

FARMACODINAMICA

La farmacodinamica studia gli effetti biochimici e il meccanismo d'azione dei farmaci.

La farmacodinamica si propone di:

- identificare i siti d'azione dei farmaci
- delineare le interazioni fisiche o chimiche tra farmaco e cellula
- caratterizzare la sequenza completa farmaco-effetto
- definire le basi per l'uso razionale dei farmaci e per il disegno di nuovi farmaci

FARMACODINAMICA

In linea generale si può affermare che i farmaci agiscono stimolando o bloccando funzioni presenti nell'organismo umano. I meccanismi d'azione dei farmaci si possono così ridurre schematicamente a:

STIMOLAZIONE di una funzione dell'organismo (ad esempio la digitale che aumenta la forza di contrazione del miocardio)

DEPRESSIONE di una funzione (ad esempio gli anestetici che deprimono le funzioni del SNC)

SOSTITUZIONE o supplemento di una attività funzionale mancante o carente (es. insulina nel diabete o tiroxina nell'ipotiroidismo)

ELIMINAZIONE di agenti infettivi (antibiotici, antimicotici, antivirali, antiparassitari) o di cellule tumorali (antitumorali)

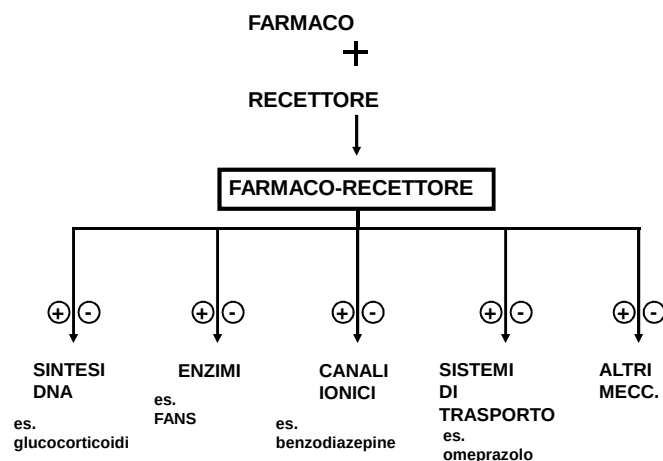
Nella maggior parte dei casi i farmaci esplicano le loro azioni attraverso l'interazione con i

RECETTORI

Definizione di recettore classico

Un recettore può essere definito come una macromolecola a cui si attacca una sostanza endogena (ad esempio un neurotrasmettitore come la dopamina, l'adrenalina, l'acetilcolina, ecc.) per modificare la funzione della cellula. I recettori possono essere di superficie (situati nella membrana plasmatica) come citoplasmatici o nucleari (situati all'interno della cellula)

MECCANISMI COINVOLTI NELL'EFFETTO DEI FARMACI



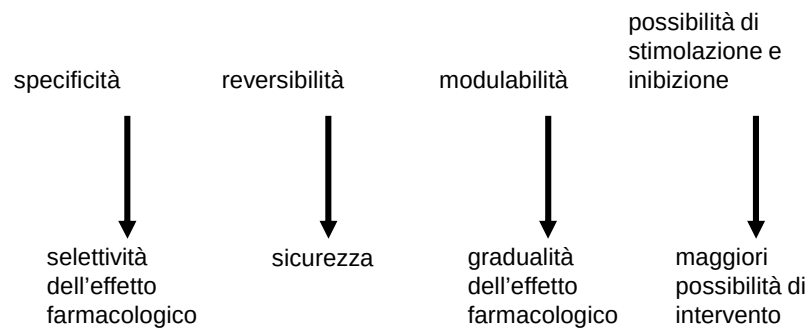
BERSAGLI DEI FARMACI:

Esempi

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 1. Recettori classici | Benzodiazepine, oppioidi |
| 2. Enzimi | Aspirina, digitale |
| 3. Canali ionici | Calcio-antagonisti |
| 4. Proteine strutturali | Colchicina |
| 5. Acidi nucleici | Cisplatino |

