

Durante il corso di farmacologia generale abbiamo analizzato sedi e meccanismo di azione dei farmaci, i recettori, l'interazione F/R, le relazioni C/E e D/E, l'indice terapeutico, etc.

Queste nozioni ci permettono di prevedere in "condizioni normali" gli effetti dei farmaci.

Esistono casi particolari, che e' necessario conoscere in cui queste nozioni non sono sufficienti a descrivere gli eventi causati dalla somministrazione del farmaco.

Questi casi particolari saranno oggetto della lezione.

REAZIONI INDESIDERATE DA FARMACI:

CONSIDERAZIONI GENERALI

- Rappresentano il 2-3% delle affezioni negli ambulatori di medicina generale ed il 10-20% delle patologie tra i pazienti ospedalizzati.
- Fattori predisponenti sono: età superiore a 60 anni o inferiore al mese di vita, il sesso femminile, una anamnesi farmacologica positiva per lo sviluppo di reazioni indesiderate, la presenza di epatopatia o nefropatia.
- Si sviluppano più frequentemente all'inizio della terapia (1°-X° giorno).
- Meccanismo responsabile: farmacologico 80%, immunologico 20%.

VARIABILITA' DELLA SENSIBILITA' AI FARMACI

A) Tra le diverse specie

fattori farmacocinetici

fattori di origine biologica

B) All'interno della stessa specie

peso

eta'

sex

fattori genetici (idiosincrasia)

stato di salute

fattori psicologici

C) Nello stesso individuo

tolleranza acquisita

intolleranza acquisita

interazioni

VARIABILITA' TRA LE DIVERSE SPECIE

Le differenze tra specie precludono il trasferimento diretto all'uomo delle conoscenze raggiunte con la sperimentazione animale.

Fattori farmacocinetici:

- assorbimento

- distribuzione (legame PP)

- metabolismo (attività enzimatiche)

- eliminazione (clearance)

Fattori di natura biologica:

- recettori

- enzimi

- etc

VARIABILITA' ALL'INTERNO DELLA STESSA SPECIE

Gli effetti di un farmaco nella popolazione seguono una distribuzione gaussiana. Questa distribuzione deve essere interpretata tenendo conto delle differenze tra i diversi individui che compongono la popolazione per cio' che riguarda:

- peso
- eta'
- sesso
- stato generale di salute
- fattori psicologici
- fattori genetici

PESO

E' stato dimostrato che l'area della superficie corporea e' meglio correlata del peso ai diversi parametri fisiologici quali gittata cardiaca, volume del sangue, etc.

Obesita' (20% > peso ideale): puo' essere necessario variare la posologia, se siamo in presenza di sostanze lipofile.

ETA'

farmacologia perinatale: variazioni nell'assorbimento; (> pH gastrico); metabolismo (< enzimi epatici), distribuzione (< legame alla albumina), eliminazione (< clearance).

farmacologia geriatrica: variazioni nell'assorbimento; (> pH gastrico, < irrorazione sanguigna); metabolismo (< parenchima epatico), distribuzione (< acqua, > tessuto adiposo), eliminazione (< filtrazione glomerulare); complessivamente omeostasi meno efficiente.

SESSO

Significative differenze tra sessi si possono verificare nell'assorbimento intramuscolare e sottocutaneo a causa del differente spessore dello strato adiposo (> nel sesso femminile), e della diversa irrorazione delle masse muscolari (> nel sesso maschile).

