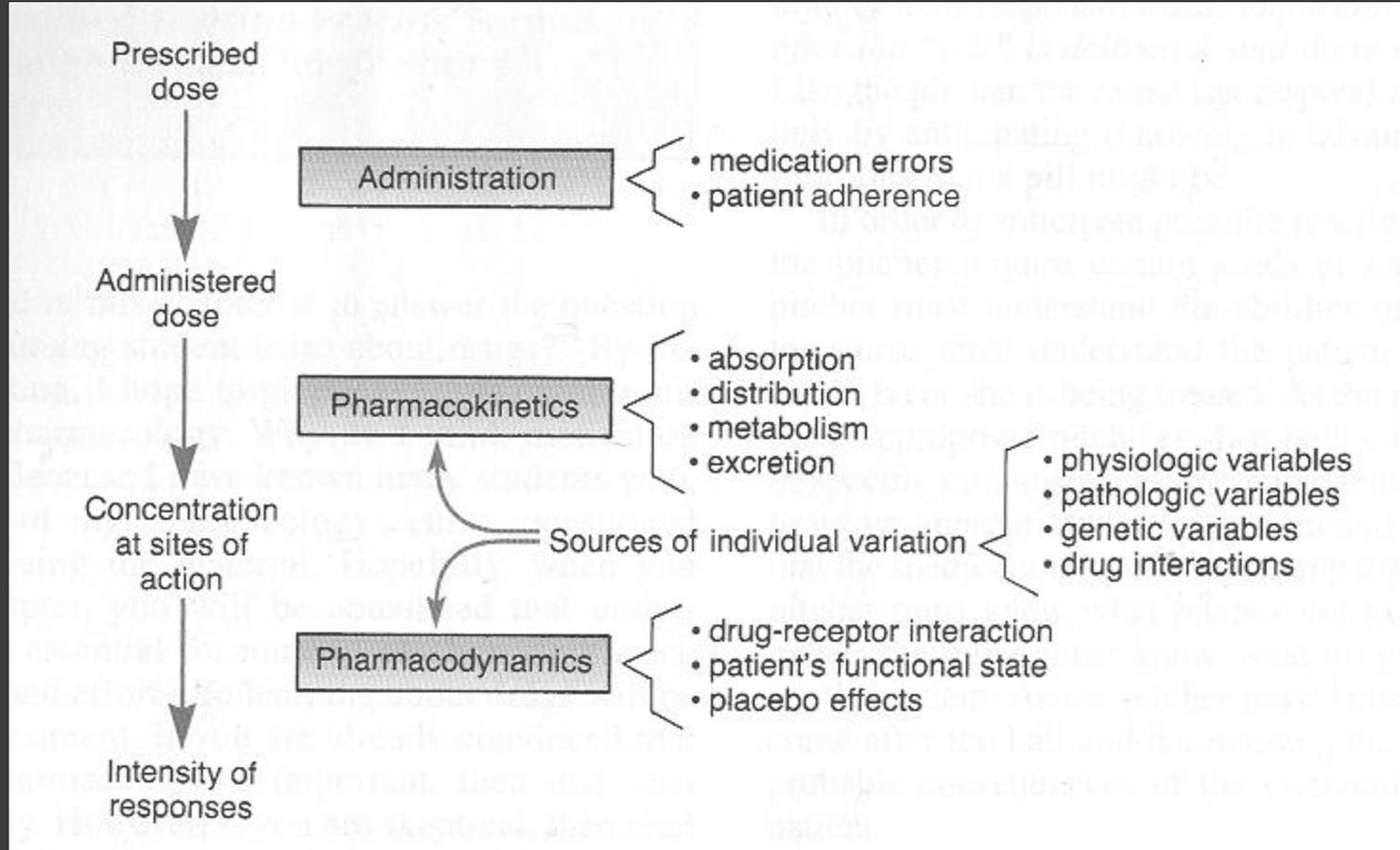


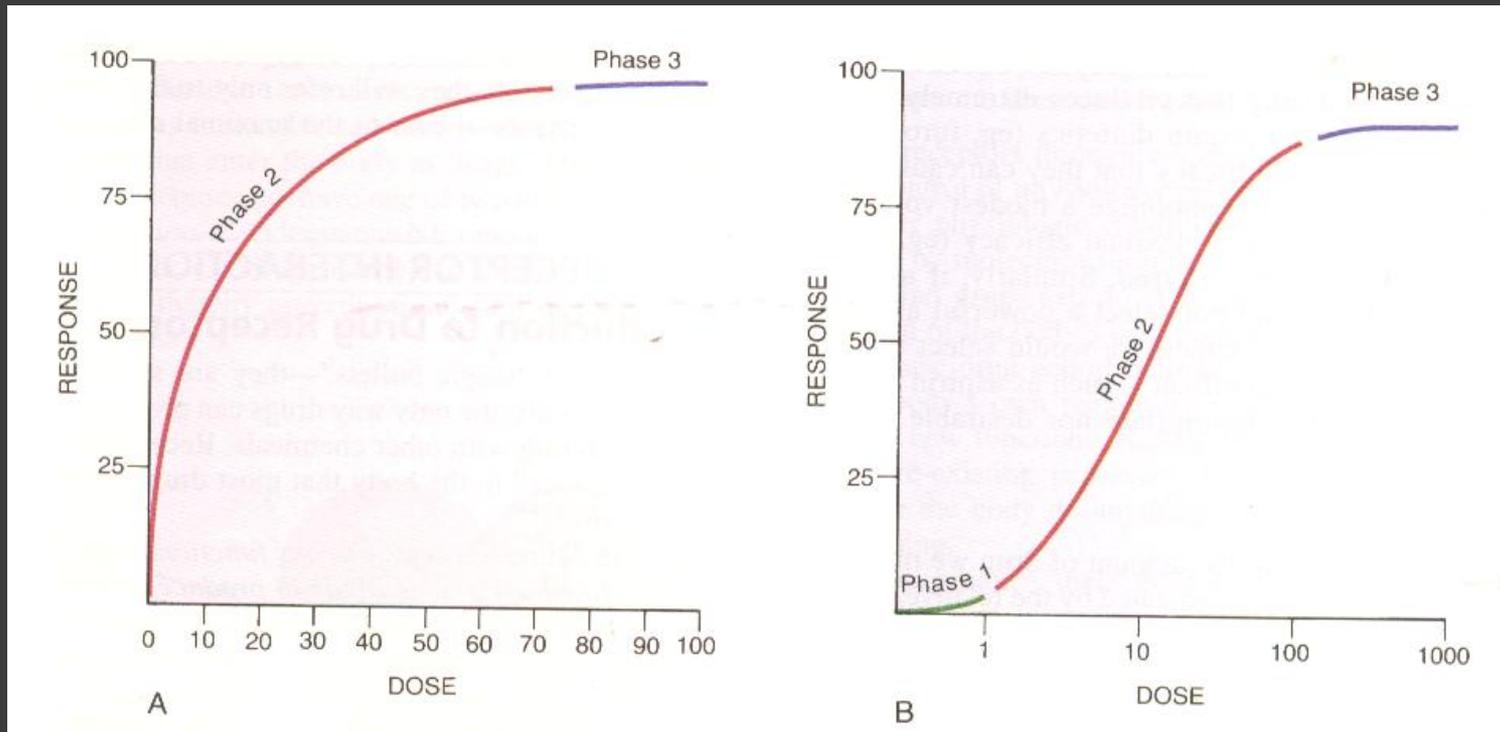
# FARMACODINAMICA

# FATTORI CHE INFLUENZANO L'INTENSITA' DELLA RISPOSTA FARMACOLOGICA

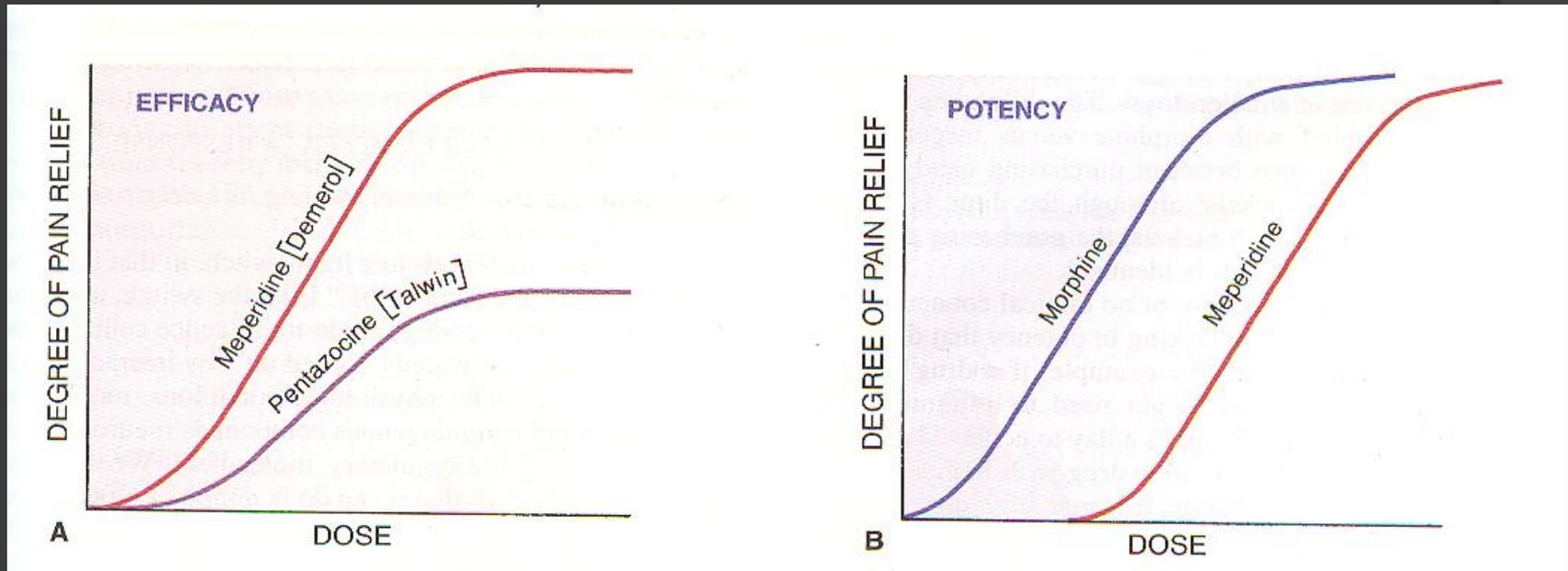


# RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

- La relazione dose-risposta è graduale



# EFFICACIA MASSIMA E POTENZA RELATIVA



**Efficacia massima:** Massimo effetto che un farmaco può produrre

**Potenza relativa:** Quantità di un farmaco che bisogna dare per ottenere un effetto

*E' importante notare che la potenza di un farmaco non implica nulla a proposito della*

