

SCIENZE DELLA NUTRIZIONE

FARMACOLOGIA

INDICE

Introduzione	2
Sperimentazione farmacologica	2
Classificazione dei farmaci	3
Farmacodinamica	5
Interazione farmaco - recettore	6
Farmacocinetica	6
Assorbimento	7
Distribuzione	8
Metabolismo	9
Escrezione	11
Tossicologia	12
Abuso farmacologico	13
Farmacologia delle sostanze nutrienti	14
Vitamine e minerali	14
Attività chemiopreventiva del cibo	16
Composti fitochimici negli alimenti	17
Cibo e depressione	18
Interazione tra cibo e sistema microsomiale P450.	20
Sostanze che modulano la biodisponibilità dei farmaci	21
Interazioni farmacologiche	23
Interazioni farmacocinetiche	23
Assorbimento	23
Distribuzione	24
Metabolismo	24
Escrezione	24
Interazioni farmacodinamiche	24
Interazione farmaci erbe	25
Interazione alimenti - anticoagulanti orali	26
Il Warfarin	27
Farmaci e stato nutrizionale	28
Farmaci e assorbimento dei nutrienti	28

Terapie farmacologiche dell'anoressia e bulimia nervosa	29
Farmaci che interagiscono con l'assorbimento dei nutrienti.	29
Effetto degli alimenti sui farmaci	31
Variazioni del PH e assorbimento dei farmaci	31
Esempi di rilevanza clinica	32

Introduzione

La farmacologia è una scienza sperimentale che studia l'azione biologica e terapeutica dei farmaci sull'organismo.

Gli **effetti farmacologici** possono essere ricondotti a due tipologie.

Quelli del **primo tipo**, ricercati, sono specifici dei principi attivi che costituiscono il medicamento. Quelli del **secondo tipo** o effetti collaterali, non sono voluti ma possono essere minimizzati. Essi sono conseguenza della tossicità diretta o indiretta delle sostanze contenute nel farmaco.

Ogni farmaco prima di entrare in commercio e offrire un certo vantaggio terapeutico ricercato passa diverse fasi sperimentali approfondite nel paragrafo successivo.

La sperimentazione farmacologica

La sperimentazione farmacologica si divide in sperimentazione preclinica e clinica, ciascuna suddivisa in diverse fasi.

La **sperimentazione pre-clinica**, ha una durata media di 2 - 3 anni e presenta le seguenti fasi:

- Fase I (studi in vitro) vengono valutati:
 - tossicità acuta ed effetti collaterali
 - distribuzione nell'organismo
- Fase II (studi in vivo) vengono valutati:
 - processi farmacocinetici: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione
 - tossicità sui feti

La **sperimentazione clinica** è suddivisa nelle seguenti 4 fasi:

- Fase I: individuazione della tossicità. Se questa è accettabile si procede con la fase successiva. I metodi utilizzati sono i seguenti:
 - N° 20 - 80 giovani adulti volontari sani
 - Ogni gruppo riceve una diversa dose di farmaco, precedentemente suddivise in ordine di concentrazione
 - sono valutati: modalità di azione, effetti collaterali e distribuzione del farmaco nell'organismo

- Fase II: individuazione della posologia e della tossicità. I metodi utilizzati sono i seguenti:
 - N° 200 - 300 pazienti affetti da malattia da trattare
 - somministrazione breve di qualche giorno
 - suddivisione in gruppi e sperimentazione con placebo e metodo in “ceco singolo” o “doppio ceco”
 - individuazione del dosaggio ottimale (efficacia terapeutica e rapporto dose - effetto)
- Fase III: ricerca dell'efficacia e della sicurezza del farmaco. I metodi utilizzati sono i seguenti:
 - N° 1000 - 3000 pazienti affetti dalla malattia in oggetto
 - somministrazione lunga di qualche mese
 - suddivisione in gruppi e sperimentazione con placebo e metodo del “doppio ceco”.
 - conferma della dose da adottare nella pratica medica
 - monitoraggio di qualche mese

Quando il farmaco ha dimostrato un'efficacia sufficiente a fronte degli effetti avversi, il farmaco potrà essere registrato presso l'AIFA e da questa autorizzato alla vendita.

- Fase IV: il farmaco è in vendita. Vengono approfonditi gli aspetti legati all'efficacia (effetti massimi possibili) e all'incidenza degli effetti collaterali.

La raccolta delle segnalazioni degli effetti indesiderati o delle modalità di somministrazione del farmaco vengono gestite nella successiva fase di farmacovigilanza.

I farmaci sono moltissimi ma possono essere classificati in base alle loro caratteristiche di somministrazione.

Classificazione dei farmaci

I farmaci vengono classificati in base al tipo di azione, alla via di somministrazione, al grado di sintesi delle sostanze chimiche, al coinvolgimento del tratto gastrointestinale.

Distinguiamo quindi farmaci:

In base al tipo di azione:

- preventivi
- sostitutivi (vitamine, insulina)
- sintomatici o palliativi (antinfiammatori)
- eziologici (antibiotico, antibatterico, antivirale)

In base alla sede d'azione

- locale: pomate cutanee
- regionale: infiltrazioni intramuscolari
- sistemica
 - diretta: nell'organo
 - indiretta: miglioramento globale

In base al grado di sintesi

- Naturali

In passato erano utilizzati polveri, estratti, decotti contenenti piccole quantità del principio attivo che non era ancora sintetizzato in laboratorio.
- Semisintetici

per aumentare le proprietà farmacologiche

- Sintetici
Non esistono in natura
- Ottenuti con biotecnologie
Prodotti con DNA-ricombinante, colture cellulari, anticorpi monoclonali. Esempi sono: insulina, interferoni, fattore VIII della coagulazione, GH e interleuchina.

In base alle vie di somministrazione:

naturale

- orale: 100% dell'effetto di primo passaggio
- sublinguale: bypass dell'effetto di primo passaggio
- rettale: effetto di primo passaggio al 50%
- topica: collirio, pomata
- inalatoria

artificiale

- endovenosa
- intramuscolare
- intradermica
- intracardiaca
- sottocutanea
- intrarteriosa

In base al coinvolgimento del tratto gastrointestinale:

- enterali: passano attraverso il tratto gastroenterico
 - orale
 - economica, sicura e semplice
 - paziente sveglio e collaborante
 - effetto di primo passaggio dal fegato che inattiva il principio attivo => più farmaco
 - sublinguale
 - rapida per emergenze
 - non effetto di primo passaggio da parte del fegato e del tratto GI
 - maggiori effetti collaterali
 - rettale
 - assorbimento rapido
 - ridotto effetto di primo passaggio
 - utile per chi non è in grado di deglutire o è in preda al vomito
- parenterale o per via iniettiva
 - sistemiche o endovenosa
 - vantaggi: nei casi di emergenza uso di grossi volumi
 - uso di farmaci irritanti (antitumorali)
 - svantaggi: infusione lenta
 - non può essere rimosso il farmaco
 - no farmaci oleosi
 - costosa e necessita di personale specializzato
 - sottocutanea
 -
 - intramuscolare
 - effetto prolungato
 - sostanze oleosa

- preparazioni in cui il farmaco è assorbita per tempi lunghi
 - svantaggi: dolore, precipitazione del farmaco in quanto il solvente è assorbito più velocemente
- distrettuale
 - inalatoria (tratto di conduzione e respiratorio)
 - intratecale (liquido cefalo rachidiano)
 - infiltrativa (capsula articolare)
- topica
 - cutanea
 - mucosa

Lo studio dei farmaci avviene in accordo alle due branche della farmacologia che sono: la farmacodinamica e la farmacocinetica.

La **farmacodinamica** studia, a livello qualitativo, i meccanismi d'azione che avvengono a livello recettoriale.

La **farmacocinetica** studia i processi che il farmaco subisce nell'organismo. Essi sono:

1. **assorbimento**: dalla sede di applicazione al sangue
2. **distribuzione**: dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo, tra cui quello bersaglio
3. **metabolismo**: conversione del principio attivo nei metaboliti ad opera principalmente del fegato
4. **eliminazione** dei metaboliti dall'organismo

Farmacodinamica

Come anticipato la farmacodinamica studia i meccanismi d'azione dei farmaci, ovvero i processi biochimici e fisiologici implicati.

L'azione dei farmaci può essere di due tipi:

- **aspecifica**: sono farmaci che agiscono solo in virtù delle loro proprietà di modificare gli equilibri chimico-fisici, quali antiacidi, lassativi, diuretici osmotici.
- **specifici**: agiscono su specifici recettori che sono proteine o enzimi situati sulla membrana cellulare o all'interno della cellula.

Il riconoscimento e l'interazione farmaco-recettore cambia la conformazione di quest'ultimo e modifica la sua funzione di trasmissione o enzimatica.

