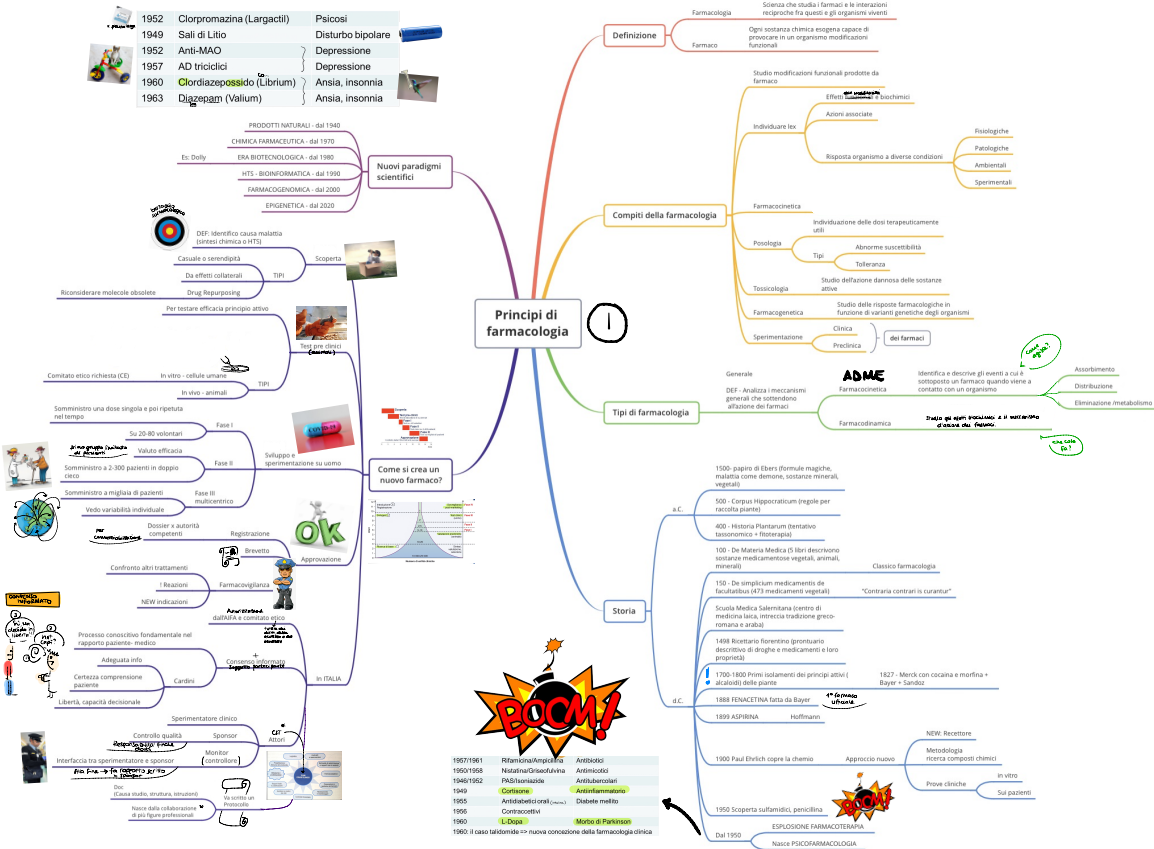




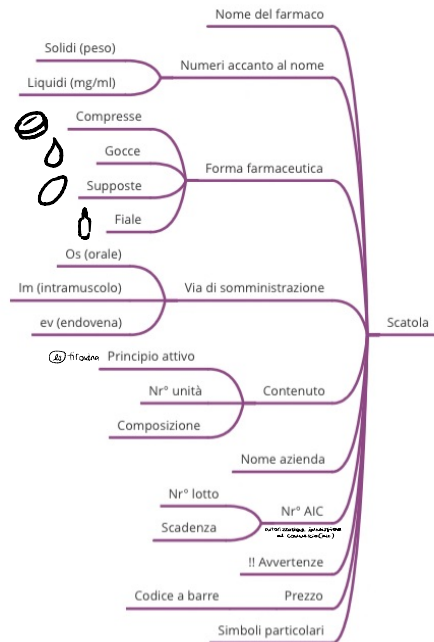
PSICOFARMACOLOGIA





Gestione pratica del farmaco

Info Commerciali

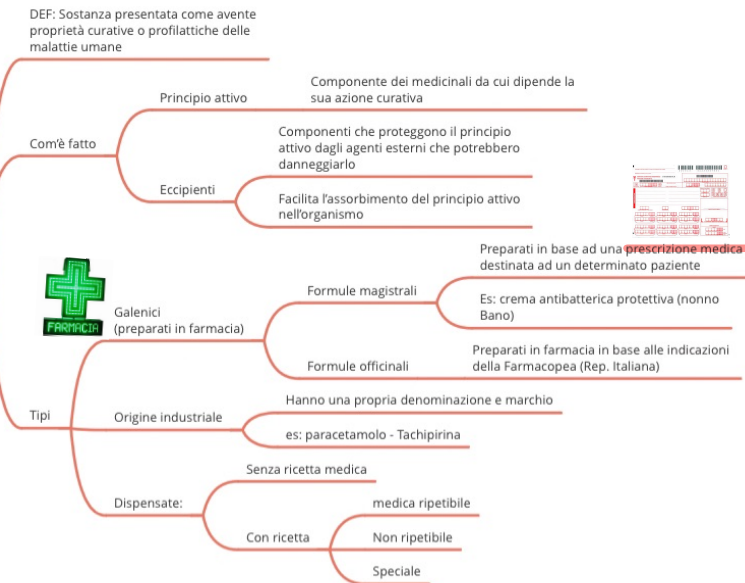


Requisiti Buon farmaco

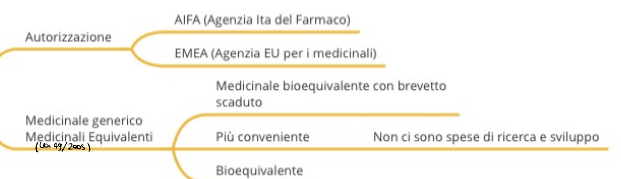


Termini -farmaco -medicinale -Prodotto medicinale

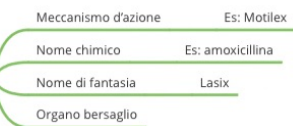
Medicinale



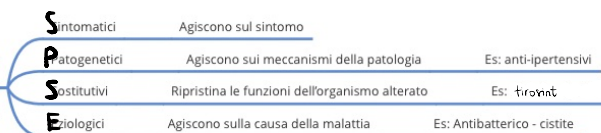
Immissione in commercio

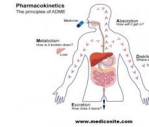


Nome del farmaco



S. P. E. S. Azione farmacologica





3

Meccanismi della farmacologia generale

Farmacocinetica

DEF: descrive il movimento del farmaco nell'organismo



Absorbimento

- Somministrazione
 - Orale
 - Parenterale
 - Intramuscolo
- Passaggio del farmaco da fuori al sangue attraverso le membrane
- Biodisponibilità
 - Quota del medicinale rintracciabile nel sangue



