. Esse, però, sono caratterizzate da una maggiore variabilità interindividuale nella fase di assorbimento, e questo ne limita l'impiego in alcuni casi che saranno discussi.

Via orale

È la via di somministrazione più utilizzata a causa della sua semplicità, sicurezza e basso costo per il trattamento di malattie sistemiche, impiegata nelle terapie subcroniche e



○ FIG. 1.4. La farmacocinetica e i processi che essa studia in relazione alla farmacodinamica.

croniche, anche in campo oncologico. Ad esempio, capecitabina è il profarmaco orale di 5-fluorouracile per il trattamento di carcinomi mammari e colorettali; gli inibitori tirosinchinasici sunitinib, axitinib e sorafenib sono prescritti per la terapia di neoplasie renali ed epatocarcinomi. Analogamente, imatinib, nilotinib e ponatinib sono efficaci nella leucemia mieloide cronica, mentre lenalidomide e pomalidomide nel mieloma multiplo e in alcuni linfomi.

In seguito alla somministrazione orale, l'assorbimento del farmaco avviene principalmente attraverso l'ampia superficie rappresentata dalla mucosa dell'intestino tenue e i suoi effetti compaiono dopo un certo intervallo di tempo dipendente dai processi di assorbimento. La latenza di comparsa dell'effetto limita l'uso della via orale nelle situazioni di urgenza ed emergenza per ovvie ragioni.

La biodisponibilità di un farmaco è la frazione della dose somministrata per una qualsiasi via che raggiunge la circolazione sistemica. Nel caso della via orale la biodisponibilità può essere molto variabile a causa dell'inattivazione nel tratto gastroenterico (acidità gastrica, enzimi intestinali) o nel fegato, dove giunge attraverso la circolazione portale e dove può subire un'elevata biotrasformazione (effetto o metabolismo di primo passaggio epatico) (Fig. 1.5). È importante ricordare che la biodisponibilità può essere modificata dalla variabile espressione o attività di trasportatori transmembrana, appartenenti principalmente alle superfamiglie ABC ed SLC, che sono presenti sia sulla superficie apicale che basale dell'epitelio della mucosa intestinale. L'antibatterico linezolid ha una biodisponibilità elevata per via orale, al contrario di acido acetilsalicilico, nitroglicerina, lidocaina, salbutamolo e clorpromazina, a causa dell'elevata metabolismo epatico di primo passaggio. Per superare tale problema è possibile somministrare dosi maggiori per raggiungere concentrazioni terapeutiche nei tessuti bersaglio; in tal caso, però, l'indice terapeutico deve essere elevato (come per molti antibatterici), cosicché le ampie oscillazioni delle concentra-