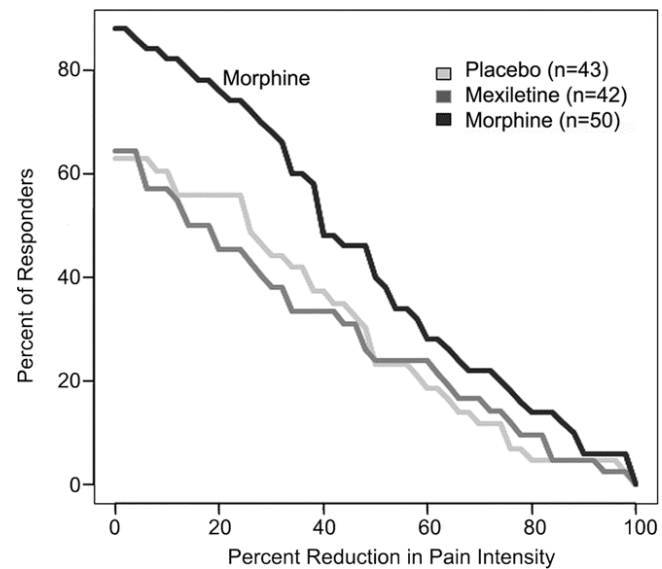
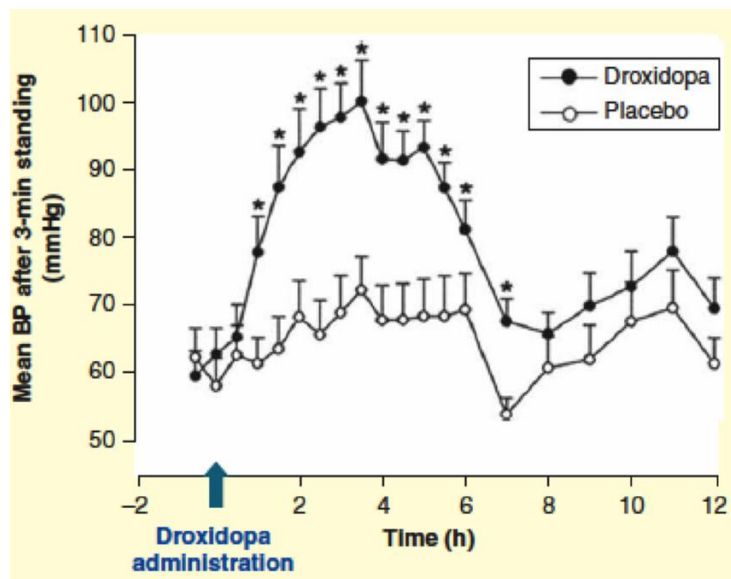
STATO DI SALUTE

Modificazioni della temperatura corporea, contenuto idrico, pH possono modificare gli effetti dei farmaci; questi parametri vengono influenzati dai processi patologici. Le malattie possono causare inoltre diminuzione della velocità di biotrasformazione o di escrezione che portare a tossicità da accumulo (nefropatie, epatopatie).

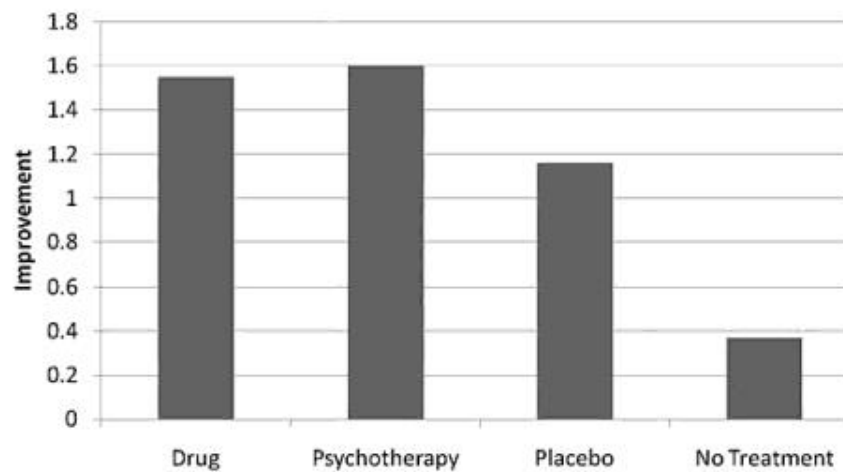
FATTORI PSICOLOGICI

Quando gli effetti dei farmaci sono correlati alla somministrazione ma non possono attribuirsi alle proprietà chimiche o alla attività farmacodinamica si parla di effetto placebo.

La somministrazione di un placebo produce effetti in circa il 30-35% della popolazione. Il placebo può essere usato come sussidio terapeutico in appropriate e limitate circostanze; l'uso più importante del placebo in farmacologia riguarda la valutazione degli effetti dei nuovi farmaci.