# INTERAZIONE FARMACO- RECETTORE

- **Recettore:**

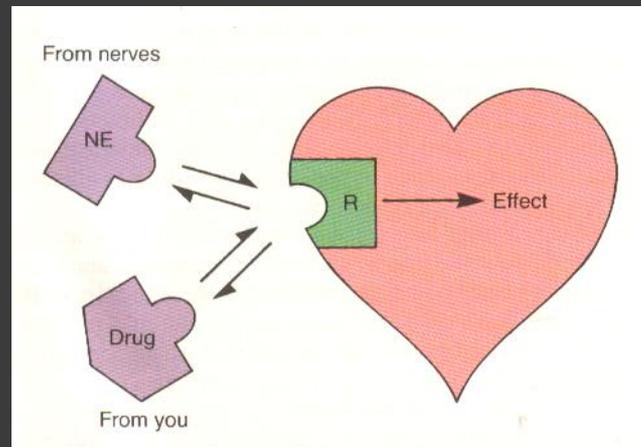
*qualsiasi macromolecola funzionale della cellula a cui si lega un farmaco per produrre i propri effetti*

# RECETTORI FARMACOLOGICI

- Recettori “classici” di sostanze endogene
- enzimi
- canali ionici
- acidi nucleici
- proteine strutturali

*il termine **recettore** viene generalmente riservato per quello che ragionevolmente è il gruppo più importante di macromolecole attraverso cui i farmaci agiscono: i recettori endogeni dell'organismo per ormoni, neurotrasmettitori, ed altre molecole regolatorie*