Distribuzione

- Dal sangue ai compartimenti dell'organismo
- Modi d'azione attraverso proteine plasmatiche
 - Frazione legata
 - Frazione libera (attiva)
- Es: albumina
- Fattori
 - Equilibrio
 - Cinetici
- Velocità di distribuzione del farmaco
- Principio attivo nei tessuti rendendolo più idrofilo -> facilmente eliminabile
- Metaboliti inattivi (Le sostanze perdono la loro attività farmacologica)



Metabolismo

- Organi metabolici
 - Fegato
 - Reni
 - Canale gastrointestinale
 - Polmoni
 - Pelle
- Introduzione di gruppi polari
- Rendono composto idrofilo cioè più eliminabile (es: acqua)
- Fase I
 - Ossidazione
 - Riduzione
 - Idrolisi
 - Coniugazione
 - Idratazione
 - Deacilazione
 - Isomerizzazione
- Fase II
 - La molecola aumenta il suo peso molecolare e solubilità
 - Consente eliminazione rapida e impedisce il riassorbimento
- Reazioni
 - Amidazione
 - Reazioni di funzionalizzazione
- Nb: alcol e fumo lo alterano
- CYP450



Eliminazione

- Attraverso
 - Reni
 - Urina
 - Fegato
 - Bile
 - Feci
- Emivita
 - Tempo necessario a metabolismo ed escrezione per ridurre della metà la concentrazione plasmatica dello stesso
 - Il suo valore esprime l'efficienza dei processi di eliminazione del farmaco
- Clearance
 - Valore che mi dice quanto velocemente ho espulso il farmaco dal mio organismo

Farmacodinamica

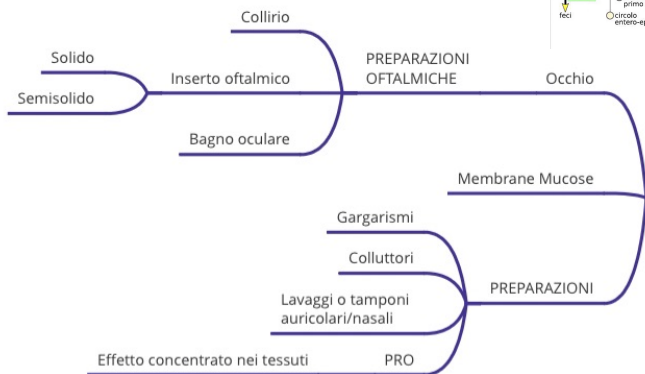


- DEF: Studia le modifiche biochimiche che il farmaco ha apportato
- Obiettivi
 - Identificare siti d'azione
 - Delineare interazioni fisiche farmaco-cellula
 - Basi per l'uso razionale dei farmaci
- Azione
 - Aspecifica
 - Agiscono in generale per le loro proprietà chimico fisiche
 - Specifico
 - Per proprietà fisico-chimiche del farmaco
- Modi di interazione
 - Farmacodinamica
 - Recettori per i neurotrasmettitori
 - Enzimi
 - Canali ionici
 - Acidi nucleici
 - Proteine di trasporto
 - Agisce sui recettori
 - Farmacocinetica
 - Mimano l'azione del ligando endogeno (aprono canali ionici)
 - Farmacocinetica
 - Farmacocinetica
 - si legano al recettore e impediscono il ligando endogeno (chiudono canali ionici)
 - Farmacocinetica
- Azioni siti
 - Diretto
 - Competitivo
 - Indiretto
 - non competitivo
 - Canale ionico

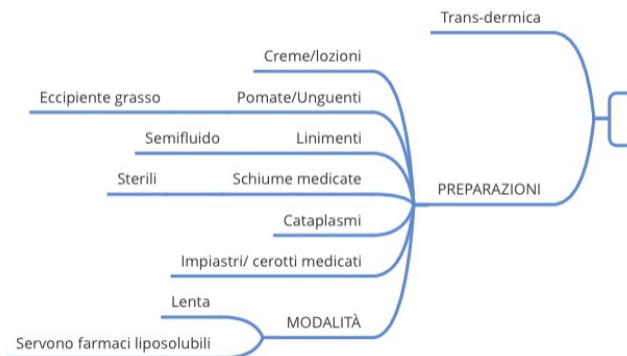
Benzodiazepine			
Emivita brevissima (1-7 ore)	Emivita breve (<24 ore)	Emivita intermedia (24-48 ore)	Emivita lunga (>48 ore)
Brotizolam (Lendormin) Midazolam (Ipnovel) Triazolam (Halcion, Sonar) Etilzolam (Depas, Pasaden)	Alprazolam (Xanax, Frontal, Valeans, Mislio) Lorazepam (Tavor, Control, Lorans) Nimetazepam (Mimas) Oxazepam (Serpax) Clotiazepam (Rizen, Tienor) Ketazolam (Anseren) Loprazolam (Dormonocet) Temazepam (Normison)	Bromazepam (Lexotan, Compendium) Clotiazepam (Tienor, Rizen) Nimetazepam (Mogadon) Flunitrazepam (Darkene, Roipnol) Clenazepam (Klonopin, Klonapin, Rivotril)	Diazepam (Valium, Ansolin, Tranquile Noan) Deltazepam o Clordemetildiazepam (En) Clordiazepossido (Librium) Prazepam (Prazene, Trepidam) Eltazepam (Dalmadorm, Flunox) Clobazam (Frسيوم)

Vie di somministrazione

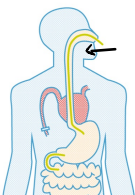
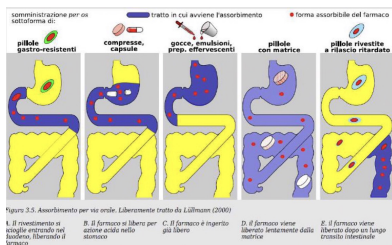
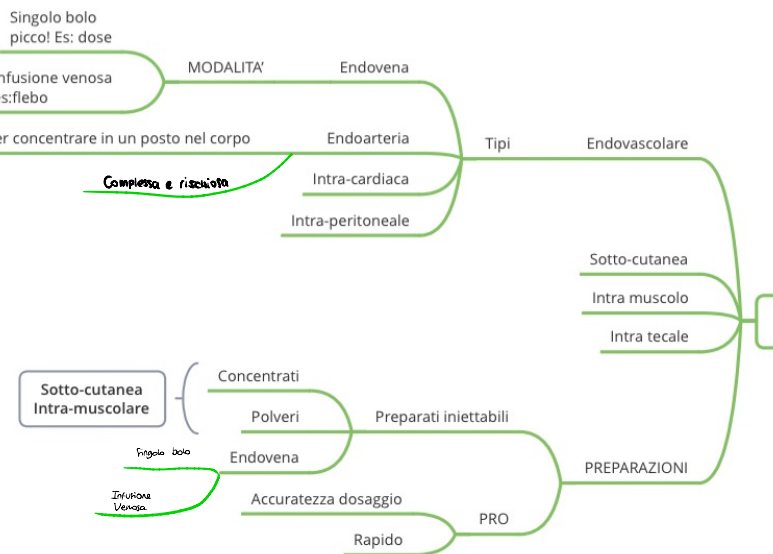
Topica