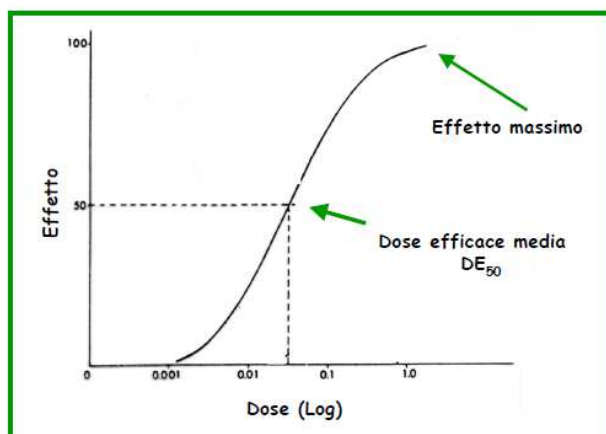
Come agiscono i farmaci?

(caratteristiche dell'interazione farmaco-recettore)



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.



FARMACODINAMICA

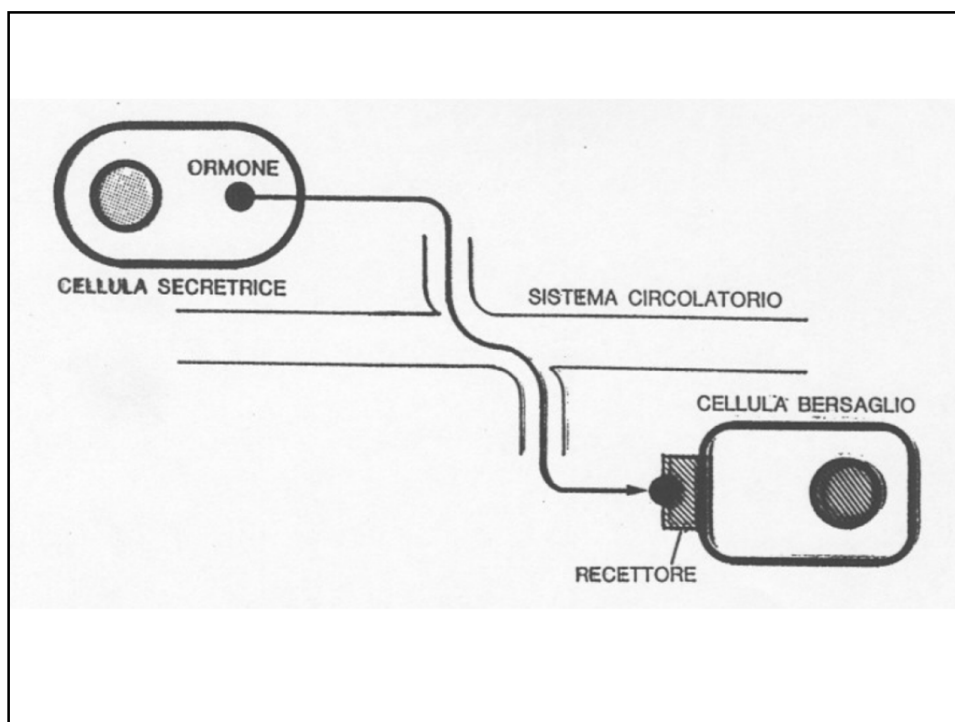
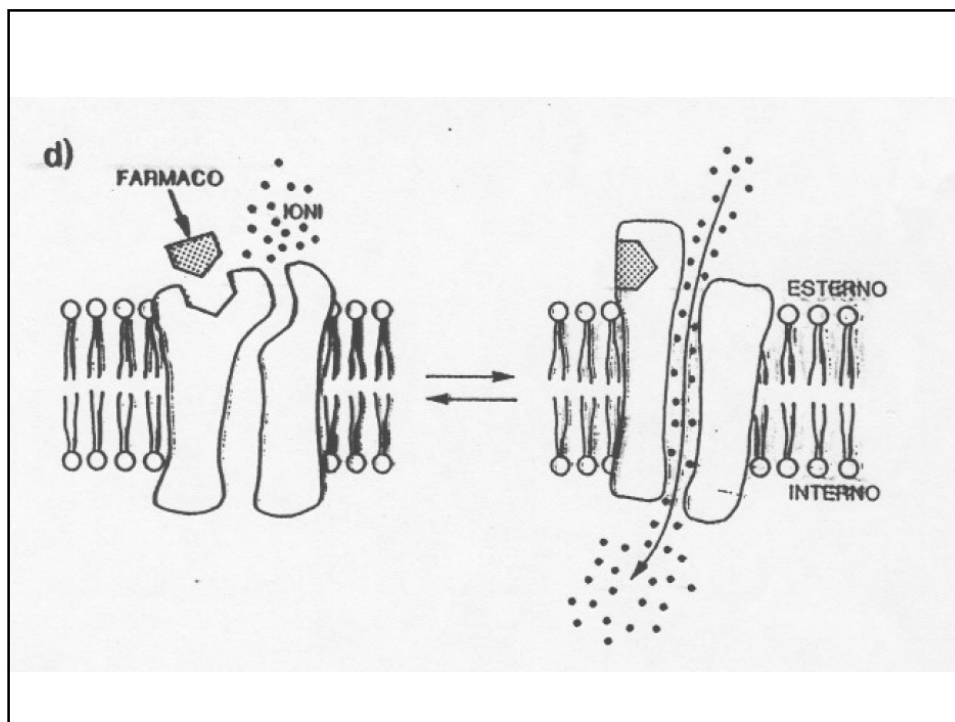
Si definisce **AGONISTA** un farmaco che legandosi ad un recettore provoca una risposta biologica.

