



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

Laurea Triennale in Ostetricia

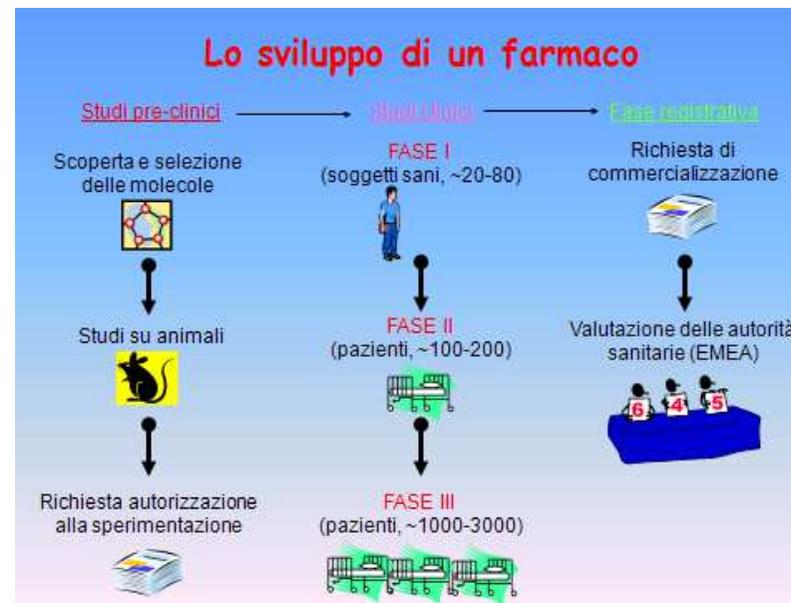
COORDINATORE: PROF P. GRECO

Prof.ssa Varani

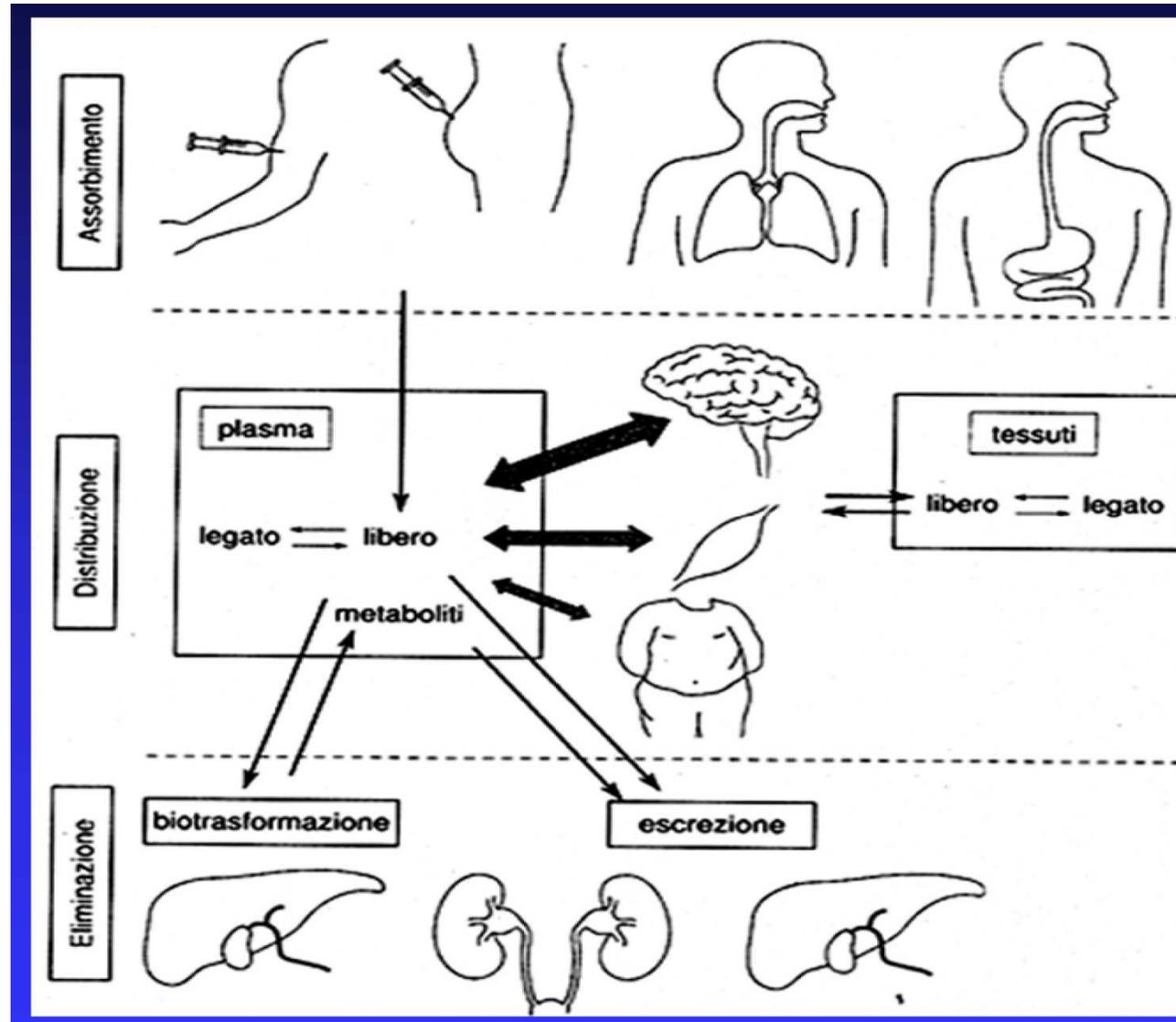


Università degli Studi di Ferrara
Corso di Laurea in Ostetricia

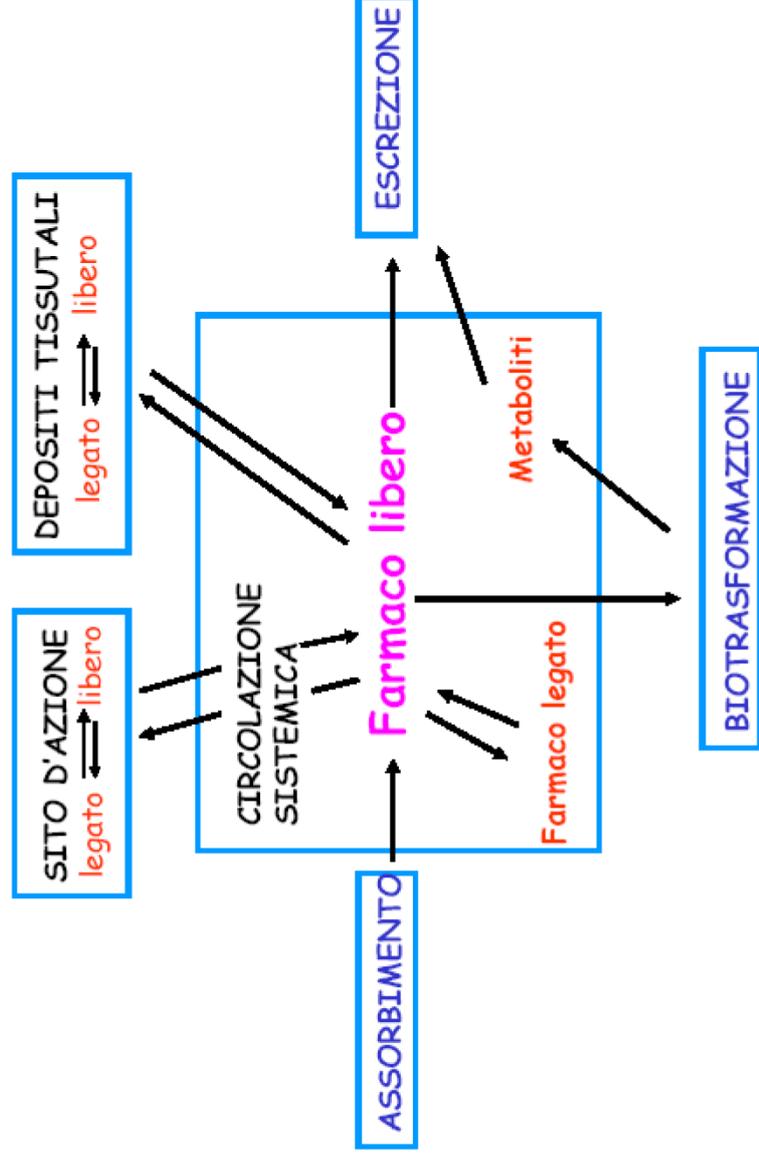
CONCETTI GENERALI DI FARMACOLOGIA APPLICATA in ambito sanitario



La Farmacocinetica è suddivisa in 4 fasi: ADME



Fasi della Farmacocinetica



VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico

NOTA: tipi di SOLVENTE dei farmaci

Sono i solventi utilizzati per preparare soluzioni, emulsioni, sospensioni ecc..
Nella scelta del solvente, si devono tener presenti le seguenti variabili:

-via di somministrazione del farmaco: a) parenterale: il criterio guida per la scelta del solvente è la tollerabilità. Il solvente più comune è l'acqua, ma a volte sono preferibili altri solventi iniettabili; b) orale: il criterio guida è generalmente il sapore; c) topica: i criteri guida possono essere le caratteristiche di odore e colore oltre ad una buona tollerabilità verso la pelle.

-natura del farmaco: comporta essenzialmente questioni di compatibilità, ovverosia il solvente dovrebbe essere inerte rispetto al principio attivo, ma ciò non è sempre possibile. L'acqua stessa, ad esempio, può essere reattiva (idrolisi, addizioni, ecc.) ed in questo caso può essere opportuno ricorrere all'uso di liofilizzati;

- effetti particolari: le preparazioni iniettabili oleose presentano un assorbimento ritardato rispetto a quelle acquose e ciò può essere a volte desiderabile.
I solventi generalmente più usati sono acqua, alcol, glicerina, polietilenglicoli, paraffine, oli vegetali.

Esempio: 4 tipi di acque per uso farmaceutico:

- **acqua depurata:** è acqua per la preparazione di medicinali diversi da quelli che devono essere sterili ed apirogeni, salvo eccezione giustificata ed autorizzata. Si prepara mediante distillazione, scambio ionico o qualsiasi altro metodo adeguato, a partire da acqua conforme alla normativa prevista, dall'autorità competente, per l'acqua destinata al consumo umano;

- **acqua altamente depurata:** è destinata alla preparazione di prodotti medicinali nei quali è necessaria acqua di alta qualità biologica, ad eccezione di quelli per cui deve essere impiegata *acqua per preparazioni iniettabili*

Si prepara con tecniche appropriate quali doppia osmosi inversa associata a deionizzazione e ultrafiltrazione;

- **acqua per preparazioni iniettabili:** ottenuta dalla distillazione di acqua depurata, deve essere priva di sostanze pirogene con previsione di sterilità delle fiale;

- **acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili:** destinata alla preparazione estemporanea di soluzioni iniettabili, deve essere sterile; ciò si ottiene generalmente sterilizzando in autoclave le fiale sigillate.

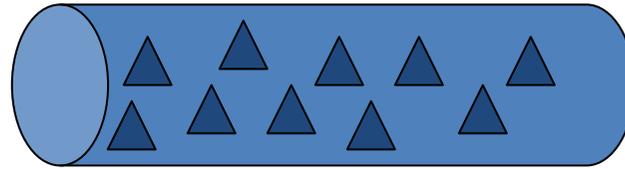
Conversione delle unità di misura per la preparazione delle terapie

- a- Se il medico prescrive 0.5 g di tachipirina e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 250 mg. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- b- Se il medico prescrive 2 g di penicillina e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 500 mg. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- c- Se il medico prescrive 1 g di ampicillina e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 250 mg. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- d- Se il medico prescrive 2 g di paracetamolo e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 0.5 g. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- e- Se il medico prescrive 0.2 mg di bromazepan e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 0.1 mg. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- f- Se il medico prescrive 0.25 mg di xanax e il farmaco è disponibile come 1 compressa= 0.5 mg. Quante compresse bisogna somministrare al paziente ?
- g- Se il medico prescrive 60 ml di farmaco e il farmaco è disponibile con 1 misurino da 20 ml. Quanti misurini bisogna somministrare al paziente ?
- h- Se il medico prescrive 450.000 U im ogni 12 ore di penicillina. Se il farmaco è disponibile in confezione da 600.000 U/ml. Quanti ml di farmaco bisogna somministrare al paziente ?
- i- Se il medico prescrive 8.000 U/ml di eparina sodica. Se il farmaco è disponibile in confezione da 10.000/ml U/ml. Quanti ml di farmaco bisogna somministrare al paziente ?
- j- Infondere 1 l = 1000 ml di una soluzione di Ringer lattato per 10 ore. A quale velocità di infusione bisogna trattare il paziente? (velocità di infusione= volume totale espresso in ml della soluzione/n° totale delle ore = ml/ore)

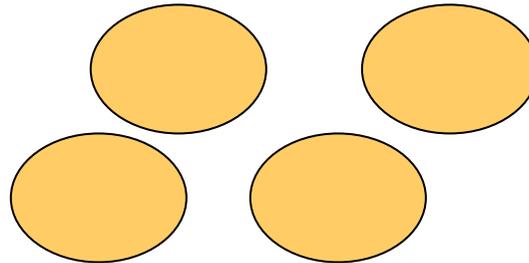
LA DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Farmaco idrosolubile

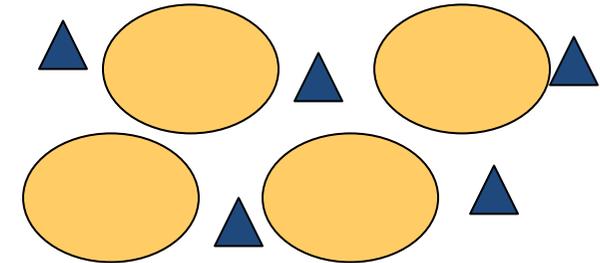
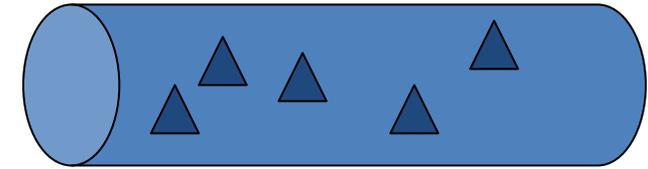
Plasma



Cellule

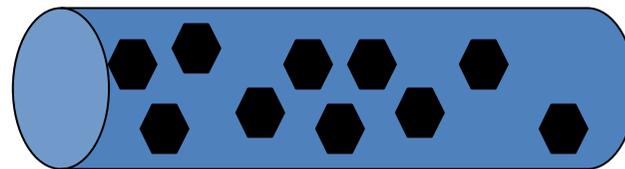


All'equilibrio

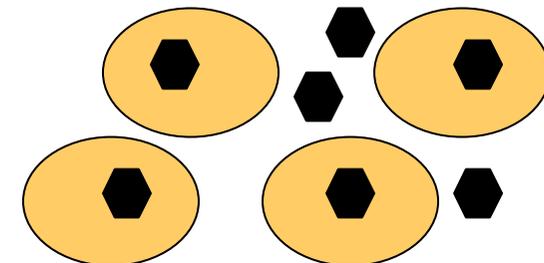
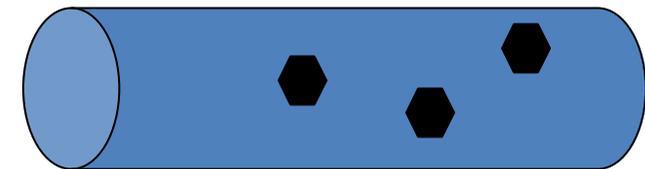
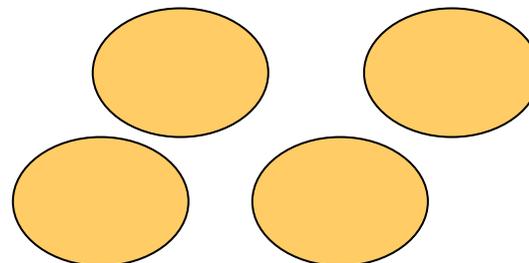