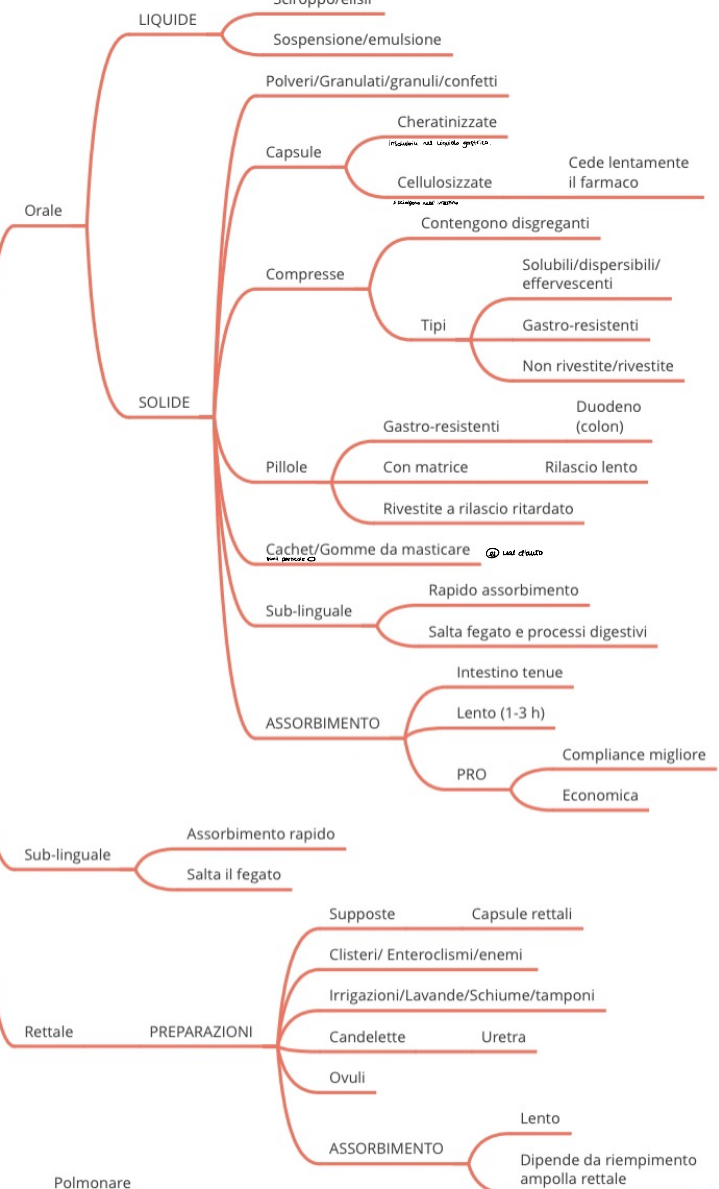
Percutanea



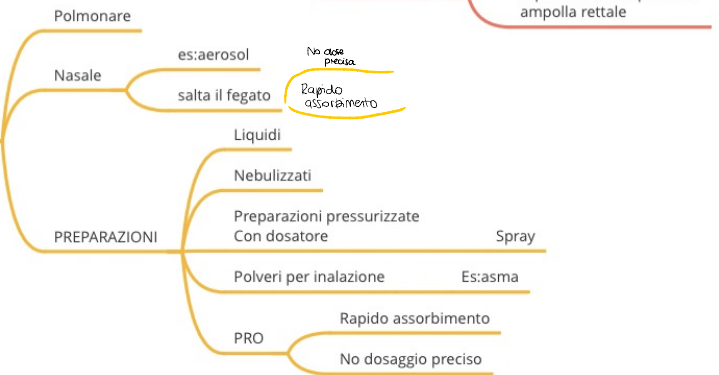
Parenterale



Enterale



Inalatoria





Tossicità del farmaco

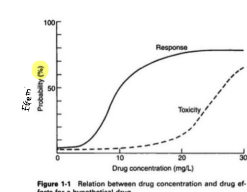
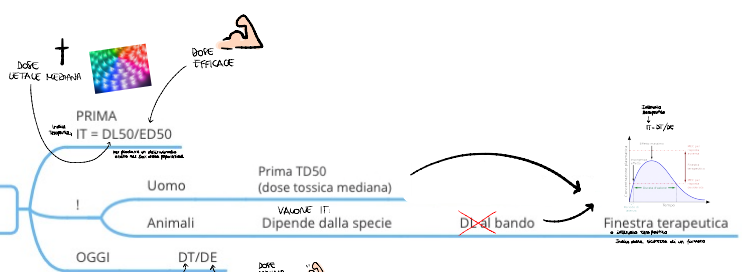


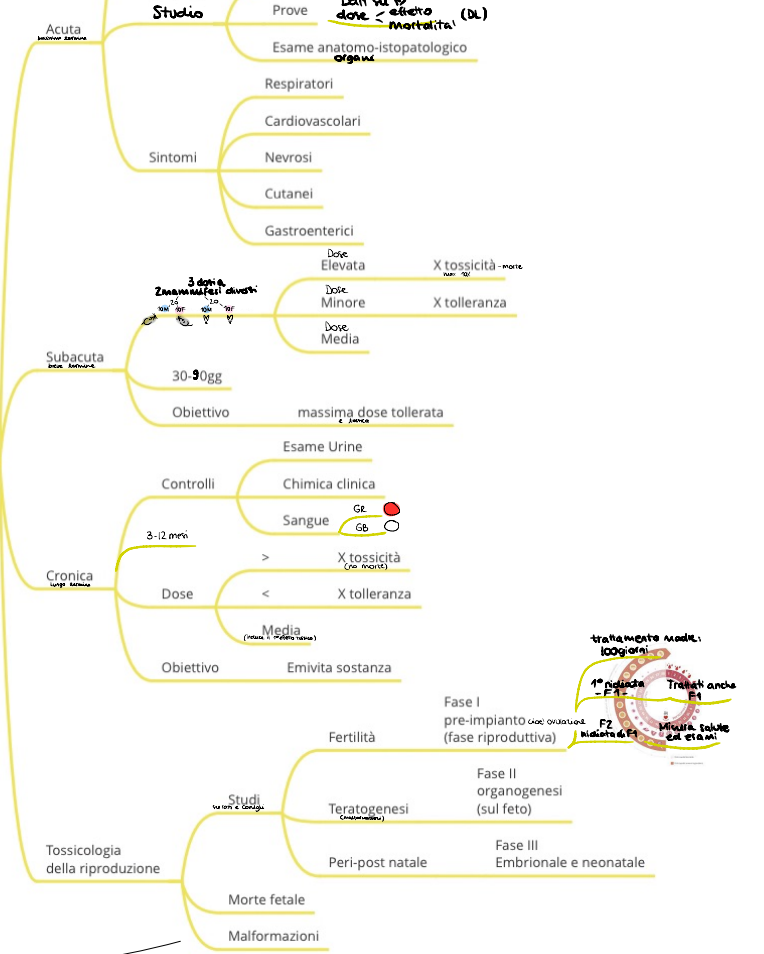
Figure 1-1 Relation between drug concentration and drug effects for a hypothetical drug.