Più farmaci possono legarsi ad un comune recettore bersaglio (benzodiazepine e barbiturici agiscono entrambi sul recettore GABA), legandosi tuttavia su siti diversi, un farmaco può legarsi a recettori bersaglio diversi (il nimesulide agisce sia su COX 1 sia su COX 2).

Il tipo di interazione farmaco recettore permette di capire il meccanismo di azione dei farmaci, la loro efficacia e la potenza terapeutica.

Interazione farmaco - recettore

L'interazione farmaco recettore è possibile in caso di complementarità geometrica, la cui intensità dipende dall'energia presente nei legami chimici creati, distinguendo legami:

- reversibili o a bassa energia, quali: ionico, idrogeno, idrofobico, forze di van der Waals. Poiché essi presentano un solo sito di legame, possono essere scissi dall'energia dei sistemi biologici, risultando i più diffusi.

- reversibili o ad alta energia, quali: legami covalenti, agenti alchilanti, alfa bloccanti a lunga durata d'azione.

Le risposte biologiche dei farmaci sono quantificabili in base sia alla concentrazione, in vitro, sia alla dose, in vivo.

Il grado di interazione farmaco-recettore può essere analizzato con studi di binding in cui le molecole di farmaco, marchiate con un isotopo radioattivo, si legano al recettore, potendole quindi rapportare alle altre, complessive o non egate.

I principali parametri che caratterizzano l'interazione di un farmaco con i siti di legame di un recettore sono i seguenti:

- costanti di dissociazione: k_d
- costanti cinetiche: k_{on} e k_{off}
- densità dei siti R_t

Gli effetti biologici di un farmaco sono proporzionali alla concentrazione che è legata al suo recettore [RX]. Poiché è difficile ricavare questo dato sperimentalmente, tale concentrazione può essere espressa dalla seguente equazione:

$$[RX] = ([R]_t * [X]) / (K_d + [X])$$

Dove: R_t è la concentrazione massima di farmaco che può occupare tutti i recettori.

[X]: concentrazione del farmaco

K_d : concentrazione del farmaco alla quale si verifica il 50% degli effetti massimi

La funzione [RX] presenta una curva con asintoto orizzontale il cui valore coincide con il 100% dell'effetto massimo del farmaco.

Essa può essere rappresentata da un'iperbole nel caso in cui la scala della concentrazione di farmaco sia lineare oppure da una sigmoide nel caso la medesima scala sia logaritmica.

Il meccanismo di azione dei farmaci, la loro efficacia e la potenza terapeutica, dipendono dal tipo di interazione farmaco - recettore.

Distinguiamo quindi i seguenti tipi di farmaci:

- **agonisti**: il farmaco mima l'azione del ligando.
- **antagonisti**
 - competitivi: il farmaco compete con il ligando per lo stesso sito di legame, riducendo la quantità di ligando legato. A parità di ligando la sua potenza è quindi ridotta: occorre più ligando per determinare il 50% degli effetti (curva sigmoide spostata verso destra).
 - non competitivi: il farmaco occupa irreversibilmente il sito di legame del ligando oppure di un altro sito. Ciò causa una riduzione dell'efficacia del ligando, mantenendo invariata la sua potenza.

Farmacocinetica

La farmacocinetica studia il destino del farmaco una volta introdotto nell'organismo in ciascuno dei seguenti processi:

1. assorbimento: passaggio dalla sede di applicazione al sangue
2. distribuzione: passaggio dal sangue ai tessuti bersaglio
3. metabolismo: modifica dei principi attivi da parte degli organi emuntori
4. eliminazione: allontanamento delle sostanze di scarto

I precedenti processi permettono di delineare dosaggio, via di somministrazione e frequenza al fine di mantenere la concentrazione terapeutica.

Assorbimento

L'assorbimento è quel processo mediante cui il farmaco passa dalla zona di somministrazione al torrente circolatorio.

Di esso si può definire la quantità assorbita su quella non assorbita (efficienza) e la velocità che dipendono da molti fattori quali la via di somministrazione.

Precisando subito che la scelta della via di somministrazione dipende da:

- caratteristiche chimico-fisiche del farmaco
- età, salute e clearance del paziente
- dalla strategia terapeutica

l'**assorbimento di un farmaco** dipende dalle proprietà chimiche del farmaco e dai fattori fisiologici dell'organismo.

I **fattori chimici** sono i seguenti:

- natura chimica
- peso molecolare
- dissolubilità: capacità del farmaco di sciogliersi. I preparati a lento rilascio sono caratterizzati da una velocità di dissoluzione inferiore a quella di assorbimento. La velocità di dissoluzione dipende da:
 - composizione degli eccipienti tra cui quelli protettivi
 - superficie
 - solubilità
 - temperatura
 - ph

Ne deriva che diversi preparati con lo stesso principio attivo presentano assorbimento diverso.

- coefficiente di ripartizione (CR): capacità di un farmaco di attraversare le barriere fosfolipidiche cellulari;
 - $CR=0$ => il farmaco è idrofilo, non può attraversare le barriere cellulari e deve essere iniettato.
 - $CR>1$ => il farmaco è liposolubile, può essere assunto per via orale poiché può attraversare le barriere fosfolipidiche. Tuttavia, CR troppo elevati causano l'accumulo del farmaco nelle barriere.

Le variabili fisiologiche sono le seguenti, le prime sono comuni a tutte le vie di somministrazione, le altre sono specifiche del tratto gastro intestinale:

1. ph
2. area della superficie assorbente: è proporzionale all'assorbimento, i farmaci assunti per via orale vengono assorbiti nel tenue.
3. permeabilità della superficie assorbente: essa dipende dal livello di stratificazione dell'epitelio (semplice o composta) e dalla presenza o meno dello strato corneo che ne riduce la permeabilità.
4. perfusione
5. tempo di svuotamento gastrico
6. motilità gastrica
7. interazione tra farmaci (gli anticolinergici che inibiscono la muscolatura, tra cui quella liscia ghiandola responsabile della produzione di muco e HCL, inibiscono di conseguenza la motilità gastrica riducendo l'assorbimento del paracetamolo. La digossina usata per l'insufficienza cardiaca invece aumenta la motilità gastrica).

Nella via orale il farmaco dovrà attraversare due barriere, le cellule dell'epitelio gastro intestinale situate nello stomaco o nel duodeno e il letto capillare, ma solo le prime offrono una resistenza significativa.

Per via endovenosa l'assorbimento è istantaneo e completo poiché non ci sono barriere.

Per via intramuscolare la sola resistenza offerta è quella del letto capillare. La velocità di assorbimento può quindi essere modulata dalla solubilità del farmaco e dalla perfusione. Soluzioni idrofile diffondono velocemente (10 - 30 minuti) soluzioni lipofile diffondono lentamente.

La via sottocutanea è come la precedente via intramuscolare, la cui velocità è influenzata dalla solubilità del farmaco e dalla perfusione della zona di infiltrazione. Tuttavia, non possono essere somministrate soluzioni urticanti.

Distribuzione

Se la quasi totalità del farmaco può essere assorbito, controllandone la velocità, la distribuzione agli organi bersaglio è più aleatoria poiché non è possibile determinare la concentrazione nei tessuti interessati ma solo ottenere stime da quella plasmatica.

La distribuzione del farmaco dipende dall'affinità per i diversi compartimenti (bersaglio e no) come, ad esempio, le proteine plasmatiche e dalla loro capacità.

Nella distribuzione contano la perfusione sanguigna e la diffusione del farmaco. Tuttavia, solo la seconda può essere utilizzata come parametro per identificare il volume del comparto in cui si distribuisce.

Il parametro impiegato è il volume apparente di distribuzione (VD). Esso indica quanto farmaco si distribuisce nei tessuti. Più precisamente indica il volume del comparto in cui si sarebbe distribuito se avesse raggiunto la stessa concentrazione di quella del plasma.

Può essere calcolato con la seguente equazione:

$$VD (l) = \text{dose somministrata (g)} / [\text{plasmatica}] (g/l)$$

Esempio: dose = 100 g; [pl]= 1 g/l => VD = 100 l

Tuttavia il comparto acquoso disponibile per la distribuzione del farmaco si suddivide in liquido extracellulare (14 l) e liquido intracellulare (28 l), separato da membrane biologiche.

Il liquido extracellulare è suddiviso in plasma (4 l) e liquido interstiziale (10 l).

Nel plasma sono presenti delle proteine che hanno la capacità di accumulare i farmaci quali, ad esempio, l'albumina (50%), le lipoproteine e le gammaglobuline.

Un farmaco idrofilo si distribuirà solo nei compartimenti extracellulari, un farmaco lipofilo (polare) si distribuirà anche in quelli intracellulari poiché è capace di oltrepassare il doppio strato lipidico delle membrane plasmatiche.