Farmaco liposolubile

Plasma



Cellule



$$V_D = D/C_p \quad D=\text{mg}; C_p=\text{mg/L}$$

< 5 litri	5-15 litri	15-40 litri	40-100 litri	> 100 litri
Eparina	Warfarin furosemide tolbutamide aspirina fenilbutazone ac. Valproico clorpropamide carbenicillina cefazolina	Amikacina ampicillina clordiazepos. digitossina fenobarbitale teofillina vancomicina atenololo indometacina tubocurarina	Captopril cimetidina paracetamolo carbamazepina cloramfenicolo diazepam lidocaina litio metotrexate fenitoina	Morfina amfoter. propran. diltiazem digossina aloperidolo imipramina cloroquina

Il Vd di un uomo del peso di 70 Kg è pari a 42 litri

METABOLISMO

Principio attivo
+ lipofilo

Reazioni di fase I
OSSIDAZIONE
RIDUZIONE
IDROLISI

Metaboliti di fase I
-OH
-COOH
-NH₂
-SH

Reazioni di fase II
CONIUGAZIONE

Metaboliti coniugati
+ idrofilo

VIE DI ELIMINAZIONE DEI FARMACI

PRINCIPALI

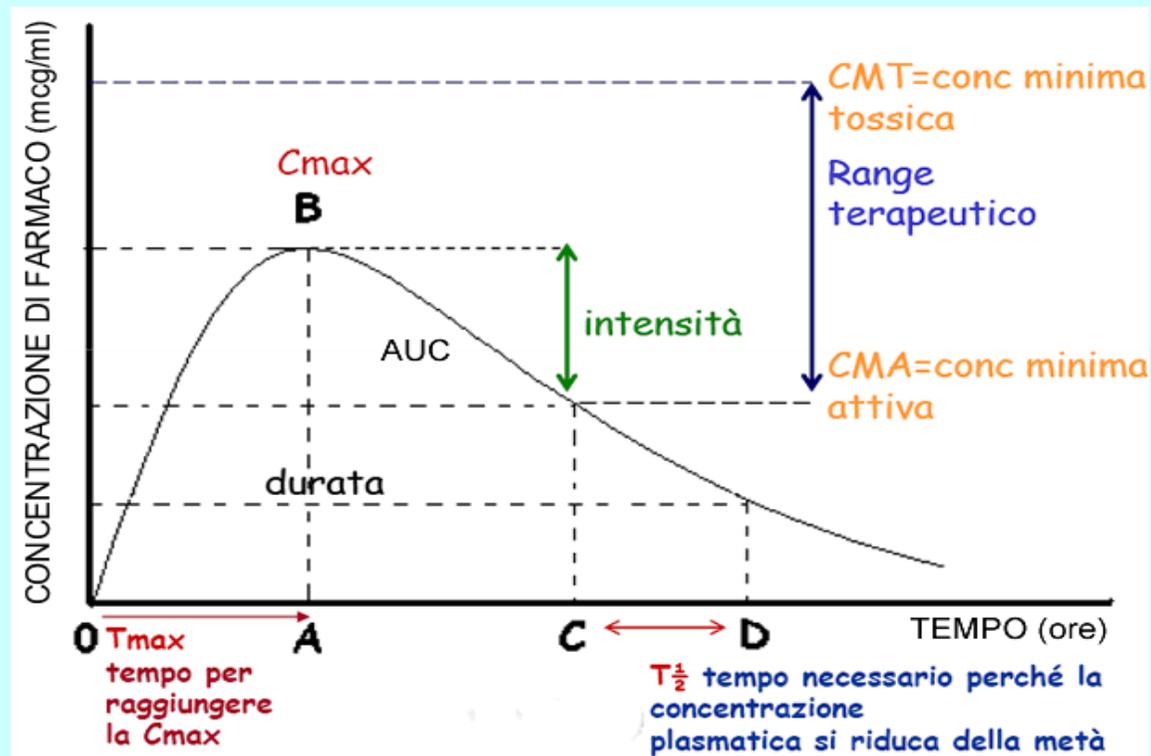
RENALE
EPATICA

SECONDARIE

POLMONARE
INTESTINALE
CUTANEA
SALIVARE
LACRIMALE
MAMMARIA



PARAMETRI FARMACOCINETICI



C_{max}: concentrazione massima

T_{max}: tempo per raggiungere la C_{max}

AUC (area sotto la curva): misura la quantità di farmaco immutato che raggiunge la circolazione sistemica dopo somministrazione di una determinata dose, ed è direttamente proporzionale alla quantità di farmaco assorbito

Biodisponibilità: F o %

Emivita o T_{1/2}: tempo necessario perché la concentrazione plasmatica (all'equilibrio di distribuzione) si riduca della metà.



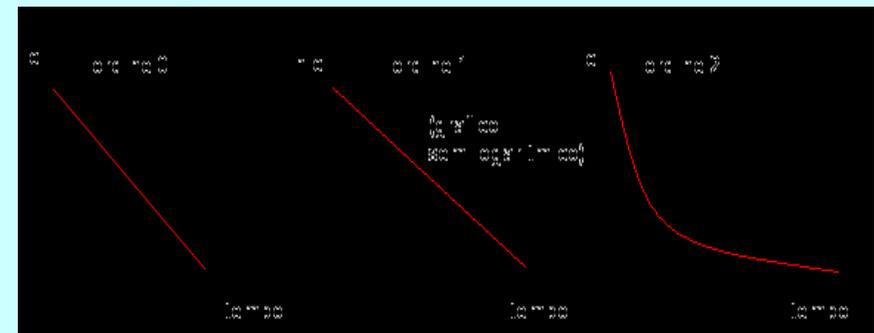
PARAMETRI FARMACOCINETICI

I parametri di assorbimento, distribuzione e eliminazione di un farmaco comportano movimenti o cinetiche del farmaco nell'organismo che possono essere rappresentati come variazioni della concentrazione del farmaco nel tempo.

CINETICA DI PRIMO ORDINE: se una percentuale costante di farmaco viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo (andamento esponenziale). E' la cinetica più frequente.

CINETICA DI ORDINE ZERO: se una quantità costante del farmaco viene assorbita, distribuita o eliminata nell'unità di tempo (andamento rettilineo). Vale per condizioni che operano in saturazione, se i trasportatori sono saturati.

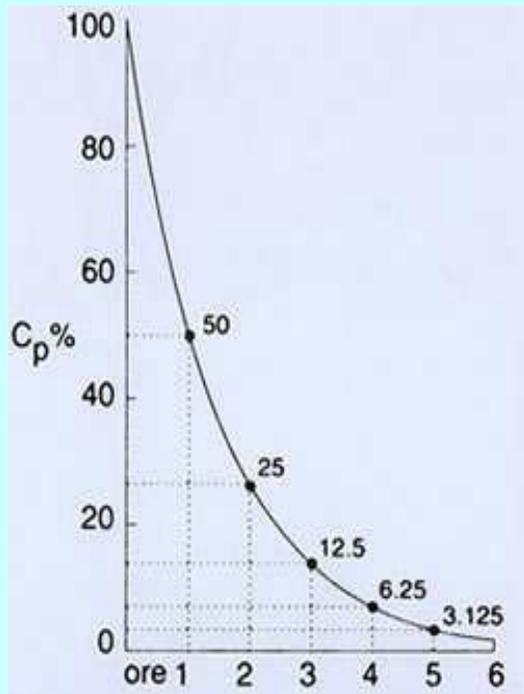
In generale i farmaci che seguono una cinetica di primo ordine passano a una cinetica di ordine zero se la loro concentrazione nell'organismo diventerà molto elevata (caso di avvelenamento).





PARAMETRI FARMACOCINETICI

Modello ad un compartimento (distribuzione istantanea, eliminazione di primo ordine).
Decremento monoesponenziale della concentrazione plasmatica di un farmaco.
 C_p % = percentuale della concentrazione plasmatica iniziale.



Numero di emivite	Frazione di farmaco rimanente
-------------------	-------------------------------

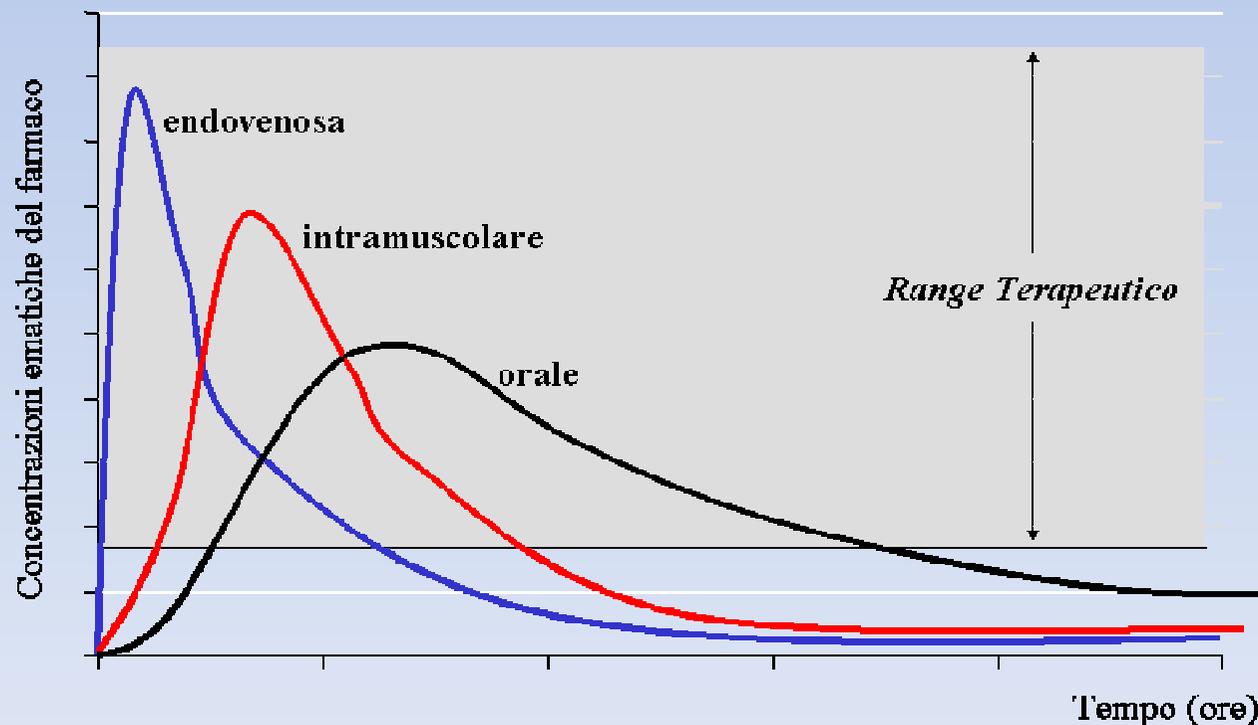
0	100%
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.56%
7	0.78%
8	0.39%
9	0.195%
10	0.0975%

La scomparsa del farmaco dall'organismo è praticamente completa dopo 4 emivite (93.75% farmaco eliminato)

EMIVITA = $t_{1/2}$ = tempo necessario affinché il farmaco sia ridotto del 50%

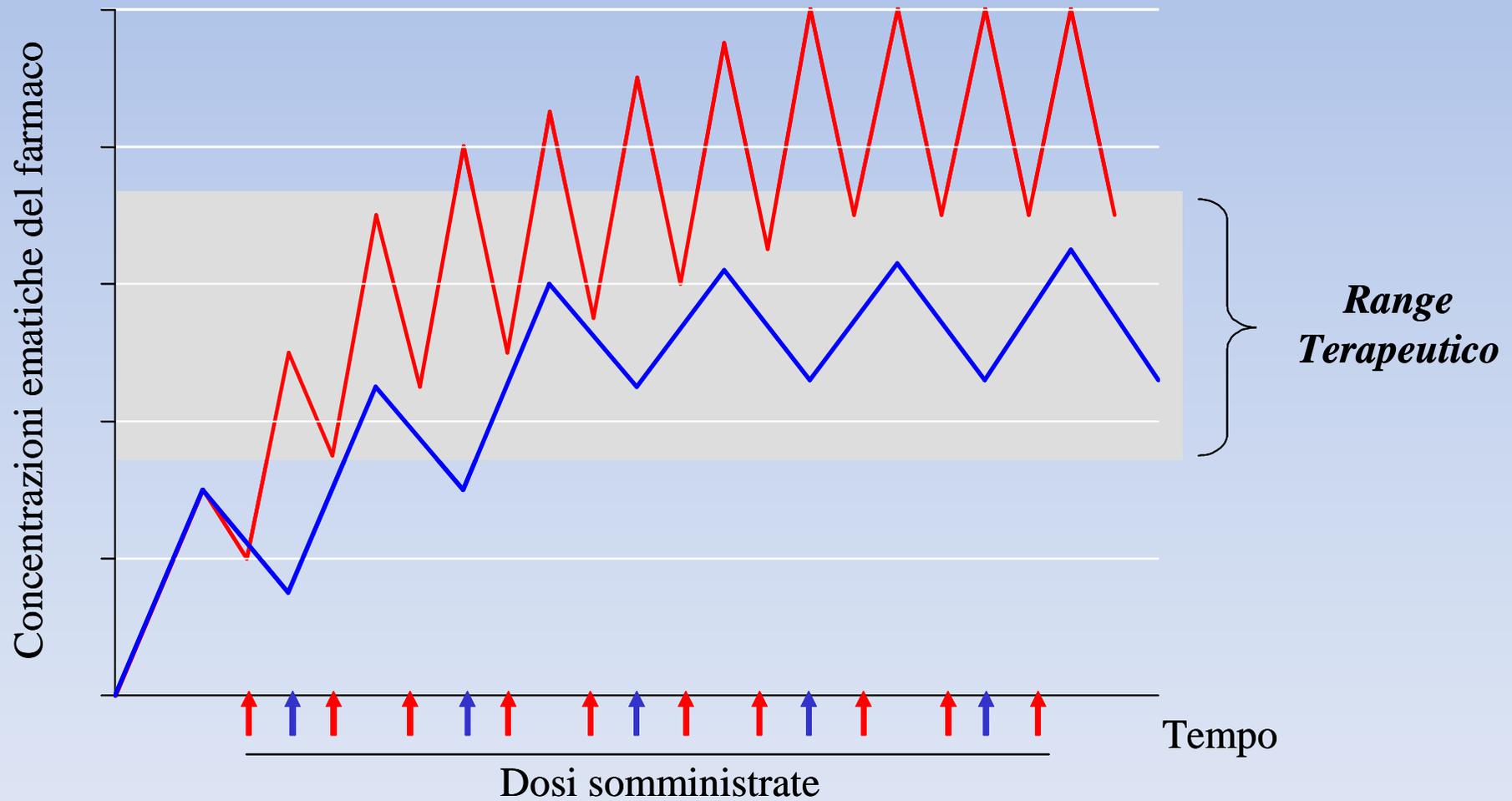
I livelli ematici di un farmaco (concentrazione ematica di un farmaco) dipendono da diversi fattori, quali: la via di somministrazione, la quantità e la velocità di assorbimento, la velocità di Eliminazione, la modalità di somministrazione unica o ripetuta, la quantità di farmaco somministrata (dose).