# INTERAZIONE FARMACO- RECETTORE

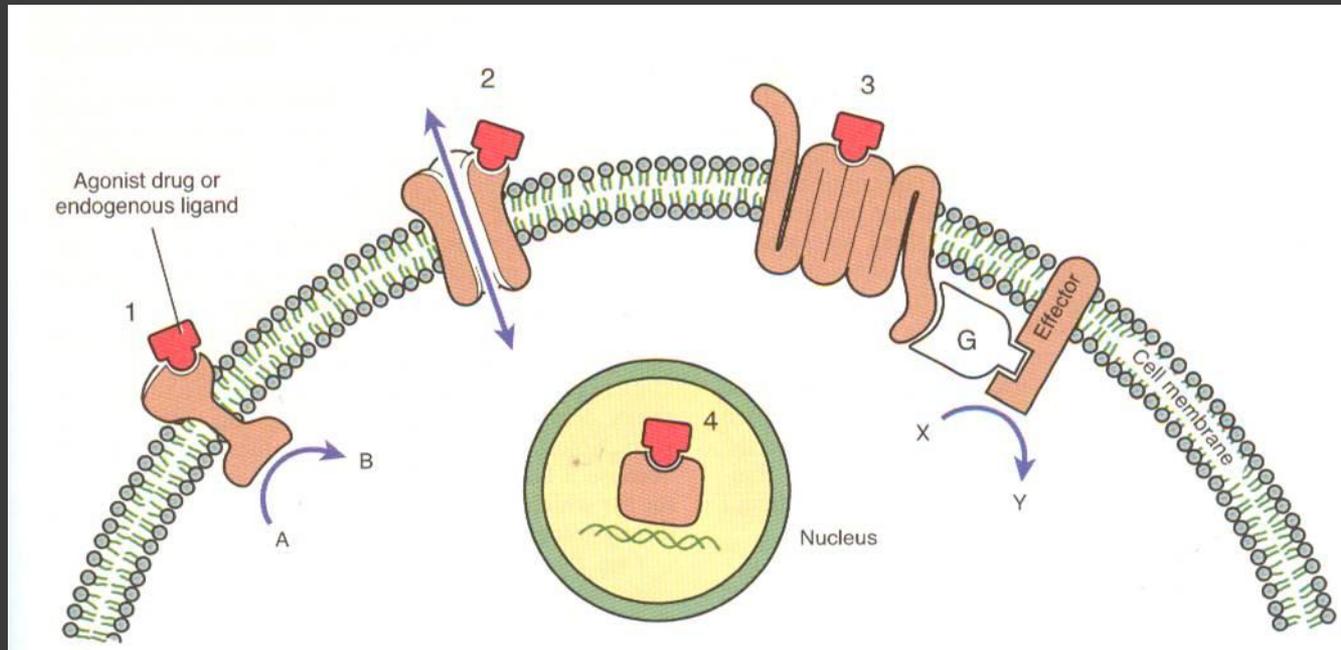


I farmaci possono solo mimare o bloccare l'azione di una molecola endogena

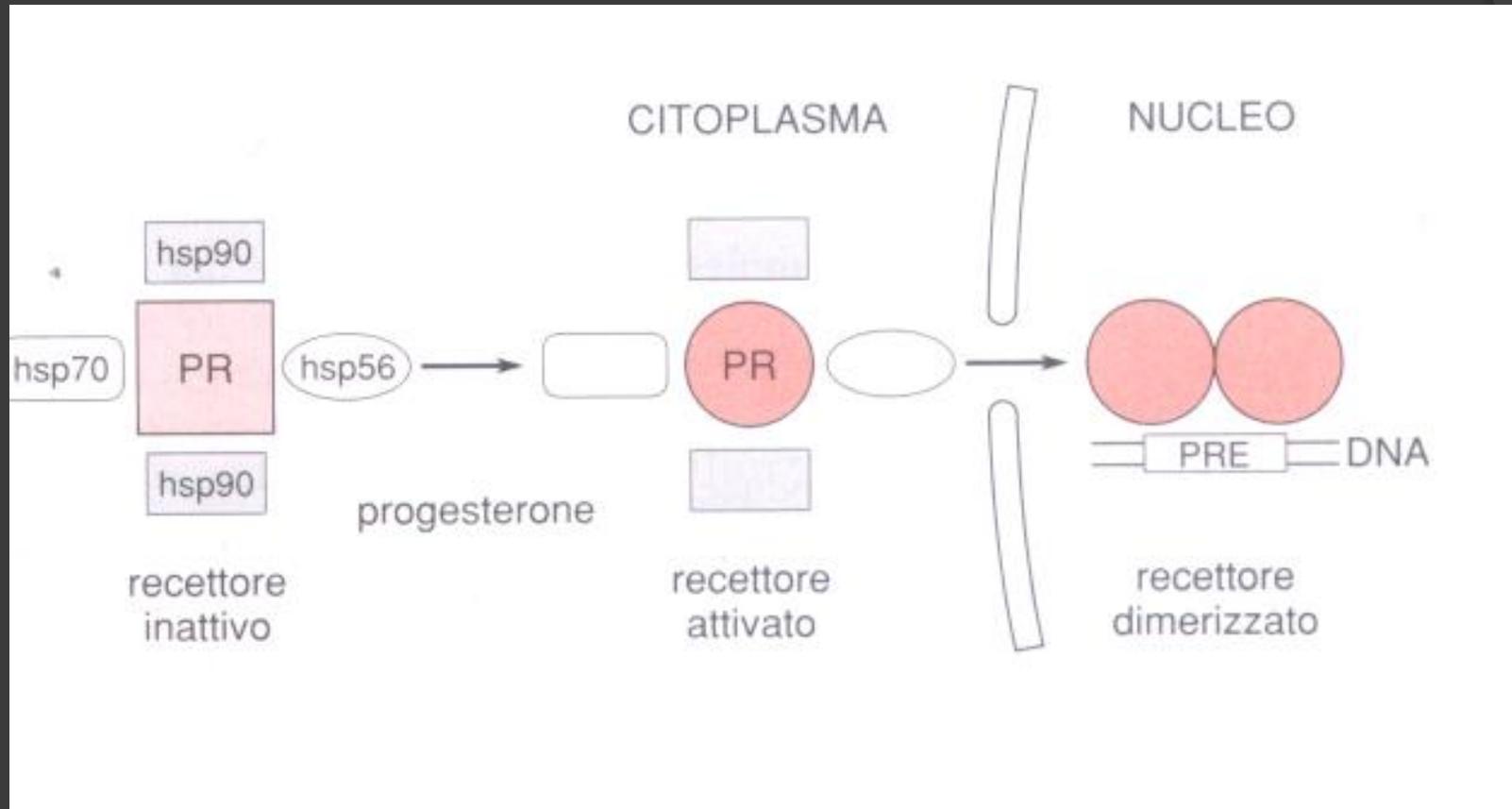
# I RECETTORI

- ⦿ Recettori intracellulari
- ⦿ Recettori di membrana

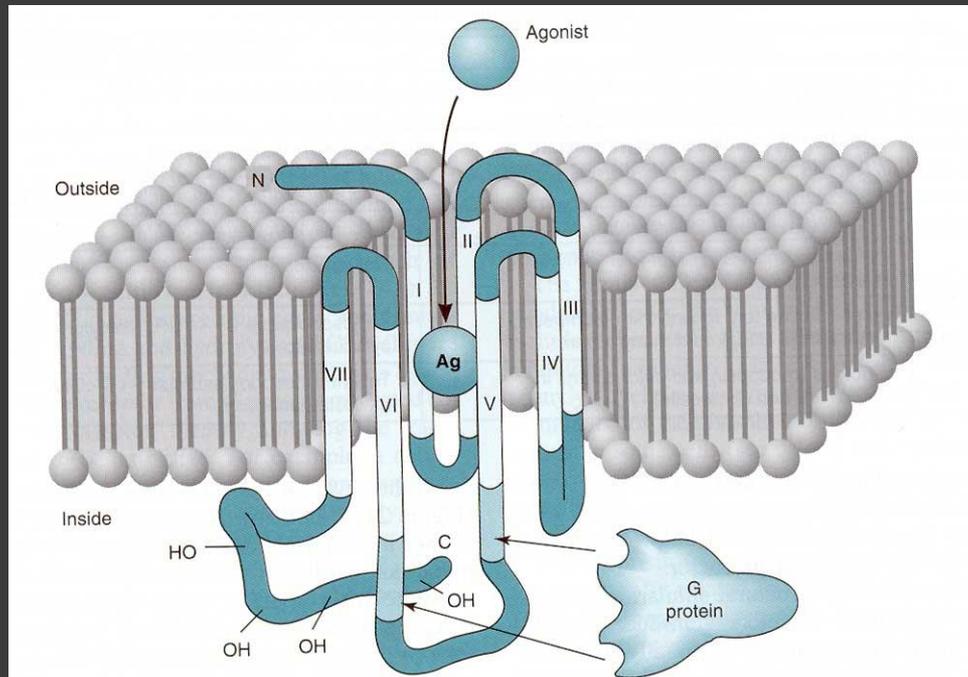
# CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI