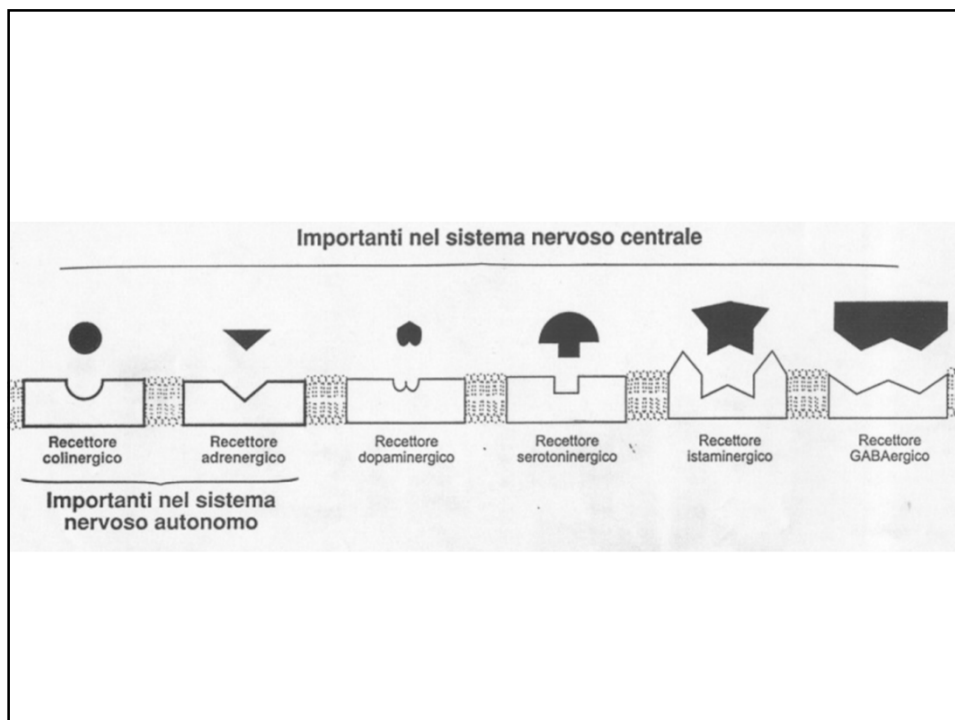
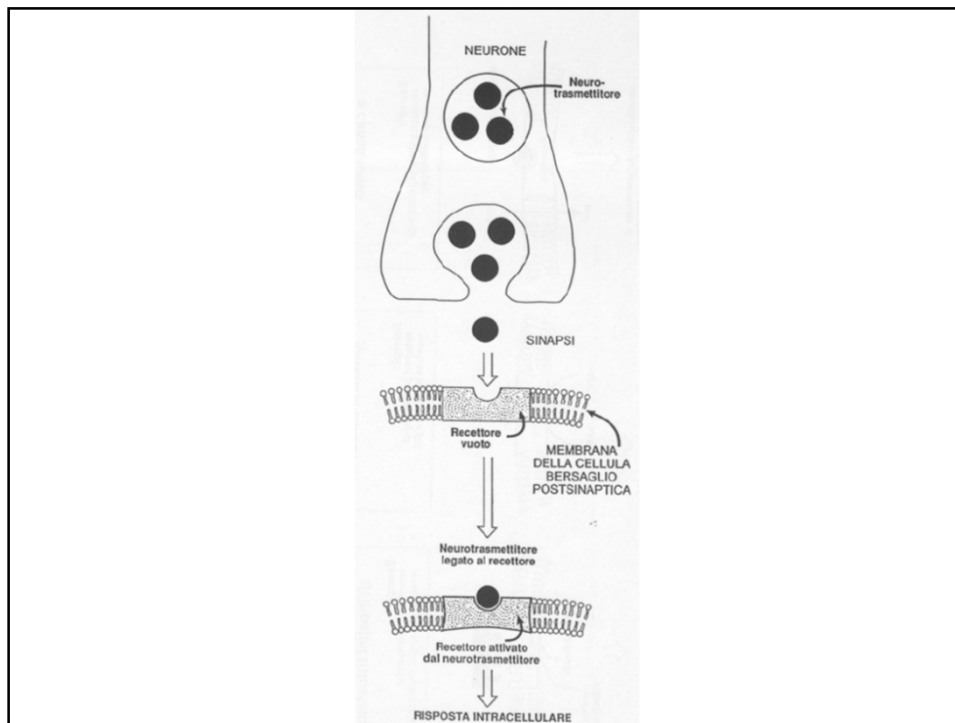
Esempi di farmaci agonisti: morfina (analgesico oppioide), benzodiazepine (sedativi-ipnotici), adrenalina (anti-anafilassi, stimolante cardiaco), salmeterolo (antiasmatico), nafazolina (decongestionante nasale), dopamina (analettico centrale, utilizzato negli stati di shock), desmopressina (ormone ipofisario), ecc