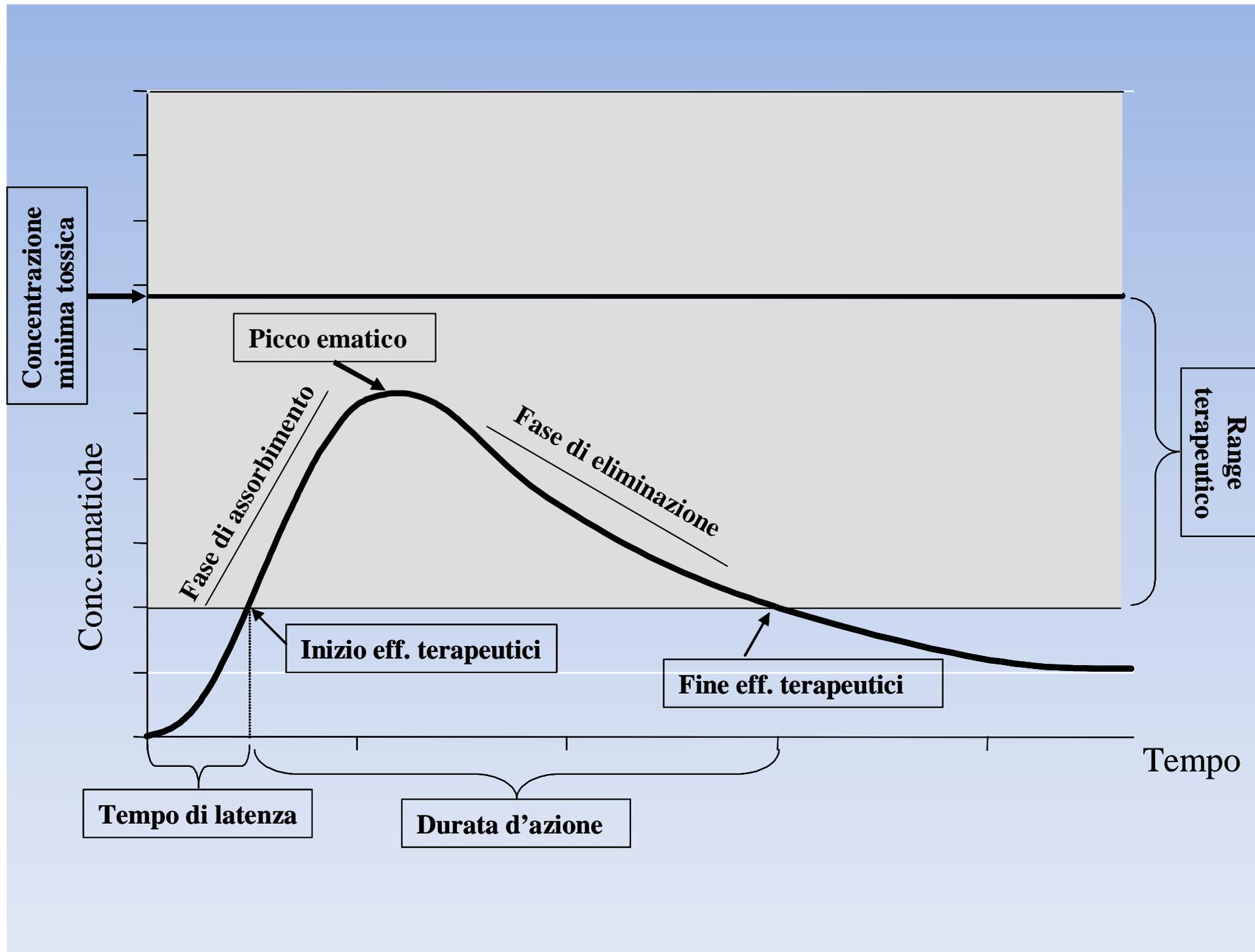
Figura 1. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato, alla stessa dose, per tre vie diverse



Il valore di biodisponibilità si ottiene calcolando la quantità ematica di farmaco circolante in un determinato tempo, a partire dal momento in cui viene somministrato.

Figura 2. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato con due differenti frequenze





RANGE TERAPEUTICO

L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti.

CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico.

CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.

PICCO EMATICO

La concentrazione massima raggiunta da un farmaco. Si correla al tempo. Ad esempio il picco ematico dell'aspirina somministrata per via orale si ottiene, generalmente, dopo 2 ore dalla somministrazione.

EMIVITA ($T_{1/2}$)

Il tempo necessario perché la concentrazione ematica di un farmaco diventi la metà. Normalmente si esprime in ore.

TEMPO DI LATENZA

Il tempo necessario, dopo la somministrazione, per ottenere l'inizio dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo necessario ad ottenere la minima concentrazione terapeutica.

FINE DELL'EFFETTO TERAPEUTICO

Il tempo trascorso dalla somministrazione alla fine dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo per raggiungere nuovamente una concentrazione ematica al di sotto di quella minima terapeutica.

DURATA D'AZIONE

L'intervallo di tempo tra l'inizio e la fine degli effetti terapeutici di un farmaco. Quindi il tempo in cui i livelli ematici sono all'interno del range terapeutico.

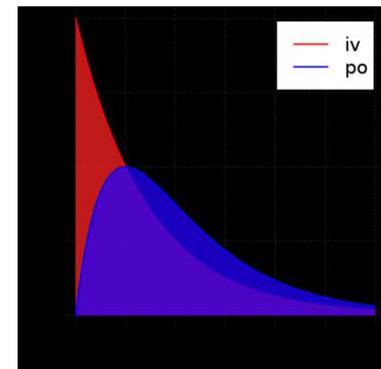
La biodisponibilità

I farmaci non vengono somministrati come sostanze pure, ma come componenti di formulazioni farmaceutiche in grado di modificarne la **biodisponibilità**.

L'influenza della formulazione farmaceutica si esplica prevalentemente a livello dell'assorbimento ed è diversa a seconda della via di somministrazione. ($F = \text{AUC orale} / \text{AUC ev}$) Per quanto riguarda la somministrazione orale, la **biodisponibilità** è decrescente per le diverse formulazioni nell'ordine seguente: soluzione, sospensione, capsula, compressa, compressa rivestita.

La biodisponibilità di un farmaco si determina confrontando i livelli plasmatici di un farmaco dopo una certa via di somministrazione con i livelli plasmatici che si ottengono con quella endovenosa, mediante la quale passa in circolo la totalità del farmaco. La biodisponibilità assoluta è data dall'area sotto la curva (AUC) corretta per la dose divisa per l'AUC endovenosa.

Quando lo standard di riferimento è costituito da una somministrazione endovenosa del farmaco si parla di biodisponibilità assoluta.



La biodisponibilità

In farmacologia, la *biodisponibilità relativa* si riferisce alla misura della biodisponibilità (ricavata dalla AUC) di una data formulazione (A) di un farmaco, rispetto a quella di una formulazione differente (B) dello stesso farmaco, in genere uno standard di riferimento o una diversa via di somministrazione.

Svariati fattori fisiologici possono ridurre la biodisponibilità di un farmaco. L'assunzione in concomitanza o meno con un pasto può influire sull'assorbimento, l'interazione con altri farmaci assunti nello contemporaneamente può alterarne l'assorbimento e l'effetto di primo passaggio, la mobilità intestinale modifica la dissoluzione della forma farmaceutica e può influenzare la degradazione chimica da parte della flora batterica intestinale. Anche stati di malattia che compromettano il metabolismo epatico o la funzione gastrointestinale avranno effetti sulla biodisponibilità.

Altri fattori: proprietà chimico-fisiche del farmaco, formulazione del farmaco, somministrazione, velocità di svuotamento gastrico, interazioni con farmaci e/o cibo, età, dieta, genere, salute del tratto GI, induzione e/o inibizione enzimatica, trasportatori: substrati di trasportatori di efflusso (es. P-glicoproteina).

Emivita FANS, INDOMETACINA: 4.5 ore

Farmaci che influenzano la motilità uterina:

Stimolanti

Emivita PROSTAGLANDINE: pochi minuti

PREPIDIL – induttore della maturazione cervicale e del travaglio di parto attraverso l'uso di un gel a base di PGE2 da applicare nel canale cervicale o nel fornice vaginale posteriore. E' disponibile in 3 diversi formati monouso gel contenenti: 0.5 mg di dinoprostone per uso endocervicale; 1.0 mg di dinoprostone per uso endovaginale; 2.0 mg di dinoprostone per uso endovaginale.

Emivita OSSITOCINA sintetica Syntocinon: 6 minuti

SYNTOCINON (5 UI/ml) ossitocina sintetica, 25 mg; soluzione iniettabile per uso intramuscolare, endovenoso e per infusione endovenosa. Syntocinon deve essere somministrato per infusione endovenosa goccia a goccia o per pompa ad infusione a velocità variabile.

Miorilassanti

Emivita ATOSIBAN (Tractocile): antagonista dell'ossitocina: 16 minuti

L'eliminazione plasmatica della RITODRINA (agonista recettori beta) sembra avere un andamento trifasico, con un'emivita relativa alla prima fase di 6-9 minuti, una relativa alla seconda fase di 1.7-2.6 ore e una relativa alla terza fase di 15-20 ore. Il farmaco viene metabolizzato nel fegato ed escreto con le urine come tale (circa il 5%) oppure sotto forma di metaboliti coniugati con solfato o acido glucuronico.

Emivita TERBUTALINA (agonista beta2): 11-16 ore.

Emivita Ca²⁺ antagonisti, NIFEPIDINA: 2 ore.

Esempio - il caso dei farmaci equivalenti: come si confrontano i principi attivi

Un farmaco equivalente è un medicinale che, in seguito a studi clinici appositi, si dimostra bioequivalente rispetto ad un altro medicinale. Secondo la legislazione europea due medicinali sono bioequivalenti se le loro biodisponibilità, in seguito a somministrazione della stessa dose, sono simili ad un livello tale che i loro effetti, riferiti ad efficacia e sicurezza, siano i medesimi.

Due farmaci si dicono bioequivalenti se hanno **AUC, Cmax, Tmax** uguali. Teoricamente la variazione fra un prodotto e l'altro potrebbe raggiungere il 40%, in realtà l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. FDA ha approvato l'immissione in commercio di 11843 generici dei quali, in termini di bioequivalenza, solo il 2.4% differiva di una percentuale superiore al 10% rispetto alla molecola originale.

Il medicinale generico per definizione non può mai essere perfettamente uguale al medicinale originatore. Solo due farmaci che siano stati prodotti dallo stesso impianto di produzione, abbiano identica composizione in principi attivi ed eccipienti, siano sottoposti allo stesso processo tecnologico di lavorazione possono essere perfettamente uguali. Pertanto anche lotti differenti dello stesso farmaco di "marca" o farmaci di marca prodotti in stabilimenti diversi non sono mai perfettamente uguali. Nell'anno fiscale 2013, l'FDA ha effettuato 2.858 ispezioni che hanno portato alla revoca di 27 equivalenti prodotti dalla Ranbaxy Laboratories, India, uno dei maggiori produttori di generici al mondo. Le violazioni più importanti sono legate ad errori nel packaging, errori nei test di stabilità, inadeguata pulizia degli impianti.

Concetto di CLEARANCE

Importante parametro farmacocinetico che misura l'efficienza dell'eliminazione di un farmaco.

Indica l'efficienza dell'eliminazione ovvero il volume di sangue purificato dal farmaco nell'unità di tempo

$$Cl \text{ renale} = (U \times V) / P$$

U concentrazione dell'urina

V velocità del flusso urinario

P concentrazione plasmatica o ematica

Cl epatica

I 2/3 del farmaco che entra nel fegato con il sangue vengono rimossi da parte del fegato in un solo passaggio.

Fasi dell'azione farmacologica

Somministrazione del farmaco

•Disgregazione del composto
•Soluzione dei principi attivi

I Fase farmaceutica

Farmaco disponibile per l'assorbimento

Disponibilità farmaceutica

•Assorbimento
•Distribuzione
•Escrezione

II Fase farmacocinetica

Farmaco disponibile per l'azione

Disponibilità biologica

Azione sui recettori nei tessuti bersaglio

III Fase farmacodinamica



Effetto

I meccanismi con cui i farmaci interagiscono con l'organismo (**Farmacodinamica**) sono in parte gli stessi di quelli dei tossici.

Tutti i farmaci sono dotati di tossicità.

Tuttavia, mentre i farmaci agiscono in genere con un meccanismo **specifico e reversibile**, molti tossici agiscono con meccanismi poco specifici e spesso irreversibili.

I tipi di **bersagli molecolari** dell'azione dei farmaci e dei tossici sono in genere gli stessi.

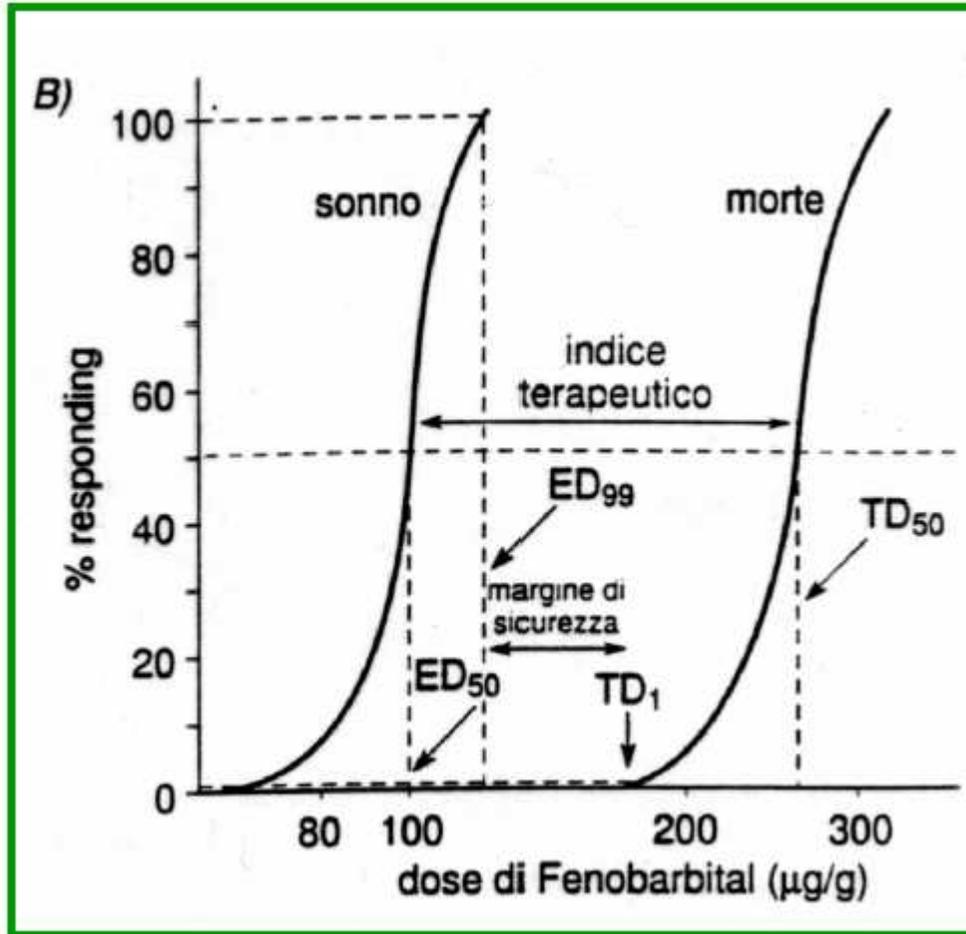


L'efficacia dei farmaci è un
piatto della bilancia.