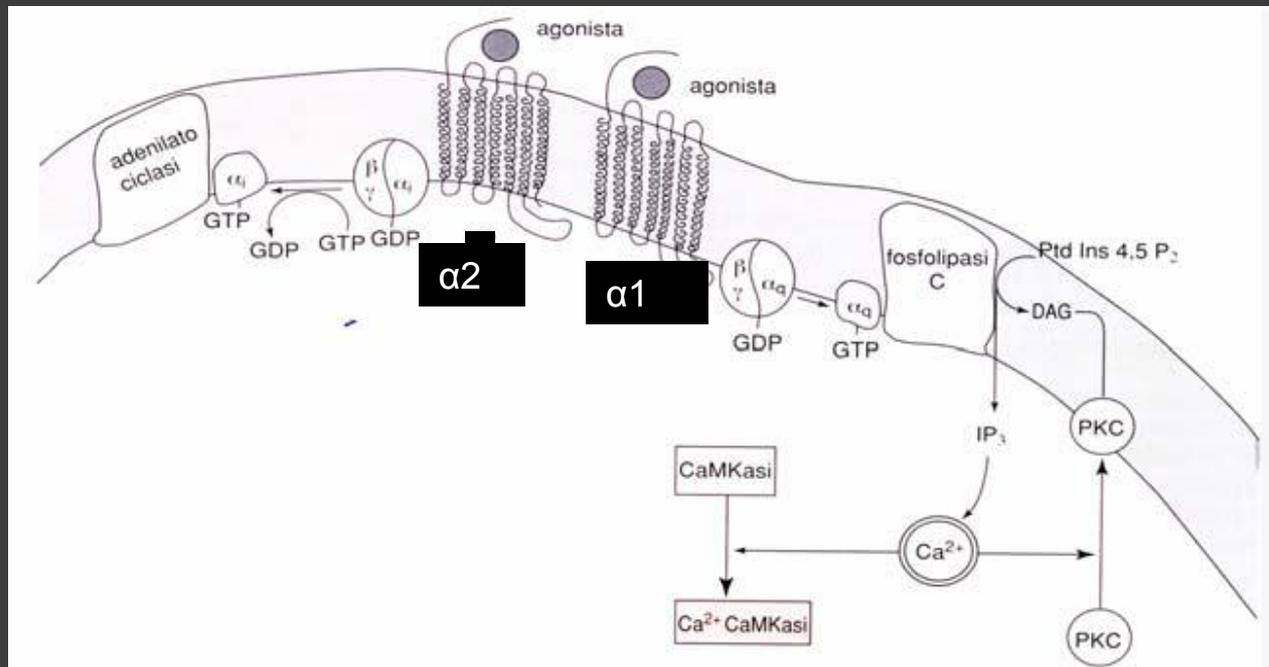
# RECETTORI INTRACELLULARI



# RECIPTORE ACCOPPIATO A PROTEINA G (GPCR)

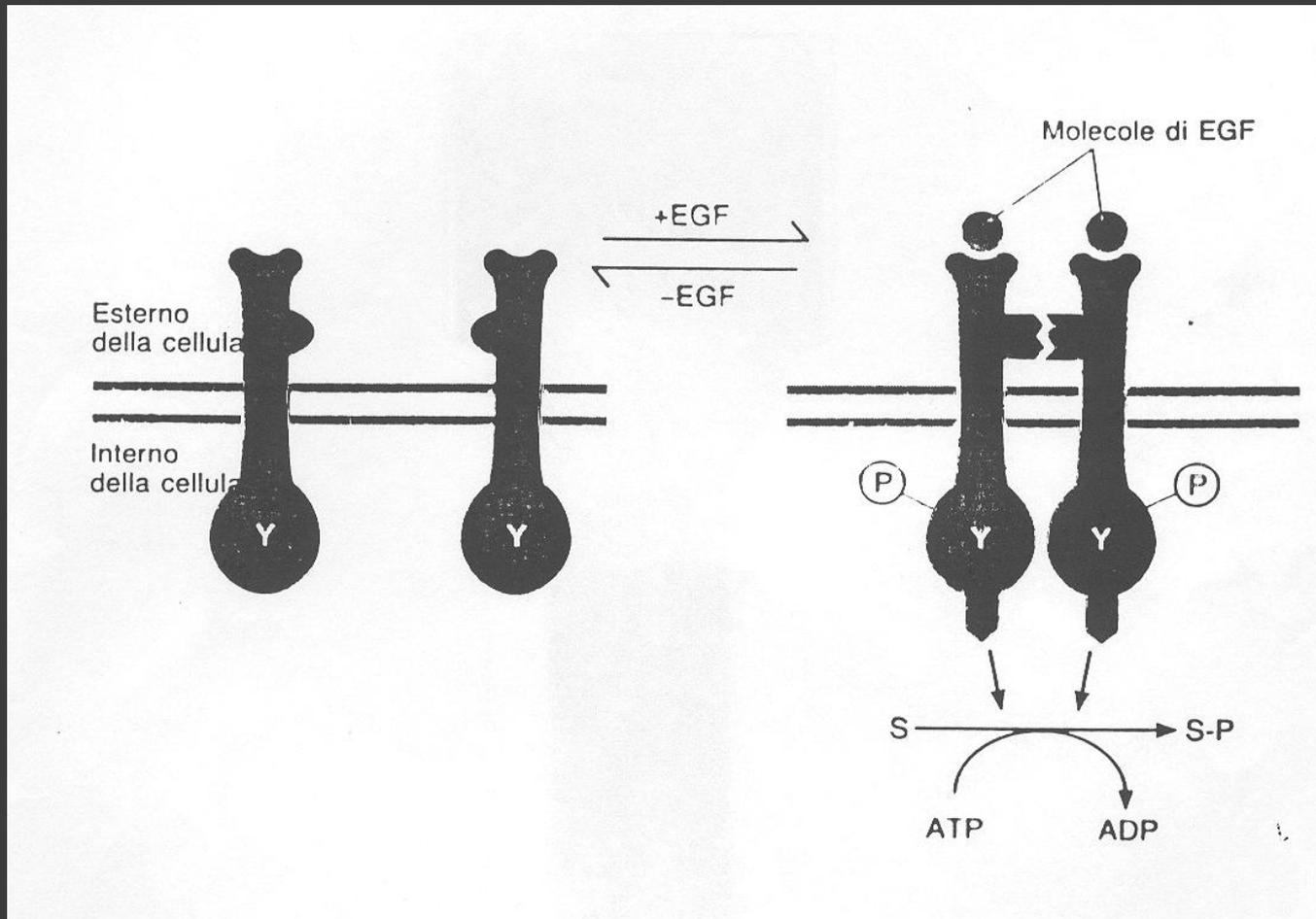


## Meccanismi di trasduzione dei recettori $\alpha 1$ e $\alpha 2$ adrenergici: molteplicità della risposta ai farmaci

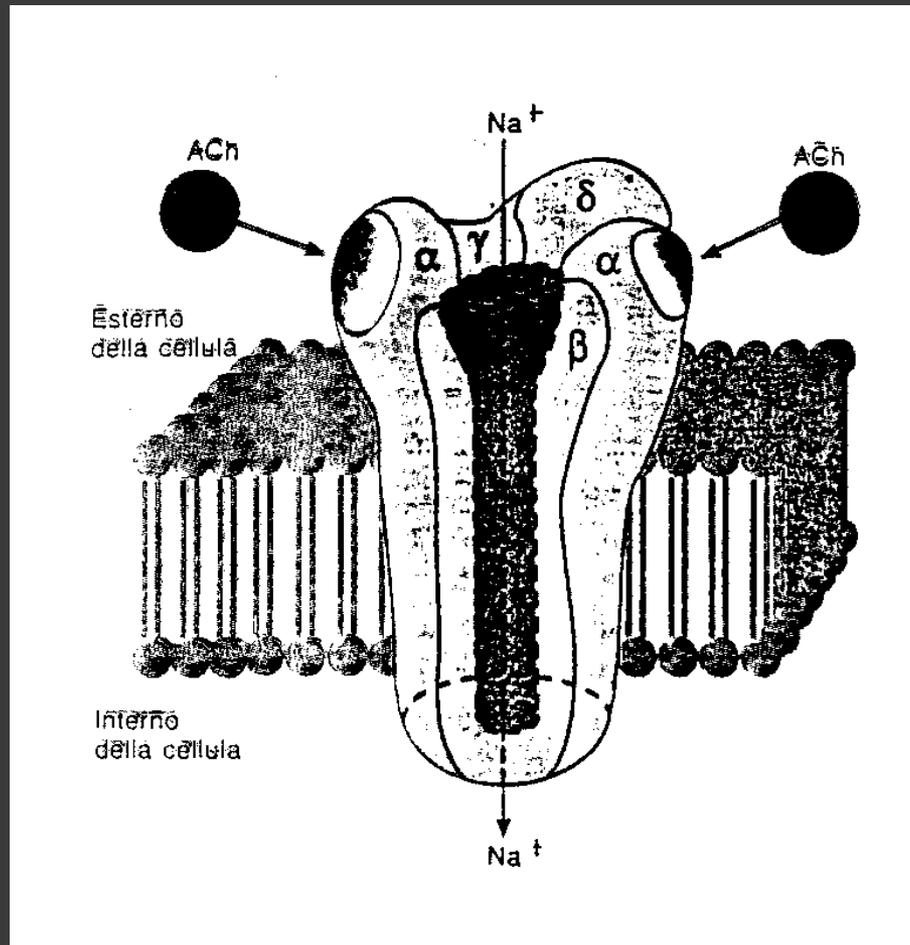


Un unico trasmettitore può attivare varie proteine G ed interferire con differenti effettori contemporaneamente