ANTAGONISTA è un farmaco che legandosi ad un recettore NON provoca una risposta biologica, può tuttavia avere un effetto impedendo il legame a quel recettore, di una sostanza endogena.

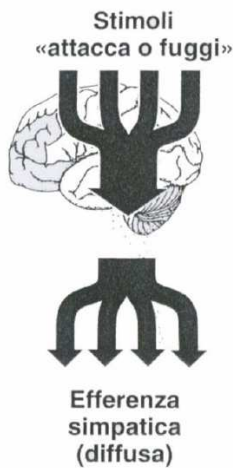
Esempi di farmaci antagonisti: atropina (midriatico), metoprololo (antiipertensivo, antiaritmico), naloxone (per il sovradosaggio da oppioidi), domperidone (procinetico), metoclopramide (procinetico), losartan (antiipertensivo), ecc.

Antagonisti farmacologici!



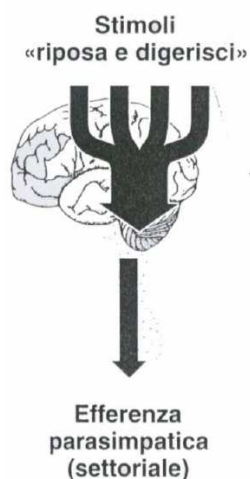


SISTEMA SIMPATICO

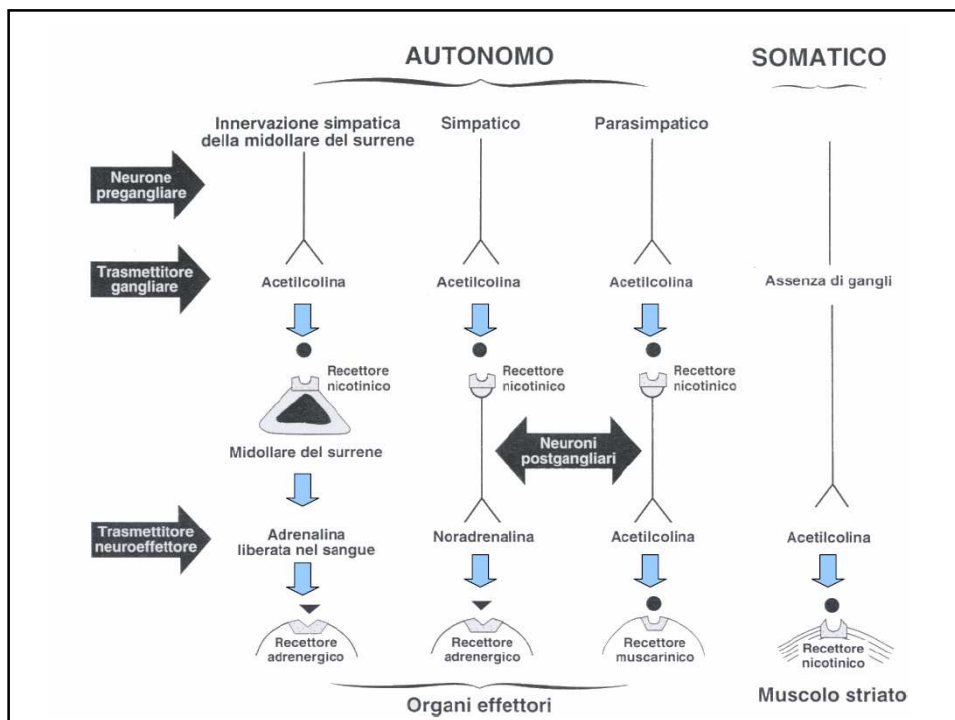
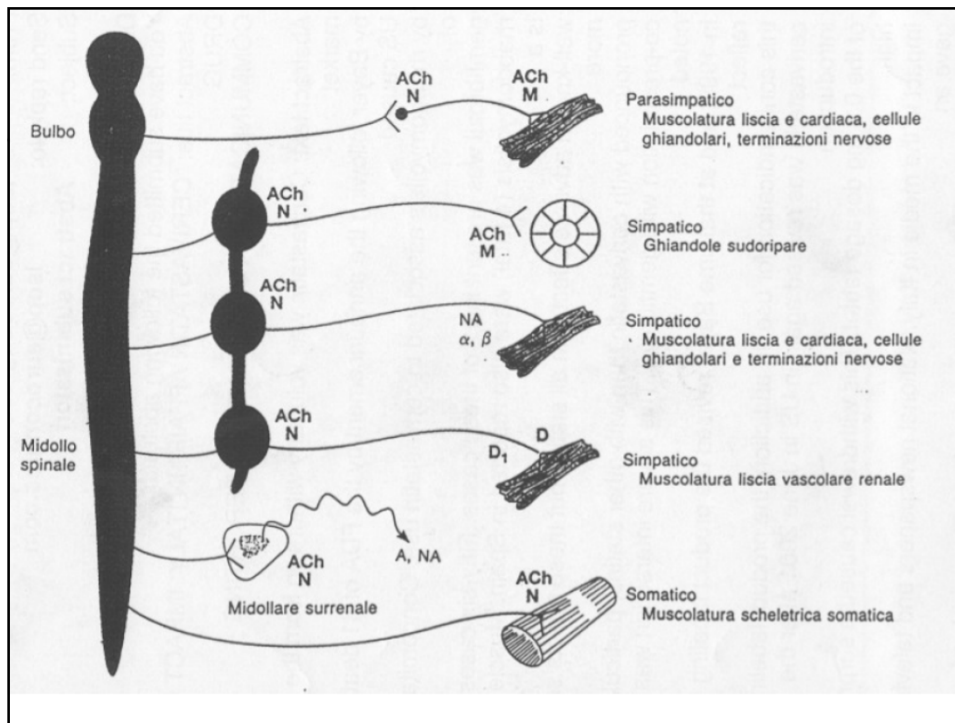