L'altro piatto è rappresentato
dalle reazioni avverse

Non esiste il FARMACO sicuro

Indice terapeutico e Margine di sicurezza



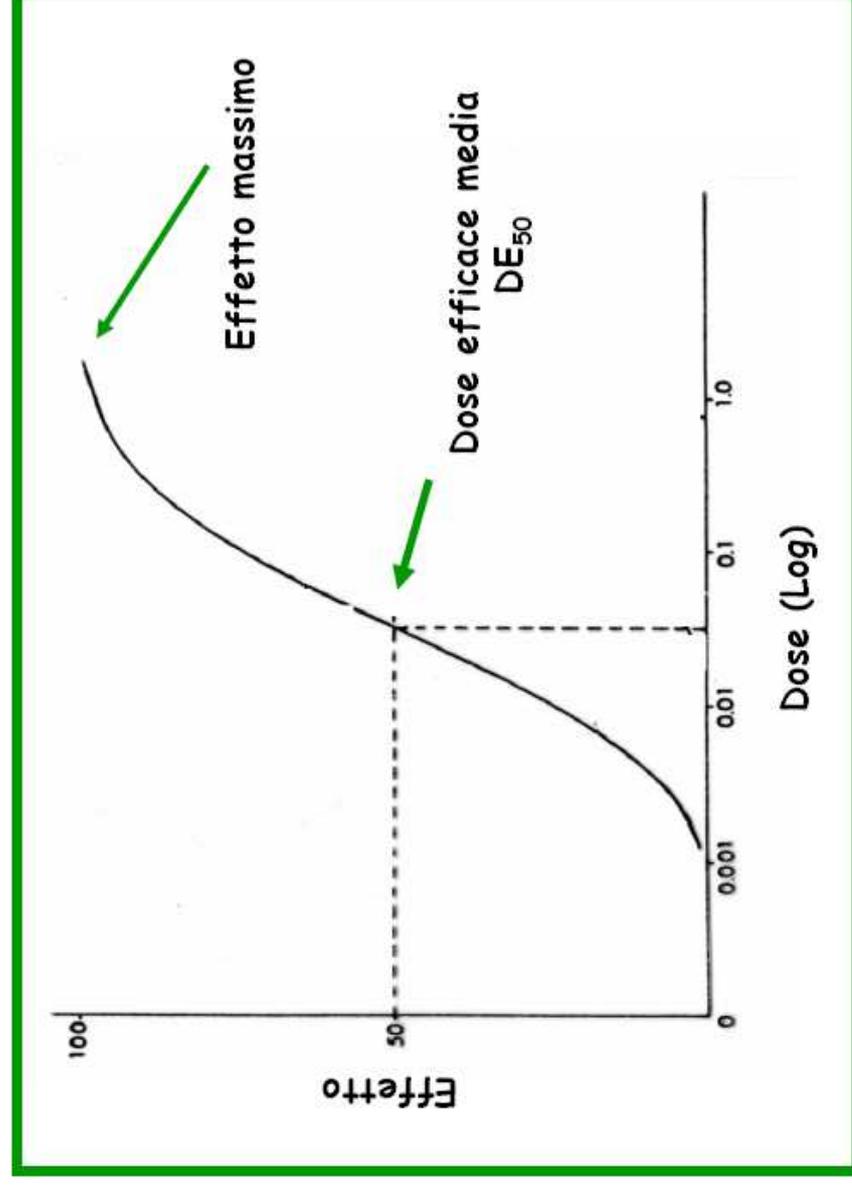
$$IT = DT_{50}/DE_{50}$$

$$\text{Margine di sicurezza} = DT_1/DE_{99}$$

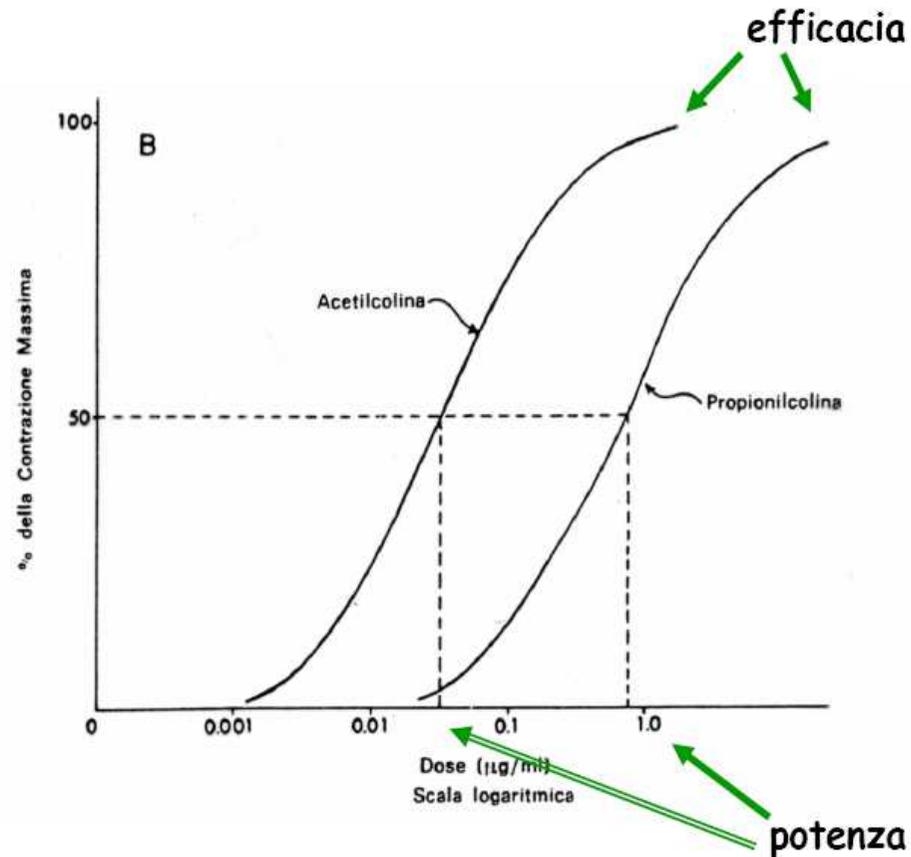
CURVE DOSE-RISPOSTA

L'effetto di un farmaco è proporzionale al numero di recettori occupati, quindi aumenta all'aumentare della dose.

L'effetto massimo si verifica quando tutti i recettori sono occupati.



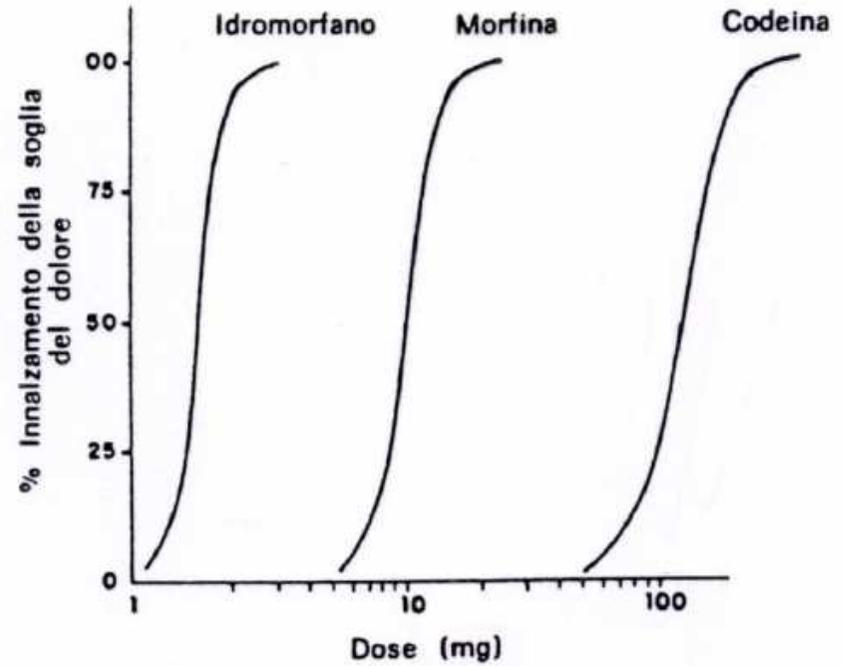
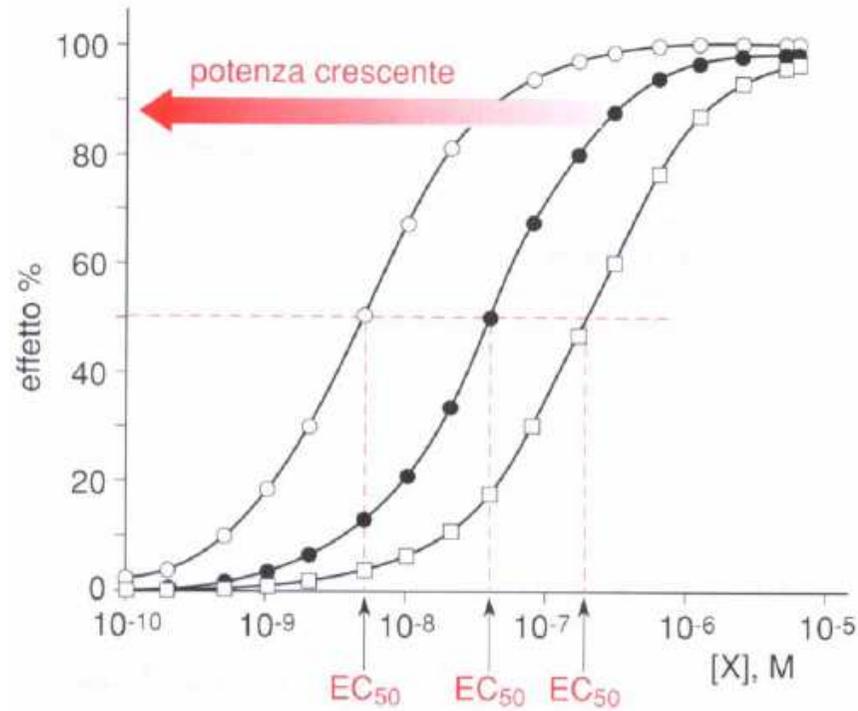
FARMACI AGONISTI



Un farmaco agonista è in grado di legare il recettore e determinare un effetto farmacologico

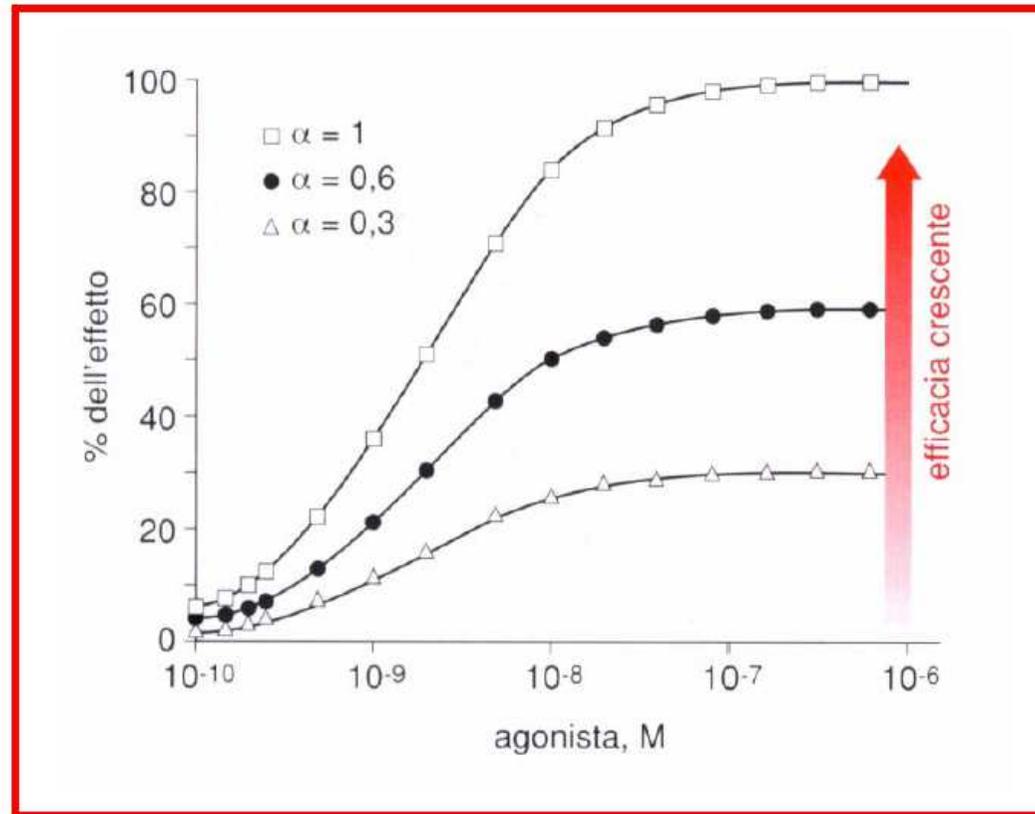
AGONISTI PIENI, PARZIALI, INVERSI, MODULATORI ALLOSTERICI

POTENZA



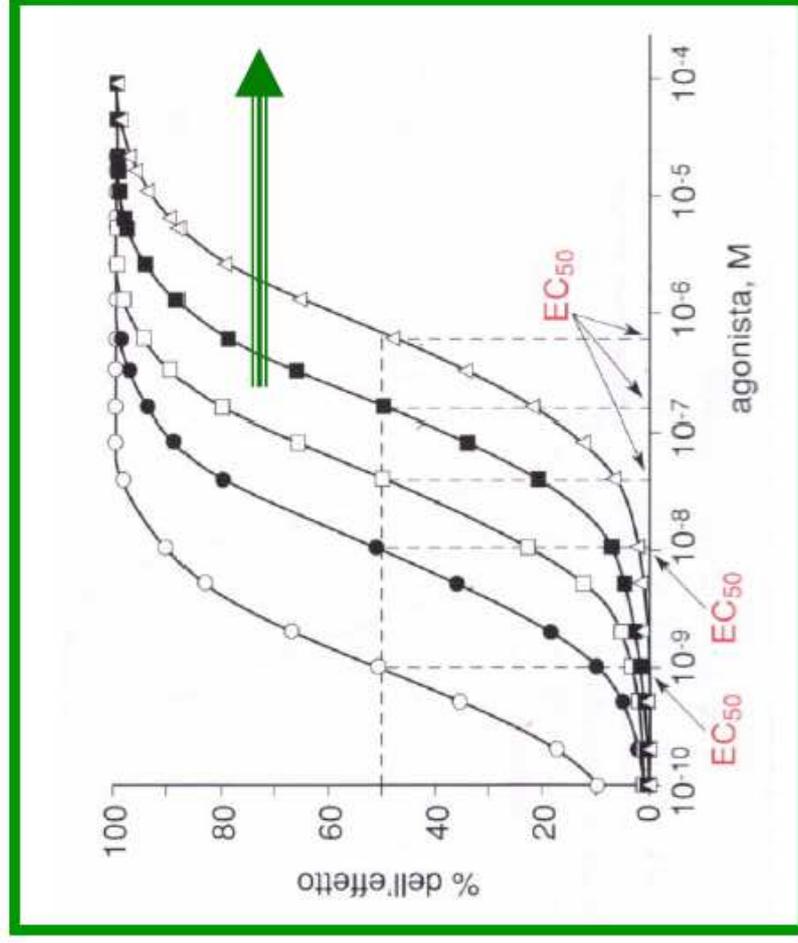
Indica la concentrazione del farmaco in grado di determinare il 50% dell'effetto farmacologico