Indice terapeutico

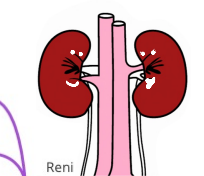


Studi di tossicologia: Prove di tossicità

Sperimentazione preclinica



Altro



Reni



Fegato



Studi di tollerabilità locale

- Farmaci causa
 - FANS (es: aspirina)
- Tossicità
 - Diretta/tossica
 - Immuno allergica
- Sintomi
 - Insufficienza renale acuta/cronica
 - Ematuria
 - Proteinuria

- Danni
 - Ossidazione
 - Coniugazione
 - Trasporto ed eliminazione

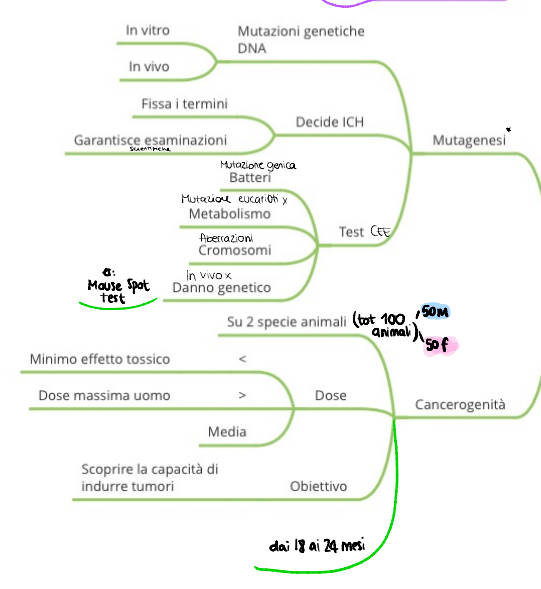
- Tipi di danno
 - Citotossico diretto
 - Bile
 - Colestatico
 - Forme miste

- Sintomi
 - Danno epatico acuto
 - Danno epatico cronico

- Prove di immunogenicità
 - Se i farmaci vanno a contatto con le mucose o pelle

- Prove di pediatria
 - Capacità immunologica e allergizzante

Mutagenesi e Cancerogenesi



- Mutagenesi
 - In vitro
 - Mutazioni genetiche DNA
 - In vivo
 - Fissa i termini

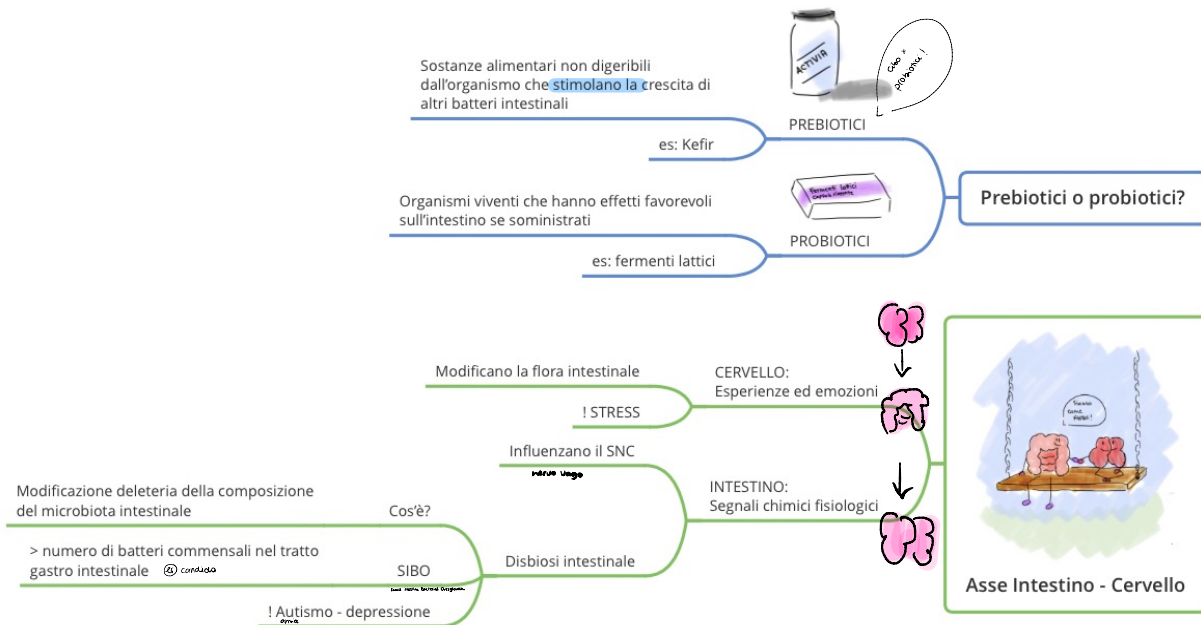
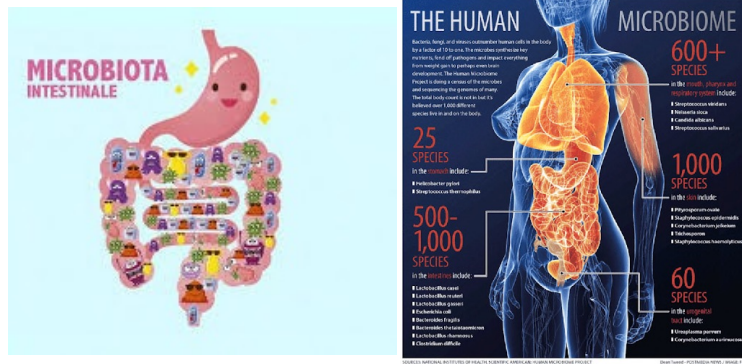
- Test Cyt
 - Garantisce esamazioni
 - Mutazione genica Batteri
 - Mutazioni eucarioti y Metabolismo
 - Alterazioni Cromosomi