- stimolazione del sistema cardiovascolare
- aumento del flusso sanguigno nei muscoli scheletrici e nel cuore
- dilatazione bronchiale ed inibizione delle secrezioni bronchiali
- aumento della forza di contrazione della muscolatura scheletrica
- mobilitazione delle riserve energetiche
- midriasi
- piloerezione

SISTEMA PARASIMPATICO



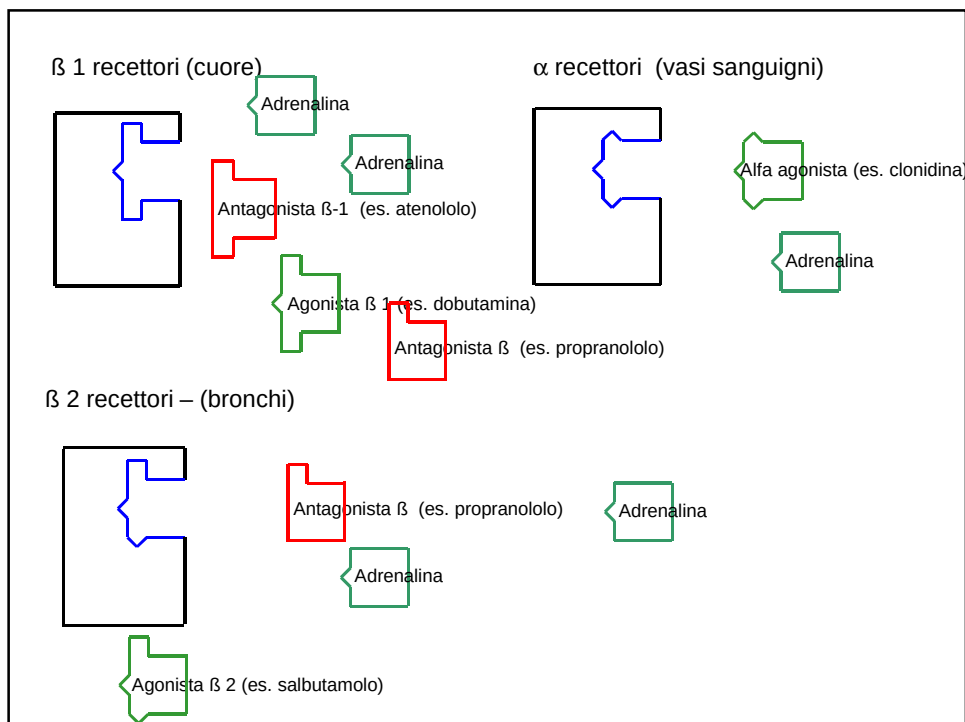
- riduzione della frequenza cardiaca
- vasodilatazione nel distretto cutaneo e splacnico
- riduzione della pressione arteriosa
- aumento delle secrezioni ghiandolari
- contrazione bronchiale e aumento della secrezione bronchiale
- miosi



Innervazione Viscerale

	<u>Simpatica</u>	<u>Parasimpatica</u>
• Pupilla	midriasi	miosi
• Cuore	aumento frequenza	riduzione frequenza
• Coronarie	dilatazione/contrazione	contrazione
• Bronchi	dilatazione	contrazione
• Stomaco	ridotta attività	aumentata attività