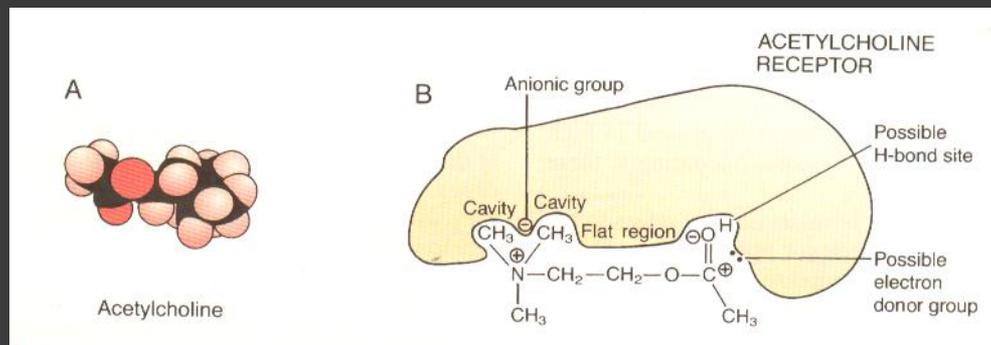
# RECETTORI A TIROSINA/SERINA CHINASI



# RECETTORI A CANALE IONICO



# RECETTORI E SELETTIVITA' DELL'AZIONE FARMACOLOGICA



*La selettività non garantisce la sicurezza*

# TIPI DI LEGAME

- Legami ionici
- Ponti idrogeno
- Attrazioni di van der Waals
- Interazioni Idrofobiche