EFFICACIA



Indica la capacità del farmaco di determinare l'effetto farmacologico massimo – attività intrinseca =1 (100% dell'effetto) o inferiore a questo

ANTAGONISTI COMPETITIVI

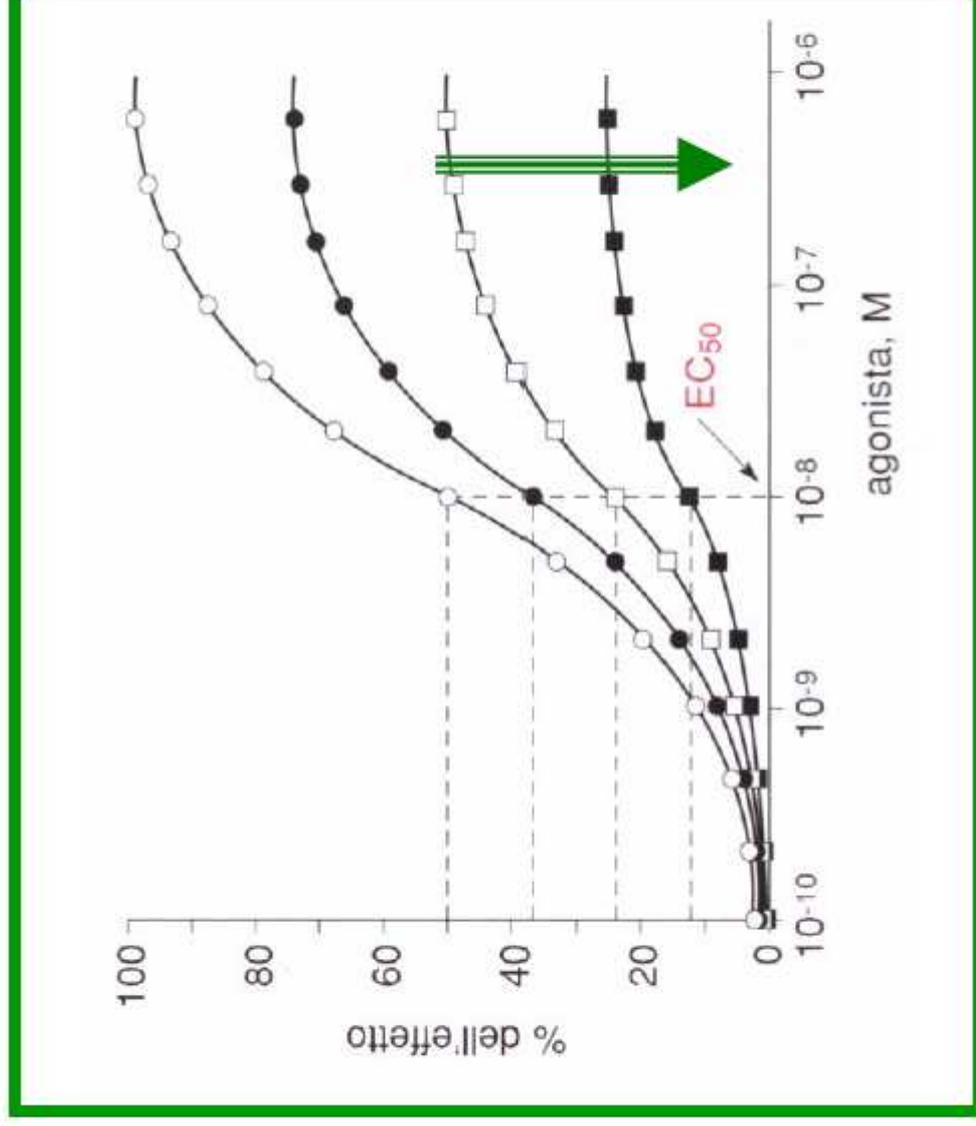


Un antagonista competitivo sposta la curva dose-risposta dell'agonista verso destra

Aumentando la concentrazione di agonista si può generare lo stesso effetto massimo ottenuto in assenza dell'antagonista

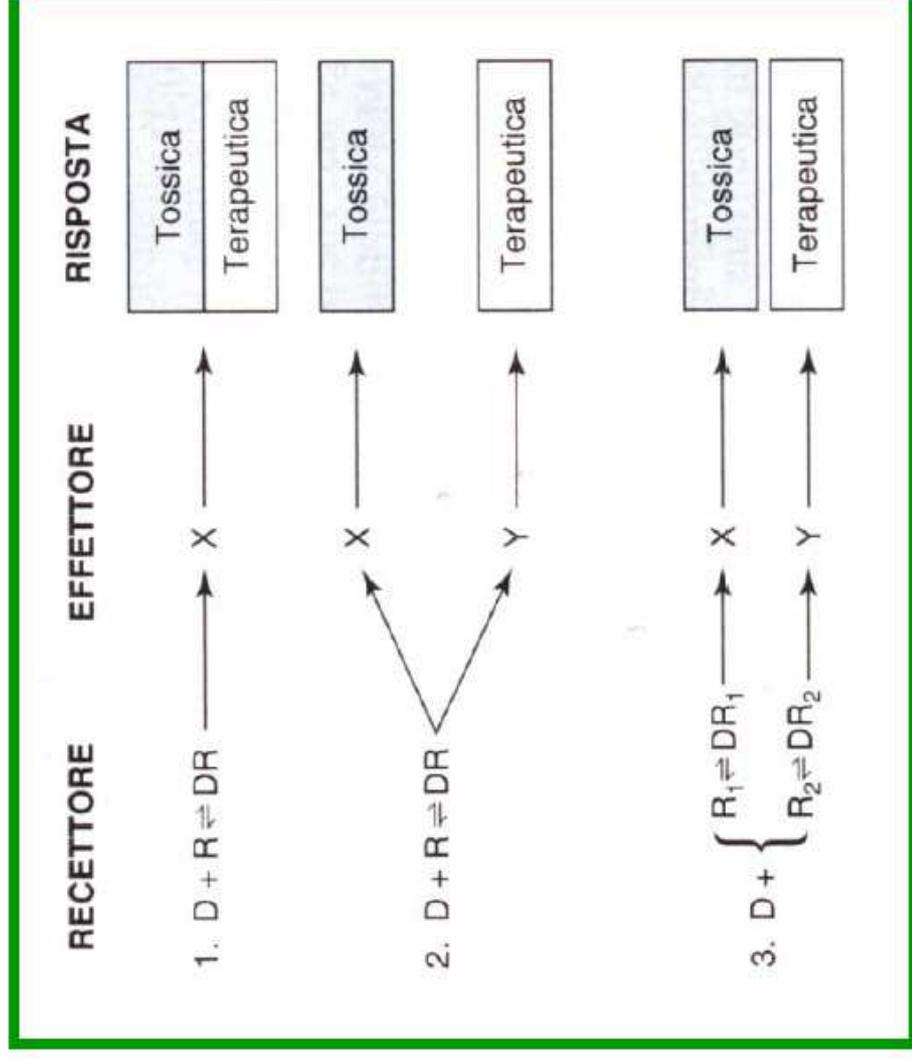
Un antagonista competitivo riduce la potenza dell'agonista

ANTAGONISTI NON COMPETITIVI



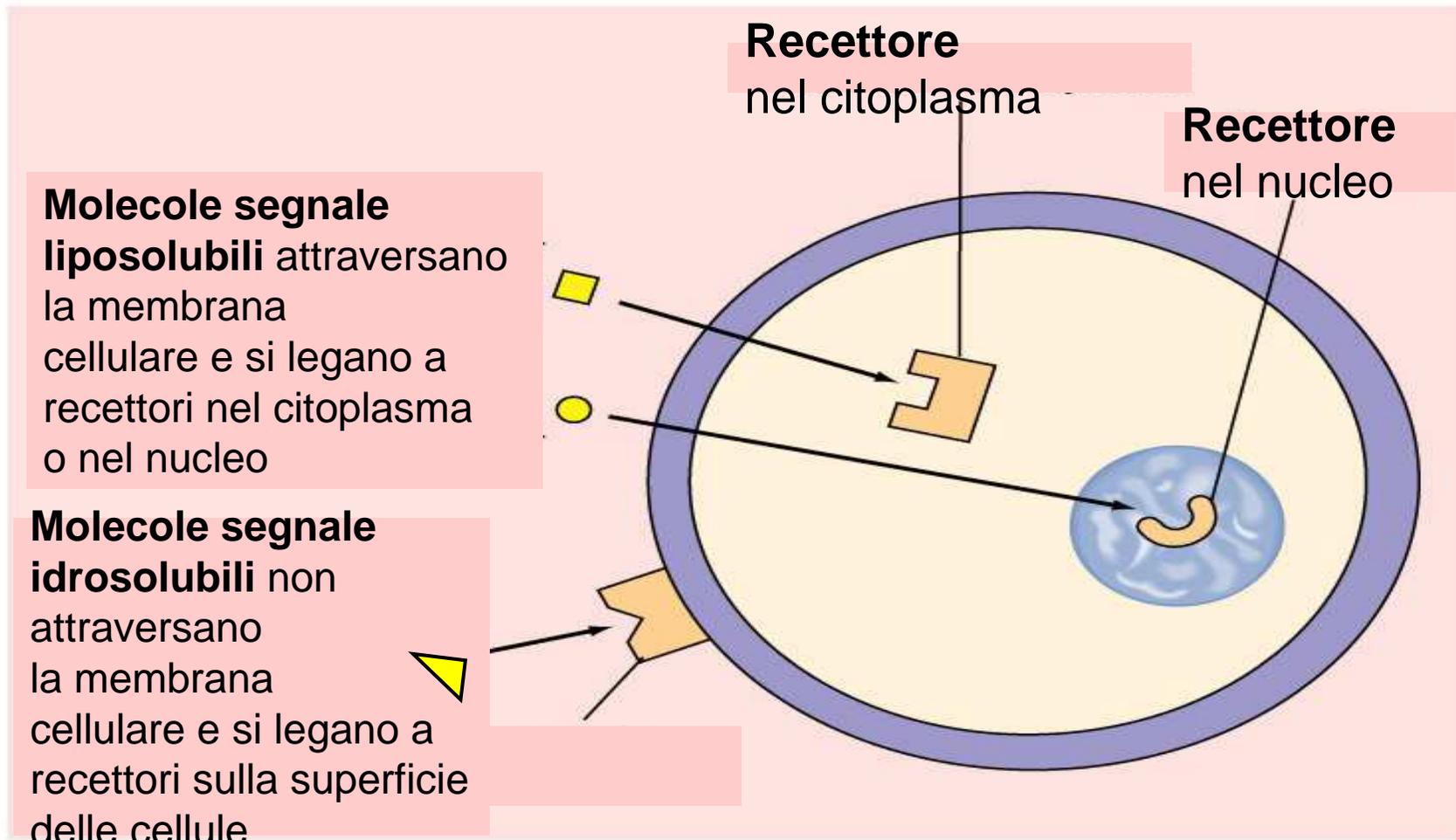
Un antagonista non competitivo **deprime l'effetto massimo** ottenibile anche con dosi elevate dell'agonista senza modificarne

L'interazione farmaco-recettore è responsabile degli effetti terapeutici e degli effetti tossici dei farmaci





CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI





Recettori di Membrana

Sono distinti in 6 superfamiglie:

Recettori canale o ionotropi

Recettori accoppiati alle proteine G o metabotropi

Recettori ad attività tirosin chinasi intrinseca

Recettori ad attività guanilato ciclasica intrinseca

Recettori delle citochine

Recettori di adesione cellulare

Recettori Intracellulari

Sono distinti in:

Estrogenici - Progestenici - Androgeni

Ormoni tiroidei

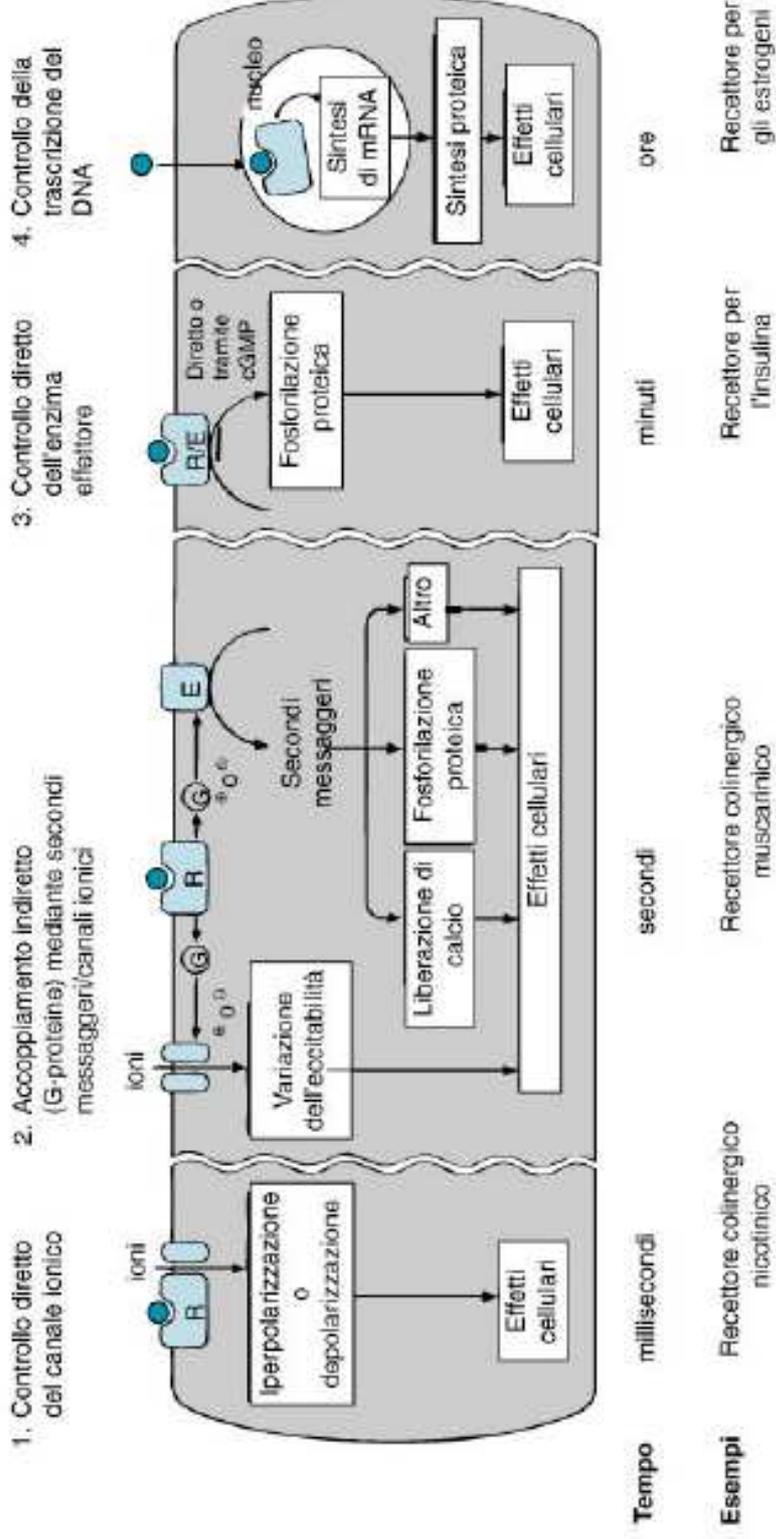
Vitamine A, D

Mineralcorticoidi

Glucocorticoidi

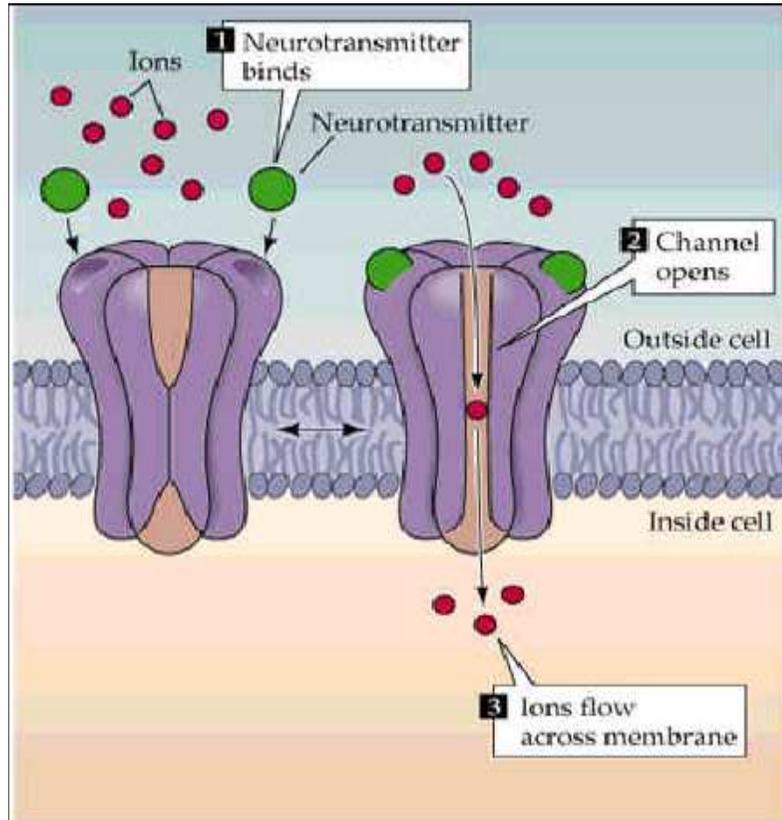


I diversi recettori mediano funzioni cellulari per mediatori di diversa natura e con tempi differenti





Recettori Canale



Esempi:

Recettore del GABA

Recettore Nicotinico Muscolare

Recettore del Glutammato

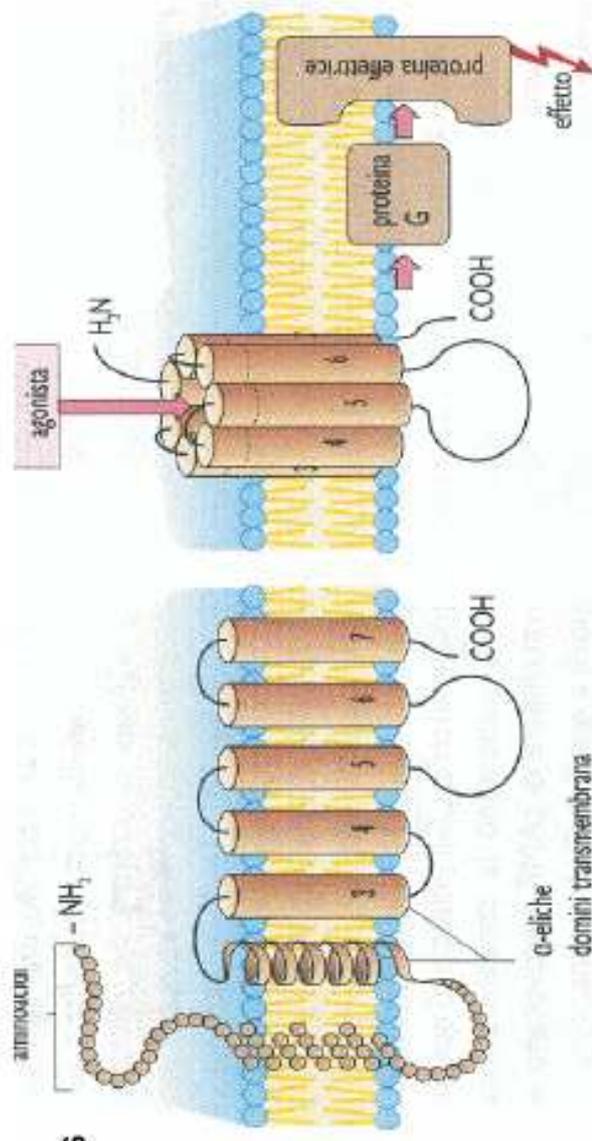
Recettore Purinergico P2X

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

GPCR:

G protein coupled receptors

Recettori di membrana che traducono il segnale di moltissimi mediatori e sono il bersaglio di numerosi farmaci agonisti ed antagonisti



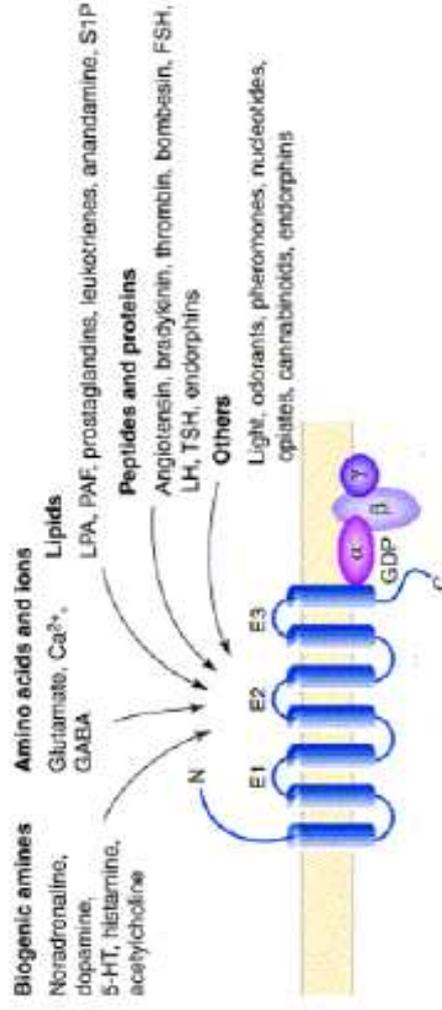
Unica catena polipeptidica che attraversa sette volte la membrana tre loops extracellulari e tre intra.

Diversi sistemi effettori:

Enzimi

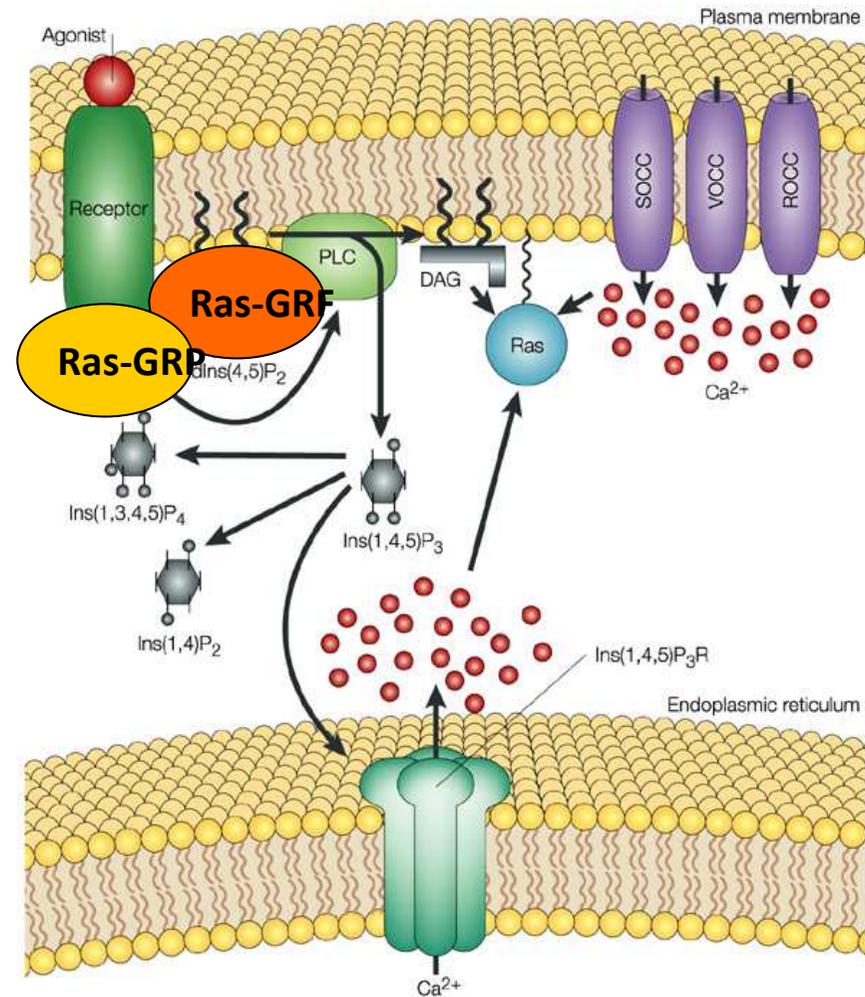
Canali ionici

Proteine di trasporto



**RECETTORI
AD ATTIVITA'
TIROSIN
CHINASICA**

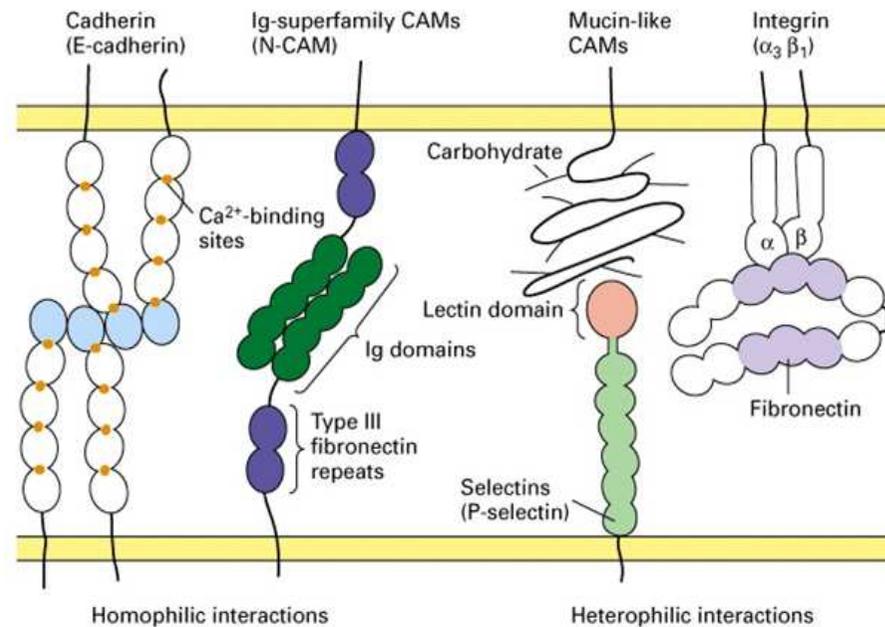
Esempi:
Recettori dell'Insulina
Recettori delle Citochine



I recettori per l'adesione cellulare

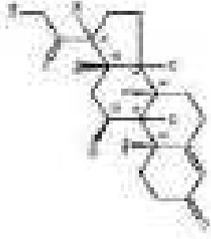
ADESIONE STABILE: cellula-cellula in tessuti parenchimatosi o in epiteli di rivestimento