Metabolismo

Dal metabolismo di un farmaco dipende l'efficacia dello stesso. Tuttavia, le caratteristiche che garantiscono un buon metabolismo sono opposte a quelle che ne garantiscono una buona eliminazione. Un farmaco è metabolizzato se **lipofilo e non presenta cariche elettriche**, viceversa è prontamente eliminato se idrofilo e presenta cariche elettriche.

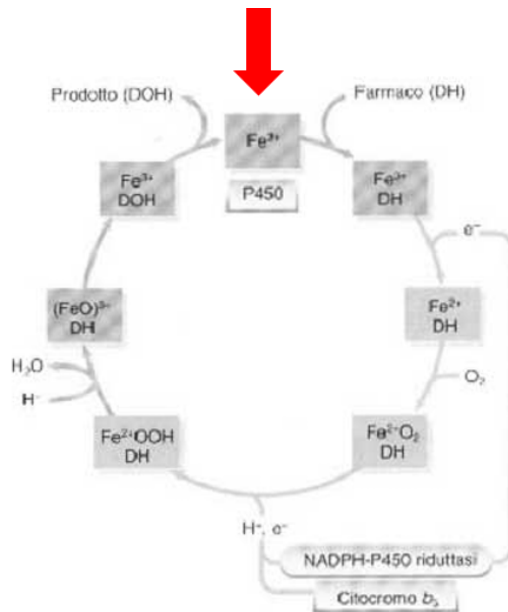
Il metabolismo del farmaco consiste quindi nella trasformazione del farmaco in composti via via più polari e idrosolubili che possono essere eliminati dal rene.

I metaboliti del farmaco possono essere:

- inattivi
- attivi e con la stessa attività del composto d'origine: ad esempio la benzodiazepina DIAZEPAM viene suddivisa in due metaboliti con stessa attività: il OXAZEPAM e il NORDIAZEPAM, tuttavia solo il secondo ha un'emivita 2 volte maggiore del precedente. La durata d'azione dipende quindi dal corredo enzimatico del soggetto.
- attivi e con un'altra attività del composto d'origine, che può essere terapeutica o tossica. Quest'ultimo è il caso del paracetamolo che se assunto in quantità relativamente eccessive non può essere metabolizzato dalla glutatione deidrogenasi, formando *parabenzochinone*.
- attivi e con un'altra attività, mentre il composto d'origine si inattiva, come si verifica nei profarmaci

La sede del metabolismo dei farmaci è il fegato, il rene o i polmoni. Il fegato converte i farmaci nei metaboliti ad ogni transito prima di poter essere eliminati dal rene. Il numero di passaggi necessari per la conversione in molecole di scarto è pari a due.

Nel primo passaggio o di **funzionalizzazione**, grazie a reazioni di ossidazione, riduzione, idrolisi ed idratazione vengono inseriti o messi in evidenza gruppi funzionali, quali: OH, COOH, NH₂, utili per la fase successiva. Le reazioni sono permesse dal sistema P450, una famiglia di 12 isoforme di enzimi monoossigenasi che, grazie alla presenza di un atomo di ferro 3+, hanno il compito di ossidare in modo specifico i farmaci, formando radicali liberi di breve durata, nitrocomposti e azocomposti tossici per l'organismo, rigenerando infine la propria struttura.



Da «Rang-Dale-Ritter_Flower», Farmacologia VI ed.

Nel secondo passaggio o di **coniugazione** il farmaco viene inattivato legandosi covalentemente ad un prodotto endogeno. Si origina un prodotto coniugato e più idrosolubile e quindi più facilmente eliminabile.

Le più frequenti reazioni di coniugazione sono di seguito riportate:

- glicuronoconiugazione: la più frequente mediata dall'abbondante acido UDP-glucuronico, un coenzima dell'enzima *UDP-glucuroniltransferasi* presente nel reticolo endoplasmatico delle cellule del rene, del fegato, dell'intestino, del cervello, della cute e della milza. I composti di scarto vengono escreti con la bile e poi attaccati da idrolasi acide. Mentre i composti di partenza vengono riutilizzati.
- solfatazioni: interessano fenoli, alcoli, ammine e tioli, degradate da *sulfottransferasi* presenti nel citosol delle cellule di: fegato, rene, intestino e polmone.
- coniugazione con glutatione: il glutatione, formato da glicina, acido glutammico e cisteina, rimuove composti elettrofili che vengono escreti nella bile o nelle urine.
- metilazioni: reazioni di coniugazione di prodotti endogeni. Tuttavia, poiché ne riducono la solubilità, queste reazioni non sono adatte per eliminare i farmaci.

La lipofilia e l'assenza di cariche elettriche sono le principali caratteristiche dei farmaci che ne favoriscono il metabolismo e quindi la durata d'azione. Tuttavia, la fase 1 o di **funzionalizzazione** (ossidazione, idratazione, idrolisi e idratazione) e la successiva fase 2 o di **coniugazione** (con acido UDP-glucuronico, solfatazione, metilazione e coniugazione con glutatione) aumenta l'idrofilia e la presenza di cariche dei metaboliti, permettendone quindi l'eliminazione.

I fattori che possono modificare il metabolismo dei farmaci sono moltissimi e imprevedibili, di seguito sono specificati i più significativi:

- fattori enzimatici interspecie ed intraspecie questi ultimi modificati dall'età.
- fattori genetici, essi determinano, ad esempio, la velocità di acetilazione, sulla quale i caucasici possono essere suddivisi in lenti o veloci.
- patologie ad interesse degli organi emuntori quali, ad esempio, il fegato con conseguente diminuzione della capacità di metabolizzare i farmaci

- dieta come carenze vitaminiche, quali C, B ed E, riducono l'attività della P450 ed eccesso di lipidi e proteine altera specifiche attività enzimatiche.
- fumo di sigaretta: in quanto contiene oltre 200 cancerogeni, soprattutto di classe 1 tra i quali il **benzopirene** che attiva la P450 aumentando il metabolismo e quindi riducendo l'emivita dei farmaci.
- fattori ambientali, quali metalli pesanti ed inquinanti industriali.

Tra di essi va distinta l'**induzione farmaco-metabolica** che, come avviene per il benzopirene prodotto dalla combustione del tabacco, attiva gli stessi enzimi che aumentano il metabolismo dei farmaci con conseguente riduzione dell'emivita e quindi l'azione di altri farmaci. Esempi sono: l'*alcol etilico* ed il *fenobarbital*, che riduce l'effetto di altri barbiturici quali la stricnina.

Escrezione

Le principali vie di escrezione sono **biliari**, i cui scarti confluiscono infine nelle feci e **renali**. I reni sono i principali organi deputati all'escrezione dei farmaci. Tuttavia, quando questi presentano insufficienza, la durata e l'intensità delle risposte farmacologiche aumentano. Nel rene i farmaci raggiungono il nefrone che è l'unità funzionale filtrante. Esso è composto da:

- capsula di bowman
- tubuli renali
- ansa di henle

La capsula di bowman accoglie un glomerulo di arteriole afferenti che permettono il passaggio dei farmaci non legati dal sangue all'ultrafiltrato. Qui avviene il riassorbimento passivo dei farmaci poiché le arteriole efferenti il glomerulo che costeggiano i tubuli presentano una minor concentrazione di farmaci che, per effetto osmotico, richiama i farmaci liposolubili e apolari. I farmaci idrosolubili e polari rimangono nell'urina e vengono escreti poiché non possono oltrepassare le membrane fosfolipidiche dell'epitelio.

Tuttavia, un farmaco può essere trasportato anche attivamente. Esso può essere escreto nell'urina grazie alla **p-glicoproteina** o riassorbito nel sangue grazie a pompe specifiche sia per gli acidi, sia per le basi.

I farmaci legati, per esempio all'albumina, non vengono escreti.

Ulteriori fattori che influenzano l'escrezione renale sono:

- il PH modula escrezione e riassorbimento dei farmaci. Urine acide aumentano il riassorbimento di acidi deboli e riducono l'escrezione di acidi deboli e, al contrario, riducono il riassorbimento di basi deboli e aumentano l'escrezione di basi deboli. Le urine basiche causano gli effetti opposti. I farmaci ionizzati permangono nell'urina.
- l'interazione tra farmaci

Tossicologia

La tossicologia è una branca della farmacologia che studia gli effetti tossici delle sostanze, quali i farmaci, sull'organismo umano o animale.

Essa descrive quantitativamente le alterazioni fisiologiche indotte, i meccanismi di azione e il grado di reversibilità.

Ogni sostanza tossica è potenzialmente dannosa sia per i tessuti che costituiscono la via di somministrazione utilizzata sia per le diverse parti dell'organismo.