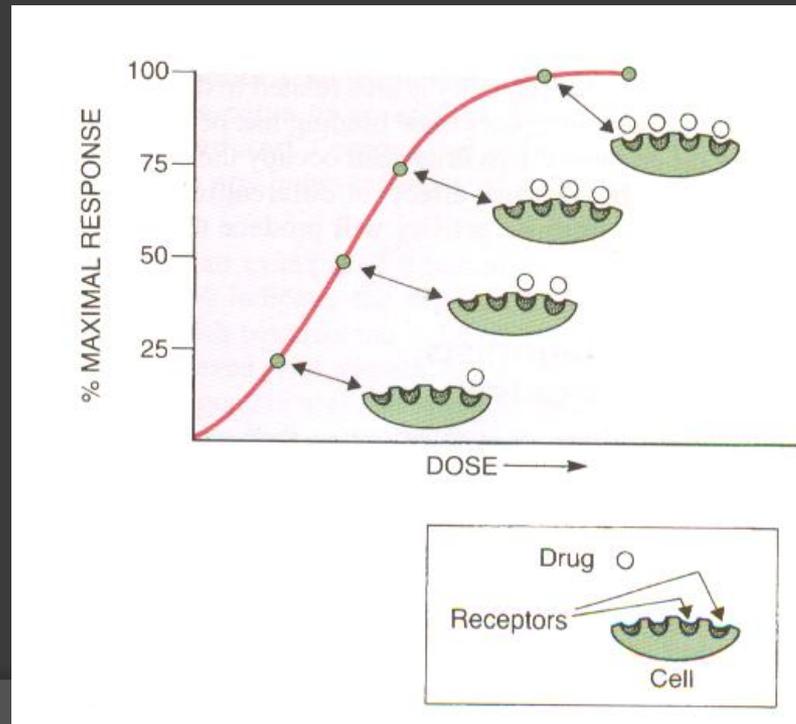
# TEORIA DELL'OCCUPAZIONE



$RF \Rightarrow (RF^*) \Rightarrow (\text{evento biochimico cellulare}) \Rightarrow$   
 $\Rightarrow \text{effetto finale}$

# TEORIA DELL'OCCUPAZIONE

- (1) l'intensità di risposta ad un farmaco è proporzionale al numero dei recettori occupati da quel farmaco e che (2) ci sarà una risposta massima quando *tutti* i recettori disponibili saranno occupati



# TEORIA DELL'OCCUPAZIONE MODIFICATA

- **Affinità**: si riferisce alla forza d'attrazione tra un farmaco ed il proprio recettore
- **Attività intrinseca**: si riferisce alla capacità di un farmaco di attivare un recettore in seguito al legame

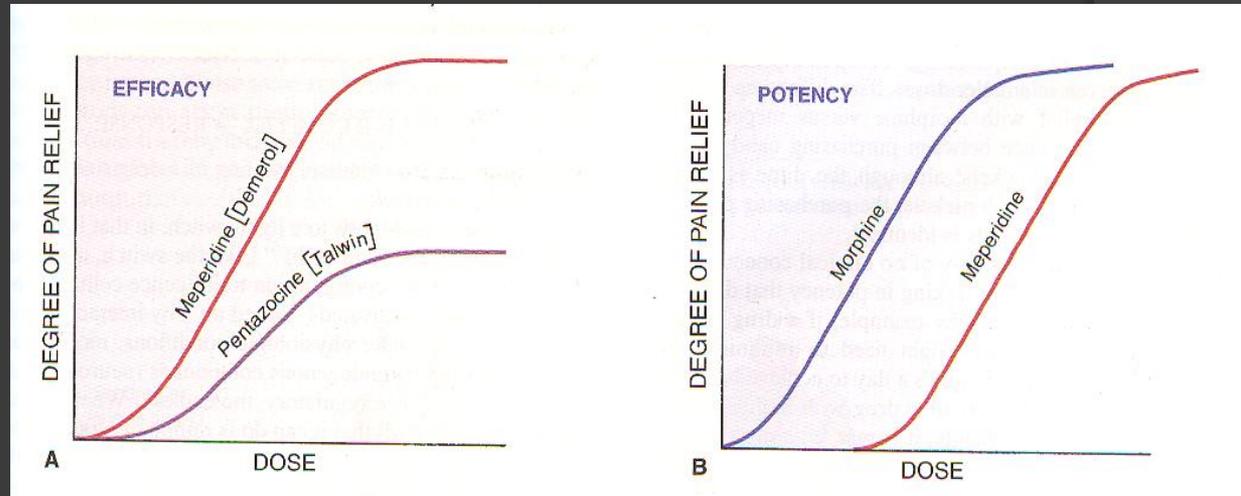
# AGONISTI, ANTAGONISTI ED AGONISTI PARZIALI

- *Agonisti: molecole che attivano i recettori*
- *Antagonisti: producono i loro effetti bloccando l'attivazione dei recettori da parte delle molecole regolatorie endogene e dei farmaci*

# AGONISTI

● Pieni (Totali)