ADESIONE DINAMICHE: cellule in movimento, che migrano



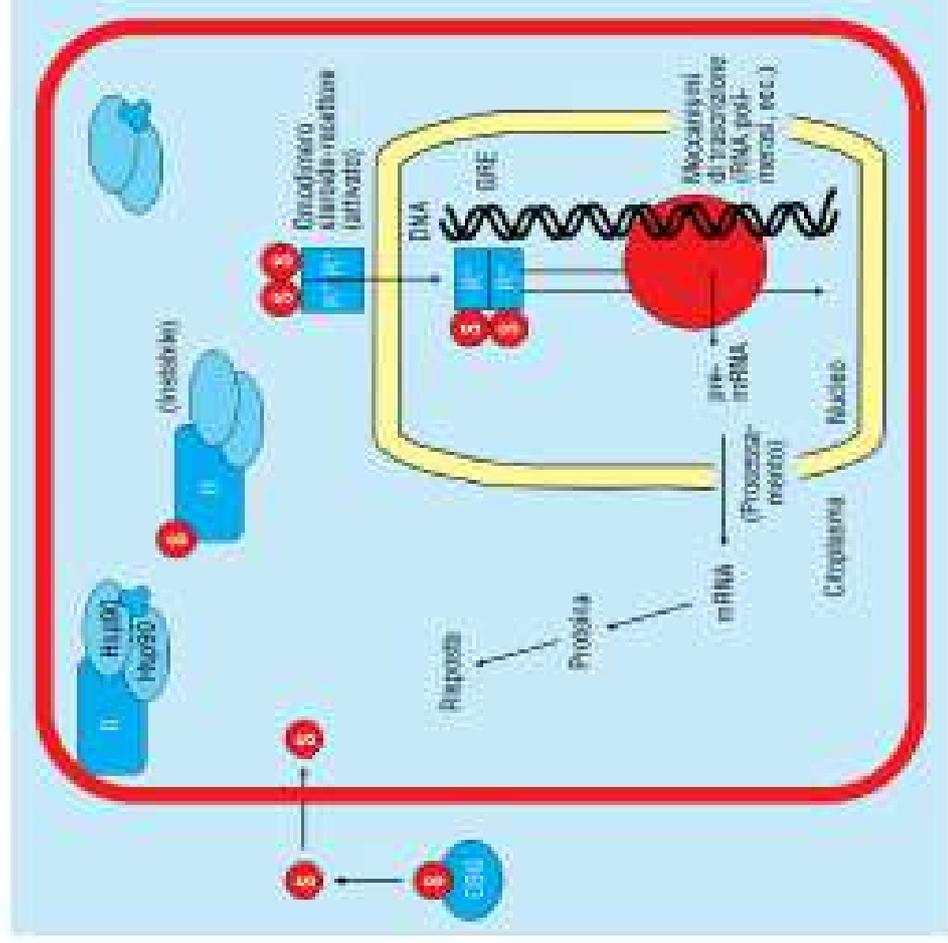
RECETTORI INTRACELLULARI

Il recettore per i glucocorticoidi è il prototipo di recettore intracellulare

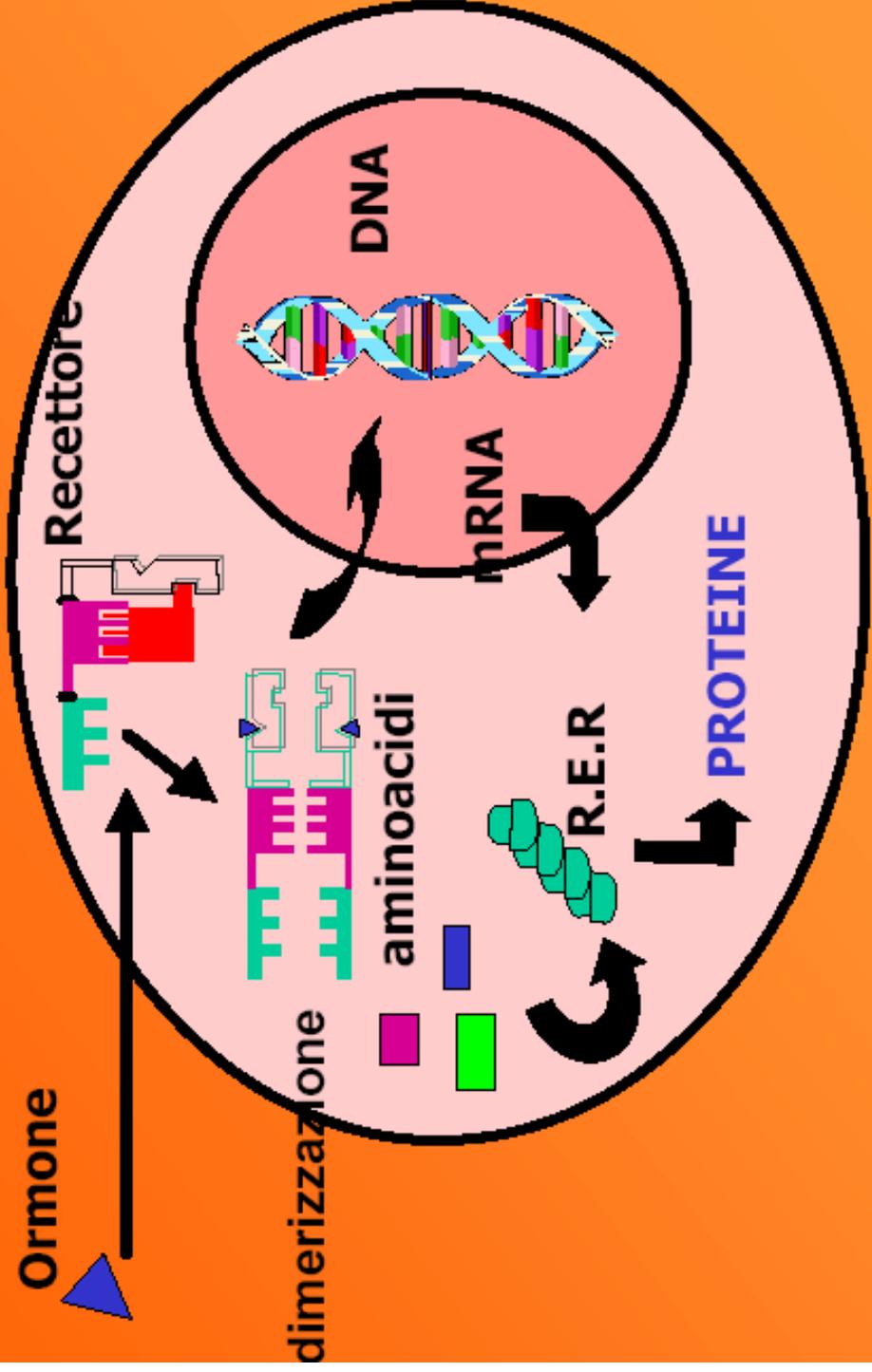


L'ormone entra in cellula, lega il recettore e rimuove il legame di proteine inibitorie (*heat shock proteins*)

Il complesso recettore-ormone dimerizza, migra nel nucleo e lega il DNA ad una sequenza (*glucocorticoid response elements: GRE*) a monte di promotori di specifici geni di cui regolano l'attività in senso positivo o negativo



RECEPTORI INTRACELLULARI - meccanismo -



ESEMPI di Recettori

RECETTORI DEGLI ESTROGENI

L'attività degli **estrogeni** si esplica mediante il legame ai recettori per gli estrogeni che sono localizzati **a livello nucleare**, dove si trovano sotto forma di **dimeri**, complessati con le proteine dello shock termico, (Hsp).

Gli estrogeni attraversano per diffusione le membrane cellulari e, una volta giunti legano i ER con interazioni non covalenti, provocandone la dissociazione dalle Hsp.

Il complesso estrogeno-recettore così formatosi, riconosce e lega regioni specifiche di DNA, modulando il processo di trascrizione di geni bersaglio degli estrogeni.

Struttura simile è quella del Recettore per il PROGESTERONE.

Alcuni ESEMPI di Recettori

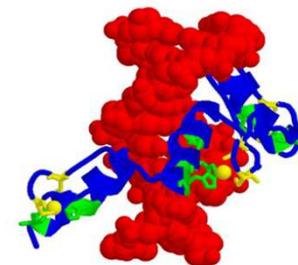
RECETTORI DEGLI ESTROGENI

Diversi domini caratterizzano questo recettore. Il dominio A/B, localizzato all'ammino-terminale, è il dominio meno conservato tra i diversi membri della famiglia dei recettori nucleari ed include la regione activation function 1 (AF1) con funzione di transattivazione.

La funzione AF1 regola la trascrizione dei geni bersaglio, in modo ligando-indipendente. La sua variabilità strutturale è un elemento importante per conferire la specificità d'azione a ciascun recettore.

In particolare, la regione AF1 di ER β (al contrario di ER α) contiene una porzione con funzione repressiva, che diminuisce l'attività trascrizionale del recettore ER β stesso.

Dominio zinc-fingers

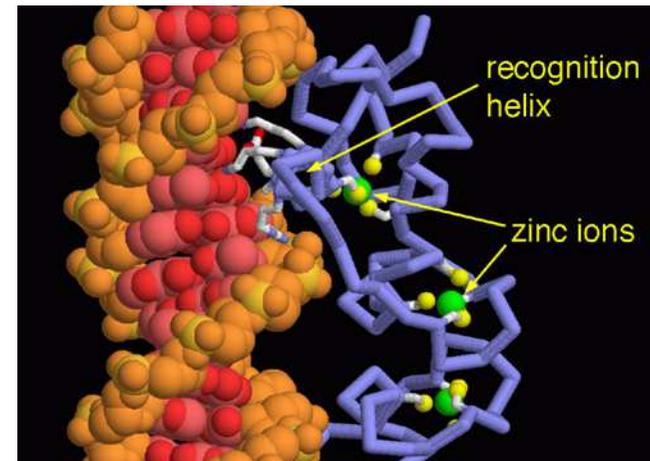


Alcuni ESEMPI di Recettori

RECETTORI DEGLI ESTROGENI

Il dominio A/B, presenta diversi siti di fosforilazione ed è bersaglio della via di segnalazione mediata dalle MAP kinasi, indicando un meccanismo di comunicazione crociata tra la trasduzione innescata dai fattori di crescita e quella degli ormoni steroidei a livello. Il dominio C o DNA Binding Domain (DBD), è il dominio più conservato tra tutti i recettori nucleari, ed è deputato al legame con il DNA e alla dimerizzazione dei recettori.

Sono stati descritti omodimeri ed eterodimeri di recettori per gli estrogeni, con affinità paragonabili per il DNA. Caratterizzato da due regioni dette « zinc fingers » importante per l'inserimento del recettore nel solco maggiore del DNA.



Farmaci della motilità uterina

OSSITOCINA, stimola l'attività tonica e fasica del miometrio, favorisce il rilasciamento dello sfintere cervicale e del canale del parto. Nell'ultimo periodo della gravidanza la responsività dell'utero all'ossitocina aumenta notevolmente e l'ormone esercita un ruolo importante nell'inizio e nel mantenimento del travaglio e del parto.

Durante il parto l'utero ha un aumento di recettori dell'ossitocina (recettori di membrana accoppiati alle proteine Gq) indotto dagli estrogeni e sviluppa la sua massima sensibilità all'ossitocina.

PROSTAGLANDINE, sostanze prodotte dall'organismo che hanno diverse funzioni, tra cui la stimolazione delle contrazioni dell'utero. L'organismo produce autonomamente diversi tipi di prostaglandine, alcune delle quali sono fondamentali per la stimolazione della cervice e delle contrazioni uterine. Prima del travaglio, la cervice diventa più elastica e flessibile, e comincia ad assottigliarsi e a dilatarsi. Questi cambiamenti possono essere prodotti dalla produzione naturale di prostaglandine, oppure stimolati artificialmente, con la somministrazione di prostaglandine sintetiche.

PGF₂α, dotata di proprietà vasocostrittrici; PGE₂ e la PGI₂ (prostaciclina) interagiscono con recettori di membrana accoppiati alle proteine G e promuovono la motilità dell'utero gravidico e non. La sensibilità alle PG aumenta nel miometrio nel corso della gravidanza.

Farmaci Tocolitici

RITODRINA, ISOSSISUPRINA, TERBUTALINA

Non chiara dimostrazione di quale sia il tocolitico di prima linea, diversi effetti collaterali materni quali tachicardia, aritmia, nausea, vomito, cefalea

Ritodrina: simpaticomimetico β_2 selettivi (recettori di membrana adrenergici, accoppiati alle G protein, presenti ubiquitariamente nell'organismo, MIOLENE – brevettato nel 1964

Isossisuprina: simpaticomimetico β_2 non selettivi, con attività α bloccante, VASOSUPRINA – brevettato nel 1956

ATOSIBAN (trade name, TRACTOCILE)

Antagonisti del recettore dell'ossitocina. Utilizzati come farmaci di seconda scelta e nel caso di parti gemellari, diabete, cardiopatie

OFF LABEL :

CALCIO ANTAGONISTI - Nifedipina, Adalat

Antagonisti dei canali del calcio, rilassamento della muscolatura liscia, riducendo l'ingresso di calcio nelle cellule e bloccando il rilascio di calcio dagli organelli

FANS – BLOCCANTI delle PROSTAGLANDINE - INDOMETACINA

COMPARAZIONE DEI COSTI DELLA TOCOLISI PER 48 ORE DI TERAPIA

Tractocile

1 bolo (24,18€) + 8 fiale di mantenimento (75,42€ l'una)

→ 627 54 € TOT

Adalat

16 compresse (1 confezione da 50 cpr 5,40€) → 1,80 € TOT

Ritodrina

4 fiale da 50 mg (0,52€ ogni fiala) → 2,08 € TOT

Trattamento dei farmaci nell'infertilità

GONADOTROPINE, agiscono sui recettori dell'ormone di rilascio delle gonadotropine endogene, recettori di membrana accoppiati alle proteine G espresso sulla superficie delle cellule presenti nell'ipofisi, ma riscontrabile anche nei linfociti, nel seno, nelle ovaie e nella prostata. Il recettore è indirettamente associato ai processi di attivazione del calcio tramite il suo legame con le proteine G e il loro effetto sul fosfatidilinositolo, secondo messaggero nel processo di attivazione del calcio.

CLOMIFENE, antagonista competitivo del recettore degli estrogeni e del testosterone presenti a livello ipotalamico (feed back regulation della produzione di rilascio delle gonadotropine) e a livello ipofisario (feed back regulation della produzione di rilascio di FSH e LH). Sblocca la produzione di GnRH, FSH e LH dall'inibizione a feed back esercitata dagli steroidi.

BROMOCRIPTINA, derivato semisintetico dell'ergotamina, agonista dei recettori D2 della dopamina, recettori di membrana accoppiati alle proteine G, e in grado di inibire l'aumento di prolattina (inibitori della lattazione) agendo a livello ipotalamico e ipofisario. E' in grado di ripristinare l'ovulazione nei pazienti che mostrano avere elevati livelli di prolattina.

INTERAZIONI TRA FARMACI

ESEMPIO

Francesca, 37 anni, è portatrice di valvola cardiaca in terapia anticoagulante con **warfarin**. Utilizza da anni la “pillola” come metodo contraccettivo (una combinazione di **estradiolo e levonorgestrel**). A causa di un’infezione tubercolare, lo specialista le prescrive una terapia comprendente la **rifampicina**.

A due mesi dall’inizio della terapia, Francesca ha un attacco di “mal di denti” e telefona al proprio dentista. Il dentista le fissa un appuntamento per la settimana seguente, e le consiglia di assumere nel frattempo tre compresse al giorno di **aspirina**. Siccome sa che il marito di Francesca è affetto da ulcera gastrica ed è in terapia con **cimetidina**, il dentista le consiglia anche di assumere una compressa al giorno di cimetidina, per prevenire eventuali disturbi gastrici da aspirina.

Dopo due giorni, Francesca ha forti dolori addominali e si reca in Ospedale. Dalle analisi risulta che ha avuto un episodio di melena, che l’attività protrombinica è diminuita sensibilmente rispetto all’ultimo controllo (di un mese prima) ed, infine, che è rimasta incinta ...

Interazioni farmacologiche degli estroprogestinici

Tipi di interazione : Farmaci che possono diminuire l’efficacia degli EP causando sanguinamenti intermestruali o perdita dell’azione contraccettiva;

Farmaci che possono aumentare l’attività degli EP, e aumentare gli effetti collaterali

Farmaci la cui attività può essere aumentata o diminuita o dall’uso concomitante degli EP

RIDUZIONE EFFETTO CONTRACCETTIVO

Considerare l'uso di un metodo di barriera. I segnali di una possibile riduzione di efficacia sono la comparsa di perdita di sangue intermestruale, irregolarità mestruali ed amenorrea.

ANTIBIOTICI

Rifabutina
Rifampicina
Cefalosporine*
Penicilline*
Nitrofurantoina*
Tetracicline*
Metronidazolo*
Trimetoprim solo
o con sulfametossazolo*

Oxcarbazepina*

Topiramato*

ALTRI PSICOFARMACI

Clordiazepossido
Metadone

ANTIVIRALI

Nelfinavir
Nevirapina
Ritonavir
Efavirenz
Lopinavir/Ritonavir

ANTIEPILETTICI

Fenobarbital
Carbamazepina
Etosuccimide
Fenitoina
Primidone
Felbamato*

LASSATIVI

Possibile ridotto
assorbimento

ANTIACNE

Isotretinoina**

FITOTERAPICI

Erba di S. Giovanni
(Hypericum perforatum)

AUMENTO EFFETTO CONTRACCETTIVO

Maggiore probabilità di comparsa di effetti indesiderati (nausea-vo-
mito, tensione e dolorabilità mammaria, emicrania e ritenzione idrica).