I fattori che permettono di quantificare la tossicità sono i seguenti:

- entità del danno
- esposizione
 - quantità somministrata
 - emivita
 - frequenza di somministrazione
 - interazioni con altre sostanze

Il rischio di sviluppare **reazioni avverse** (Adverse Drugs Reactions o ADR) dipende dall'esposizione conseguente al normale impiego del farmaco, al sovradosaggio, all'abuso, alla sospensione e all'inefficienza del farmaco.

Le reazioni avverse sono quantificate come lievi, moderate e severe e possono o non possono essere correlate con gli effetti avversi del farmaco assunto. Il 30% delle reazioni avverse si verificano nei ricoveri ospedalieri. Tuttavia, solo il 2 - 5% dei ricoveri è dovuto a reazioni avverse. Dalla condizione moderata il farmaco viene sospeso.

Le intossicazioni si suddividono in acute, subacute e croniche. Tuttavia, sono le prime le più rischiose. In caso di riscontrata tossicità occorre prontamente effettuare le seguenti procedure:

- ridurre l'assorbimento della sostanza. Se questa è assunta per via orale può occorrere ingerire carbone vegetale o effettuare lavande gastriche, se il contatto dovesse verificarsi per via topica della cute o degli occhi occorre effettuare dei lavaggi.
- favorire l'eliminazione: diuresi forzata alcalina o acida, emodialisi
- assunzione di antidoti: inattivanti (solfato di protamina contro emorragia da eparina) o diuretici (EDTA per rimuovere i metalli pesanti)

Il rischio di tossicità dei farmaci interessa anche il feto.

Poiché la placenta è un filtro che permette il passaggio di molecole polari e dal peso molecolare inferiore ai 700 kD, caratteristiche presenti nella maggior parte di farmaci, durante la gravidanza e l'allattamento la madre non può assumere farmaci salvo diversa indicazione del medico.

Le malformazioni (teratogenesi) si verificano durante l'embriogenesi che va dalla 3° all'8° settimana del concepimento. Esse riguardano principalmente cuore e SNC, arti, orecchie, palato, labbro, genitali. Le sostanze maggiormente teratogeniche sono alcol etilico e talidomide un farmaco antinausea prescritto negli anni 50. Tuttavia esse rappresentano una concausa di metaboliti tossici, carenze nutrizionali (vitamina A) e di variazioni della perfusione.

Nella blastogenesi che arriva fino alla 3° settimana del concepimento il feto va incontro a morte.

In prossimità del parto il nascituro manifesta principalmente sintomi di intossicazione.

Abuso farmacologico

L'abuso farmacologico è un comportamento appreso dannoso che tuttavia mostra una disapprovazione in alcuni casi compiacente da parte della società.

I casi di abuso riguardano la tossicodipendenza, uso di farmaci a scopo non terapeutico ed il doping, a scopi prestazionali.

Le droghe si differenziano in:

- sedativi
 - oppiacei (antidolorifici): morfina
 - barbiturici (sedativi, anestetici, ansiolitici):
 - alcol
 - benzodiazepine
- stimolanti
 - amfetamine
 - psicodislettici o psichedelici (allucinazioni o deliri)
 - maggiori: LSD
 - minori: canapa, marijuana
 - xantine
 - nicotina

Recentemente la tossicodipendenza è vista come un problema davvero invalidante poiché causa di alterazioni che interessano tutto l'organismo, quali:

- il fenomeno della **tolleranza** secondo cui la stessa dose non ha più gli stessi effetti ricercati a causa della down regulation recettoriale, portando il soggetto ad aumentare nel tempo la dose farmacologica collegata al rischio di tossicità e reazioni avverse.
- la dipendenza fisica e psicologica causa un comportamento, più o meno frequente, orientato alla ricerca e all'assunzione del farmaco.
- sindrome dell'astinenza, probabilmente il nocciolo centrale di molte dipendenze quali alcol, psicostimolanti e psicofarmaci, che si evidenzia con un quadro sintomatologico caratterizzato da irrequietezza, sudorazione, malessere, tachicardia, ansia, depressione fino alle convulsioni.

Le sostanze che provocano maggiore dipendenza sono: nicotina, eroina, LSD (allucinogeni), alcol etilico, cannabinoidi, sedativi in genere.

Farmacologia delle sostanze nutrienti

Vitamine e minerali

Le rilevanze scientifiche mostrano che molte malattie sono causate da un cattivo stile di vita. Ad esempio, negli Stati Uniti nel 2000 la ridotta attività fisica e la scorretta alimentazione causa il 15% delle morti premature, contro il 18% del fumo di sigaretta e del 4% del consumo di etanolo. Vista anche l'elevata incidenza delle malattie connesse al benessere, i fattori di rischio quali sedentarietà e scorretta alimentazione, diventeranno presto la prima causa di morte prematura.

La valutazione dello stato nutrizionale risulta quindi una primaria esigenza sia individuale, sia collettiva al fine di mantenere lo stato di salute.

Lo stato nutrizionale dipende dal corretto funzionamento dei processi di:

- introduzione
- assorbimento
- utilizzo

delle sostanze nutrienti, da cui ne consegue lo stato di salute.

Le sostanze nutrienti si dividono in

- micronutrienti: sostanze da assumersi nell'ordine dei pico-, milli-, centi- grammi
- macronutrienti: sostanze da assumersi nell'ordine dei grammi

Tra questi distinguiamo sostanze essenziali e non essenziali.

Le prime sono insostituibili e comprendono: vitamine, minerali, acidi grassi monoinsaturi omega 3, aminoacidi.

Le seconde possono teoricamente essere prodotte a partire da precursori.

Lo stato di salute dipende tuttavia dalla quantità degli alimenti introdotti con la dieta e dall'equilibrio delle sostanze con essi introdotti.

Principali nutrienti:

I macronutrienti, carboidrati, proteine e grassi svolgono funzione energetica e strutturale.

L'eccesso energetico viene convertito in grasso che causa malattie e reazioni immunitarie dannose. La carenza energetica causa deperimento fino all'atrofia degli organi.

I micronutrienti, vitamine e sali minerali svolgono funzioni regolatorie delle vie metaboliche e strutturali.

Le vitamine sono sostanze essenziali che devono essere introdotte con la dieta.

Esse si suddividono in idrosolubili e liposolubili.

Quelle idrosolubili sono le seguenti: C, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12 e J.

Esse non si accumulano e quindi non danno fenomeni di tossicità. Generalmente costituiscono complessi che catalizzano specifiche reazioni chimiche presenti in tutte le cellule.

Quelle idrosolubili sono le seguenti: A, D, E e K.

Esse si accumulano nei lipidi e possono causare tossicità se assunte in eccesso. Sono contenute in specifici alimenti e prendono parte a reazioni particolari a livello di strutture specializzate.

Nome vitamina	Funzioni fisiologiche	Carenza	Implicazioni terapeutiche
C	<ul style="list-style-type: none"> • essendo un costituente del collagene, partecipa alla formazione dell'endotelio vasale. • forma e rigenera la dentina e l'osso • favorisce i processi di cicatrizzazione • svolge azione antiossidante 	Scorbuto, acuto o cronico, causa emorragie e anomala formazione di osso e dentina.	Previene l'ossidazione delle LDL e ripristina l'endotelio vasale nelle patologie coronariche.
B1 (Tiamina)	Converte il glucosio in ATP poiché è richiesta da TPP coinvolto in CPD che si occupa della decarbossilazione ossidativa del Piruvato (α -chetoacido) ad acetil-CoA. Inoltre, il TPP interviene nella formazione del pentosio fosfato.	Beri Beri (pecora, andatura) secco o umido con insufficienza cardiaca. La forma alcolica può evolvere in polineuropatia di Korsakov.	
B3 o PP (niacina)	Precursore del NAD	Pellagra (Demenza, Dermatite, Diarrea)	
B12	Formazione anello protoporfirinic del globulo rosso. Costituzione mielina. Assieme ai folati controlla il ciclo cellulare.	Anemia perniciosa	
A	<ul style="list-style-type: none"> • vista • crescita e differenziazione tessuti epiteliali e dell'osso • riproduzione e sviluppo embrionale 	Cecità, acne e psoriasi	
E	Antiossidante e antinvecchiamento	Anemia, distrofia, disordini	Protegge dagli infarti in

		neurologici	condizione di ATS
K	Interviene nella coagulazione e nell'integrità ossea riducendo l'escrezione di calcio.	Emorragie	Antiemorragico nei bambini a rischio
D	Riassorbimento di Ca, formazione dello scheletro, integrità muscolare. E' attivata dai raggi UV sulla cute, poi dal fegato e infine nel rene.	Rachitismo, osteomalacia (difetto della mineralizzazione ossea) osteoporosi (riduzione della massa ossea)	Previene l'osteoporosi senile
Calcio	Forma le ossa	Demineralizzazione e fragilità ossea, dolori muscolari e scheletrici, debolezza	Previene il cancro al colon poiché saponifica o inattiva gli acidi grassi liberi e gli acidi biliari irritanti e mutageni le cellule epiteliali.