- Test Cyt
 - In vivo x Danno genetico

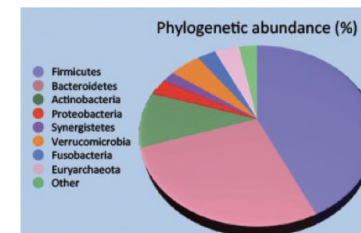
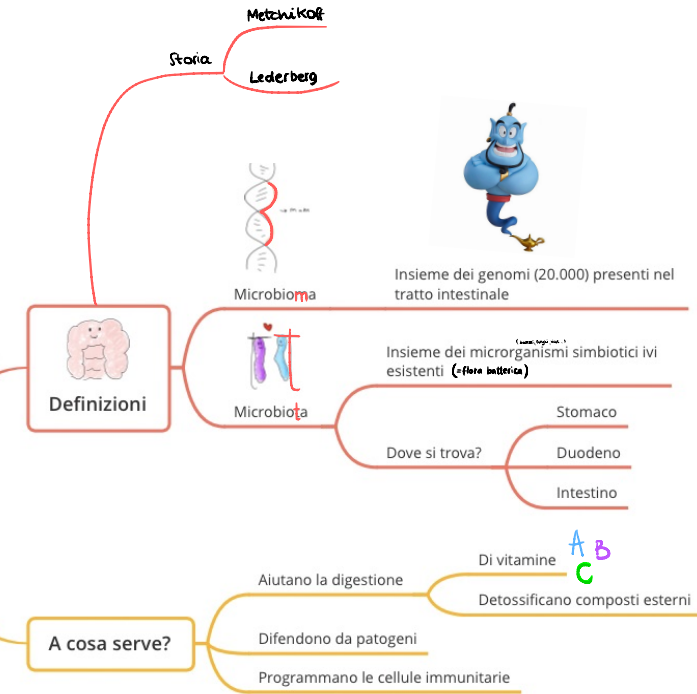
- Cancerogenità
 - Su 2 specie animali (tot 100 animali)
 - Minimo effetto tossico
 - Dose massima uomo
 - Media

- Obiettivo
 - Scoprire la capacità di indurre tumori

dai 18 ai 24 mesi



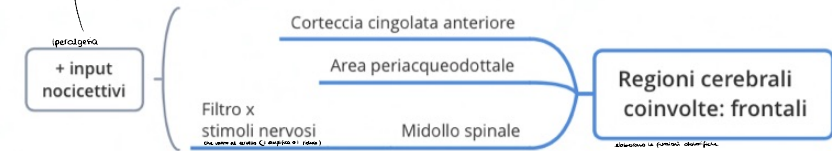
6 **Microbiota**



Proximal GI tract	Increasing numbers Increasing diversity	Microbial groups
Stomach	10 ¹	Lactobacillus, Veillonella, Helicobacter
Duodenum	10 ³	
Jejunum	10 ⁴	Bacillus, Streptococcus, Actinobacteria, Corynebacterium
Ileum	10 ⁷	



L'iperalgesia è un'aumentata risposta ad uno stimolo capace di provocare sensazioni dolorose.



DEF: Atto che provoca un effetto negativo su un sintomo o una malattia indipendentemente dalla sua specifica efficacia

NOCEBO

Cause:

- Scarsa fiducia medico/farmaco
- Lettura bugiardin "contro"
- Ansia medico
- Effetto psicosomatico negativo: **ansia anticipatoria**

Forma di ansia che precede l'arrivo di una situazione di stress



Usato negli Studi clinici

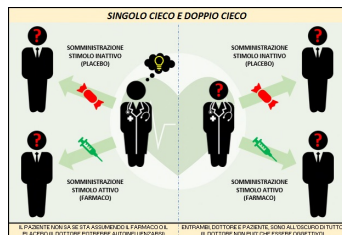
! Deviazioni nel risultato del placebo

Studio in cieco

Studio in doppio cieco

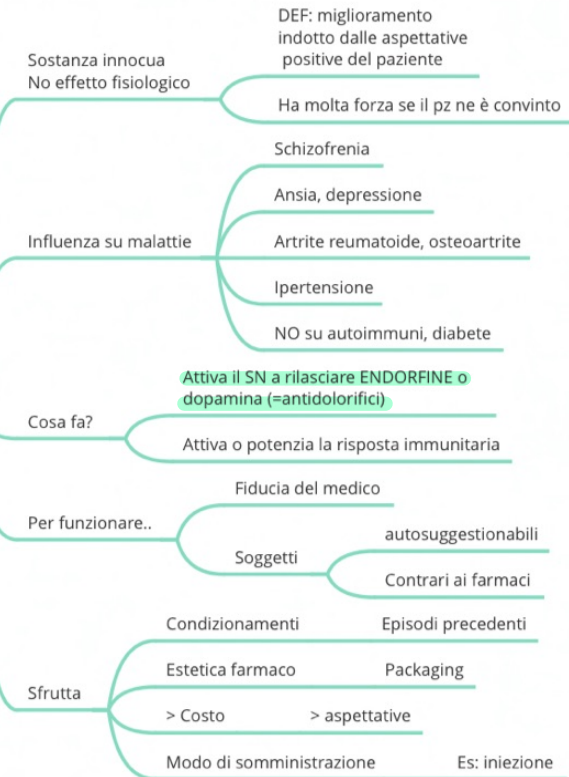


Usato negli Studi clinici



Effetto placebo e nocebo

PLACEBO



Effetto placebo caratteristico per diverse malattie		
Malattia / Sintomo	effetto placebo	%
Schizofrenia	> 80	?
ansia, depressione	80	?
artrite reumatoide, osteoartrite	60 (30 - 80)	?
colore irritabile	>60 (40 - 75)	?
dispepsia non organica	50 (30 - 70)	?
ipertensione	50	?
cefalea, dolori vari	50 (4 - 86)	?
mal d'aria, di mare	50	?
ulcera peptica	40 (20 - 88)	serum: 80 (67 - 92) non serum: 80 (72 - 81)
angina pectoris	40	?
tosse	40	?
febbre da fieno	30	?
dolore post-chirurgico	20	?
diabete mellito, ipertensione	<1	?



Omeopatia

8

4 Principi fondamentali

Secondo Hahnemann

- Legge dei simili**
Figure simili
Un'affezione debole è eliminata da quella + forte che le assomiglia in manifestazione
es: antidoto serpente
- Specificità medicamentosa**
Ognimedimento produce effetti specifici nel corpo umano
- Dose infinitesimale**
La sostanza deve stimolare una reazione nell'organismo ma deve essere dosata
- Legge di Hering (o di guarigione)**
Caratteristica 'centrifuga' che mira a buttar fuori la malattia anziché tendere a sopprimerla