10 The Emperor's New Drugs



Mechanisms of Placebo Effect*

Pain	Activation of endogenous opioids and dopamine (placebo) Activation of cholecystikinin and deactivation of dopamine (nocebo)
Parkinson's Disease	Activation of dopamine in the striatum
Depression	Changes of electrical and metabolic activity in different brain regions
Anxiety	Changes in activity of the anterior cingulate and orbitofrontal cortices
CV system	Reduction of β -adrenergic activity of heart
Respiratory system	Conditioning of opioid receptors in the respiratory centres
Endocrine system	Conditioning of some hormones
Immune system	Conditioning of some immune mediators

*Adapted after Finniss 2010

FATTORI GENETICI

Farmacogenetica: studio delle modificazioni su base genetica delle risposte ai farmaci

Idiosincrasia: e' una risposta quali o quantitativamente inattesa che si manifesta alla prima somministrazione, non dipende dalla dose e sottende meccanismi geneticamente determinati.

Le risposte abnormi ai farmaci mediate da singoli geni possono venire classificate come:

- I) condizioni che causano una risposta quantitativamente ridotta
- II) condizioni che causano una risposta quantitativamente amplificata
- III) condizioni che causano una risposta abnorme qualitativamente aberrante (idiosincrasia in senso stretto)

RISPOSTA QUANTITATIVAMENTE RIDOTTA

B12 e deficit di fattore intrinseco

Resistenza agli anticoagulanti cumarinici

Resistenza alla vitamina D

Resistenza alla succinilcolina

RISPOSTA QUANTITATIVAMENTE AUMENTATA

Lento acetilanti (circa 10% popolazione); polimorfismo N-acetil transferasi epatica (isoniazide, idralazina, procainamide, sulfasalazina)

MetaHb e deficit di reduttasi NADH dipendente (nitrati, sulfamidici)

Deficit esterasi plasmatiche (succinilcolina)

IDIOSINCRASIA IN SENSO STRETTO O QUALITATIVA

Deficit di G6PD (favismo)

Barbiturici e porfiria parossistica

DEFICIT DI G6PD

Stato di deficienza quantitativa o di anomalia qualitativa dell'enzima G6PD (cromosoma X, parzialmente dominante).

Sono state descritte 4 classi di varianti enzimatiche:

A	grave deficienza enzimatica anemia emolitica cronica	
B	deficienza enzimatica	favismo*
C	attività enzimatica nella norma	asintomatico
D	aumentata attività enzimatica	asintomatico

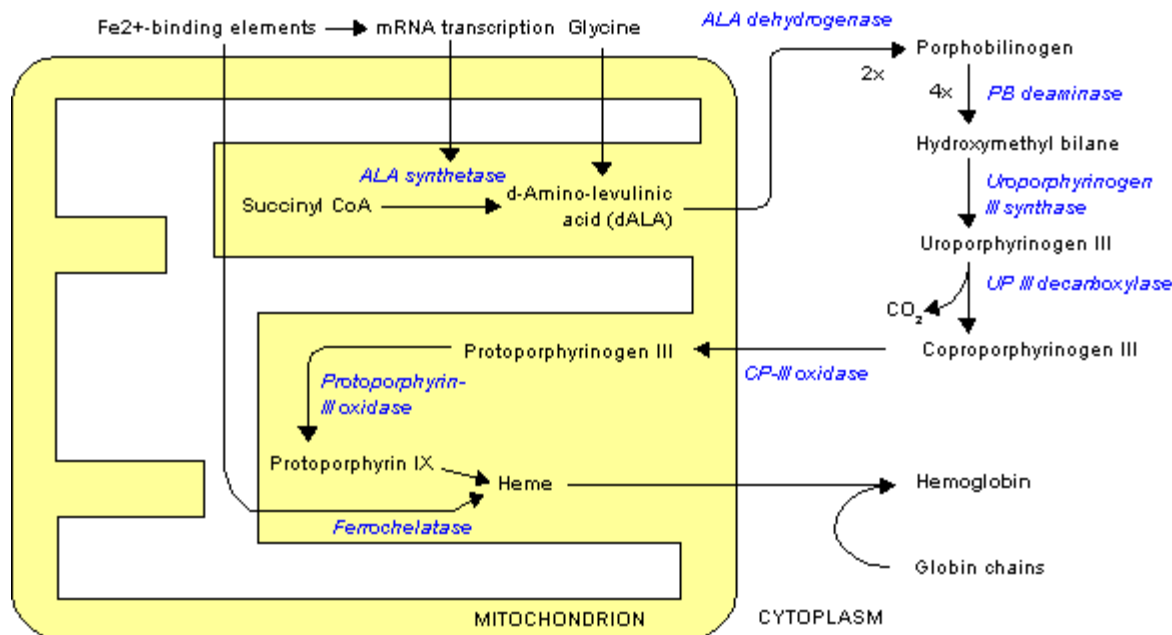
*Antimalarici, fenacetina, aspirina, nitrofurantoina, fave, piselli, virus.