Attività chemiopreventiva del cibo

Il cancro è la seconda causa di morte. I fattori utili a contrastare la sua insorgenza sono i seguenti, i primi risultano più significativi:

- minimizzare i fattori di rischio
- massimizzare i fattori preventivi

Dei secondi fanno parte gli alimenti vegetali che contribuiscono facilmente al soddisfacimento del fabbisogno vitaminico, minerale e di fibre senza risultare epidemiologicamente sfavorevoli. Tuttavia, un consumo eccessivo, superiore al fabbisogno, ai fini preventivi rimane ingiustificato. Inoltre, essi sono notoriamente ricchi di antiossidanti ma anche di composti non nutrienti della matrice vegetale chiamati fitochimici, molti dei quali sono dotati di effetti antitumorali.

La ricerca sui composti fitochimici si sta concentrando sul loro effetto di contrastare le seguenti malattie: cardiovascolari, metaboliche, neurodegenerative, infiammatorie, cancro.

Gli effetti sono da ricondursi alle seguenti azioni biologiche:

- attività antiossidante (contrasto dei **radicali liberi**)
- modulazione degli **enzimi** detossificanti
- modulazione del **metabolismo**
- stimolazione del **sistema immunitario**
- riduzione dell'aggregazione **piastrinica**
- inibizione della proliferazione delle cellule tumorali

I composti fitochimici sono un insieme di sostanze estremamente disomogenee accomunate però dalle seguenti caratteristiche:

- basso peso molecolare
- svolgono la loro azione preventiva a dosi significativamente superiore a quella contenuta in normali porzioni
- non sono sintetizzati dall'uomo ma non risultano essere necessari
- presentano meccanismi di azione complementari e sovrapponibili
- svolgono attività antiossidante (scavengers)

- polifenoli
 - flavonoidi (agrumi, **inibiscono CYP3A4 intestinale**)
 - **flavoni**: rutina (mele, uva, broccoli, tè camomilla, cardo mariano)
 - **isoflavoni**: soia (interferisce con farmaci antitumorali mammari e polmonari)
 - **flavonoli**: quercetina (mele e buccia, tè, cipolla, broccoli, fagioli, cereali, uva)
 - **flavanoli**: epigallocatechina gallata: té verde, mela, cacao
 - catechine
 - proantocianidine: polpa mele
 - **flavanoni**: agrumi e buccia
 - **antocianine**: pigmenti di fiori e frutti, presentano attività antiossidante
 - acidi fenolici
 - acido benzoico
 - acido cinnamico
 - acido caffeico: caffè e frutta: mirtilli, kiwi, mela
 - acido ferulico: frutti rossi, cipolle
 - stilbeni: resveratrolo
 - lignani: semi di lino. convertito in enterolattone (antitumorale)
- carotenoidi
- glucosinolati: broccoli

Composti fitochimici negli alimenti

- mela: polifenoli (200mg/hg), quercetina, proantocianidine
- agrumi: flavonoidi, cumarine e terpeni. Flavoni: tangerina e nobiletina
- Frutti di bosco: (fragole, lamponi, more, mirtilli neri e rossi) flavonoidi: acido ellagico, antocianidine e proantocianidine. Antitumorali.
- Melograno: polifenoli ed ellagitannini. Antiossidante, antitumorale, antinfiammatoria
- soia: isoflavoni antitumorali (genisteina, daidzeina, gliciteina). Estremamente variabile negli alimenti. Interferisce con i chemioterapici.
- Cipolla: flavonoidi quali: quercetina, canferolo e antocianine.
- porri: come cipolla + carotenoide luteina.
- Tè verde: polifenoli (catechine) e fitoestrogeni. Azione apoptotica.
- Camomilla: flavoni (apigenina). Azione apoptotica.
- Cardo mariano: flavanoni. Previene il tumore alla prostata (600 mg/gg).

- Olio extravergine di oliva: polifenoli
- Vino rosso: basse dosi di alcol abbassa HDL, resveratrolo antitumorale (dose scientifica 20-30 l...)
- Semi di lino: lignani
- Crocifere (germogli di broccoli e broccoli, cavoletti di bruxel) glucosinolati
- Pomodoro: carotenoidi, licopene
- Peperoncino: capsaicina antitumorale
- curcuma: curcumin antitumorale

Cibo e depressione

La depressione è una carenza di serotonina, dopamina e adrenalina.

La cura della depressione con farmaci IMAO (inibitori della monoamino ossidasi) interagisce con la tiramina causando gravi crisi ipertensive. La terapia farmacologica con IMAO deve quindi prevedere una attenta e ristretta dieta oppure optare per altri antidepressivi quali i SSRI.

L'infiammazione è causata dalle citochine pro infiammatorie prodotte in condizione di stress, cancro e trattamenti oncologici. Alcuni studi sostengono l'ipotesi che esse inducono la depressione oltre ai noti effetti algici con aumento del danno, riduzione della soglia del dolore. Inoltre, la depressione causa scelte alimentari scorrette, particolarmente orientate ai carboidrati. Questi, se nel breve periodo, aumentano la serotonina e la sensazione di buon umore, nel lungo periodo lo peggiorano, instaurando il perpetuarsi dello stato depressivo. Occorre quindi ridurre lo stato di infiammazione, risolvere il problema e riorientare le scelte alimentari.

Alcune sostanze naturali permettono di aumentare la biodisponibilità dei neurotrasmettitori implicati nella depressione, ovvero: serotonina, dopamina e adrenalina. Esse sono:

- triptofano, precursore della serotonina
- vitamina b6,
- vitamina b12. Entrambe le vitamine sono implicate nella produzione di dopamina.
- acidi grassi: proteggono il SNC dai danni ossidativi.

Il cibo svolge un'azione **antidepressiva**. Ad esempio, gli **acidi grassi**, essendo un componente fondamentale delle membrane fosfolipidiche, sono un fattore trofico per i neuroni, per i canali ionici e abbassano i livelli di citochine.

La **gardenia** svolge un'azione specifica sulle MAO A e B, coinvolte nella degradazione dei neurotrasmettitori implicati nella depressione o del "buon umore" visti in precedenza.

La **curcumina** ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie e **antidepressive**. Può alleviare i sintomi della depressione poiché aumenta la neurogenesi frontale e ippocampale.

Il **tè verde** è **neurotrofico**, aumentando i fattori di crescita neuronali (BDNF). Esso contrasta gli effetti deprimenti dei ROS prodotti in condizioni di stress quale, ad esempio, l'eccesso calorico e di esercizio fisico.

Come anticipato l'**eccesso calorico** è in grado di creare uno **squilibrio ossidativo** tra molecole ossidanti e fattori antiossidanti, abbassando la concentrazione di SOD, GSH e TRX (con selenio capace di rigenerare, riducendo, molte sostanze antiossidanti) ed elevando quella di ROS sia ossidanti sia riducenti, causa di infiammazioni.

Inoltre il cibo **interagisce con i farmaci neuropsichiatrici** Uno su tutti è il succo di pompelmo in grado di modificare il metabolismo, compromettendo l'efficacia di 85 farmaci

dei quali con 43 è causa di effetti collaterali anche gravi, quali: allucinazioni e depressione respiratoria.

Nello specifico gli IMAO interagiscono con la tiramina causando attività simpaticomimetica responsabile di crisi ipertensive anche gravi (forti cefalee). Gli alimenti da evitare nella terapia con IMAO, tuttavia ormai in disuso e sostituiti dagli SSRI, sono quelli ricchi di Tiramina soprattutto: pesci grassi in scatola, prodotti e formaggi fermentati, buccia di banana, lievito, insaccati, vino rosso, legumi. Mentre in misura minore: tè e caffè, birra e vini bianchi, cioccolato, Coca Cola, soia.

Interazione cibo - umore		
Soggetto alimentare	Complemento d'azione	Oggetto biologico
Acidi grassi	Neurotrofica, antidepressiva	Costituiscono le membrane neuronali e recettori, abbassano il livello di citochine proinfiammatorie
Gardenia	Antidepressiva	Inibisce MAO A e MAO B
Curcumina (curcuma)	Antidepressiva	Aumenta la neurogenesi frontale e ippocampale
Tè verde (epigallocatechina gallato) polifenolo/flavonoide	Antiossidante, antistress, anti depressivo, neurotrofico.	Aumenta i fattori di crescita neuronali (BDNF)
Eccesso calorico	Squilibrio ossidativo	↑(ROS, RNS) ↓(SOD, GSH, TRX)
Succo di pompelmo (Naringina e Bergamotto)	Allucinazioni e depressione	Farmaci neuropsichiatrici
Tiramina (in diversi alimenti)	Attività simpaticomimetica con crisi ipertensive (cefalee)	IMAO

Interazione tra cibo e sistema microsomiale P450.