Storia

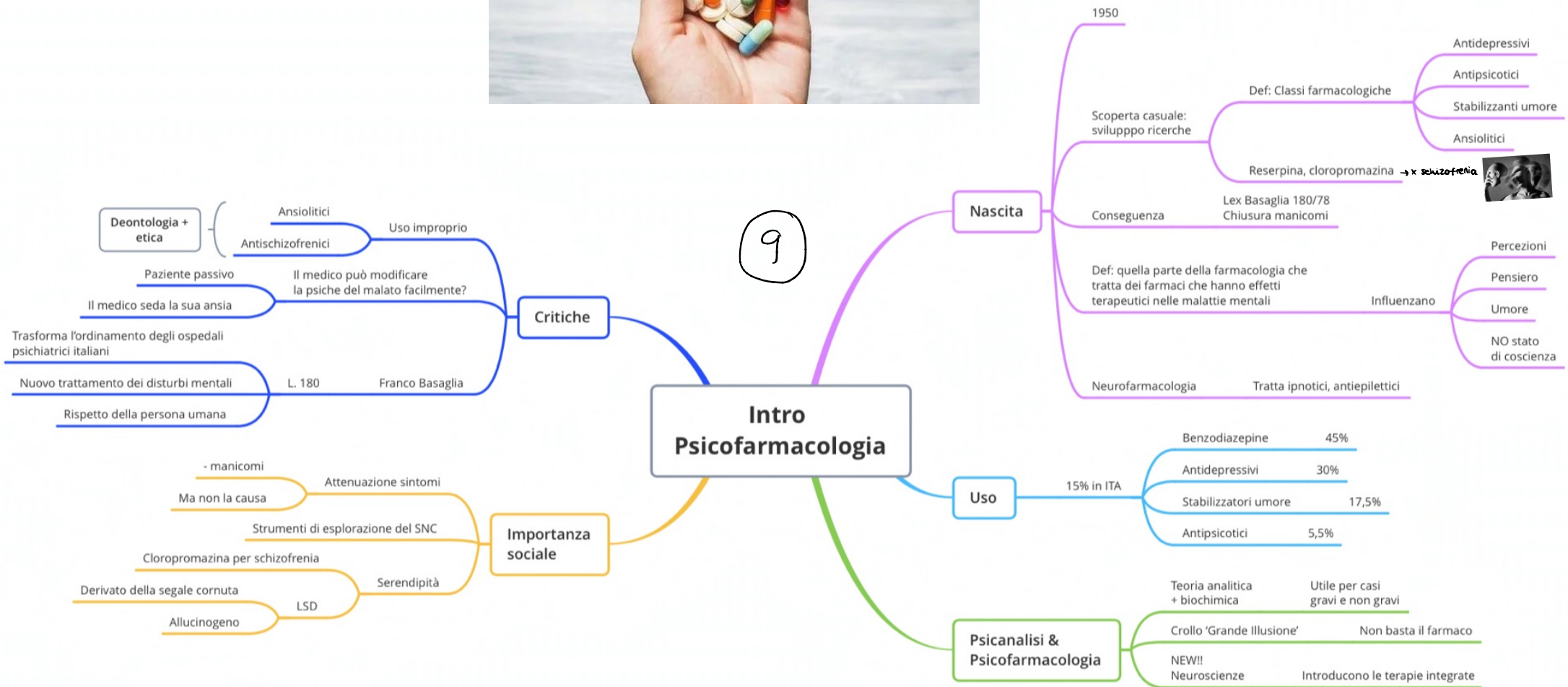
- Alla patologia
- Cure simili
- Ippocrate
- Medicamenti a dosi piccole
- Paracelso
- Lipsia
- Samuel Hahnemann
- Scoperta!
- Nasce omeopatia
- Sostanze per curare provocano i sintomi della malattia nei soggetti sani (similia similibus curantur)
- Sperimenta su di se'
- Principio delle diluizioni infinitesimali
- Diluisce sempre + la sostanza e medicamento è + efficace
- Agitazione manuale per caricare 'energeticamente' il rimedio, potenziando la sua azione terapeutica
- Dinamizzazione

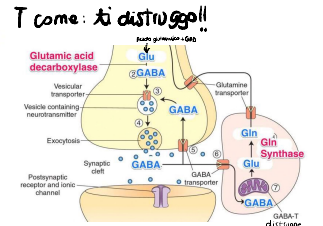
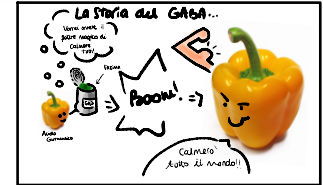
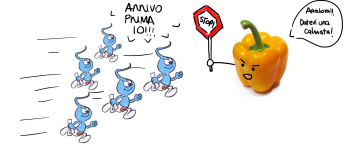
Def

- def: Cura con dosi infinitesimali di una sostanza che a dosi maggiori provoca gli stessi sintomi in soggetti sani
- Origine sostanze
 - Minerale
 - Vegetale
 - Animale
- Sintomo come messaggio dell'universo uomo
 - Malattia dinamica
 - Il corpo è il riflesso della mente
 - Paziente è INDIVIDUALITA' terapeutica
- Terreno
 - Le cause esterne sono solo il fattore scatenante della malattia già presente
 - Def: suscettibilità ad ammalarsi
 - Va curata prima che affiori il sintomo

E' efficace?

- Simile effetto placebo (studi del 2010)
- No effetti collaterali
- Non utilizzato in gravi condizioni
- Principio di Similitudine
 - Una malattia si cura con lo stesso principio che la provoca (diluito)
- Ci vuole
 - Fiducia pz - medico
 - Sfiducia medicina tradizionale





Benzodiazepine (BDZ)

Tipologia d'azione

- Si legano a proteine plasmatiche
- Passano attraverso il SNC
- Arrivano a barriera ematoencefalica
- Metabolizzazione epatica
- CYP450
- Attivi
- Lipofili
- Si formano metaboliti
- Ridistribuzione nell'organismo
- Eliminazione

Valutazioni

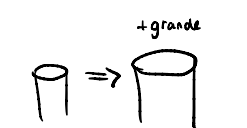
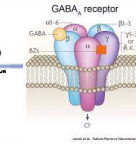
- > è di veloce assorbimento
- < è di lento assorbimento
- Lipofilia
- Metabolismo
- Via somministrazione
 - Orale
 - Intra muscolo
 - Rettale
 - Endovena
- Durata
 - > 48h
 - 24-48 h
 - <24h
 - Estremamente breve
 - 1-7 ore
 - Max 3 mesi

Tipi di farmaci

- Sedativi
- Ipnotici
- Anestetici
- Anti-convulsivanti
- Ansiolitici
- Miorilassanti

Trasmissione GABA

- Cos'è?
 - Acido γ -aminobutirrico
 - Principale neurotrasmettitore inibitorio dell'eccitazione e stati d'ansia
- Funzione
 - NO GABA: Attacchi epilettici
 - < GABA: Ansia, insonnia, epilessia
 - > GABA: Perdita della memoria, no apprendimento
- Sintesi del GABA
 - Decarbossilazione acido glutammico (enzima GAD)
 - Distruzione per azione enzimatica da GABA T
 - Rimosso da spazio intersinaptico da trasportatori GABA
 - Sotto-argomento 4
- Classi
 - GABA_A ionotropico
 - GABA_B metabotropico
 - GABA_C
- Modulatori allosterici (si legano al sito secondario)
 - Si modifica il Recettore per le benzodiazepine BDZ o BZR
 - Non modulano GABA ma bloccano effetti farmaci (es: overdose)
- Cosa succede
 - Le BDZ si legano ai recettori GABA



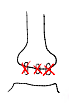
Agonisti non benzodiazepinici

- Picrotossina
- Barbiturici
- Alcool, anestetici volatili

Convolante

Anticonvulsanti

Occasione dipendenza



Resta + serotonina
in circolo!

Blocca la pompa per ricaptazione
della **serotonina** (ormone della felicità)

(S-HT₁)

2 settimane

Latenza
primi effetti

SSRI

Disturbi gastrointestinali

Disturbi SNC (ansia, insonnia...)