Organo	Effetto del			
	Simpatico		Parasimpatico	
	Azione ¹	Recettore ²	Azione	Recettore ³
Occhio				
Iride				
Muscolo radiale	Contrazione	α_1	---	---
Muscolo circolare	---	---	Contrazione	M_3
Muscolo ciliare	(Rilasciamento)	β	Contrazione	M_1
Cuore				
Nodo senoatriale	Accelerazione	β_1	Rallentamento	M_2
Pacemakers (segnapassi) ectopici	Accelerazione	β_1	---	---
Forza contrattile	Aumento	β_1	Diminuzione (atrv)	M_2
Muscolatura liscia				
Vasi della pelle, splanchnici	Contrazione	α	---	M
Vasi della muscolatura scheletrica	Rilasciamento	β_2	---	---
	[Contrazione]	α	---	---
	Rilasciamento	M^4	---	---
Endotelio	---	---	Liberazione EDRF	M_3
Muscolatura liscia bronchiolare	Rilasciamento	β_2	Contrazione	M_3
Tratto gastroenterico				
Muscolatura liscia Paresi	Rilasciamento	$\alpha_2 - \beta_2$	Contrazione	M_3
Sintteri	Contrazione	α_1	Rilasciamento	M_1
Secrezione	---	---	Aumento	M_3
Plesso mioenterico	Inibizione	α	Attivazione	M_1
Muscolatura liscia genitourinaria				
Parete della vescica	Rilasciamento	β_2	Contrazione	M_3
Sinttere	Contrazione	α_1	Rilasciamento	M_3
Utero in gravidanza	Rilasciamento	β_2	---	---
	Contrazione	α	Contrazione	M_3
Pene, vescicole seminali	Eiaculazione	α	Erezione	M
Pelle				
Muscolatura liscia pilomotoria	Contrazione	α	---	---
Ghiandole sudoripare	Aumento	M	---	---
Termoregatorie	Aumento	α	---	---
Apocrine (stress)	Aumento	α	---	---
Funzioni metaboliche				
Fegato	Gluconeogenesi	α/β_2	---	---
Fegato	Glicogenolisi	α/β_2	---	---
Cellule lipidiche	Lipolisi	β_3	---	---
Rene	Liberazione renina	β_1	---	---



Esempi di bersagli “targets biologici”

<u>Recettori</u>	<u>Agonisti</u>	<u>Antagonisti</u>
Colinergici nicotinici	Acetilcolina	Tubocurarina
β-adrenergici	Nicotina	α-bungarotossina
Oppiacei	Noradrenalina	Propanololo
	Isoproterenolo	Naloxone
	Morfina	
<u>Canali ionici</u>	<u>Bloccanti</u>	<u>Modulatori</u>
Na ⁺ , attivati dal voltaggio	Anestetici locali	Veratridina
Na ⁺ , tubulo renale	Tetrodotossina	Aldosterone
Ca ²⁺ , attivati dal voltaggio	Amiloride	
	Cationi bivalenti (Cd ²⁺)	
<u>Enzimi</u>	<u>Inibitori</u>	<u>Falsi substrati</u>
Acetilcolinesterasi	Neostigmina	Emicolinio
Colina acetiltrasferasi	Esteri organofosforici	
Ciclo-ossigenasi	Aspirina	
<u>Trasportatori</u>	<u>Inibitori</u>	<u>Falsi substrati</u>
Colina (terminazioni nervose)	Emicolinio	
Noradrenalina (NET, ricaptazione 1)	Antidepressivi triciclici	
SERT	Cocaina	
	SSRI	

Non tutti i farmaci interagiscono con un recettore:

- ❖ antiacidi: bicarbonato di sodio, idrossido di magnesio o di alluminio (proprietà acido-base)
- ❖ acqua ossigenata (proprietà ossidanti)
- ❖ lassativi e diuretici osmotici (proprietà osmotiche)

FARMACODINAMICA

ANTAGONISTI FARMACOLOGICI- bloccano un recettore impedendo il legame di un agonista (sia esso endogeno che esogeno)

ANTAGONISTI FUNZIONALI - farmaci che agendo su un recettore diverso da quello dell'agonista hanno effetti opposti rispetto a quest'ultimo.

ANTAGONISTI CHIMICI - sostanze che reagiscono chimicamente con un agonista bloccandone l'azione o favorendone l'eliminazione.

Gli antagonisti possono essere molto utili nel campo delle intossicazioni (sia da farmaci che da altre sostanze chimiche).

FARMACODINAMICA

Alcuni Esempi di antagonismi

Antagonismo	Antagonista	Agonista
Farmacologico	Naloxone	Morfina
Funzionale	Adrenalina	Istamina
Chimico	Protamina	Eparina

ANTAGONISTI COMPETITIVI

Gli antagonisti competitivi si legano **reversibilmente** allo stesso sito a cui si lega l'agonista. Le due molecole perciò competono per un sito comune.