Poiché cibo e farmaci assunti per via orale (enterica) vengono assorbiti principalmente nell'intestino (duodeno) e metabolizzati nel fegato, essi possono inibire o attivare sistemi enzimatici, quale P450, che è responsabile del metabolismo di primo passaggio o funzionalizzazione. Questa interazione necessita un aggiustamento della dose terapeutica al fine di mantenere la concentrazione farmacologica corretta.

Gli enzimi CYP450 sono una classe di enzimi contenenti un gruppo eme, il cui atomo di Fe²⁺ è ridotto legandosi ad una molecola di CO. Il complesso formato presenta uno spettro di assorbimento che ha un massimo a 450 nm. Gli enzimi CYP450 sono responsabili del metabolismo ossidativo di composti idrofobici:

- endogeni: lipidi e steroli quali: il colesterolo e gli ormoni steroidei
- esogeni: farmaci liposolubili e inquinanti ambientali

Il citocromo P450 è una emoproteina molto complessa. Essa è presente nei mitocondri e nel reticolo endoplasmatico delle cellule di molti organi, soprattutto del fegato, codificate a partire da 57 geni e 5 pseudogeni per le isoforme.

Questi enzimi catalizzano la reazione di mono ossigenazione, incorporando l'O₂ formando il farmaco ridotto e acqua, come mostrato dalla seguente reazione:



Gli enzimi CYP450 sono classificati in famiglie e sub famiglie in base alla loro complementarità amminoacidica. Gli enzimi della famiglia sono accomunati da almeno il 40% degli amminoacidi, mentre gli amminoacidi comuni devono salire al 55% negli enzimi appartenenti alla sub-famiglia.

Il codice utilizzato per la rappresentazione degli enzimi è mostrato dal seguente esempio:

CYP3A4 è il CYP450 n°4 della sub-famiglia A nella famiglia 3.

I cibi che attivano l'attività del CYP450, **riducendo** la quantità plasmatica di farmaci sono i seguenti:

- **broccoli**
- **cibo alla griglia** o fritto
- **succo di pompelmo**
- Erba di San Giovanni (iperico)
- tabacco

I cibi che riducono l'attività del CYP450, **umentando** la concentrazione plasmatica e biodisponibilità di farmaco, con umento del rischio di tossicità, sono i seguenti:

- **succo di pompelmo** (avviene un vero e proprio blocco dell'enzima e l'interazione dura circa 12 ore a causa della concomitante soppressione e degradazione)
- **vegetali** quali: carote, prezzemolo, sedano, finocchi, cipolle, aglio
- **liquirizia**

I flavonoidi contenuti nel succo di pompelmo (naringina, fino al 10% del peso secco, e bergamotto, in particolare le furanocumarine) sono i responsabili della modulazione della biodisponibilità di farmaco.

Essi inibiscono in generale CYP450 e **umentano** la biodisponibilità di:

- statine (Lovastatina)
- antistaminici (Terfenadina)

- Benzodiazepine (causa crisi ipertensive anche gravi)
- caffeina
- calcioantagonisti

Gli enzimi CYP450 presenti nell'uomo sono 7 e risiedono principalmente nel fegato e nel tratto gastrointestinale, ma anche sulla cute, nei polmoni e nel tratto respiratorio.

Le monoossigenasi P450 principali poiché maggiormente rappresentate sono le seguenti:

- CYP3A4: isoenzima più comune, presente nel fegato e nel tratto gastrointestinale e metabolizza il 30% dei farmaci disponibili. Poiché presenta un'ampia tasca idrofobica esso si lega a molecole lipidiche di alto peso molecolare mediante interazioni idrofobiche.

La sua attività è modulata da diverse sostanze, con conseguente effetto sul metabolismo dei farmaci.

In particolare il succo di pompelmo blocca CYP3A4 con aumento della tossicità dei farmaci.

- Un altro enzima coinvolto nel metabolismo degli xenobiotici è il CYP1A2 del reticolo endoplasmatico. Esso è attivato dagli idrocarburi policiclici aromatici, ad esempio, del **fumo di sigaretta** con conseguente diminuzione l'emivita del farmaco. Mentre è inibito da alcuni **contraccettivi orali** con conseguente aumento dell'emivita del farmaco.

Essi attivano il CYP450 e **diminuiscono** la biodisponibilità soprattutto dei farmaci antibiotici.

Sostanze che modulano la biodisponibilità dei farmaci

Sostanze che modulano la biodisponibilità dei farmaci			Funzione biologica	Enzima coinvolto	Biodisponibilità /tossicità farmaci	Interazione farmacologica	Rischi
Succo di pompelmo	Flavonoidi	Naringina e Bergamotto (furanocumarine)	Inibisce / blocca	CYP3A4, CYP1A2	↑	Terfenadina(antistaminico) • Lovastatina (farmaco usato per ridurre il colesterolo) • Benzodiazepine (midazolam triazolam) • Ciclosporina • Caffaina • Calcio Antagonisti	Crisi ipertensiva (emicrania)
Liquirizia			inibisce	CYP3A4	↑		

Fumo di sigaretta	Idrocarburi policiclici aromatici		Attivano	CYP1A2	↓	Tabacco Omeprazolo Insulina	
Cavoli, broccoli	Glucosinolato	Isotiocianati	Attivano	CYP1A2	↓		
Carne alla griglia			Attivano	CYP1A2	↓		
Sedano, carote, finocchi, prezzemolo		furanocumarine	Inibiscione	CYP1A2	↑		
Contraccettivi orali			Inibiscione	CYP1A2	↑		
Aglione, cipolla	DAS→	DASO e DASO2	inibiscione	CYP2A6	↑	Warfarin, anestetici alogenati (alotano),	Emorragia,
ginseng, ginger, ginkgo biloba							
oli essenziali		Limonene					

Interazioni farmacologiche

L'interazione farmaco-farmaco si verifica quando un farmaco interagisce con sostanze non ancora eliminate provenienti dal metabolismo di uno o più farmaci. Essa non è quindi solo conseguenza della co somministrazione.

L'interazione tra farmaci può quindi essere ricercata poiché favorevole, non voluta poiché dannosa oppure avere effetti clinicamente irrilevanti. Tuttavia, il rischio di patologie iatrogene dipende da:

- numero di farmaci assunti
- durata media della terapia
- comorbilità e malattie degli organi emuntori
- età avanzata (gli anziani presentano un rischio quasi doppio rispetto ai giovani)

Gli effetti delle interazioni farmacologiche sono distinte in **farmacodinamiche** e **farmacocinetiche**.

Interazioni farmacocinetiche

Assorbimento

se il PH dello stomaco è simile al PH del farmaco allora l'assorbimento è favorito, aumentando l'effetto terapeutico e viceversa.

ASSORBIMENTO ED EFFETTO TERAPEUTICO		PH FARMACO	
		BASICO	ACIDO
PH STOMACO	BASICO (antiacidi)	↑	↓
	ACIDO (normale permanenza)	↓	↑
	ACIDO (lunga permanenza)	↓	↓

Inoltre, l'assorbimento dei farmaci è modulato dal tempo di svuotamento dei tratti digerenti.

- uno ridotto svuotamento gastrico aumenta l'esposizione all'HCL, aumentando la degradazione del farmaco e quindi l'efficacia se questo è assorbito nello stomaco. Caso del paracetamolo, viceversa
- un aumentato svuotamento gastrico riduce l'esposizione all'HCL, riducendo la degradazione del farmaco che tuttavia arriva in maggiore quantità nel duodeno dove è assorbito in maggiore quantità.

L'assorbimento di farmaci è modificato da farmaci che alterano:

- la mucosa intestinale, come nel caso dell'assunzione di antitumorali che alterano l'assunzione di altri farmaci
- la flora batterica. Gli antibatterici (antibiotici, aglio)
 - potenziano digossina e levodopa poiché meno metabolizzati dalla flora
 - depotenziano i farmaci poiché i batteri intestinali convertono meno farmaco, giunto nell'intestino con la bile, nella forma riassorbibile, che verrà eliminato con le feci.

Distribuzione

fenomeno dello spiazzamento del farmaco dall'albumina quando almeno uno occupa più del 90% dei siti (aspirina).

Metabolismo

In generale un farmaco può modulare l'attività di un altro farmaco, attivando o inibendo l'enzima responsabile del metabolismo. Come si verifica nel caso del citocromo P450.

La cimetidina (usata per il trattamento dell'ulcera gastrica) aumenta l'efficacia terapeutica di benzodiazepine, carbamazepina, warfarin e teofillina.