ANTIDEPRESSIVI

Nefazodone
Fluoxetina
Fluvoxamina
Sertralina

VITAMINA C

SUCCO DI POMPELMO

RIDUZIONE EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Riduzione biodisponibilità

ANTINFIAMMATORI

Acido Acetilsalicilico

ANTIPERTENSIVI

Metildopa

Guaneetidina

ANTICOLESTEROLO

Clofibrato

BENZODIAZEPINE

Temazepam

IPOGLICEMIZZANTI

Clorpropamide

Glibenclamide

Glibenclamide+Metformina

Gliclazide+Metformina

NARCOTICI

Morfino-simili

VITAMINE

Vitamina B6

AUMENTO EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Aumento biodisponibilità

ANTIBIOTICI

Troleandromicina

ANTIDEPRESSIVI

Desipramina

Imipramina

ANTISPASTICI

Tizanidina

ANTIASMATICI

Teofillina

ANTIARITMICI

Metoprololo

CAFFEINA

BENZODIAZEPINE

Alprazolam

Diazepam

Nitrazepam

Triazolam

CORTISONICI

Prednisolone

Prednisone

IMMUNOSOPPRESSORI

Ciclosporina

TRANQUILLANTI

Meprobamato

CONCLUSIONE

Rifampicina (antimicobatterico): induttore degli enzimi epatici, azione sul citocromo P450 ----- riduzione dell'efficacia di EP

Warfarin ----- riduzione della sua efficacia dall'uso di EP

Aspirina ----- riduzione della biodisponibilità degli EP



Cos'è il Prontuario Farmaceutico e come si consulta

Il Prontuario Farmaceutico è lo strumento predisposto per gli operatori del settore al fine di favorire una prescrizione e una dispensazione informata del farmaco. Comprende tutte le informazioni essenziali sulle specialità medicinali che possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale e raccoglie tutti i provvedimenti riguardanti l'introduzione e la rimborsabilità dei nuovi medicinali.

Per ogni farmaco inserito nel prontuario farmaceutico, sono descritti: il nome commerciale; i principi attivi; il numero di classificazione internazionale "Atc" (Anatomica Terapeutica Chimica, schede tecniche dei farmaci depositati al Ministero della Salute); le forme ed i dosaggi disponibili; la via di somministrazione; il prezzo di vendita ed il grado di copertura da parte del Servizio Sanitario Nazionale; le eventuali "note Cuf (Commissione Unica del Farmaco)", con limitazioni e specifiche nell'uso del prodotto; la ditta farmaceutica che lo produce e che lo distribuisce; le indicazioni cliniche del farmaco.

Il Prontuario Farmaceutico è disponibile in forma cartacea (ultima edizione, 2005) oppure in forma elettronica.

Cos'è il Prontuario Farmaceutico e come si consulta

Il sito di consultazione è gestito dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) con la denominazione Banca Dati Farmaci.

La Banca dati Farmaci contiene i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e i Fogli Illustrativi (FI) dei farmaci autorizzati in Italia. All'interno della BDF esiste la possibilità di entrare in farmaco, principio attivo, azienda, contatti (**Numero verde: 800 571661**; Fax: 06.59784807 E-mail: farmaciline@aifa.gov.it), RSS dove è possibile essere aggiornati in tempo reale sugli ultimi articoli pubblicati sul portale dell'AIFA.

Il servizio è gratuito e non richiede nessuna registrazione. E' possibile consultare la Banca Dati Farmaci effettuando una ricerca per nome commerciale, principio attivo oppure casa farmaceutica.

Cos'è il Prontuario Farmaceutico e come si consulta

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è un documento destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri) ed è una “carta d'identità” del medicinale, costantemente aggiornata nel corso degli anni. Esso riporta tutte le informazioni fondamentali all'efficacia e alla sicurezza del farmaco.

Il Foglio Illustrativo (FI) è un documento destinato al paziente/utilizzatore. Esso contiene tutte le informazioni utili per un impiego quanto più sicuro e corretto del farmaco espresse in un linguaggio chiaro e facilmente comprensibile.



Siti scientifici per la ricerca di farmaci per la consultazione

-Il sito in italiano ufficiale per le informazioni sui farmaci e Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Oltre alla Banca Dati Farmaci sono presenti numerosi siti per la ricerca di informazioni sui farmaci.

Tra quelli in italiano vi sono: prontuariofarmaceutico.it; torrinomedica.it

- Per quanto riguarda i siti in lingua inglese sono da menzionare:

MEDLINE DRUG INFORMATION e **DRUG INFORMATION PORTAL** entrambi gestiti dalla United States National Library of Medicine. Inoltre è degno di nota il sito **DRUGS.COM**

- Archivi elettronici di informazioni strutturate (**RECORD**). L'archivio può essere interrogato attraverso parole-chiave o criteri.

- Banche-dati **bibliografiche** (es. Medline). il record è una citazione bibliografica (qui l'informazione non è compiuta, ma rimanda ad altro)

- Banche-dati **full-text** (es. Micromedex). il record è un testo completo (qui l'informazione è compiuta)

Siti scientifici per la ricerca di farmaci per la consultazione

BANCHE DATI: Primarie (es. Medline); utilizzano articoli originali
Secondarie (es. Cochrane Library); utilizzano prodotti della ricerca caratterizzati da revisione critica (con metodologia appropriata) degli studi primari (articoli originali) relativi ad un determinato argomento: **revisioni, meta-analisi**

MEDLINE: Database gratuito di abstract. Attualmente (2013) contiene circa 20 milioni di citazioni.

Uno dei 40 database biomedici della National Library of Medicine.

Un'apposita commissione (Literature Selection Technical Review Committee) indicizza gli articoli.

Più di 5000 riviste di più di 70 paesi. Aggiornamenti settimanali. Circa 500.000 nuove citazioni per anno.

Il servizio di ***Farmacologia Clinica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*** fornisce informazioni inerenti l'impiego clinico, la tossicità, la teratogenicità, le interazioni con altri farmaci e l'efficacia comparativa su tutti i farmaci presenti nel Prontuario Terapeutico Nazionale.

E' in grado di dare una bibliografia aggiornata sull'argomento in esame e fornisce informazioni sulle reazioni avverse da farmaci di notevole rilevanza clinica. Il Servizio collabora con il Laboratorio Analisi Chimico Cliniche per il dosaggio di farmaci e con la Commissione tecnica ospedaliera al fine di una realizzazione della terapia e di un'ottimizzazione del rapporto costo/beneficio.

Per informazioni tossicologiche

POISINDEX - Quasi un milione di prodotti commerciali, farmaci e sostanze biologiche, elencati per nome generico, chimico, commerciale e botanico. Informazioni su: composizione, principi attivi, sintomatologia dell'intossicazione, protocolli per il trattamento dell'intossicazione.

Per informazioni sulle malattie

DISEASEDEX - Informazioni sulle malattie "evidence-based". Informazioni su: management, diagnosi, trattamento, complicazioni, prognosi, prevenzione.

Per informazioni farmacologiche

DRUGDEX - Monografie sui farmaci presenti nelle maggiori farmacopee, elencati per nome generico e commerciale. Informazioni su: dosaggio (anche in condizioni patologiche: es. insufficienza renale), farmacocinetica, precauzioni, indicazioni, efficacia comparativa.

MARTINDALE - Versione elettronica del testo pubblicato dalla British Pharmacological Society. Farmaci disponibili nel Regno Unito, elencati per nome generico e commerciale. Informazioni su: forme chimiche, usi terapeutici, effetti collaterali.

DRUG-REAX - Informazioni su: interazioni tra farmaci, tra farmaci e alimenti, allergie a farmaci, modificazioni dei dati di laboratorio da farmaci.

REPRORISK - Informazioni su: rischio per la riproduzione da farmaci, agenti chimici e fisici, agenti ambientali.



Working Project:

Analisi di alcuni casi clinici in OSTETRICIA e loro trattamento farmacologico





Working Project:

Analisi di alcuni casi clinici in OSTETRICA e loro trattamento farmacologico

- Presentazione del caso clinico**
- Anamnesi personale ed ostetrica**
- Analisi dettagliata della terapia
farmacologica pregressa ed in corso**
- Meccanismo d'azione dei farmaci in uso**
- Effetti terapeutici ed Effetti collaterali**





7 casi clinici

1- Parto Spontaneo

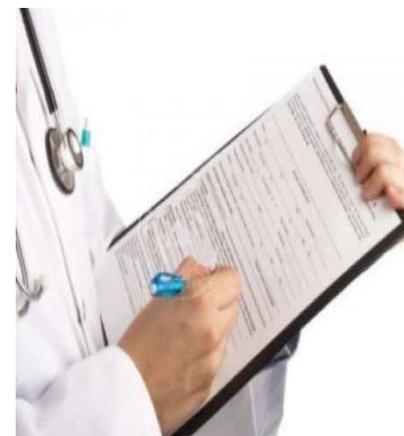
2- Minaccia di Parto pretermine



3- Parto Indotto con PG

4- Taglio cesareo

5- Partoanalgesia – TC



6- Partoanalgesia – Parto spontaneo



7- Infertilità



CASO CLINICO N°1 – Parto Spontaneo

Donna di 33 anni, impiegata
I gravidanza, 38 weeks + 6 days
Ingresso: 01 july - Uscita: 04 july

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico**

Cytotec – misoprostolo (per indurre il parto, off label)

Abba – amoxicillina + acido clavulanico (antibiotico)

Ferrograd – solfato ferroso (antianemico)

Citofolin – calcio folinato (anemia da folati)

Methergin - metilergometrina (per ridurre emorragie)

Unasyn - ampicillina + sulbactam (antibiotico)

Syntocinon – ossitocina sintetica (x induzione del parto)

Ferlifix – gluconato ferrico (anemia da ferro)

Lederfolin – folati (anemia da folati)

Al bisogno: Tachipirina - FANS



CASO CLINICO N°2 – Minaccia di parto pretermine

Donna di 28 anni, casalinga
III gravidanza, 35 weeks + 4 days
Ingresso: 23 june - Uscita: 25 june

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico**

Spasmex in fisiologica (per il trattamento del dolore)

Trattamento con Miolene (scheda di sorveglianza)

Bentelan (per accelerare lo sviluppo polmonare)



CASO CLINICO N°3- Parto Indotto con PG

Donna di 27 anni, educatrice
I gravidanza, 37 weeks + 3 days
Ingresso: 12 june - Uscita: 17 june

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico, EUTIROX 75 (per ipotiroidismo)**

ALLERGIA AL LATTICE

INDUZIONE CON PROSTAGLANDINE: fallimento

TAGLIO CESAREO



CASO CLINICO N°4- Taglio Cesareo

Donna di 31 anni, OSS

I gravidanza, 32 weeks + 5 days (gemelli)

Ipotiroidismo, ipertensione gestazionale, obesità

Ingresso: 15 july - Uscita: 22 july

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico (folidex), EUTIROX 75 (eutirox),**

Bentelan

Clexame (emoxaparina sodica) (profilassi trombosi venosa profonda)

Aldomet (antipertensivo)

Ferrograd (supporto di ferro)

Spasmex (spasmolitico)

Cefamezin (cefazolina) (antibiotico)

Al bisogno: lasix (furosemide,diuretico), tachipirina



CASO CLINICO 5- PARTOANALGESIA

Donna di 40 anni, I gravidanza, 39 weeks,

Taglio Cesareo

Ingresso: 29 June - Uscita: 03 July

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico (folidex), ferro (ferrograd)**

Augmentation con Ossitocici - Cytotec

Mancata progressione del travaglio

**PARTOANALGESIA – Tecnica Combinata: subaracnoidea e peridurale
(Levobupivacaina, anestetico; sufentanil; oppioide analgesico)**

Amplital (ampicillina)

Tachipirina

Ferrograd, Ferlixit

Cytofolin, Lederfolin (acido folinico)

Syntocinon (ossitocina sintetica)



CASO CLINICO 6 - PARTOANALGESIA

Donna di 28 anni, Ricovero per induzione programmata del travaglio di parto

Parto Spontaneo

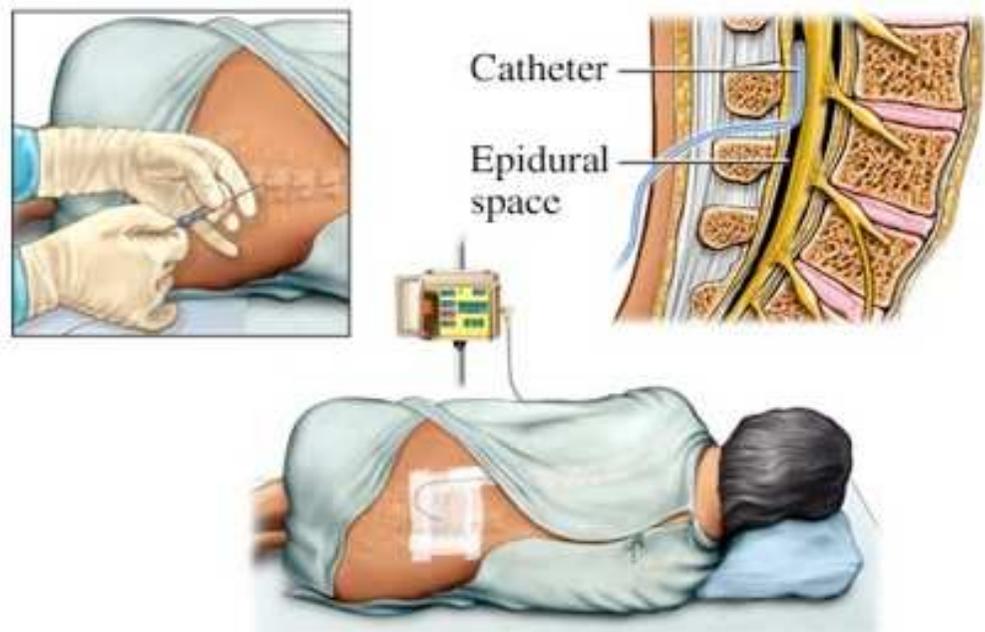
Ingresso: 14 june - Uscita: 16 june

FARMACI ASSUNTI:

terapia a domicilio: **acido folico (folidex), ferro (ferrograd), bentelan**

PARTOANALGESIA – Tecnica Combinata: subaracnoidea e peridurale (Levobupivocaina, sufentanil; Levobupivocaina)

PARTO SPONTANEO





CASO CLINICO 7 - INFERTILITA'



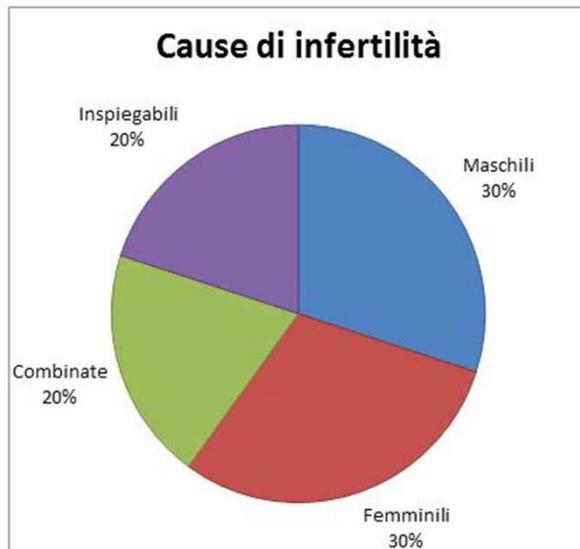
Donna di 34 anni - Trattamento con:
-Follitrofina alfa (Gonal F) 75UI,

- Coriogonadotropina alfa (Ovitrelle, 1 flacone in monosomministrazione per 6 mesi)

Donna di 28 anni - Trattamento con:

-Menotropina (meropur, 1200 UI multidose, 75 nUI/die per 20 gg per 6 mesi)

-Corigonadotropina alfa (Ovitrelle, 1 flacone in monosomministrazione per 6 mesi)



Tutte le coppie 2 coppie sterili su 10	
Da 30 a 34 anni 2 coppie sterili su 7	
Da 35 a 39 anni 2 coppie sterili su 5	
Da 40 a 44 anni 2 coppie sterili su 4	