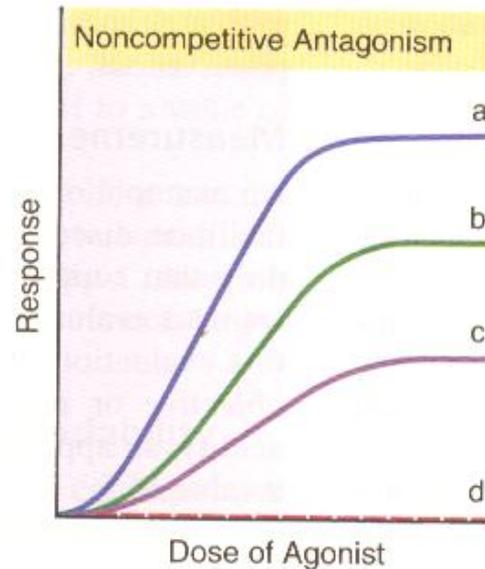
● Parziali



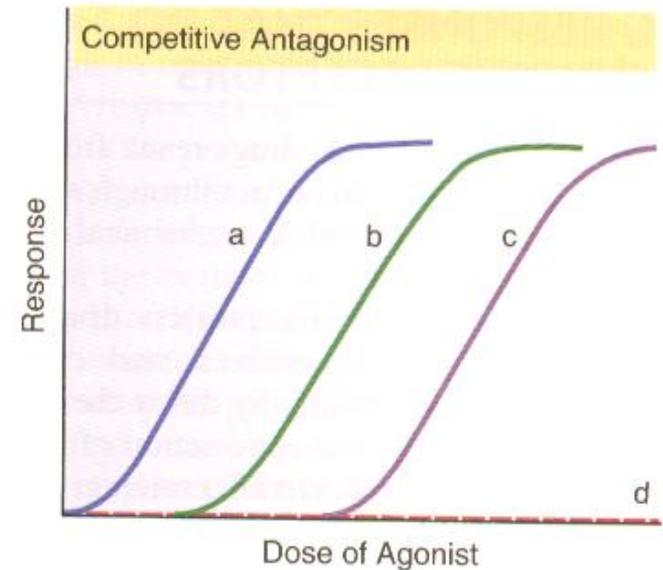
# ANTAGONISTI

- Competitivi (sormontabili)
- Non Competitivi (insormontabili)

a = agonist alone  
b = agonist + antagonist (low dose)  
c = agonist + antagonist (higher dose)  
d = antagonist alone



A



B

# REGOLAZIONE DELLA SENSIBILITA' RECETTORIALE

## ⦿ *Diminuzione della sensibilità*

- *Desensibilizzazione*
- *Down-regolazione*

## ⦿ *Aumento della sensibilità*

- *Ipersensibilità*

# RISPOSTE FARMACOLOGICHE CHE NON COINVOLGONO I RECETTORI

⊙ *agiscono attraverso delle semplici interazioni fisiche o chimiche con altre piccole molecole*

- *Antiacidi*
- *Lassativi*
- *Antisettici*
- *Agenti chelanti*

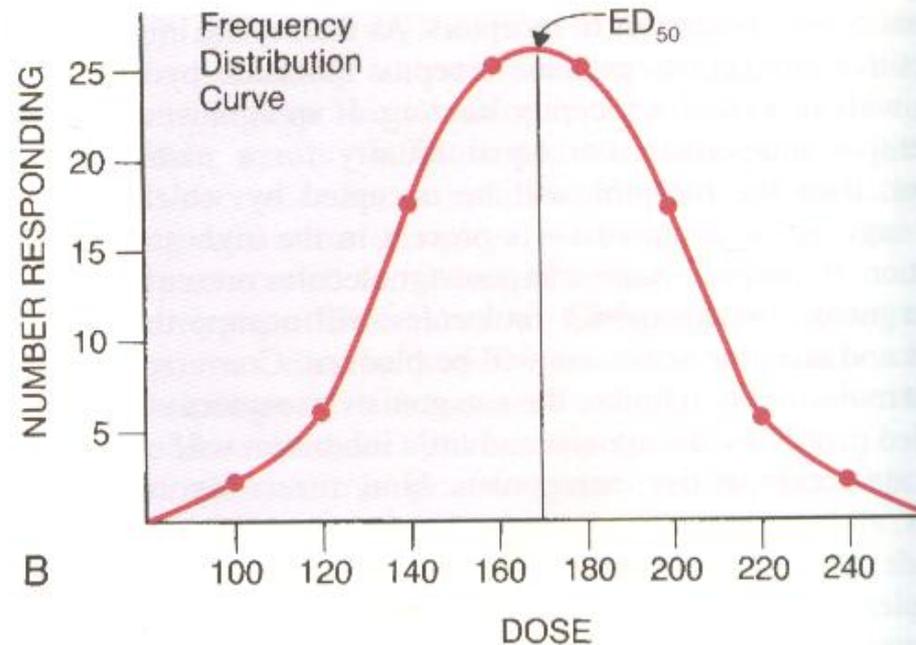
# VARIABILITA' INDIVIDUALE DELLE RISPOSTE FARMACOLOGICHE

## ● Misurazione della variabilità tra pazienti

- *curva di distribuzione della frequenza*

Dose of Drug (mg)	Number of Subjects Responding at Each Dose
100	2
120	6
140	17
160	25
180	25
200	17
220	6
240	2

A



B

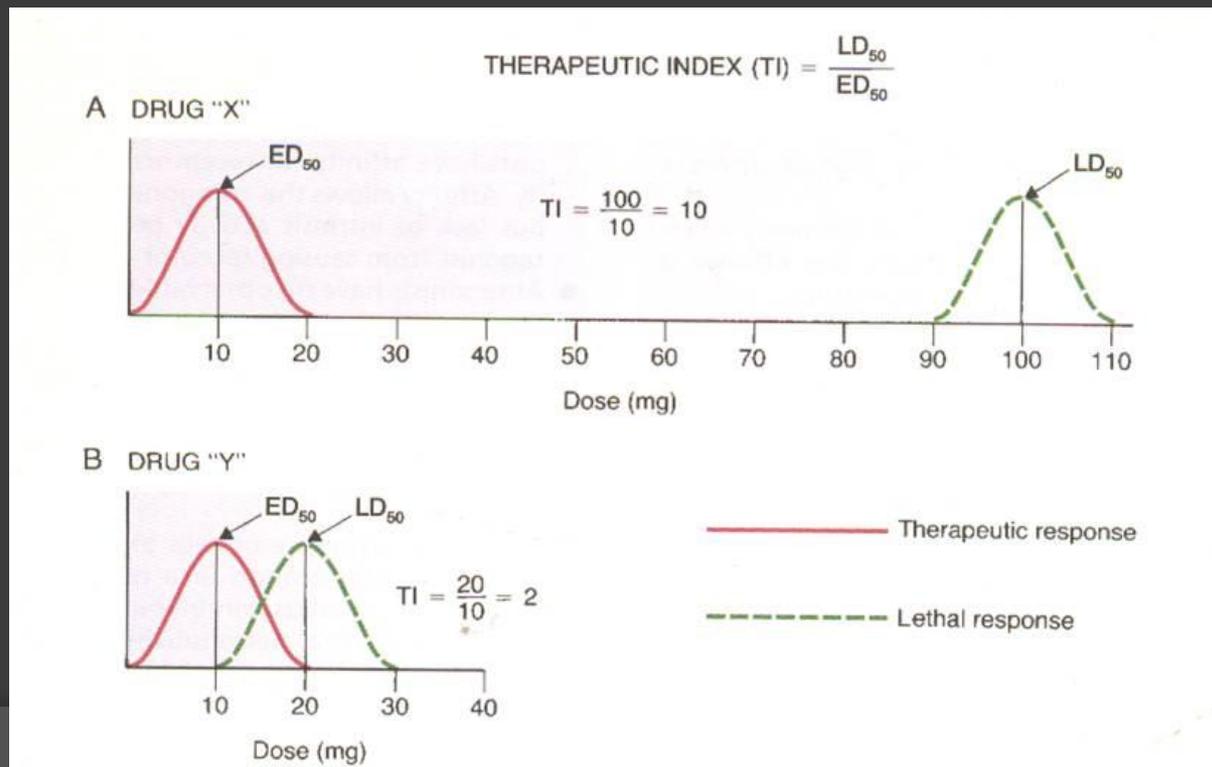
# DOSE EFFICACE 50 (DE<sub>50</sub>)