Disturbi sex

Effetti collaterali

Inibiscono trasportatore
serotonina (SERT) e
noradrenalina (NET)

SNRI

!! Iperensione

Indicati per dolore cronico

Inibisce la ricaptazione
della **noradrenalina**

NARI

Insonnia

Tachicardia

Sudorazione

Stipsi

Effetti collaterali

⇒ + rilascio noradrenalina
e serotonina

bloccano
di 2 **adrenergici**

pochi effetti
collaterali

Blocco di
5HT_{2a}, 5HT_{2c}, 5HT₃
(serotonina)

Blocco antagonista

NaSSA
specifici

Azione sedativa

H1



Xiazodone

Sedativi
a lunga durata

Inibiscono trasportatore
serotonina (SERT)

SARI
serotonergici misti

Antagonisti (bloccano) recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}

Deboli inibitori reuptake amine (
noradrenalina e dopamina)

NDRI

Agonisti recettori MT₁, MT₂ della melatonina

Antagonisti serotonina 5HT_{2B}, 5HT_{2C}

Corteccia prefrontale
Riequilibrano ritmi circadiani

Agonisti Melatoninergici

Epatotossici !

1950

I + vecchi

Effetti collaterali
(cuore, metabolismo, SNC, tossici)

Inibiscono ricaptazione monoamine
(enzima che metabolizza monoamine)

TCA
(AD triciclici)

inibiscono
↓
TCA e MAO
↓
= AD - MAO

• SNC
• Cambio vascolari
• Endocrino-metabolici

Effetti
(stipsi, sonnolenza, aritmia, no sex)

Inibiscono att.tà monoamminossidasi
(enzima che metabolizza monoamine)

Noradrenalina, serotonina

MAO-A

Dopamina

MAO-B

Tipi

Effetti

! Iperensione



Ci sono meno monoamine:

- serotonina
- dopamina
- noradrenalina

(nb) No bipolare !!

12

Antidepressivi
(AD)

Tipi

Trattamento di

- Ansia
- Ossessivo-compulsivo
- PTSD
- DOC
- Deficit del neurotrasmettitore serotonina
- Distimia
- Depressione >

Obiettivi

- < sintomi
- Ripristino funzionamento socio-lavorativo
- < ricaduta

Scelta terapia
in base a

- Evidence based
- Caratteristiche individuali paziente
- Disponibilità trattamento

& Psicoterapia

- Fase acuta
- Posso usare solo le psicoterapie
- Intensità severa
- Psicoterapia + farmaci

Limiti

- Latenza risposta (15gg)
- 1/3 pazienti non risponde a terapia
- Remissione per pochi pazienti
- Effetti collaterali
- Interazioni con altri farmaci
- HYP - vd mappa n°10



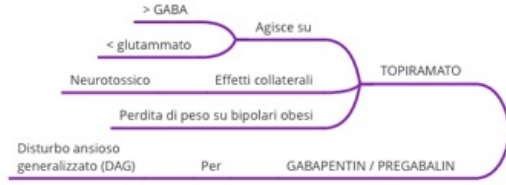
Cattiva regolazione canali
 .Serotonina
 .glutammato, GABA



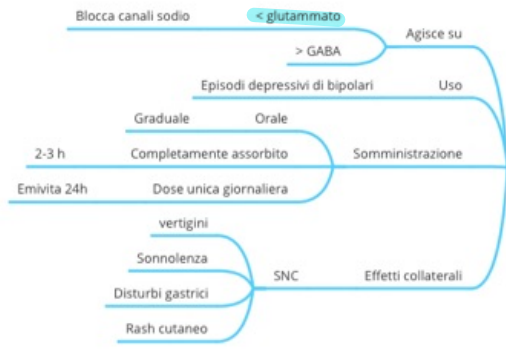
Stabilizzatori dell'umore

13

Anticonvulsanti non autorizzati

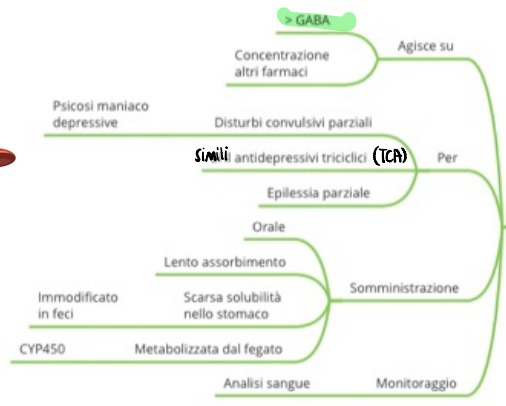


Lamotrigina (LTG) (LAMICTAL)



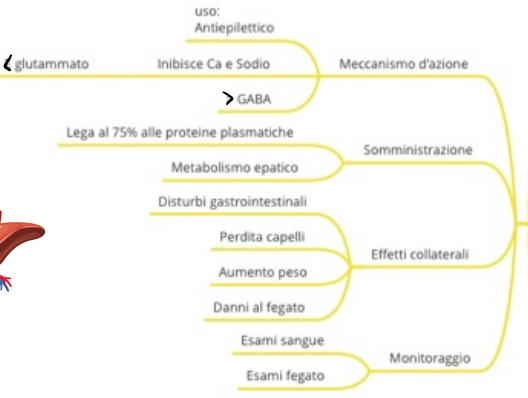
Oxcarbazepina

Carbamazepina (tegretol)

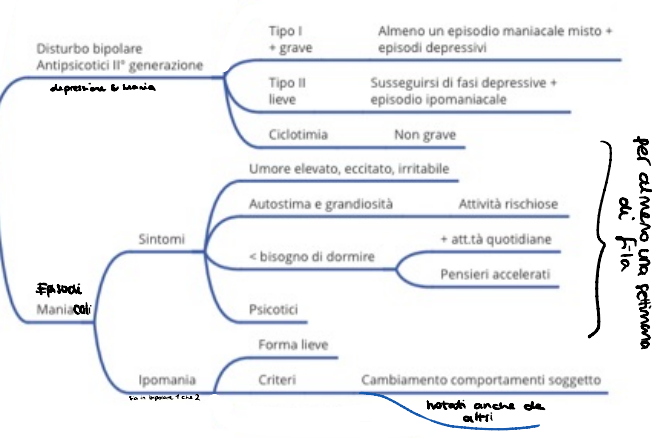


glutammato vs gaba

Valproato sodico (depakin)

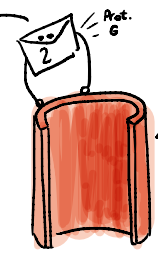
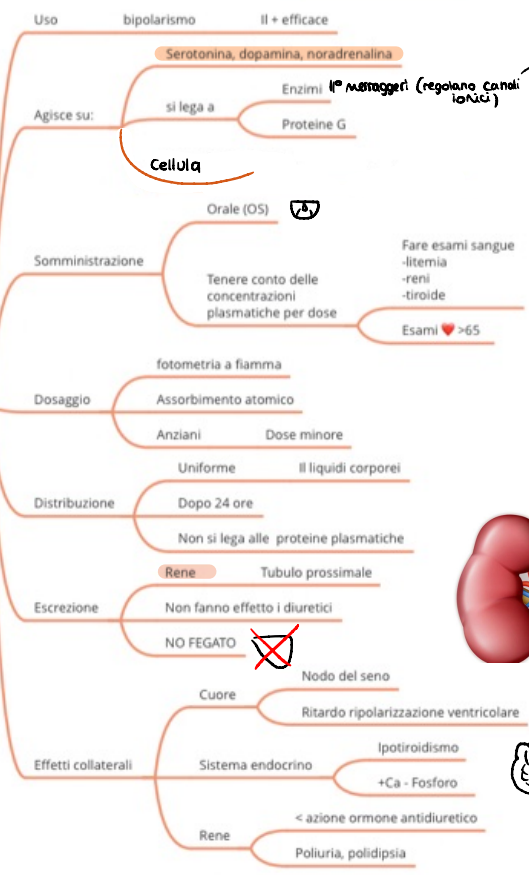