Gli antidepressivi SSRI riducono l'efficacia terapeutica della codeina poiché non viene convertita in morfina. Inoltre, si verifica tossicità nel caso dell'etanolo nei confronti della tachipirina in quanto presenta una bassa DT50.

L'iperico (spesso autoprescritto per la cura della depressione) inducendo P450 aumenta il metabolismo e quindi riduce l'attività di altri farmaci (warfarin, ciclosporina, teofillina, contraccettivi orali)

Il succo di pompelmo, inibisce CYP450, ne riduce il metabolismo causando un aumento della concentrazione plasmatica di antipertensivi calcio antagonisti, statine e ciclosporina (antirigetto).

Escrezione

un farmaco può influenzare l'escrezione renale di un altro farmaco per effetto di:

- inibizione della secrezione tubulare per utilizzo degli stessi trasportatori. In questo caso il farmaco non filtrato permane nel sangue causando tossicità.
- modifica del PH urinario: PH basici causano sia escrezione di farmaci basici, sia riassorbimento (da parte del sangue) di farmaci acidi e viceversa.

Interazioni farmacodinamiche

Gli effetti complessivi della **co-somministrazione** farmacologica possono essere i seguenti:

- **additivo** quando l'effetto complessivo è **uguale** alla somma dei singoli farmaci come, ad esempio, nel caso di ansiolitici, antidepressivi e antistaminici oppure dell'assunzione di vari tipi di bevande alcoliche.
- **sinergico** quando l'effetto complessivo è diverso, in genere **superiore**, alla somma dei singoli farmaci (Es. paracetamolo e codeina per ridurre il dolore nocicettivo)
- **antagonista**, quando l'effetto sinergico è negativo, inferiore alla somma dei singoli farmaci. Esso può interessare:
 - gli stessi recettori, come nel caso del naloxone che impedisce il legame della morfina, comportandosi da agonista
 - diversi siti dello stesso recettore, come nel caso di adrenalina e istamina, comportandosi da agonista allosterico
 - chimico
 - antidotismo: chelando le sostanze dannose quali i metalli pesanti
 - reazioni avverse: mai mischiare i farmaci salvo specifica indicazione

Interazione farmaci erbe

Come per le interazioni farmaco - farmaco, anche quelle farmaco - erbe vengono suddivise in **farmacocinetiche** e **farmacodinamiche**.

Quelle farmacocinetiche sono la maggior parte e derivano dall'azione delle erbe su enzimi o trasportatori come, ad esempio, la **p-glicoproteina** limita l'assorbimento intestinale di farmaci, mentre **OATP** lo favoriscono.

In generale le interazioni portano a **tossicità** e **fallimento della terapia farmacologica**.

- **Tossicità** se gli enzimi vengono inibiti, causando un aumento della concentrazione plasmatica di farmaco e una riduzione di quella di metaboliti attivi.
- **Fallimento terapeutico** se gli enzimi vengono attivati, causando una riduzione della concentrazione plasmatica di farmaco ed un aumento della concentrazione di metaboliti.

Studi clinici indagano gli effetti delle interazioni farmaco - erbe. Gli studi possono essere in vitro, su animale o su uomo. In vitro e su animale si indaga la risposta, attivante o inibente, dei recettori di cellule spesso epatiche. Su uomo la rilevanza clinica.

Nome erba	Effetti principio attivo erba	Interazione additiva	Effetti principio attivo farmaco	Effetti collaterali
Iperico	Antidepressivo	Antidepressivi	Additiva	Sindrome serotoninergica
		↑CYP3A4		↓ effetti farmacologici
		P-glicoproteina		Riduzione assorbimento intestinale altri farmaci
Ginkgo biloba	Psicostimolante ; Inibizione aggregazione piastrinica	Aspirina, Warfarin		Emorragia
Liquirizia	Ipertensiva	Digossina	inotropo positivo	Nausea, alterazioni visive, gravi aritmie
		Corticosteroidi	antinfiammatori o	↑ tossicità
Ginseng	Immunostimolante;		Insulino mimetici	Ipoglicemia

		Warfarin	Anticoagulante	↓ effetti farmacologici
		P-glicoproteina		Riduzione assorbimento intestinale altri farmaci
Valeriana	Sonnifero, spasmolitico intestinale	↓CYP3A4	Enzima detossificante	Aumento tossicità di agenti epatotossici; potenziamento effetto anestetico.
Aglione (allina)	Ipotensivo, anticoagulante: preventivo ATS	Warfarin ↓CYP450	Anticoagulante	Emorragie
Anice	spezia	Codeina, fluoxetina	SNC: anestetici, antidepressivi	Interazioni: aumento, diminuzione
Aloe (aloina)	Lassativo (dopo 8 ore) ↑ ipokaliemia	Farmaci orali ipokaliemizzanti (cortisonici, diuretici, digossina, liquirizia)		↓assorbimento, ipokaliemia,

Interazione alimenti - anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti, poiché intervengono sulla cascata della coagulazione, sono utilizzati per la profilassi degli eventi trombo - embolici. Essi si dividono in due classi:

- orali (Warfarin)
- iniettabili (eparina)

Entrambi i farmaci limitano il **fattore Xa** (Stuart) che è il prodotto finale sia della via intrinseca, sia di quella estrinseca. Il fattore Xa e la **proteina C** reattiva permettono la conversione della protrombina in **trombina**, la quale converte il fibrinogeno nella rete di **fibrina** chiamata **coagulo**.

Il coagulo si definisce **trombo** se è adeso all'endotelio dei vasi (tonaca intima) in modo totale (sessile) o parziale (peduncolato) oppure **embolo** se fluttua nel torrente circolatorio.

Entrambi possono occludere i vasi, provocando una possibile riduzione della perfusione dei tessuti a valle.

Le patologie a rischio trombo embolico sono le seguenti:

- infarto acuto del miocardio
- angina instabile
- fibrillazione atriale
- patologie valvolari

La terapia mira a prevenire ovvero minimizzare la formazione e la probabilità di distacco del coagulo poiché per ridurre le dimensioni del coagulo è necessario ricorrere a farmaci trombolitici.

I farmaci anticoagulanti necessitano di un'attenta posologia poiché i fattori che aumentano il rischio di coagulazione sono molteplici.

Il Warfarin

Esso si lega all'albumina al 95-99% determinando una lunga emivita (15 - 70 ore). La forma libera attiva blocca entrambe le vie della coagulazione. Poiché il legame con l'albumina è elevato (>90%) farmaci che si legano molto ad essa causa un aumento della forma libera, causando tossicità.

Il Warfarin è un antagonista della vitamina K contenuta nelle verdure a foglia verde. LA vitamina K è essenziale per la carbossilazione di alcuni fattori della coagulazione, permettendo quindi la formazione del fattore Xa. Il Warfarin inibisce l'enzima (vitamina K reduttasi) che converte la vitamina K dalla forma ossidata (epossido) a quella ridotta (idrochinone), limitando quindi la via sia intrinseca sia estrinseca.

Poiché gli anticoagulanti riducono la vitamina K, che svolge azione coagulante, il metabolismo del fegato attiva i farmaci e l'interazione di un farmaco con l'albumina converte il farmaco spiazzato nella forma libera e attiva ma tossica, l'azione degli anticoagulanti può essere complessivamente ridotta oppure potenziata.

E' **potenziata** quando è

- **ridotto:**
 - il metabolismo epatico (in caso di epatopatie o assunzione di: salvia rossa, pompelmo, Vitamina A)
 - la disponibilità di vitamina k
- **aumentata** l'assunzione di: aglio, poiché antiaggregante, Vitamina E (effetti additivi sia con il farmaco sia con la vitamina K), mango e papaya.

Viceversa l'azione dei farmaci anticoagulanti è **ridotta** quando sono **aumentati**:

- il metabolismo epatico (cause iatrogene, quali: alcool, ginseng, iperico)
- la disponibilità di vitamina k (latte di soia)
- il consumo di: tè verde (antagonista), Vitamina C,

Oppure in condizioni quali, ad esempio, la gravidanza e l'allattamento.

Alimento	Interazione Warfarin	Interazione CYP450
Aglio	Aumenta effetti	
Mango	Aumenta effetti	
Papaia	Aumenta effetti	
Zenzero	Aumenta effetti	
Vitamina A	Aumenta effetti	
Vitamina E	Aumenta effetti	
Alcol	Riduce effetti	Attiva
Ginseng	Riduce effetti	
Iperico	Riduce effetti	Attiva
Tè verde	Riduce effetti	
Vitamina C	Riduce effetti	
Vitamina K	Riduce effetti	

Farmaci e stato nutrizionale

I processi di digestione iniziano con la vista e l'odore del cibo, prima che il cibo venga ingerito. Questi stimoli, giunti nell'ipotalamo, danno origine ad una serie di eventi sia centrali, sia periferici, che costituiscono la fase cefalica.