- *la dose richiesta per produrre una determinata risposta terapeutica nel 50% della popolazione*

# INDICE TERAPEUTICO

## ● il rapporto della $DL_{50}$ e della $DE_{50}$ di un farmaco

- la  $DL_{50}$ , o dose letale media, è la dose che è letale per il 50% degli animali trattati



# PUNTI CHIAVE

- La farmacodinamica è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci e dei meccanismi molecolari attraverso cui questi effetti vengono prodotti.
- Per la maggioranza dei farmaci la relazione dose-risposta è graduale. Ciò significa che la risposta diviene più intensa aumentando la dose.
- L'efficacia massima è definita come l'effetto più grande che un farmaco può produrre.
- Nonostante che l'efficacia sia importante, ci sono molte situazioni in cui un farmaco con una efficacia relativamente bassa è preferibile ad un farmaco con efficacia molto elevata.
- Un farmaco potente è semplicemente un farmaco che produce i propri effetti a dosi basse. Di regola la potenza non è importante.
- Potenza ed efficacia sono qualità indipendenti. Il farmaco A può essere più efficace del farmaco B anche se il farmaco B può essere più potente. Inoltre, il farmaco A ed il farmaco B possono avere la stessa efficacia, anche se uno dei due può essere più potente dell'altro.
- Un recettore può essere definito come qualsiasi macromolecola funzionale di una cellula a cui si lega un farmaco per produrre i propri effetti.
- Il legame dei farmaci con i propri recettori è quasi sempre reversibile.
- I recettori attraverso cui i farmaci agiscono sono normali punti di controllo dei processi fisiologici.
- In condizioni fisiologiche, la funzione recettoriale è regolata da molecole prodotte dall'organismo.
- Tutto ciò che i farmaci possono fare a livello dei recettori è mimare o bloccare l'azione delle molecole regolatorie proprie dell'organismo.
- Poiché l'azione dei farmaci si limita a mimare o bloccare le molecole regolatorie proprie dell'organismo, i farmaci non possono conferire alle cellule delle nuove funzioni. Piuttosto, i farmaci possono solo alterare il ritmo di processi preesistenti.
- I recettori rendono possibile la selettività d'azione dei farmaci.
- Ci sono quattro famiglie principali di recettori: enzimi nel contesto della membrana cellulare, canali ionici dipendenti dal ligando, sistemi recettoriali accoppiati a proteina G, e fattori di trascrizione.
- Se un farmaco interagisce con un solo tipo di recettore, e se quel tipo recettoriale regola pochi processi, l'effetto del farmaco sarà relativamente selettivo.
- Se un farmaco interagisce con un solo tipo di recettore, ma quel tipo recettoriale regola molteplici processi, l'effetto del farmaco sarà non selettivo.
- Se un farmaco interagisce con molteplici recettori, i suoi effetti saranno non selettivi.
- La selettività non garantisce la sicurezza.

- Il termine *affinità* si riferisce alla forza d'attrazione tra un farmaco ed il proprio recettore.
- I farmaci con affinità elevata hanno una potenza relativa elevata.
- Il termine *attività intrinseca* si riferisce alla capacità del farmaco di attivare i recettori.
- I farmaci con attività intrinseca elevata hanno una elevata efficacia massima.
- Gli agonisti sono molecole che attivano i recettori.
- In termini di teoria dell'occupazione modificata, gli agonisti hanno sia affinità che elevata attività intrinseca. L'affinità consente loro di legarsi ai recettori, mentre l'attività intrinseca gli consente di "attivare" il recettore dopo il legame.
- Gli antagonisti sono molecole che prevengono l'attivazione del recettore da parte di molecole regolatorie endogene e altri farmaci.
- In termini di teoria modificata dell'occupazione, gli antagonisti hanno affinità per il recettore ma non attività intrinseca. L'affinità consente agli antagonisti di legare il recettore, ma la mancanza di attività intrinseca previene l'insorgenza di attività intrinseca grazie al legame dell'antagonista.
- Gli antagonisti non hanno effetti osservabili in assenza dell'agonista.
- Gli agonisti parziali hanno solo una moderata attività intrinseca. Quindi la loro efficacia massima è più bassa di quella degli agonisti totali.
- Gli agonisti parziali possono agire da agonisti (se non c'è un agonista totale presente) e come antagonisti (se un agonista totale è presente).
- L'esposizione continua delle cellule agli agonisti può risultare in desensibilizzazione recettoriale (alias refrattarietà o down-regolazione), mentre l'esposizione continua agli antagonisti può causare ipersensibilità (alias supersensibilità).
- Alcuni farmaci agiscono attraverso semplici interazioni fisiche o chimiche con altre piccole molecole piuttosto che attraverso recettori.
- La  $DE_{50}$  è definita come la dose richiesta per produrre una determinata risposta terapeutica nel 50% della popolazione.
- La dose iniziale di un farmaco è necessariamente un'approssimazione. Dosi successive devono essere "finemente regolate" in base alla risposta del paziente.
- Una dose media efficace ( $DE_{50}$ ) è perfetta per alcune persone, insufficiente per altre, ed eccessiva per altri ancora.
- Poiché la risposta farmacologica non è completamente prevedibile, bisogna tenere sotto osservazione il paziente (e non basarsi solo sui prontuari) per determinare se il dosaggio è appropriato.
- L'indice terapeutico – definito