La deficienza di G6PD porta ad una maggiore resistenza alla malaria (alta incidenza nel ferrarese).

BARBITURICI E PORFIRIA PAROSSISTICA

Porfirie: affezioni ereditarie sostenute da errori congeniti del metabolismo delle porfirine e dei loro precursori caratterizzate clinicamente da manifestazioni cutanee, nervose, epatiche, ematologiche, psichiatriche.

L'eme viene metabolizzato da cit. P450. I barbiturici sono potenti induttori di questo enzima, cio' determina un diminuito feed-back negativo dell'eme sulla Ala sintetasi. I



VARIABILITA' NELLO STESSO INDIVIDUO

Tolleranza acquisita

Si osserva a seguito dell'uso ripetuto di certi farmaci e si manifesta con progressiva e costante perdita degli effetti farmacologici. La tolleranza puo' instaurarsi per trattamenti a breve o a lungo termine.

Tolleranza a breve termine (tachifilassi)

Compare per somministrazioni ripetute e ravvicinate dello stesso farmaco, compare rapidamente, scompare rapidamente. Esempi: efedrina, nicotina, trinitrina.

Tolleranza a lungo termine

puo' essere prodotta da molte sostanze;
si puo' sviluppare solo per alcune delle molte azioni farmacologiche di una sostanza;

la tolleranza scompare dopo la sospensione delle somministrazioni, ma spesso i suoi effetti sono dimostrabili anche molto tempo dopo la sospensione;

piccole dosi possono produrre tolleranza a dosi maggiori;
si puo' ottenere tolleranza anche in organi ed in cellule isolate.
esempi: lassativi, antiasmatici, barbiturici, morfina.

Intolleranza acquisita - Farmacoallergia

Reazione clinica avversa alla somministrazione di un farmaco, mediata da meccanismi immunologici.

le reazioni allergiche non sono correlate a proprietà farmacologiche note del farmaco, non presentano una relazione lineare D/E, richiedono un periodo di induzione dopo la prima somministrazione (*sensibilizzazione*) ma non dopo la risomministrazione, scompaiono quando l'assunzione viene sospesa ma ricompaiono alla somministrazione di una dose anche minima

tipo I: reaginici *sieri e vaccini, penicilline, mezzi di contrasto iodati* formazione di AC serici (IgE), reazioni immediate shock anafilattico, orticaria, asma, edema della glottide.

tipo II: citotossici *aspirina, penicilline, metil dopa, fenitoina* citolisi: AC citotossici (IgM, IgG) che fissano il complemento; citopenie periferiche, anemie emolitiche,

tipo III: da IC *sieri eterologhi, penicilline, sulfamidici, nitrofurantoina* formazione di IC circolanti (AG+AC) che si depositano nelle pareti vasali: febbre, lesioni viscerali, glomeruliti, etc

tipo IV: cellulare *metalli pesanti, sulfamidici, penicilline* ipersensibilità cellulare ritardata da attivazione dei linfociti T. eczema dopo applicazione topica, eruzioni cutanee, reazioni fotoallergiche.