Le vie neuronali ipotalamiche che regolano l'appetito sono due, distinte in base alla tipologia di neurotrasmettitori, che sono:

- oressizzanti
- anoressizzanti

Inoltre, diversi recettori e neurotrasmettitori implicati nel tono dell'umore modulano l'appetito, la sazietà e quindi l'assunzione di cibo. In generale:

- la dopamina e i recettori beta adrenergici: riducono l'appetito.
- la serotonina: aumenta il senso di sazietà.
- i recettori alfa adrenergici: aumentano l'appetito.

I farmaci **anoressizzanti agonisti della dopamina e della serotonina** vengono utilizzati come anoressizzanti in soggetti obesi motivati alla restrizione calorica ma poco tolleranti.

I primi derivano dall'**anfetamina** con severi effetti collaterali quali poiché beta stimolante. I secondi sono antidepressivi **SSRI** che permettono di ridurre sia la quantità sia la velocità di assunzione di cibo. I principali erano: fenfluramina e dexfenfluramina. Essi permettono di sentirsi più sazi, di ridurre la quantità di lipidi assunti e di aumentare la termogenesi i cui effetti perdurano. Tuttavia causano valvulopatie.

L'inibizione dell'appetito è indotta anche dai peptidi ad azione anoressizzante quali la **colecistochinina** (CCK) sintetica che mediando la fase precoce.

I farmaci termogenici beta adrenergici selettivi che aumentano il metabolismo del tessuto bruno, non hanno indotto gli effetti sperati sull'uomo.

Esistono anche farmaci **oressizzanti**, impiegati nel trattamento dell'**anoressia**, quali la **ciproeptadina** che è un agonista di istamina, serotonina e acetilcolina, ovvero li spiazza. Gli effetti collaterali sono sonnolenza che compare dopo 3 - 4 giorni.

Farmaci e assorbimento dei nutrienti

Gli antidepressivi causano un aumento di appetito e del peso corporeo poiché inducono letargia. Tuttavia, questi effetti possono essere minimizzati individuando la terapia più efficace.

Classe farmacologica	Effetti	Esempi
Antidepressivi triciclici	Variabili in base al NT coinvolto	>amitriptilina <imipramina, maprotilina, nortriptilina <<trazodone, desipramina
IMAO	Variabili in base alla <i>monoammina</i> coinvolta	>fenelzina(<amitriptilina) <tranilcipromina <<moclobemide
SSRI	Ininfluenti o anoressigeni con perdita di interesse per i cibi dolci	paroxetina, fluoxetina
Antipsicotici	Notevole aumento del peso corporeo	>clorpromazina (classedellefenoazine) <aloperidolo (classe dei butirrofenoni).

Terapie farmacologiche dell'anoressia e bulimia nervosa

I disturbi alimentari si dividono in

- anoressia
- bulimia
- disturbo misto

La principale causa scatenante è la restrizione calorica conseguente una dieta dimagrante drastica in ragione del rispetto di un canone estetico. Tuttavia, più della metà dei casi di anoressia evolve nella bulimia.

La terapia farmacologica dell'anoressia nervosa prevede sedute di psicoterapia e neurolettici.

La terapia farmacologica della bulimia nervosa è complessivamente meno efficace. Tuttavia l'intervento farmacologico si basa su tre possibili alterazioni, che riguardano:

- il tracciato ECG, prescrivendo farmaci anticonvulsivanti
- i circuiti ipotalamici di fame e sazietà, prescrivendo farmaci anoressigeni
- del tono dell'umore, prescrivendo farmaci antidepressivi

Sembra quest'ultima essere la più efficace.

Farmaci che interagiscono con l'assorbimento dei nutrienti.

Classe farmacologica	Esempio	Effetti
Inibitori della motilità gastrica (anticolinergici)	Atropina, Belladonna, (antistaminici, antidepressivi, anti diabetici di tipo II)	↓motilità ↓secrezioni
Inibitori assorbimento lipidico	ORLISTAT ORLISTAT + statine Subutramina: SSRI di NORADRENALINA, SERINA che rimangono più in circolo	↓trigliceridemia post prandiale ↓ dislipidemia: ↓TG↓LDL↑HDL (nel medio-lungo termine) ↓ sindrome metabolica: ↓IMC, ↓MG%, ↓V/F, ↓[GLU], ↓PCR Scompenso cardiaco: ↓IMC, ↓RCV >senso di sazietà >termogenesi Breve: ↑Part, FC Lungo: viceversa per calo ponderale
Induttori di malassorbimento	Acido aminosalicidico: antibiotico tubercolosi colchinina: gotta neomicina: antibiotico microbiota : antibiotico paramomicina: antimicrobico	

Effetto degli alimenti sui farmaci

Un farmaco assunto per via orale deve poter oltrepassare le mucose gastroenteriche e giungere nel torrente circolatorio ove verrà distribuito ai vari organi e tessuti. La quantità di farmaco assorbita e distribuita prende il nome di **biodisponibilità**. Essa dipende dalla quantità iniziale di farmaco, somministrato per qualsiasi via, e dalla velocità di assorbimento. Gli attuali farmaci non risentono del cibo ingerito.

Tuttavia, la formulazione farmaceutica può modificare sia la velocità di assorbimento sia la biodisponibilità.

I farmaci acido-labili vengono rivestiti (*enteric coated*) permettendo al principio attivo di essere assorbito dal tenue. Diete ricche di grassi, poiché riducono motilità e svuotamento gastrico, possono ridurre il rilascio del farmaco dalla capsula e quindi l'assorbimento intestinale di questo.

I farmaci a lento rilascio (*Sustained Release Medication*) permettono un'azione prolungata. Tuttavia, la motilità del tubo gastroenterico e il PH modificano la biodisponibilità.

Per prevenire l'alterazione indotta dal PH si ricorre a rivestimenti osmotici (Elementary osmotic pump) capaci di modificare il PH superficiale. La liberazione graduale di farmaco risulterà indipendente da PH e motilità intestinale.

Le sospensioni e le soluzioni sono assorbite più rapidamente rispetto ai farmaci solidi, prevenendo possibili interazioni. Essi sono assorbiti più rapidamente se assunti con abbondante acqua poiché distendendo le pareti di stomaco ed intestino, aumenta la superficie di contatto dotata di villi.

Il tempo di svuotamento gastrico e di conseguenza la permanenza del farmaco nello stomaco, è maggiore quando vengono ingeriti alimenti, viscosi, caldi e contenenti molti grassi. Ogni altro alimento aumenta la motilità intestinale, favorendo l'assorbimento dei farmaci.

In generale la velocità di assorbimento dei farmaci è inferiore durante i pasti mentre l'efficacia non cambia.

Variazioni del PH e assorbimento dei farmaci

Il PH nel tratto gastrointestinale è influenzato dall'assunzione di

- cibo o succhi di frutta
- farmaci
- patologie

Il PH inoltre modula l'assorbimento di alcune classi di farmaci quali quelli antivirali e quelli cardiovascolari. I farmaci antagonisti della pompa protonica (PPI), innalzando il PH gastrico fino a qualche giorno, possono quindi modulare il loro assorbimento.

I farmaci PPI vengono normalmente impiegati in caso di: ulcere peptiche, reflusso gastroesofageo e assunzione cronica di FANS. I PPI appartengono sia agli antagonisti non competitivi o irreversibili (Esomeprazolo), sia antagonisti competitivi utilizzati per inibire la produzione di acido gastrico in risposta all'istamina.

L'uso prolungato è ben tollerato ma causa malassorbimento di vitamina B12, ferro e calcio.

Esempi di rilevanza clinica

Nome farmaco	Classe/Trattamento	PH Farmaco	PH di assorbimento	Riempimento o stomaco	Uso antiacidi
Atazanavir	Antivirale HIV	BASE DEBOLE	ACIDO	PIENO	NO
Ketoconazolo	Antifungino	BASE DEBOLE	ACIDO	PIENO	NO
Itraconazolo	Antifungino	BASE DEBOLE	ACIDO	PIENO	NO
Dipyridamole	Antitrombotico	BASE DEBOLE	ACIDO	PIENO	NO
Nifedipina	Antipertensivo		BASICO	VUOTO	SI
Digoxina	Cardioattivo		BASICO	VUOTO	SI
Bifosfonati	Osteoporosi		BASICO	VUOTO	SI

Se il **PH acido** dello stomaco induce sul farmaco i seguenti effetti, chimici e metabolici, contrastanti:

- **dissociazione**, favorendo l'assorbimento. L'assunzione è durante i pasti senza uso di antiacidi.
- **degradazione**, riducendo la biodisponibilità. L'assunzione è lontana dai pasti con uso di antiacidi.