Disturbi dell'umore

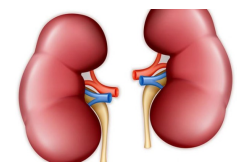


per almeno una settimana di fase

Carbonato di Litio



Canale ionico



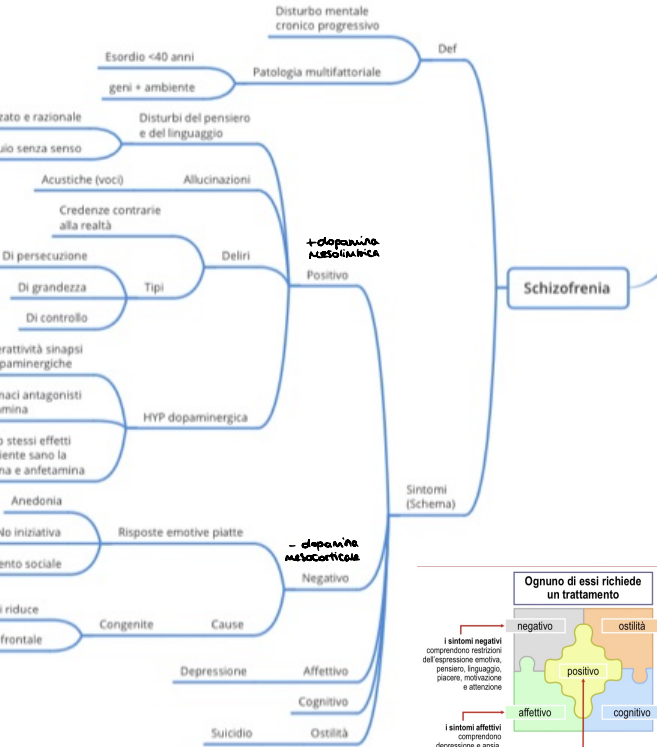
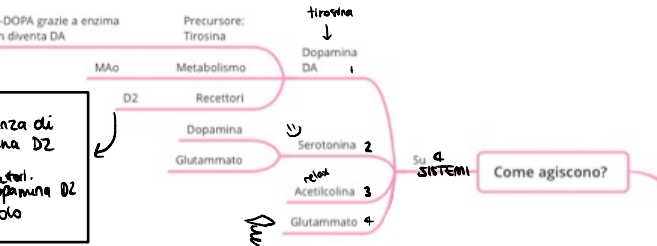
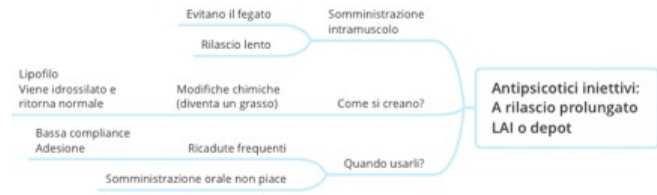
(nb) può interferire con altri farmaci!!

Antipsicotici LAI di prima e seconda generazione in uso in Italia



Troppa sensibilità alla DOPAMINA

Nome generico	Classe	Tempo di azione (min)	Indice di sicurezza (mg/kg)	Indice di efficacia (mg/kg)	Indice di tollerabilità (mg/kg)	Indice di costo (mg/kg)
Clorpromazina (Largactil)	Antipsicotico atipico di prima generazione	15	1	1	1	1
Aloperidolo (Largactil)	Antipsicotico atipico di prima generazione	15	1	1	1	1
Risperidone (Risperdal)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Clozapina (Leponex)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Amisulpride (Solian)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Quetiapina (Seroquel)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Olanzapina (Zyprexa)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Ziprasidone (Geodon)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Lurasidone (Latuda)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1
Cariprazina (Xanado)	Antipsicotico atipico di seconda generazione	15	1	1	1	1



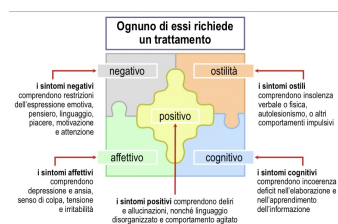
Parkinson → c'è carenza di recettori dopamina D2
Psicosi → troppa dopamina D2 in circolo



TROPPA SENSIBILITÀ alla DOPAMINA

Ci sono troppi recettori della dopamina

Si ricomincia

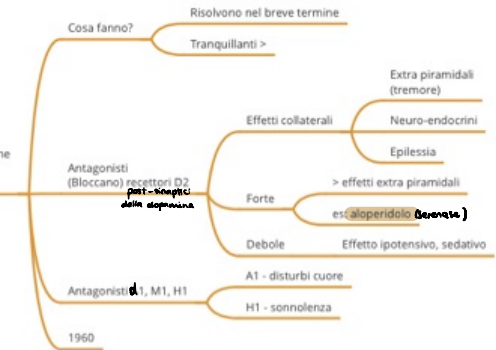


Antipsicotici o neurolettici

Classificazione

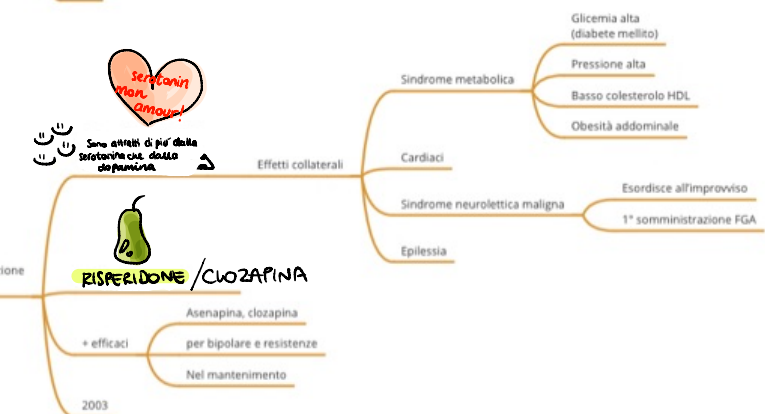
TIPICI

Prima generazione
Tipici - FGA
neurolettici



ATIPICI

Seconda generazione
Atipici - SGA



Storia scoperta

1950	Clorpromazina	Antipsicotici
1958	Aloperidolo	Delirolettici
1990	Risperidone	Il gen = atipico SGA

Indicazioni terapeutiche

